



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΛΙΠΟΣΩΜΙΑΚΗ ΒΟΥΠΙΒΑΚΑΪΝΗ.
ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ
ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ**

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΣ Κ. ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

Επιβλέπων: **Θεοδόσιος Σαραντέας**

Αν. Καθηγητής Ανασθησιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ **Θεοδόσιος Σαραντέας:** Αν. Καθηγητής Ανασθησιολογίας,
ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
ΑΘΗΝΑ

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2021

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΛΙΠΟΣΩΜΙΑΚΗ ΒΟΥΠΒΑΚΑΪΝΗ. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ**

Παναγιώτης Κ. Χαραλαμπόπουλος

A.M.: 20190007

**ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΟΣ ΙΑΤΡΟΣ
ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ**

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: **Θεοδόσιος Σαραντέας**
Αν. Καθηγητής Αναισθησιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ : **1. Θεοδόσιος Σαραντέας**, Αν. Καθηγητής
Αναισθησιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
2. Χρυσάνθη Μπατιστάκη, Αν. Καθηγήτρια
Αναισθησιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
3. Παρασκευή Ματσώτα, Καθηγήτρια
Αναισθησιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2021



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικών και Καποδιστριακών
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ»

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή κ. Παναγιώτη Χαραλαμπίδου

Εξεταστική Επιτροπή

- Θεοδόσιος Σαραντέας, Αν. Καθηγητής Αναισθησιολογίας, Επιδέπων
- Χρυσάνθη Μπιστάκη, Αν. Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας,
- Παρασκευή Ματσώτα, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας,

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή για την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου κ. **Παναγιώτη Χαραλαμπίδου**, συνεδρίασε σήμερα 24/11/2021.

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία του κ. **Παναγιώτη Χαραλαμπίδου** με τίτλο **«Λιποσωμιακή Βουπιβακαΐνη. Φαρμακολογικές ιδιότητες και κλινικές εφαρμογές»**, είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπεριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους τρεις (3) προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών.

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους³....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους¹⁰....., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους¹⁰..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....¹⁰.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Θεοδόσιος Σαραντέας, Αν. Καθηγητής Αναισθησιολογίας, Επιδέπων
- Χρυσάνθη Μπιστάκη, Αν. Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας
- Παρασκευή Ματσώτα, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας

Π.Ε.Ν. ΑΤΤΙΚΩΝ
ΧΡΥΣΑΝΘΗ ΜΠΙΣΤΑΚΗ
Αν. Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας
Κλινική Αναισθησιολογία
ΑΚΑΔ. 0809732429
ΕΠΙΔΕΨΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΑΡΧΗΓΗΤΡΙΑ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ
ΑΚΑΔ. 23025904229 ΑΜ ΤΣΑΥ: 60700

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Σκοπός αυτής της εργασίας είναι να συνοψίσει τα μέχρι σήμερα δημοσιευμένα δεδομένα από τη χρήση της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης.

Η αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου είναι κεφαλαιώδους σημασίας για την αποφυγή μετεγχειρητικών επιπλοκών και τη μείωση της διάρκειας και του κόστους νοσηλείας. Στα πλαίσια αυτά κερδίζει συνεχώς έδαφος η πολυπαραγοντική αναλγησία μέρος της οποίας είναι και η χρήση τοπικών αναισθητικών. Η λιποσωμιακή βουπιβακαΐνη αποτελεί μια νέα μορφή τοπικού αναισθητικού που υπόσχεται διάρκεια δράσης που μπορεί να ξεπεράσει τις 48 ώρες. Στην εργασία αυτή θα γίνει προσπάθεια να αναλυθούν οι εγκεκριμένοι τρόποι χρήσης της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης, η διάρκεια δράσης που επιτυγχάνεται με κάθε τρόπο εφαρμογής, η υπεροχή ή όχι έναντι ενεργού παράγοντα σύγκρισης ή εικονικού φαρμάκου, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν κατά τη χρήση της καθώς και εφαρμογές που βρίσκονται ακόμη στο στάδιο της πειραματικής διερεύνησης προκειμένου να διευρυνθούν οι ενδείξεις χρήσης του φαρμάκου.

Συμπεράσματα: Η λιποσωμιακή βουπιβακαΐνη έχει λάβει μέχρι σήμερα έγκριση χρήσης μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής για διήθηση χειρουργικού τραύματος και για πραγματοποίηση περιφερικών νευρικών αποκλεισμών μόνο για αποκλεισμό στο επίπεδο του εγκάρσιου κοιλιακού μυός (Transversus Abdominis Plane block, TAP block) και αποκλεισμό βραχιονίου πλέγματος με διασκαληνική προσπέλαση μόνο για μετεγχειρητική αναλγησία. Παρά τον αρχικό ενθουσιασμό, νεότερες μελέτες δεν συνηγορούν υπέρ της χρήσης της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης για διήθηση χειρουργικού τραύματος καθώς δε φαίνεται να προσφέρει αναλγησία που να ξεπερνά τις 24 ώρες. Όσον αφορά τους περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς, οι μελέτες, παρ' ότι σχετικά λίγες, είναι ενθαρρυντικές, καθώς φαίνεται η διάρκεια δράσης της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης να ξεπερνά τις 48 ώρες. Όσον αφορά το προφίλ ασφαλείας, η χρήση της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης σε όλες τις μελέτες αποδείχτηκε ασφαλής και καλά ανεκτή.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Λιποσωμιακή βουπιβακαΐνη, τοπικά αναισθητικά, διήθηση τραύματος, περιφερικοί νευρικοί αποκλεισμοί, περιοχική αναισθησία.

SUMMARY

Objective: The object of the present study is to summarize the published data from the use of liposomal bupivacaine until now.

The treatment of acute postoperative pain is of major importance to avoid postoperative complications, shorten the length of hospital stay and reduce hospitalization cost. In favor of these, a multimodal approach is gaining popularity, part of which is the use of regional anesthetic agents. Liposomal bupivacaine is a new drug formulation that promises duration of action beyond 48 hours. This study will attempt to analyze the approved applications of the drug, the duration of action that can be achieved with every application, the superiority against comparison with active compound or placebo, the adverse events that were reported during its use and to explore applications that are not yet approved but are in clinical trial to extend the indications of use.

Conclusions: Liposomal bupivacaine is approved, to date, only in the United States of America for use in infiltration of surgical site and to perform peripheral nerve blocks only for Transversus Abdominis Plane block (TAP block) and brachial plexus block, interscalene approach, for postoperative analgesia exclusively. Despite early enthusiasm, newer studies do not favor the use of liposomal bupivacaine for surgical site infiltration because it seems that it cannot offer analgesia beyond 24 hours. For peripheral nerve blocks, the studies, despite their relatively small number, are encouraging as it seems that the duration of action of liposomal bupivacaine extends over 48 hours. Regarding the safety profile, the use of liposomal bupivacaine was deemed safe and well tolerated in all the studies.

DOMAIN: REGIONAL ANESTHESIA

KEY WORDS: Liposomal bupivacaine, regional anesthetic drugs, surgical site infiltration, peripheral nerve block, regional anesthesia.

ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ

Η πτυχιακή αυτή εργασία αφιερώνεται στη σύζυγό μου Αγγελική, χωρίς την υπομονή και την υποστήριξη της οποίας δεν θα είχα καταφέρει να φέρω εις πέρας το πόνημα αυτό και στα παιδιά μου Ναταλία και Κωνσταντίνο, που δε διαμαρτυρήθηκαν ποτέ για τις ώρες που στερήθηκαν μαζί μου μέχρι να ολοκληρώσω το μεταπτυχιακό μου.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ευκαιρία της ολοκλήρωσης των εργασιών του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών πάνω στο αντικείμενο της «Περιοχικής Αναισθησίας» θα ήθελα να ευχαριστήσω την υπεύθυνη του προγράμματος Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας κα Γεωργία Γερολουκά-Κωστοπαναγιώτου που μας έδωσε την ευκαιρία να εκπαιδευτούμε σε ένα τόσο ενδιαφέρον, όσο και σύγχρονο αντικείμενο της Αναισθησιολογίας. Πολλές ευχαριστίες οφείλουμε σε όλους τους εκπαιδευτές μας τόσο στα θεωρητικά, όσο και στα πρακτικά μαθήματα, οι οποίοι με προσωπικό κόπο μας βοήθησαν να εμβαθύνουμε στο αντικείμενο της περιοχικής αναισθησίας και αόγγυστα έλυσαν κάθε απορία μας. Αναγνώριση χρειάζεται επίσης και ο κόπος του λοιπού νοσηλευτικού προσωπικού, αλλά βεβαίως και των ατόμων που με χαρά προσφέρθηκαν να χρησιμοποιηθούν ως μοντέλα για την πρακτική μας άσκηση. Ξεχωριστή μνεία πρέπει να κάνουμε και στη γραμματέα του προγράμματος κα Ζαμπάκα Αγγελική που μας βοήθησε σε όλες τις γραφειοκρατικές εργασίες που χρειάστηκε και προσέφερε άψογη γραμματειακή υποστήριξη. Άφησα τον πιο σημαντικό άνθρωπο για την πραγματοποίηση του προγράμματος αυτού για το τέλος μιας και χωρίς αυτόν δε θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί το πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών. Ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ στον Αναπληρωτή Καθηγητή Θεοδόσιο Σαραντέα, ο οποίος μας μετέφερε τις γνώσεις του αλλά και σημαντικές εμπειρίες του που μας βοήθησαν σημαντικά να κατανοήσουμε καλύτερα και να βελτιώσουμε την τέχνη της περιοχικής αναισθησίας με υπέρηχο, συμβάλλοντας σημαντικά στην βελτίωση των δεξιοτήτων μας και τις κλινικής μας πρακτικής.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εισαγωγή	Σελ.9
2. Στοιχεία Φαρμακοκινητικής - Φαρμακοδυναμικής της Λιποσωμιακής Βουπιβακαΐνης	Σελ.11
i. Σύσταση – Δομή του μορίου	Σελ.11
ii. Μηχανισμός Δράσης	Σελ.12
iii. Φαρμακοκινητική	Σελ.12
3. Κλινικές Εφαρμογές	Σελ.14
I. Διήθηση Χειρουργικού Τραύματος	Σελ.15
i. Εφαρμογή σε Επεμβάσεις Αιμορροϊδεκτομής	Σελ.16
ii. Εφαρμογή σε Επεμβάσεις Διόρθωσης Βλαισσοῦ Μεγάλου Δακτύλου	Σελ.18
iii. Εφαρμογή σε Τοποθέτηση Ενθέματος στο Μαστό	Σελ.19
iv. Περιαρθρική Διήθηση σε Επεμβάσεις Ολικής Αρθροπλαστικής Γόνατος	Σελ.22
II. Περιφερικοί Αποκλεισμοί	Σελ.26
i. Αποκλεισμός Μηριαίου Νεύρου για Ολική Αρθροπλαστική Γόνατος	Σελ.26
ii. Αποκλεισμός Μεσοπλεύριων Νευρών σε Θωρακοτομή	Σελ.29
iii. Αποκλεισμός Βραχιονίου Πλέγματος για Ολική Αρθροπλαστική Ὁμου ή Ενδοσκοπική Αποκατάσταση Στροφικού Πετάλου Ὁμου	Σελ.30
iv. Αποκλεισμός στο επίπεδο του Εγκάρσιου Κοιλιακού Μυός (TAP block)	Σελ.34
III. Επισκληρίδιος Έγχυση	Σελ.35
4. Ασφάλεια	Σελ.37
i. Ανεπιθύμητες Ενέργειες	Σελ.37
ii. Ανεπιθύμητες Ενέργειες Ειδικού Ενδιαφέροντος	Σελ.43
5. Συζήτηση – Μελλοντικές Εξελίξεις	Σελ.47
6. Συμπέρασμα	Σελ.52
7. Βιβλιογραφία	Σελ.53

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αντιμετώπιση του οξέος πόνου αποτελεί κρίσιμο στοιχείο στην διαδικασία ανάρρωσης του ασθενή μετά από τραυματισμό ή χειρουργική επέμβαση.⁽¹⁾ Η ανεπαρκής αντιμετώπιση του πόνου άμεσα μετεγχειρητικά επιφέρει αρνητικές παθοφυσιολογικές μεταβολές, αυξημένη συχνότητα μετεγχειρητικών επιπλοκών, μειωμένη ικανοποίηση των ασθενών από την ποιότητα νοσηλείας και παράταση του χρόνου νοσηλείας.^(1,2) Τα οφέλη από την καλή ρύθμιση του μετεγχειρητικού πόνου συνοψίζονται στα εξής: βελτίωση της καρδιακής, αναπνευστικής και γαστρεντερικής λειτουργίας, μείωση θρομβοεμβολικών επιπλοκών, καλύτερη επιβίωση αρτηριακών μοσχευμάτων, λιγότερες σηπτικές επιπλοκές, μείωση του ποσοστού μετάπτωσης σε χρόνιο πόνο, μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας (morbidity & mortality) ασθενών υψηλού κινδύνου, ταχύτερη κινητοποίηση ασθενών, καλύτερη επούλωση τραύματος και μείωση του κόστους νοσηλείας.^(1,3,4)

Η διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου παραδοσιακά γινόταν με τη χορήγηση οπιοειδών, η οποία όμως δεν είναι ελεύθερη ανεπιθύμητων ενεργειών όπως: ναυτία, έμετος, αναπνευστική καταστολή, παράταση μετεγχειρητικού ελλείους, κνησμός, ανοχή και υπεραλγησία προκαλούμενη από τα οπιοειδή.^(4,5) Επιπρόσθετα, τα τελευταία χρόνια παρατηρήθηκε και αύξηση της εξάρτησης των ασθενών από τα συνταγογραφούμενα οπιοειδή. Τα παραπάνω είχαν ως συνέπεια να στραφεί η επιστημονική κοινότητα στην πολυπαραγοντική διαχείριση του πόνου. Η προσέγγιση αυτή χρησιμοποιεί διάφορες τεχνικές και φάρμακα ούτως ώστε να μειώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες κάθε επιμέρους φαρμάκου και τη συνολική κατανάλωση οπιοειδών, χωρίς όμως να μειώνει την ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών. Στα πλαίσια αυτά αναδείχτηκε ο σημαντικός ρόλος των τοπικών αναισθητικών και των τεχνικών περιοχικής αναισθησίας.^(1,4,6) Όμως η δράση των τοπικών αναισθητικών μετά από έγχυση μίας δόσης είτε με διήθηση του τραύματος, είτε με περινευρική χορήγηση περιορίζεται σε κάποιες ώρες ανάλογα με το χορηγούμενο τοπικό αναισθητικό και την οδό χορήγησής του, που δεν ξεπερνούν τις 8 έως 12 ώρες.^(4,5) Αναζητήθηκαν τρόποι παράτασης των θετικών αποτελεσμάτων των τοπικών αναισθητικών προκειμένου να καλύψουν για περισσότερο χρόνο τη μετεγχειρητική περίοδο. Οι τρόποι αυτοί ήταν η τοποθέτηση καθετήρων συνεχούς έγχυσης τοπικού αναισθητικού και η χρήση συμπληρωματικών φαρμάκων που παρατείνουν τη διάρκεια δράσης των τοπικών αναισθητικών.^(1,4) Η τοποθέτηση καθετήρων είναι μια

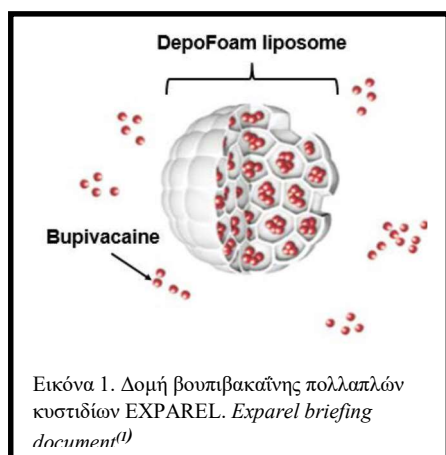
απαιτητική διαδικασία που απαιτεί μεγαλύτερη καμπύλη εκμάθησης, έχει περισσότερες τεχνικές δυσκολίες για την τοποθέτηση αλλά και τη στερέωση του καθετήρα ώστε να μη μετακινηθεί, απαιτεί προσεκτική περιποίηση του σημείου εισόδου για αποφυγή επιμολύνσεων και αυξάνει το κόστος λόγω ανάγκης χρήσης αντλιών συνεχούς έγχυσης αλλά και ύπαρξης εκπαιδευμένου προσωπικού για τη διαχείριση των καθετήρων.^(1,4,7,8) Για όλους τους παραπάνω λόγους δημιουργήθηκε η ανάγκη για την ανάπτυξη ενός φαρμάκου που να μπορεί να προσφέρει παρατεταμένη μετεγχειρητική αναλγησία, με λίγες ή και καμία ανεπιθύμητη ενέργεια, που να μπορεί να καλύψει την άμεση μετεγχειρητική περίοδο ικανοποιητικά με εφάπαξ έγχυσή του στο σημείο δράσης του, χωρίς την ανάγκη επανάληψης της έγχυσης. Παράλληλα θα έπρεπε αυτό το φάρμακο να είναι και οικονομικά συμφέρον σε σχέση με τις άλλες επιλογές που διαθέτουμε μέχρι σήμερα για διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου. Αυτό το φάρμακο είναι ένα τοπικό αναισθητικό, η λιποσωμιακή βουπιβακαΐνη, η οποία έλαβε έγκριση το 2011 από τον Οργανισμό Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food & Drug Administration, FDA) για διήθηση χειρουργικού τραύματος μετά από αιμορροϊδεκτομή και μετά από χειρουργείο διόρθωσης βλαισού μεγάλου δακτύλου, το 2015 πήρε έγκριση για διήθηση χειρουργικού τραύματος γενικά, ενώ πρόσφατα το 2018 πήρε έγκριση για χρήση σε συγκεκριμένους περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς μετά από νέα αίτηση της παρασκευάστριας εταιρίας και υπό το φως νέων μελετών για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του.

Σε αυτή τη μελέτη θα γίνει προσπάθεια να συνοψιστούν τα στοιχεία που υπάρχουν στη βιβλιογραφία από τη χρήση της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης για τις εγκεκριμένες ενδείξεις χρήσης αλλά και για προκλινικές και κλινικές μελέτες που έχουν γίνει στα πλαίσια μελέτης νέων ενδείξεων του φαρμάκου. Έτσι, θα γίνει αναφορά στη χρήση της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης για διήθηση χειρουργικού τραύματος, στη χρήση για περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς, αναφορά σε ερευνητικές μελέτες από χρήση της στον επισκληρίδιο χώρο, ενώ τέλος θα παρουσιαστούν στοιχεία για το προφίλ ασφαλείας που παρουσιάζει.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ - ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΤΗΣ ΛΙΠΟΣΩΜΙΑΚΗΣ ΒΟΥΠΙΒΑΚΑΪΝΗΣ

ΣΥΣΤΑΣΗ - ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΜΟΡΙΟΥ

Το δραστικό συστατικό του φαρμάκου είναι η ελεύθερη βάση βουπιβακαΐνης, ένα αμιδικό τοπικό αναισθητικό με pKa 8,1. Η ιδιαιτερότητα του φαρμάκου έγκειται στην λιποσωμιακή μορφή του. Τα λιποσώματα είναι μικροσκοπικοί σχηματισμοί που αποτελούνται από φωσφολιπιδική μεμβράνη που ενσωματώνει έναν υδρόφιλο πυρήνα. Τα λιποσώματα διατίθενται υπό τρεις μορφές: Τα λιποσώματα μονής



Εικόνα 1. Δομή βουπιβακαΐνης πολλαπλών κυστιδίων EXPAREL. *Exparel briefing document*⁽¹⁾

μεμβράνης, τα πολλαπλών συγκεντρικών μεμβρανών και τα λιποσώματα πολλαπλών κυστιδίων.⁽⁴⁾ Η κατασκευάστρια εταιρία (Pacira Pharmaceuticals Inc, San Diego, CA, USA) κατάφερε να ενσωματώσει πολλά λιποσώματα πολλαπλών κυστιδίων με την τεχνολογία DepoFoam[®] σε έναν σχηματισμό και κατάφερε με τον τρόπο αυτό να επιτύχει την παρατεταμένη απελευθέρωση του δραστικού φαρμάκου. Η

τεχνολογία DepoFoam[®] του φαρμάκου (Εικόνα 1) ενσωματώνει μικροσκοπικά, σφαιρικά λιποσώματα πολλαπλών κυστιδίων σε μια διάταξη που προσομοιάζει με κυψέλη και περιλαμβάνει πολυάριθμους μη συγκεντρικούς υδρόφιλους θαλάμους που περιέχουν βουπιβακαΐνη 13,3 mg/dl. Κάθε τέτοιος θάλαμος χωρίζεται από τους διπλανούς του με λιπιδιακές μεμβράνες που αποτελούνται από φυσικά λιπίδια ή πολύ κοντινά ανάλογα των ενδογενών λιπιδίων (φωσφολιπίδια, χοληστερόλη και τριγλυκερίδια).^(1,4) Αυτή η μη συγκεντρική διάταξη προσφέρει χαρακτηριστική απελευθέρωση του φαρμάκου από τους υδρόφιλους πυρήνες, οδηγώντας σε αυξημένη σταθερότητα του μορίου και μεγαλύτερη διάρκεια απελευθέρωσης του φαρμάκου. Η απελευθέρωση του φαρμάκου απαιτεί μόνο μια ρήξη της εξωτερικής μεμβράνης και διοχέτευση του φαρμάκου από τα εσωτερικά κυστίδια που είναι σε στενή συνάφεια με την εξωτερική μεμβράνη. Στη συνέχεια πραγματοποιείται ανακατανομή των εσωτερικών κυστιδίων μέσω διαίρεσης και σύντηξης αυτών, χωρίς απελευθέρωση φαρμάκου παρά μόνο από το αρχικό σημείο ρήξης της εξωτερικής μεμβράνης.⁽⁴⁾

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Το ενεργό συστατικό είναι η βουπιβακαΐνη, ένα αμιδικό τοπικό αναισθητικό που δρα απενεργοποιώντας τους διαύλους ιόντων νατρίου στην κυτταρική μεμβράνη των νευρικών κυττάρων. Οι διάυλοι αυτοί εναλλάσσονται μεταξύ πολλαπλών φάσεων που περιλαμβάνουν την «ενεργοποιημένη» και «απενεργοποιημένη» κατάσταση. Τα τοπικά αναισθητικά συνδέονται με τους διαύλους στις δύο αυτές καταστάσεις. Επίσης, συνδέονται με το ενδοκυττάριο τμήμα των διαύλων και ως εκ τούτου μόνο το μη ιονισμένο μόριο του τοπικού αναισθητικού μπορεί να εισέλθει στο κύτταρο, παρ' ότι η σύνδεση με τον διάυλο γίνεται στην ιονισμένη μορφή. Η βουπιβακαΐνη έχει pKa 8.1, με αποτέλεσμα μόνο το 15% να βρίσκεται σε μη ιονισμένη μορφή σε φυσιολογικό pH και να είναι δραστικό. Αυτό επίσης, επιβραδύνει την έναρξη δράσης της.^(2,4)

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Η βουπιβακαΐνη έχει έναν από τους μεγαλύτερους χρόνους ημίσειας ζωής ανάμεσα στα συχνότερα χρησιμοποιούμενα τοπικά αναισθητικά στη σύγχρονη πρακτική (Ενδεικτικά αναφέρονται οι τελικοί χρόνοι ημίσειας ζωής: Λιδοκαΐνη 100 λεπτά, Ροπιβακαΐνη 110 λεπτά, Βουπιβακαΐνη 200 λεπτά).⁽⁹⁾ Ο κύριος παράγοντας που καθορίζει τη διάρκεια δράσης της είναι η σύνδεση με πρωτεΐνες. Σχεδόν το 95% της βουπιβακαΐνης είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες. Το χαρακτηριστικό αυτό της βουπιβακαΐνης την κατέστησε λογική επιλογή για μελέτες παράτασης της δράσης της.⁽²⁾

Η φαρμακοκινητική της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης παρουσιάζει μια διφασική συμπεριφορά όταν διηθούνται με αυτή οι ιστοί. Εμφανίζει μια αρχική κορύφωση συγκέντρωσης στο πλάσμα περίπου 1 με 2 ώρες μετά την έγχυση, η οποία οφείλεται σε μια μικρή ποσότητα μη εγκυστωμένης βουπιβακαΐνης που περιέχεται σε κάθε φιαλίδιο λιποσωματικής βουπιβακαΐνης και αποτελεί λιγότερο από 3% της συνολικής βουπιβακαΐνης κάθε φιαλιδίου. Αυτή η μικρή ποσότητα βουπιβακαΐνης παρέχει στο φάρμακο έναρξη δράσης σε χρόνο παρόμοιο με τη μη λιποσωματική βουπιβακαΐνη. Μια δεύτερη κορύφωση συγκέντρωσης στο πλάσμα παρατηρείται 24 έως 48 ώρες μετά τη χορήγηση λόγω της βραδείας αποδέσμευσης της βουπιβακαΐνης από τα λιποσώματα. Βουπιβακαΐνη μπορεί να ανιχνευθεί στο πλάσμα 3 έως 14 μέρες μετά την αρχική χορήγηση αναλόγως της οδού χορήγησης, της δόσης και άλλων

παραγόντων. Η παρατήρηση αυτή δεν αντανακλά το κλινικό αποτέλεσμα και η αναλγητική ικανότητα του φαρμάκου δεν μπορεί να εξαχθεί από το χρόνο ανίχνευσης φαρμάκου στο αίμα.⁽¹⁰⁾ Η φαρμακοκινητική της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης έχει μελετηθεί σε ζωικά και σε ανθρώπινα μοντέλα. Ο Richard et al το 2011 συνέκρινε τη λιποσωματική βουπιβακαΐνη σε δόσεις 9, 18 και 30mg/kg με τη μη λιποσωματική βουπιβακαΐνη σε δόση 9mg/kg, χορηγούμενα με διήθηση του χειρουργικού τραύματος σε κουνέλια. Τα αποτελέσματα που εξήγαγε ήταν δόσοεξαρτώμενα για τη λιποσωματική βουπιβακαΐνη όσον αφορά τη μέγιστη συγκέντρωση (maximum concentration, C_{max}) του φαρμάκου στο πλάσμα και ήταν 107 ± 27.6, 222 ± 28.3 και 307 ± 148 ng/ml αντίστοιχα για τις τρεις δόσεις της. Οι μέγιστες αυτές συγκεντρώσεις ήταν παρ' όλα αυτά χαμηλότερες από τη μέγιστη συγκέντρωση της μη λιποσωματικής βουπιβακαΐνης που ήταν 620 ± 89.9 ng/ml. Επίσης, ο χρόνος μέχρι την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στη μη λιποσωματική βουπιβακαΐνη ήταν μικρότερος από τη λιποσωματική και ήταν 1±0h έναντι 12.5±8.06, 7±11.3, 30.3±22.5h, αντίστοιχα.^(4,11) Σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής σε εθελοντές ο Davidson et al το 2010 συνέκρινε την υποδόρια χορήγηση 20 ml 2% λιποσωματικής βουπιβακαΐνης έναντι 20 ml 0,5% απλής βουπιβακαΐνης. Στη μελέτη αυτή δεν βρήκαν στατιστική διαφορά στη μέγιστη συγκέντρωση μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης (C_{max} 0,87± 0,45 απλή βουπιβακαΐνη έναντι C_{max} 0,83±0.34 στη λιποσωματική βουπιβακαΐνη) παρά την αύξηση κατά τέσσερις φορές της δόσης της βουπιβακαΐνης στην περίπτωση της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης. Παράλληλα, παρατηρήθηκε σχεδόν δεκαπλασιασμός του τελικού χρόνου ημίσειας ζωής (9.8 φορές αύξηση) στην ομάδα της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης (131±58 έναντι 1294±860 λεπτά στις δύο ομάδες αντίστοιχα). Ο χρόνος μέχρι την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης βουπιβακαΐνης στο πλάσμα (Time to achieve maximum concentration, T_{max}) αυξήθηκε κατά 7 φορές στην ομάδα της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης.^(2,12) Παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά την παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής και μέγιστου χρόνου ανίχνευσης της βουπιβακαΐνης στο πλάσμα λόγω της αργής απελευθέρωσης του φαρμάκου από τα πολυκυστικά λιποσωμάτια εξήγαγε και ο Langford et al το 2008 σε μια πολυκεντρική μελέτη Φάσης II.^(4,13)

Η βουπιβακαΐνη είναι ένα αμιδικό τοπικό αναισθητικό, το οποίο μεταβολίζεται στο ήπαρ από ηπατικές καρβοξυλεστεράσες και ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Συντελείται ηπατική N-απαλκυλίωση της βουπιβακαΐνης σε

πιπεκολυξυλιδίνη και στη συνέχεια σύζευξη της πιπεκολυξυλιδίνης με γλυκουρονίδια. Μια μικρή ποσότητα της βουπιβακαΐνης αποβάλλεται αυτούσια στα ούρα. Ως αποτέλεσμα της μεταβολικής αυτής οδού, η μείωση της ηπατικής κάθαρσης ή της ηπατικής αιματικής ροής μπορεί να προδιαθέσει τους ασθενείς στη συσσώρευση του φαρμάκου ή των μεταβολιτών του στο αίμα. Παρ' όλα αυτά, σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης από τον Onel et al το 2011 σε ασθενείς με μέτριο επηρεασμό της ηπατικής λειτουργίας κατέληξαν πως παρ' ότι οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου και των μεταβολιτών του ήταν υψηλότερες σε αυτούς τους ασθενείς, οι καμπύλες χρόνου-συγκεντρώσεων ήταν παρόμοιες με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και οι διαφορές ήταν αρκετά μικρές για να μην επιφέρουν προσαρμογή της δόσης του φαρμάκου σε αυτή την ομάδα ασθενών (κατευθυντήριες οδηγίες του FDA).^(1,4,14)

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Η λιποσωμιακή βουπιβακαΐνη είναι ένα μακράς δράσης μη-οπιοειδές αναλγητικό. Η βουπιβακαΐνη, που αποτελεί το ενεργό συστατικό του φαρμάκου, είναι τοπικό αναισθητικό με ευρεία χρήση παγκοσμίως τόσο για διήθηση του χειρουργικού τραύματος, όσο και για αποκλεισμούς περιφερικών νεύρων. Η παρασκευάστρια εταιρία έλαβε έγκριση τον Οκτώβριο του 2011 για χρήση του φαρμάκου με ένδειξη τη διήθηση του χειρουργικού τραύματος για επίτευξη μετεγχειρητικής αναλγησίας υπό τη μορφή του εμπορικού σκευάσματος Exparel®. Μέχρι σήμερα το Exparel® αποτελεί το μόνο εγκεκριμένο μη-οπιοειδές αναλγητικό μακράς διάρκειας δράσης. Μετά από 3.5 εκατομμύρια χρήσεις του φαρμάκου η εταιρία εκπόνησε συμπληρωματικές μελέτες και αιτήθηκε τη διεύρυνση των θεραπευτικών ενδείξεων του φαρμάκου, έτσι ώστε να περιλαμβάνουν τη χρήση του και για την επίτευξη αποκλεισμού περιφερικών νεύρων. Η έγκριση δόθηκε από τον FDA το 2018 και περιλαμβάνει συγκεκριμένες κατηγορίες περιφερικών αποκλεισμών που μελετήθηκαν και τα αποτελέσματά τους κρίθηκαν ικανοποιητικά. Να σημειωθεί ότι μέχρι σήμερα το συγκεκριμένο σκεύασμα δεν έχει λάβει έγκριση για χρήση σε καμία άλλη χώρα εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής.⁽⁴⁾

Το φάρμακο παρέχεται σε δύο δοσολογίες, φιαλίδιο μιας χρήσης 10 ml 1.3% (133 mg βουπιβακαΐνης) ή φιαλίδιο μιας χρήσης 20 ml 1.3% (266 mg

βουπιβακαΐνης).⁽¹⁾ Να σημειωθεί ότι η δόση σε mg που αναφέρεται αφορά την ελεύθερη βάση βουπιβακαΐνης και ο συντελεστής μετατροπής είναι 0.886. Δηλαδή, 0.886mg ελεύθερης βάσης βουπιβακαΐνης αντιστοιχούν σε 1mg υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης και συνεπώς 266mg λιποσωματικής βουπιβακαΐνης αντιστοιχούν περίπου σε 300mg μη λιποσωματικής βουπιβακαΐνης.⁽¹⁾ Κάθε φιαλίδιο πρέπει να χορηγείται το αργότερο εντός 4 ωρών από το άνοιγμα, δύναται να διαλυθεί με φυσιολογικό όρο ή Ringers lactated έως διάλυση 1:14 και πρέπει να χορηγείται με βελόνη διαμέτρου 25 G ή μεγαλύτερη. Η συγχορήγηση του φαρμάκου με άλλα τοπικά αναισθητικά πλην υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ταχύτερη αποδέσμευση της βουπιβακαΐνης από τα λιποσώματα και συνεπώς η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να έπεται κατά τουλάχιστον 20 λεπτά από τη χορήγηση άλλου τοπικού αναισθητικού.⁽¹⁰⁾ Αντίθετα, μπορεί να συγχορηγηθεί με υδροχλωρική βουπιβακαΐνη ακόμη και με μίξη των δύο φαρμάκων στην ίδια σύριγγα. Κατά τη συγχορήγηση των δύο φαρμάκων η αναλογία mg υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης προς τα mg της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης να μην ξεπερνά το 1:2.^(1,10)

I. ΔΙΗΘΗΣΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥ ΤΡΑΥΜΑΤΟΣ

Ο FDA ενέκρινε το Exparel® για διήθηση χειρουργικού τραύματος τον Οκτώβριο του 2011 βασισμένος σε δύο μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες. Αυτές ήταν τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές μελέτες, φάσης 3 που εξέταζαν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo). Οι μελέτες αυτές επέδειξαν αποτελεσματικότητα τόσο έναντι του σπλαχνικού (επεμβάσεις αιμορροϊδεκτομής), όσο και μη σπλαχνικού πόνου (επεμβάσεις βλαισού μεγάλου δακτύλου). Συνολικά, το πρόγραμμα ανάπτυξης του φαρμάκου συμπεριέλαβε 22 κλινικές μελέτες. Από την έγκριση του φαρμάκου και μέχρι σήμερα (2021) έχουν εκπονηθεί συμπληρωματικές μελέτες από διάφορους ερευνητές και σε περισσότερα είδη χειρουργικών επεμβάσεων συγκριτικά με τις αρχικές οι οποίες είχαν συμπεριληφθεί στην αίτηση της εταιρίας για έγκριση από τον FDA.⁽¹⁾

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΕ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΑΙΜΟΡΡΟΪΔΕΚΤΟΜΗΣ

Ο Gorfine et al⁽¹⁵⁾ εκτόνησε μία πολυκεντρική μελέτη το 2010, κατά την οποία συμπεριλήφθηκαν 13 κέντρα από τη Δημοκρατία της Γεωργίας, την Πολωνία και τη Σερβία, με στόχο τη μελέτη του μεγέθους και της διάρκειας της μετεγχειρητικής αναλγησίας που επιτυγχανόταν με μια δόση λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) κατά τη χορήγησή της σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμορροΐδεκτομή. Πρόκειται για διπλή, τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, φάσης 3 που συνέκρινε το φάρμακο με το εικονικό. Το κύριο τελικό αποτέλεσμα που μετρήθηκε ήταν ο αθροιστικός βαθμός πόνου με τη μέτρηση της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (Area Under the Curve, AUC) της έντασης του πόνου για 72 ώρες από τη χορήγηση του φαρμάκου. Οι συμμετέχοντες ήταν άντρες και γυναίκες μη έγκυες, 18 ετών και πάνω, οι οποίοι θα υποβάλλονταν σε επέμβαση αιμορροΐδεκτομής με φυσική κατάσταση κατά ASA 1-3 (πίνακας 1). Από τους 189 συμμετέχοντες ολοκλήρωσαν τη μελέτη 186, οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο

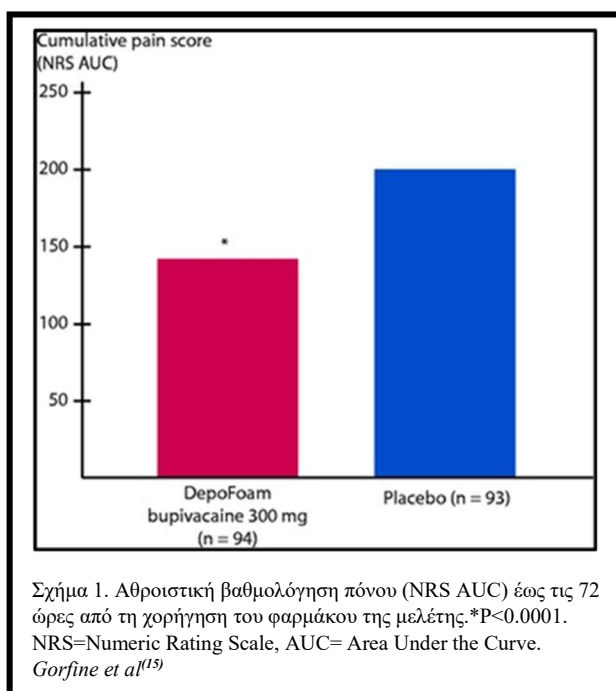
υποομάδες με τυφλό τυχαιοποιημένο τρόπο και έλαβαν είτε 300 mg λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης σε όγκο 30 ml είτε 30 ml N/S 0,9% (ομάδα ελέγχου). Η χορήγηση του φαρμάκου έγινε στο τέλος του χειρουργείου με διήθηση των περιεδρικών ιστών (αμέσως έξωθεν του έξω σφικτήρα) κυκλικά γύρω από τον πρωκτό, σε δόσεις των 5 ml. Διεγχειρητικά, για αναλγησία επετράπη

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία και βασικά χαρακτηριστικά ασθενών		
	DepoFoam bupivacaine 300mg (n=95)	Placebo (n=94)
Ηλικία(χρ.) Mean (SD)	48.0 (12.2)	48.7(11.9)
Φύλο		
Άντρες	63(66.3)	67(71.3)
Γυναίκες	32(33.7)	27(28.7)
Φυσική κατάσταση ASA		
1	57(60.0)	49(52.1)
2	36(37.9)	42(44.7)
3	2(2.1)	3(3.2)
Βάρος (kg), mean (SD)	76.3(15.0)	78.7(13.4)
Ύψος (cm), mean (SD)	172.3(8.5)	174.2(9.4)
BMI (kg/m ²), mean (SD)	25.5(3.9)	25.9(3.9)
Milligan-Morgan technique		
Open (classic)	78(82.1)	78(83.0)
Semiopen (modified)	17(17.9)	13(13.8)
Missing	0	3(3.2)
Τα στοιχεία αφορούν αριθμούς ασθενών και ποσοστά σε παρένθεση εκτός αν σημειώνεται διαφορετικά. Gorfine et al ⁽¹⁵⁾		

μόνο η χρήση φαιτανύλης και κανενός άλλου αναλγητικού ή τοπικού αναισθητικού εκτός εάν αυτό κρινόταν απαραίτητο για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Η μετεγχειρητική αναλγησία διάσωσης για την αντιμετώπιση του παροξυσμικού

πόνου αποτελούνταν από μορφίνη 10 mg χορηγούμενα ενδομυϊκά κάθε 4 έως 6 ώρες κατ' επίκληση για τις πρώτες 72 ώρες μετεγχειρητικά. Κανένα άλλο φάρμακο διάσωσης δεν επιτρεπόταν για αυτή τη χρονική περίοδο εκτός αν δεν ελεγχόταν ο πόνος με την ενδομυϊκώς χορηγούμενη μορφίνη. Σε αυτήν την περίπτωση γινόταν αντικατάσταση από οπιοειδή άλλης κατηγορίας. Οι ασθενείς λάμβαναν αντιεμετικά φάρμακα παρεντερικά και χαμηλές δόσεις ασπιρίνης για καρδιακή προστασία εάν κρινόταν απαραίτητο.

Απαγορευόταν η χρήση τοπικών ή διορθικών φαρμάκων ή άλλων συμπληρωματικών φαρμάκων αναλγησίας (π.χ. κλονιδίνη, βενζοδιαζεπίνες, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης απέδειξαν πως η ένταση του μετεγχειρητικού πόνου ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα



Σχήμα 1. Αθροιστική βαθμολόγηση πόνου (NRS AUC) έως τις 72 ώρες από τη χορήγηση του φαρμάκου της μελέτης. * $P < 0.0001$. NRS=Numeric Rating Scale, AUC= Area Under the Curve. Gorfine et al^(4,15)

Time from 0 through	DepoFoam bupivacaine 300 mg (n = 94)	Placebo (n = 93)
12 h postdose	6.2 (8.2) ^b	14.7 (10.7)
24 h postdose	11.3 (11.8) ^b	20.0 (13.5)
36 h postdose	15.7 (15.7) ^b	23.3 (15.9)
48 h postdose	17.2 (17.2) ^b	25.4 (17.7)
60 h postdose	21.2 (20.2) ^c	28.2 (20.3)
72 h postdose	22.3 (21.0) ^d	29.1 (20.7)

^aP values calculated from an ANOVA model with treatment and country as main effects on natural log-transformed opioid amount. Amounts are presented in the original, nontransformed scale.
^bP < .0001 compared with placebo.
^cP = .0003 compared with placebo.
^dP = .0006 compared with placebo.

Πίνακας 2. Μέση συνολική ποσότητα οπιοειδών που καταναλώθηκαν από τις δύο ομάδες ελέγχου. Gorfine et al⁽¹⁵⁾

της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης. Συγκεκριμένα, η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη χρόνου – πόνου (AUC₀₋₇₂) ήταν 141.8(10.7) στην ομάδα της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης έναντι 202.5(10.7) της ομάδας ελέγχου ($P < .0001$) (Σχήμα 1).^(4,15) Το ποσοστό των ασθενών που δεν έλαβαν καθόλου οπιοειδή ως θεραπεία διάσωσης ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα του DepoFoam® καθ' όλη

τη διάρκεια των 72 ωρών της μελέτης ($P < .0008$). Ο μέσος όρος των οπιοειδών που καταναλώθηκαν ήταν χαμηλότερος στην ομάδα της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης με

22.3 mg έναντι 29.1mg της ομάδας ελέγχου στις 72 ώρες ($P<.0006$) (Πίνακας 2). Ο χρόνος μέχρι την πρώτη χρήση οπιοειδών ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα της βουπιβακαΐνης 14.3 ώρες έναντι 1.2 ώρες στην ομάδα ελέγχου κατά μέσο όρο ($P<.0001$), ενώ και η συνολική ικανοποίηση των ασθενών από τη μετεγχειρητική αναλγησία ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του φαρμάκου με 93% έναντι 73% στο εικονικό φάρμακο ($P<0.0007$). Η μελέτη αυτή κατέδειξε την υπεροχή της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης σε επεμβάσεις αιμορροϊδεκτομής με διήθηση των περιοριστικών ιστών με μικρές δόσεις φαρμάκου. Αυτό καταδεικνύεται από τη συνολική βαθμολόγηση του πόνου από τους ασθενείς, καθώς και από επιμέρους δείκτες όπως η συνολική κατανάλωση οπιοειδών και ο χρόνος μέχρι την πρώτη χρήση αναλγητικών διάσωσης που ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένοι ως δείκτες. Παράλληλα, οι ασθενείς ανέφεραν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη συνολική ικανοποίηση από τη μετεγχειρητική αναλγησία τους στην ομάδα της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης. Αν λάβουμε υπόψη και το γεγονός ότι οι ασθενείς δεν παρουσίαζαν κατά την εγγραφή τους στη μελέτη κάποια άλλη επώδυνη κατάσταση που μπορεί να επηρέαζε τη χρήση αναλγητικών φαρμάκων, καθώς και το γεγονός ότι η χρήση μετεγχειρητικών αναλγητικών πλην μορφίνης αποκλείστηκε, τότε μπορούμε βέβαια να υποθέσουμε ότι τα αποτελέσματα αυτά οφείλονταν στη χρήση της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης. Παρ' όλα αυτά, η σύγκριση του φαρμάκου έγινε με εικονικό φάρμακο και όχι με ενεργό παράγοντα όπως π.χ. HCL βουπιβακαΐνη που είναι η καθιερωμένη πρακτική σε τέτοιου είδους επεμβάσεις, γεγονός που χρήζει προσοχής κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Επίσης, τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά προέκταση σε άλλες ομάδες ασθενών, όπως π.χ. ασθενείς σε χρόνια χρήση οπιοειδών ή σε σύγκριση με άλλες θεραπευτικές επιλογές, όπως η επισκληρίδιος έγχυση ενεργού παράγοντα ή οι περιφερικοί νευρικοί αποκλεισμοί.^(4,15)

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΕ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΔΙΟΡΘΩΣΗΣ ΒΛΑΙΣΣΟΥ ΜΕΓΑΛΟΥ ΔΑΚΤΥΛΟΥ

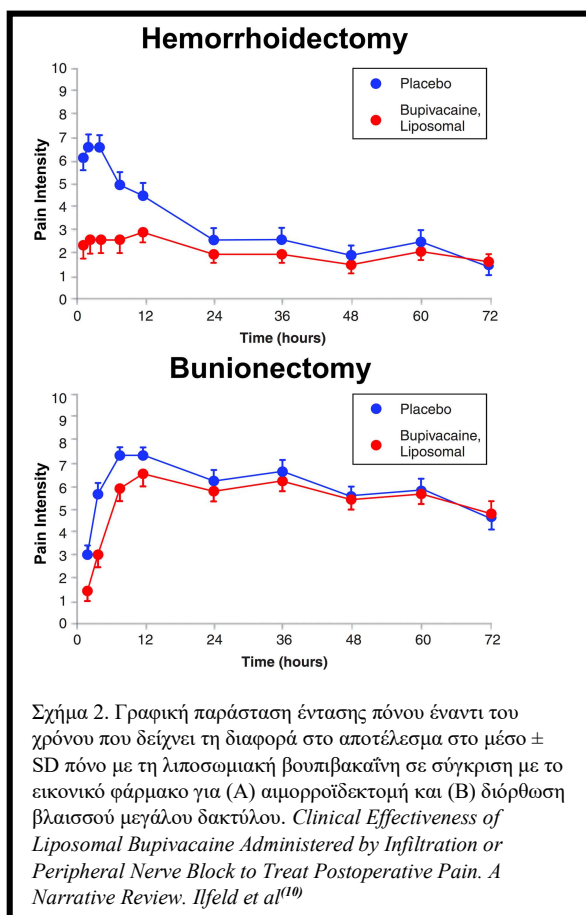
Το 2011 ο Golf et al⁽¹⁶⁾ δημοσίευσε μία πολυκεντρική διπλή τυφλή μελέτη που συνέκρινε τη διήθηση του χειρουργικού τραύματος με λιποσωμιακή βουπιβακαΐνη έναντι του εικονικού. Οι ασθενείς υποβάλλονταν σε χειρουργική διόρθωση βλαισού μεγάλου δακτύλου. Για την πραγματοποίηση της χειρουργικής επέμβασης πραγματοποιούνταν αποκλεισμός Mayo με έως 25ml λιδοκαΐνης 2% με αδρεναλίνη και οι ασθενείς λάμβαναν μιδαζολάμη και/ή προποφόλη για διεγχειρητική

καταστολή. Εντός μισής ώρας από την έγχυση της λιδοκαΐνης οι ασθενείς λάμβαναν μια δόση 120mg λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης (8 ml) ή φυσιολογικό ορό 8ml. Μετεγχειρητικά, ως αναλγησία διάσωσης χρησιμοποιήθηκαν ταμπλέτες 5mg οξυκωδόνης/325mg ακεταμινοφαΐνης μέχρι μέγιστης δόσης 12 ταμπλέτες την ημέρα και επιπρόσθετα μια μόνο δόση ενδοφλέβιας κετορολόακης 15-30 mg σαν δεύτερη γραμμή διάσωσης. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι η υποομάδα της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης παρουσίασε αξιοσημείωτα χαμηλότερη ένταση πόνου στις 24 και 36 ώρες ($P=0.0005$ και $P=0.0229$ αντίστοιχα) αλλά δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική διαφορά στις 48 ώρες ($P=0.1316$). Το ποσοστό των ασθενών που δεν παρουσίασαν πόνο ήταν στατιστικά σημαντικότερο στις 2,4,8,48 ώρες στην ομάδα του ενεργού φαρμάκου μόνο ($P<0.05$), ενώ περισσότεροι ήταν και οι ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία διάσωσης στις πρώτες 24 ώρες σ' αυτήν την ομάδα ($P<0.05$). Η ομάδα του ενεργού φαρμάκου είχε μεγαλύτερους χρόνους μέχρι την πρώτη χρήση οπιοειδών (7.2 ώρες έναντι 4.2 ωρών της ομάδας ελέγχου, $P<0.0001$) καθώς και μικρότερη συνολική χρήση οξυκωδόνης/ακεταμινοφαΐνης (3.8 ταμπλέτες έναντι 4.7 της ομάδας ελέγχου, $P=0.0077$).^(2,4,16)

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΕ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΕΝΘΕΜΑΤΟΣ ΣΤΟ ΜΑΣΤΟ

Το 2012 ο Smoot et al.⁽¹⁷⁾ πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλή τυφλή μελέτη και συνέκριναν δύο ομάδες ασθενών. Η πρώτη έλαβε, στο τέλος του χειρουργείου για αμφοτερόπλευρη τοποθέτηση ενθέματος στο μαστό, 300mg λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης και η δεύτερη έλαβε 100mg βουπιβακαΐνης με αδρεναλίνη 1:200.000 σε κάθε πλευρά. Η έγχυση του φαρμάκου έγινε με διήθηση των θηκών του ενθέματος. Μετεγχειρητικά οι ασθενείς λάμβαναν 1000mg ακεταμινοφαΐνης τρεις φορές την ημέρα και αναλγησία διάσωσης οξυκωδόνη για 96 ώρες. Μετρήθηκε η ένταση του πόνου με την αριθμητική κλίμακα πόνου (Numeric Rating Score, NRS) για τις πρώτες 72 ώρες μετά το χειρουργείο (μέτρηση AUC), όπου δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Παρ' όλα αυτά υπήρξε στατιστική διαφορά υπέρ της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης στις 8 και 12 ώρες ($P<0.0016$ και $P<0.0143$ αντίστοιχα). Επίσης, η συνολική ποσότητα αναλγησίας διάσωσης που χρησιμοποιήθηκε από την ομάδα της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης στις 24 και 48 ώρες ήταν χαμηλότερη έναντι της ομάδας ελέγχου ($P<0.0211$ και $P<0.0459$ αντίστοιχα).^(4,17)

Το 2021 ο Ilfeld et al.⁽¹⁰⁾ δημοσίευσε μια επισκόπηση που αφορούσε όλες τις τυχαιοποιημένες μελέτες που είχαν κυκλοφορήσει και αφορούσαν τη χορήγηση



λιποσωματικής βουπιβακαΐνης. Σε αυτή καταλήγουν πως, όταν ληφθεί υπόψιν ο κίνδυνος μεροληψίας και οι μελέτες που έχουν χρηματοδοτηθεί από την εταιρία παρασκευής του φαρμάκου, δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά από τη σύγκριση του ενεργού παράγοντα με φυσιολογικό ορό σαν ομάδα ελέγχου όταν χορηγούνται για διήθηση χειρουργικού τραύματος. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι στις μελέτες που προκύπτουν στατιστικές διαφορές υπάρχουν ορισμένα σημεία που καθιστούν αυτές τις μελέτες αμφισβητούμενες όσον αφορά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους. Καταρχάς, πρωταρχικό αποτέλεσμα

που μετρήθηκε ήταν η ένταση του πόνου αθροιστικά για ένα διάστημα μέχρι 72 ωρών μετρώντας την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) για το διάστημα αυτό. Μια τέτοια σύγκριση μπορεί να είναι παραπλανητική καθώς αν παρατηρηθεί μεγάλη διαφορά για ένα σύντομο χρονικό διάστημα και μετέπειτα οι μετρήσεις είναι παραπλήσιες τότε μπορεί αθροιστικά για όλο το χρονικό διάστημα που μελετάται να παρουσιάζεται στατιστικά σημαντική διαφορά χωρίς πραγματικά να υπάρχει. Αυτό παρουσιάζεται γραφικά και στο σχήμα 2 για επεμβάσεις αιμορροϊδεκτομής και επεμβάσεις διόρθωσης βλαισού μεγάλου δακτύλου. Ένα δεύτερο γκριζό σημείο είναι ότι οι καμπύλες αυτές δε δημιουργήθηκαν μόνο από πραγματικές μετρήσεις αλλά ορισμένες φορές εν τη απουσία πραγματική μέτρησης γινόταν μεταφορά της χειρότερης μετρημένης τιμής ή μεταφορά της προηγούμενης μετρημένης τιμής. Παρ' ότι αρχικά ο FDA δέχτηκε τη μέθοδο της μεταφοράς της τελευταίας τιμής για μετρήσεις που δεν υπήρχαν στη συνέχεια διευκρίνισε ότι τέτοιες μέθοδοι δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σαν πρωταρχική μέθοδος αναπλήρωσης χαμένων μετρήσεων

γιατί μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα εξεσημασμένο θετικό αποτέλεσμα υπέρ της θεραπείας. Επιπρόσθετα, η μεταφορά της χειρότερης παρατηρούμενης μέτρησης για αναπλήρωση κάποιων τιμών σε καθορισμένα χρονικά σημεία μιας μελέτης, παρ' ότι χρήσιμη στατιστικά, δεν επιτρέπει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων σε πληθυσμούς άλλους από αυτόν της συγκεκριμένης μελέτης. Οι ερευνητές καταλήγουν πως παρ' ότι είναι ενθαρρυντικό το γεγονός ότι η λιποσωμακή βουπιβακαΐνη ήταν πιο αποτελεσματική από τον εικονικό ανενεργό παράγοντα έως τις πρώτες 24 ώρες οι μέχρι τώρα μελέτες δεν υποστηρίζουν τον αρχικό ενθουσιασμό υπέρ της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης για αναλγησία πάνω από 24 ώρες και χρειάζονται κι άλλες τυχαιοποιημένες μελέτες, καλύτερα οργανωμένες και με μικρό ρίσκο μεροληψίας για να υπάρχει ξεκάθαρη άποψη για τη χρήση της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης.

Σε ότι αφορά τη σύγκριση της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης με ενεργό παράγοντα δηλαδή υδροχλωρική βουπιβακαΐνη ή ροπιβακαΐνη για διήθηση χειρουργικού τραύματος στην ίδια δημοσίευση καταλήγουν ότι δεν υπάρχουν επαρκή δημοσιευμένα στοιχεία με μικρό κίνδυνο μεροληψίας υπέρ της χρήσης λιποσωμακής βουπιβακαΐνης. Στο άρθρο αναφέρεται ότι από τις 19 δημοσιευμένες μελέτες που αφορούσαν διήθηση χειρουργικού τραύματος, εκτός από επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής γόνατος, οι 15 (79%) δεν ανεύρισκαν στατιστικά σημαντική διαφορά για το πρωταρχικά μελετούμενο αποτέλεσμα, ενώ λίγες ανίχνευαν υπεροχή της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης σε δευτερεύοντα αποτελέσματα. Ο κίνδυνος μεροληψίας ήταν χαμηλός σε 8 από αυτές, με κάποιες ανησυχίες σε 3 και υψηλός σε άλλες 3. Από τις 4 (11%) μελέτες υπέρ της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης οι 3 είχαν υψηλό κίνδυνο μεροληψίας και η μια κάποιες ανησυχίες. Σε αυτές τις μελέτες, υπήρχε πάλι το πρόβλημα με την αθροιστική αναφορά της έντασης του πόνου που περιγράφηκε και νωρίτερα, ενώ συνέκριναν τη μέγιστη επιτρεπόμενη δόση λιποσωμακής βουπιβακαΐνης με υπομέγιστες δόσεις ενεργού φαρμάκου ελέγχου. Γίνεται κατανοητό, ότι χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα.⁽¹⁰⁾

ΠΕΡΙΑΡΘΡΙΚΗ ΔΙΗΘΗΣΗ ΣΕ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΟΛΙΚΗΣ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ ΓΟΝΑΤΟΣ

Ο Bramlett et al.⁽¹⁸⁾ το 2012 εκπόνησαν μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη και συνέκριναν την περιαρθρική χορήγηση λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης με την υδροχλωρική βουπιβακαΐνη σε επεμβάσεις ολικής αρthroπλαστικής γόνατος. Συνέκριναν, 150mg υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης (με 1:200.000 αδρεναλίνη) με λιποσωμιακή βουπιβακαΐνη 133mg, 266mg, 399mg και 532mg. Οι ασθενείς ήταν μεταξύ 18 και 75 ετών και με φυσική κατάσταση κατά ASA I-III και θα υποβάλλονταν σε ολική αρthroπλαστική ενός γόνατος υπό γενική αναισθησία. Για 24 ώρες πριν το χειρουργείο όλοι οι ασθενείς λάμβαναν 1000 mg ακεταμινοφαΐνης τρεις φορές την ημέρα. Διεγχειρητικά επιτράπη μόνο η χρήση ενδοφλέβιας φαιντανύλης. Τα φάρμακα της μελέτης διαλύθηκαν σε όγκο 60 ml με φυσιολογικό ορό. Μετεγχειρητικά οι ασθενείς έλαβαν μια δόση μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους παραντερικά και από του στόματος ακεταμινοφαΐνη. Ως θεραπεία διάσωσης χρησιμοποιήθηκε ελεγχόμενη από τον ασθενή αντλία ενδοφλέβιας μορφίνης μέχρι οι ασθενείς να μπορούν να λάβουν φάρμακα από το στόμα οπότε άλλαζαν σε από του στόματος οξυκοδώνη 5-10 mg κάθε 4-6 ώρες. Το πρωταρχικό αποτέλεσμα που μετρήθηκε ήταν η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη στη βαθμολογία του πόνου κατά την κίνηση (AUC) μέχρι την 4^η μετεγχειρητική ημέρα. Οι ερευνητές δεν κατέληξαν σε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ελέγχου σε καμία παράμετρο που μελετήθηκε, δηλαδή στο μέσο όρο βαθμολογίας πόνου σε ηρεμία και σε κίνηση, σε συνολική κατανάλωση οπιοειδών ή στο χρόνο αποκατάστασης της καθημερινής δραστηριότητας των ασθενών σε κανένα χρονικό σημείο της μελέτης.^(2,4,18)

Το 2017 ο Mont et al.⁽¹⁹⁾ δημοσίευσαν μια μελέτη που αφορούσε τη σύγκριση της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης έναντι υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης χορηγούμενης με διήθηση του χειρουργικού τραύματος μετά από επέμβαση ολικής αρthroπλαστικής γόνατος. Η μελέτη αυτή, η οποία ονομάστηκε PILLAR, αφορούσε 140 ασθενείς που θα υποβάλλονταν σε ολική αρthroπλαστική ενός γόνατος υπό ραχιαία αναισθησία με κατάταξη κατά ASA I-III. Οι συγγραφείς περιγράφουν συγκεκριμένη τεχνική διήθησης του τραύματος από όλους τους χειρουργούς στη μελέτη αυτή. Χρησιμοποιήθηκαν 266mg/20ml λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης μαζί με 20ml υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης 0.5% και στην ομάδα ελέγχου 20ml υδροχλωρικής

βουπιβακαΐνης 0.5% και τα δύο αραιωμένα με φυσιολογικό ορό σε όγκο 120ml. Οι ερευνητές κατέληξαν πως η λιποσωμαϊκή βουπιβακαΐνη παρουσίασε στατιστικά σημαντικά και κλινικά σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα χωρίς προβλήματα ασφάλειας του φαρμάκου. Συγκεκριμένα, η συνολική ένταση του πόνου όπως μετρήθηκε από την επιφάνεια της καμπύλης για το διάστημα 12 έως 48 ώρες ήταν στατιστικά χαμηλότερη στην ομάδα της λιποσωμαϊκής βουπιβακαΐνης (AUC_{12-48} 180,8 έναντι 209,3 της ομάδας ελέγχου, $P=0.0381$). Παράλληλα, παρατηρήθηκε και σημαντικά χαμηλότερη κατανάλωση οπιοειδών στην ομάδα της λιποσωμαϊκής βουπιβακαΐνης. Σημαντική ήταν και η αύξηση των ασθενών που παρέμειναν ελεύθεροι οπιοειδών, ενώ μεγαλύτερο ήταν και το διάστημα μέχρι την πρώτη χρήση οπιοειδών έναντι της ομάδας ελέγχου. Οι συγγραφείς καταλήγουν πως αυτά τα αποτελέσματα που έρχονται σε αντίφαση με παλαιότερες μελέτες οφείλονται στον τρόπο χορήγησης του φαρμάκου καθώς και στο μεγάλο όγκο που χρησιμοποιήθηκε συγκριτικά με παλαιότερες μελέτες. Βέβαια, αναγνωρίζουν πως το μικρό μέγεθος του δείγματος που χρησιμοποιήθηκε αποτελεί έναν περιορισμό της μελέτης αυτής, αλλά καταλήγουν πως η μελέτη αυτή δίνει ισχυρά στοιχεία υπέρ της χρήσης λιποσωμαϊκής βουπιβακαΐνης σε τέτοιου είδους επεμβάσεις.⁽¹⁹⁾

Στην ανασκόπησή του ο Pfeld et al.⁽¹⁰⁾ συμπεριέλαβε 17 τυχαιοποιημένες μελέτες με σύγκριση της λιποσωμαϊκής βουπιβακαΐνης με ενεργό παράγοντα, δηλαδή άλλο τοπικό αναισθητικό για διήθηση χειρουργικού τραύματος σε επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής γόνατος. Από αυτές οι 15 (88%) απέτυχαν να αποδείξουν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ελέγχου στο πρωταρχικό αποτέλεσμα που μελετούσαν δηλαδή την ένταση του πόνου. Από αυτές τις μελέτες, 8 κρίθηκαν ως χαμηλού κινδύνου μεροληψίας και 7 από αυτές κρίθηκε ότι είχαν κάποια θέματα αξιοπιστίας. Επίσης, σε καμιά από αυτές τις μελέτες δεν αποδείχτηκε στατιστικά σημαντική διαφορά και σε κανένα από τα δευτερεύοντα αποτελέσματα που μελετήθηκαν, όπως επίπεδο πόνου, χρήση οπιοειδών, ημέρα εξιτηρίου. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι σε κάποια αποτελέσματα που υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά αυτή ήταν υπέρ της ομάδας ελέγχου και όχι υπέρ της λιποσωμαϊκής βουπιβακαΐνης. Μια μελέτη αφορούσε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αμφοτερόπλευρη ολική αρθροπλαστική γόνατος και στη μια πλευρά γινόταν διήθηση με 266mg λιποσωμαϊκής βουπιβακαΐνης μαζί με 75mg υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης και στην αντίθετη πλευρά γινόταν διήθηση με 250mg βουπιβακαΐνης με αδρεναλίνη,

κετορολάκη και κλονιδίνη. Σε αυτή τη μελέτη δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά ή κλινικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο θεραπείες.

Αντίθετα, 2 (12%) μόνο μελέτες απέδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης και της ομάδας ελέγχου. Η πρώτη, από τον Snyder et al. το 2016,⁽²⁰⁾ τυχαιοποίησε 70 ασθενείς και τους χορηγήθηκαν είτε 266mg λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης είτε 400mg ροπιβακαΐνης μαζί με κετορολάκη 30mg, μορφίνη 5mg και αδρεναλίνη. Η μελέτη αυτή κρίθηκε ως χαμηλού κινδύνου μεροληψίας. Σε αυτήν, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ένταση του πόνου υπέρ της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης τόσο την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα και στην ανάνηψη όσο και τη δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα, ενώ και η κατανάλωση οπιοειδών τις δύο πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης. Η μελέτη αυτή είναι αρκετά ισχυρή καθ' όσον η ομάδα ελέγχου έλαβε σημαντικά μεγαλύτερη ποσότητα της μέγιστης συνιστώμενης για τη ροπιβακαΐνη με αδρεναλίνη που είναι 225mg, πράγμα που καθιστά την ομάδα ελέγχου αξιόπιστη.

Αντίθετα, η μελέτη PILLAR που αναφέρθηκε νωρίτερα από τον Mont et al. παρουσιάζει αρκετά μελανά σημεία. Αρχικά, κρίνεται ως υψηλού κινδύνου μεροληψίας γιατί χρηματοδοτήθηκε από την εταιρία παρασκευής της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης. Επιπρόσθετα, συνέκρινε δύο ομάδες με τη μια να λαμβάνει 266mg λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης μαζί με 100mg υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης και τη δεύτερη να λαμβάνει 100mg υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης ως ομάδας ελέγχου. Ο Mont et al. καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η στατιστικά σημαντική διαφορά που εμφανίζεται στη δική τους μελέτη οφείλεται στο μεγάλο όγκο τοπικού αναισθητικού που χρησιμοποιήθηκε και στο προσεκτικό πρωτόκολλο διήθησης. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν και άλλες μελέτες που δεν αναφέρουν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ελέγχου και χρησιμοποιούν παραπλήσια μεγάλους όγκους τοπικού αναισθητικού με τη μελέτη PILLAR καθώς και παραπλήσιο πρωτόκολλο διήθησης. Σημαντικό, επίσης, είναι να σημειωθεί, το γεγονός ότι στη μελέτη PILLAR συγκρίνεται η μέγιστη εγκεκριμένη δόση λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης μαζί με υδροχλωρική βουπιβακαΐνη με υπομέγιστη δόση υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης χωρίς έστω την προσθήκη αδρεναλίνης που συνήθως προστίθεται για αύξηση της διάρκειας δράσης της βουπιβακαΐνης.

Ο Pfeld καταλήγει στην ανασκόπησή του ότι μέχρι σήμερα υπάρχουν λίγα δημοσιευμένα στοιχεία με χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας που να αποδεικνύουν την

ανωτερότητα της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης εφαρμοζόμενη με διήθηση σε επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής γόνατος σε σχέση με την μη λιποσωματική βουπιβακαΐνη.⁽¹⁰⁾

Στην ίδια ανασκόπηση αναφέρονται δύο μελέτες που αφορούν τη σύγκριση διήθησης χειρουργικού τραύματος με λιποσωματική βουπιβακαΐνη έναντι περιφερικού νευρικού αποκλεισμού με μη λιποσωματικό τοπικό αναισθητικό με εφ' άπαξ έγχυση για τέτοιου είδους επεμβάσεις. Οι μελέτες αυτές θεωρήθηκαν ότι είχαν κάποιες αμφιβολίες όσον αφορά τον κίνδυνο μεροληψίας κυρίως γιατί είτε είχαν πλημμελώς καθορισμένο πρωταρχικό αποτέλεσμα είτε είχαν σαν πρωταρχικό αποτέλεσμα χρονική διάρκεια μεγαλύτερη από αυτή που αναμενόταν να διαρκέσει ο περιφερικός νευρικός αποκλεισμός. Παρ' όλα αυτά, από τα δευτερεύοντα αποτελέσματα μπορούν να εξαχθούν κάποια συμπεράσματα για τη σύγκριση των δύο ομάδων. Και οι δύο μελέτες εξάγουν το ίδιο συμπέρασμα για την ένταση του πόνου, η οποία ήταν στατιστικά και κλινικά χαμηλότερη στην ομάδα του περιφερικού αποκλεισμού καθ' όλη τη διάρκειά του. Η μία από αυτές τις μελέτες βρήκε ότι η ομάδα του περιφερικού νευρικού αποκλεισμού χρειάστηκε λιγότερα οπιοειδή την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα. Αν και αυτά τα αποτελέσματα ήταν λίγο πολύ αναμενόμενα αυτό που θα είχε αξία θα ήταν η παράταση της αναλγητικής δράσης της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης πέραν της πρώτης μετεγχειρητικής ημέρας. Δυστυχώς, οι μελέτες δεν κατάφεραν να αναδείξουν στατιστική διαφορά μετά την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα υπέρ της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης.

Παράλληλα αναφέρονται δύο ακόμα μελέτες που συγκρίνουν τη διήθηση του χειρουργικού τραύματος με λιποσωματική βουπιβακαΐνη με το συνεχή νευρικό αποκλεισμό για επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής γόνατος. Αυτές καταλήγουν υπέρ του συνεχή περιφερικού αποκλεισμού όσον αφορά την ένταση του μετεγχειρητικού πόνου. Η μία από αυτές αναφέρει επίσης μικρότερη κατανάλωση οπιοειδών από την ομάδα του περιφερικού νευρικού αποκλεισμού ενώ η άλλη αντίθετα αναφέρει μεγαλύτερο χρόνο μέχρι την πρώτη κατανάλωση οπιοειδούς από την ομάδα της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης.⁽¹⁰⁾

Γίνεται κατανοητό ότι οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι τώρα είναι λίγες για να καταλήξουν σε πειστικά αποτελέσματα όσον αφορά τη διήθηση του χειρουργικού τραύματος με λιποσωματική βουπιβακαΐνη σε επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής γόνατος.

II. ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΙ

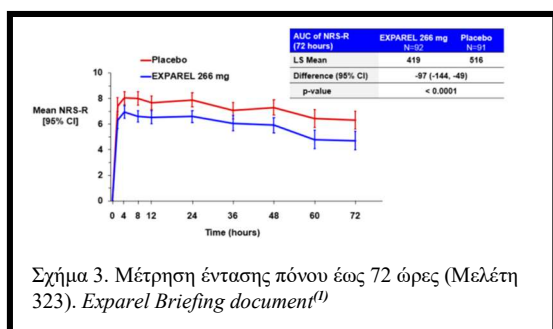
Η παρασκευάστρια εταιρία του φαρμάκου, Pacira Pharmaceuticals Inc., διεξήγαγε μελέτες προσδιορισμού της ασφαλέστερης και αποτελεσματικότερης δόσης της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης όταν αυτή χορηγείται περινευρικά παράλληλα με τις μελέτες αποτελεσματικότητας του φαρμάκου.⁽¹⁾ Επί του παρόντος, επίσημη έγκριση από τον FDA για χρήση του φαρμάκου σε περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς έχει δοθεί μόνο για αποκλεισμό βραχιονίου πλέγματος με διασκαληνική προσπέλαση (αποκλειστικά για μετεγχειρητική αναλγησία σε επεμβάσεις ώμου) και για αποκλεισμό στο επίπεδο του εγκάρσιου κοιλιακού μυός (TAP block). Παρ' όλα αυτά, στη βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές δημοσιευμένες μελέτες για περιφερικό νευρικό αποκλεισμό και άλλων ανατομικών περιοχών που πραγματοποιήθηκαν στα πλαίσια διερεύνησης νέων εφαρμογών του φαρμάκου.⁽¹⁰⁾

ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΜΗΡΙΑΙΟΥ ΝΕΥΡΟΥ ΓΙΑ ΟΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΓΟΝΑΤΟΣ

Στα πλαίσια ελέγχου της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου για περινευρική χρήση η εταιρία διεξήγαγε δύο μελέτες για επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής γόνατος τις οποίες ονόμασε μελέτη 323 και μελέτη 326.⁽¹⁾

Η μελέτη 323 ήταν μια μελέτη φάσεως 2/3 με πραγματοποίηση περιοχικής αναισθησίας του μηριαίου νεύρου σε επεμβάσεις μονόπλευρης ολικής αρθροπλαστικής γόνατος. Στο πρώτο στάδιο της μελέτης μια επιτροπή επιφορτίστηκε με την ευθύνη καθορισμού της καταλληλότερης και ασφαλούς δόσης λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης για τον συγκεκριμένο νευρικό αποκλεισμό ώστε αυτή η δόση να χρησιμοποιηθεί για το δεύτερο στάδιο της μελέτης φάσης 3. Στο πρώτο αυτό στάδιο έγινε ανασκόπηση των αποτελεσμάτων όσον αφορά την ασφάλεια του φαρμάκου και την αποτελεσματικότητά του χωρίζοντας τους ασθενείς σε τέσσερις ομάδες, όπου ελάμβαναν είτε 266mg EXPAREL (20ml), είτε 133mg EXPAREL (10ml EXPAREL συν 10ml φυσιολογικός ορός), είτε 67mg EXPAREL (5ml EXPAREL συν 15ml φυσιολογικός ορός) ή τέλος εικονικό φάρμακο. Μετά την ανασκόπηση κρίθηκε πως πρέπει να μελετηθεί στη δεύτερη φάση της μελέτης η δοσολογία των 266mg EXPAREL, καθότι προκαλούσε στατιστικά σημαντική ελάττωση του πόνου, όπως και τα 133mg, αλλά ταυτόχρονα επιμήκυνε και το χρόνο μέχρι την πρώτη χρήση οπιοειδών. Και στις δύο φάσεις της μελέτης, πραγματοποιήθηκε αποκλεισμός μηριαίου νεύρου υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση με ενεργό φάρμακο ή με εικονικό

φάρμακο 1-2 ώρες πριν τη χειρουργική επέμβαση, ενώ με την ολοκλήρωση του αποκλεισμού τοποθετούνταν καθετήρας πέριξ του μηριαίου νεύρου για να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία διάσωσης μετεγχειρητικά. Σαν θεραπεία διάσωσης μετεγχειρητικά χρησιμοποιούνταν κλιμακωτά μια αρχική εφ' άπαξ δόση 0.5mg υδρομορφόνης και στη συνέχεια ελεγχόμενη από τον ασθενή αντλία (Patient Controlled Analgesia, PCA) μορφίνης ή υδρομορφόνης σε δόσεις και μεσοδιαστήματα αποκλεισμού συμβατά με την καθιερωμένη πρακτική για τις

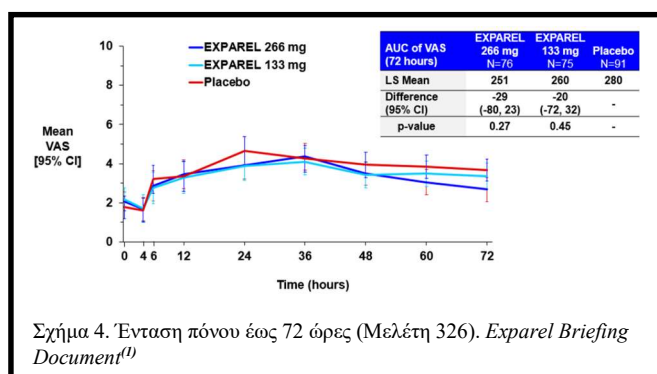


Σχήμα 3. Μέτρηση έντασης πόνου έως 72 ώρες (Μελέτη 323). *Exparel Briefing document*⁽¹⁾

συγκεκριμένες επεμβάσεις. Εάν ήταν ανεκτό, εναλλακτικά γινόταν χρήση από του στόματος οξυκωδόνης ($\leq 10\text{mg}$ ανά 4 ώρες) κατ' επίκληση. Σε περίπτωση που αυτές οι θεραπείες ήταν ανεπαρκείς γινόταν χρήση του περινευρικού καθετήρα με βουπιβακαΐνη υδροχλωρική

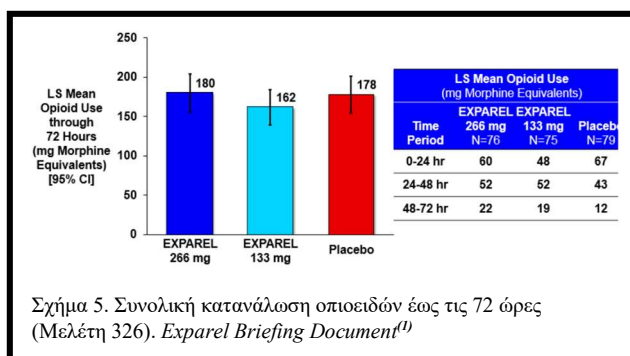
(0.125%) με ρυθμό 8ml την ώρα για έως 12 ώρες. Στη δεύτερη φάση της μελέτης το πρωταρχικό αποτέλεσμα που μετρήθηκε ήταν ο αθροιστικός πόνος που ανέφεραν οι ασθενείς για τις πρώτες 72 ώρες μετεγχειρητικά. Στην ομάδα της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης παρατηρήθηκαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ($P < 0.0001$) όσον αφορά τη συνολική μέτρηση του πόνου. Η μέση ένταση του πόνου ήταν περίπου 2 μονάδες χαμηλότερα στην αριθμητική κλίμακα μέτρησης του πόνου στην ηρεμία (Numeric Rating Scale at Rest, NRS-R) μετά το χειρουργείο και διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια των 72 ωρών της μελέτης (Σχήμα 3). Σαν δευτερεύοντα αποτελέσματα μελετήθηκαν η συνολική κατανάλωση οπιοειδών και ο χρόνος μέχρι την πρώτη χρήση οπιοειδών. Στην ομάδα του ενεργού φαρμάκου έγινε χρήση 24% λιγότερων οπιοειδών ($P < 0.002$), ενώ δεν φάνηκε στατιστική διαφορά μέχρι την πρώτη χρήση οπιοειδών μεταξύ των δύο ομάδων ελέγχου. Η έλλειψη διαφοράς στο χρόνο μέχρι την πρώτη χρήση οπιοειδών αποδόθηκε στο γεγονός ότι δεν είχε καλυφθεί η οπίσθια επιφάνεια του γόνατος. Παρ' όλα αυτά ενώ όλοι οι ασθενείς και των δύο ομάδων έλαβαν τουλάχιστον ένα φάρμακο διάσωσης, στην ομάδα της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης λιγότεροι ασθενείς έλαβαν όλα τα διαθέσιμα φάρμακα διάσωσης (8% έναντι 19% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου).⁽¹⁾

Η μελέτη 326 αφορούσε ασθενείς που υποβάλλονταν σε μονόπλευρη ολική αρθροπλαστική γόνατος και πραγματοποιούνταν περιφερικός νευρικός αποκλεισμός του μηριαίου νεύρου υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση 1-2 ώρες προ της χειρουργικής επέμβασης. Οι ασθενείς τυχαιοποιούνταν σε τρεις ομάδες, η πρώτη λάμβανε 266mg EXPAREL (20ml), η δεύτερη 133mg EXPAREL (10ml φαρμάκου και 10ml φυσιολογικός ορός) και η τρίτη εικονικό φάρμακο (20ml φυσιολογικού



Σχήμα 4. Ένταση πόνου έως 72 ώρες (Μελέτη 326). *Exparel Briefing Document*⁽¹⁾

ορού). Επειδή ο αποκλεισμός του μηριαίου νεύρου δεν καλύπτει τη νεύρωση του οπίσθιου διαμερίσματος του γόνατος, πριν την τοποθέτηση της πρόθεσης γινόταν από το χειρουργό διήθηση με 16ml υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης (8ml βουπιβακαΐνης 0.5% και 8 ml φυσιολογικός ορός) με τη μισή ποσότητα να χορηγείται πίσω από τον έσω κόνδυλο και τη μισή πίσω από τον έξω κόνδυλο σε όλους τους ασθενείς. Μετεγχειρητικά, ως φάρμακα διάσωσης χρησιμοποιούνταν κυκλοβενζαπρίνη (μια δόση 10mg από του στόματος) στη διακριτική ευχέρεια του θεράποντος και παρακεταμόλη έως 1000mg από του στόματος ή ενδοφλέβια μέχρι ανώτατη δόση 3000mg ημερησίως εκτός αν υπήρχε αντένδειξη. Από του στόματος άμεσης αποδέσμευσης οξυκοδώνη (έναρξη σε δόση 5-10mg κάθε 4 ώρες) χρησιμοποιούνταν κατ' επίκληση. Εάν κάποιος ασθενής δεν ανεχόταν την από του στόματος λήψη φαρμάκων γινόταν χρήση ενδοφλέβιας μορφίνης (2.5 – 5mg) ή υδρομορφόνης(0.5-1mg) κάθε 4 ώρες ή σε μεγαλύτερα μεσοδιαστήματα αν δεν ήταν απαραίτητη. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι δεν υπήρχε στατιστική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων που συγκρίθηκαν και συγκεκριμένα τόσο η ομάδα των 133mg EXPAREL όσο και αυτή των 266mg EXPAREL δεν είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη ένταση πόνου στη διάρκεια των 72 ωρών που



Σχήμα 5. Συνολική κατανάλωση οπιοειδών έως τις 72 ώρες (Μελέτη 326). *Exparel Briefing Document*⁽¹⁾

μελετήθηκαν (Σχήμα 4). Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συνολική κατανάλωση οπιοειδών ή στο χρόνο μέχρι την πρώτη χρήση οπιοειδών (Σχήμα 5). Οι

ερευνητές αποδίδουν αυτήν την έλλειψη στατιστικής διαφοράς μεταξύ των ομάδων που μελετήθηκαν στο γεγονός ότι όλοι οι ασθενείς έλαβαν μια ποσότητα ενεργού φαρμάκου στην οπίσθια επιφάνεια του γόνατος και αυτό είχε σαν αποτέλεσμα χαμηλότερες τιμές έντασης πόνου σε όλες τις ομάδες συνολικά. Κατά την ανασκόπηση της μελέτης παρατηρήθηκε ότι ένα κέντρο αναφοράς το οποίο είχε εγγράψει ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών (περίπου το 47% των ασθενών της μελέτης) ανέφερε σημαντικά χαμηλότερες τιμές έντασης πόνου σε όλες της ομάδες ασθενών. Κατόπιν περαιτέρω διερεύνησης παρατηρήθηκε ότι αυτό το κέντρο χορηγούσε μεγαλύτερες ποσότητες οπιοειδών στους ασθενείς ανεξαρτήτως έντασης πόνου που ανέφεραν. Όταν εξαιρέθηκε το κέντρο αυτό από τη μελέτη τα υπόλοιπα αποτελέσματα συμφωνούσαν με αυτά της μελέτης 323.⁽¹⁾

ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΜΕΣΟΠΛΕΥΡΙΩΝ ΝΕΥΡΩΝ ΣΕ ΘΩΡΑΚΟΤΟΜΗ

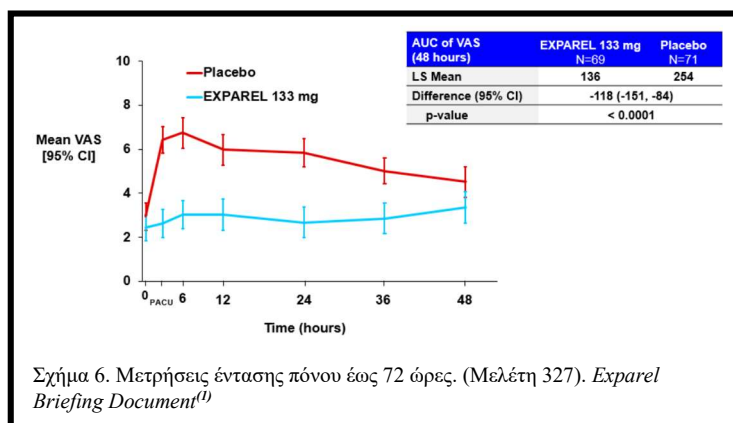
Η παρασκευάστρια εταιρία στα πλαίσια των μελετών για την έγκριση της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης για χρήση σε περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς διεξήγαγε τη μελέτη 322 που αφορούσε μεσοπλεύριο αποκλεισμό με λιποσωμιακή βουπιβακαΐνη 266mg (20ml) διαιρεμένο σε τρεις ισόποσες δόσεις και χορηγούμενο στο επίπεδο της χειρουργικής τομής και ένα επίπεδο πάνω και ένα κάτω σε επεμβάσεις θωρακοτομής έναντι 20ml εικονικού φαρμάκου (φυσιολογικός ορός). Η χορήγηση του φαρμάκου γινόταν πριν την σύγκλιση της χειρουργικής τομής από το χειρουργό με άμεση όραση και τη συνηθισμένη τεχνική. Στη μελέτη αυτή το πρωταρχικό αποτέλεσμα της συνολικής έντασης του πόνου δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ελέγχου για τη διάρκεια των 72 ωρών της μελέτης, ενώ και τα δευτερεύοντα αποτελέσματα, όπως η συνολική κατανάλωση οπιοειδών δεν διέφεραν στατιστικά. Στην ανάλυσή της η εταιρία σημειώνει ότι αυτό το στατιστικό αποτέλεσμα πιθανόν να οφείλεται στην τεχνική χορήγησης του φαρμάκου που έγινε από το χειρουργό και μάλλον προκάλεσε την ταχεία απορρόφηση του φαρμάκου από το σημείο έγχυσης, όπως αποδεικνύουν και οι μελέτες φαρμακοκινητικής που ανέδειξαν μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στη 1 ώρα περίπου και όχι στις 49-75 ώρες που είχαν αναδείξει προηγούμενες μελέτες για τη δόση αυτή. Έτσι, η εταιρία καταλήγει ότι η μελέτη αυτή δεν είναι αντιπροσωπευτική για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε αυτού του είδους τον αποκλεισμό.⁽¹⁾

Ο Rice et al.⁽²¹⁾ το 2015 δημοσίευσαν μία μελέτη 108 ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανοιχτή θωρακοτομή, ενδοσκοπική θωρακοτομή (Video Assisted Thoracotomy, VATs) ή ρομποτικά υποβοηθούμενη θωρακοτομή και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 266mg λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης με ομόπλευρο της τομής μεσοπλεύριο αποκλεισμό πέντε επιπέδων είτε θωρακική επισκληρίδιο αναλγησία. Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι η ομάδα της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης είχε κατά μια μέρα μικρότερη μέση νοσηλεία (3 ημέρες έναντι 4 ημερών της επισκληριδίου), ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά το μετεγχειρητικό πόνο, τις περιεγχειρητικές επιπλοκές και την κατανάλωση οπιοειδών. Οι συγγραφείς καταλήγουν πως ο μεσοπλεύριος αποκλεισμός με λιποσωμιακή βουπιβακαΐνη είναι ασφαλής και αποτελεσματικός και θα μπορούσε να αποτελεί εναλλακτική επιλογή της επισκληριδίου αναλγησίας για θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις.⁽²¹⁾

ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΒΡΑΧΙΟΝΙΟΥ ΠΛΕΓΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΟΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΩΜΟΥ Η ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΡΟΦΙΚΟΥ ΠΕΤΑΛΟΥ ΩΜΟΥ.

Με τη μελέτη 327 η παρασκευάστρια εταιρία συνέκρινε τη χορήγηση 133mg λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης (10ml Exparel μαζί με 10ml φυσιολογικό όρο) ως αποκλεισμό βραχιονίου

πλέγματος (διασκαληνική ή υπερκλείδια προσπέλαση) υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση για επεμβάσεις ολικής αρthroπλαστικής ώμου ή ενδοσκοπικής



αποκατάστασης στροφικού πετάλου έναντι εικονικού φαρμάκου (φυσιολογικός ορός 20ml) μία ώρα πριν τη χειρουργική επέμβαση. Το πρωταρχικό αποτέλεσμα ήταν η συνολική ένταση του πόνου για τις πρώτες 48 ώρες μετεγχειρητικά και φάνηκε πως η ομάδα του ενεργού φαρμάκου είχε στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη ένταση πόνου για αυτό το διάστημα. Η μέση διαφορά στην επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) της έντασης του πόνου ήταν -118 υπέρ της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης (AUC_{exparel} 136, AUC_{placebo} 254). Η ένταση του πόνου στην κλίμακα VAS παρέμεινε

περίπου στο 2 με 3 για την ομάδα του ενεργού φαρμάκου έναντι 5 με 7 του εικονικού φαρμάκου (Σχήμα 6). Παράλληλα, στην ομάδα της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης παρατηρήθηκε 77% μειωμένη κατανάλωση οπιοειδών μετεγχειρητικά και μεγαλύτερος χρόνος μέχρι την πρώτη κατανάλωση οπιοειδούς ($P < 0.0001$). Συνολικά, η μελέτη αυτή κατέδειξε την αποτελεσματικότητα της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης για χρήση σε αποκλεισμό βραχιονίου πλέγματος για επεμβάσεις άνω άκρου.⁽¹⁾

Το 2017 η Vandepitte et al.⁽²²⁾ διεξήγαγαν μία μελέτη με την οποία θέλησαν να μελετήσουν την παράταση της μετεγχειρητικής αναλγησίας που μπορεί να προσφέρει η προσθήκη λιποσωματικής βουπιβακαΐνης στην μη λιποσωματική βουπιβακαΐνη σε αποκλεισμό βραχιονίου πλέγματος έναντι μη λιποσωματικής βουπιβακαΐνης. Στη μελέτη αυτή μετά την πραγματοποίηση διασκαληνικού αποκλεισμού του βραχιονίου πλέγματος, οι ασθενείς υποβάλλονταν σε χειρουργική επέμβαση στον ώμο υπό γενική αναισθησία με έγχυση προποφόλης και ρεμφαιντανύλης. Δεν επιτρεπόταν η χρήση άλλων οπιοειδών διεγχειρητικά. Η πολυπαραγοντική αναλγησία ξεκινούσε στη χειρουργική αίθουσα με χορήγηση παρακεταμόλης 1gr, κετορολάκης 0.5mg/kg έως μέγιστης δόσης 30mg και δεξαμεθαζόνης 5mg ενδοφλεβίως. Μετεγχειρητικά συνεχιζόταν το σχήμα ως εξής: παρακεταμόλη 1gr ανά 6 ώρες από του στόματος, ιβουπροφαίνη 400mg ανά 8 ώρες από του στόματος και δεξαμεθαζόνη 5mg ανά 24 ώρες ενδοφλεβίως για 48 ώρες. Τραμαδόλη 50mg υπογλωσσίως χορηγούνταν κάθε 4 ώρες εάν χρειαζόταν για τον παροξυσμικό πόνο. Χρησιμοποιήθηκε το τροποποιημένο βραχύ ερωτηματολόγιο του πόνου (Modified Brief Pain Inventory, MBPI) για να εκτιμηθεί η χειρότερη ένταση του πόνου για κάθε μετεγχειρητική ημέρα μέχρι την 7^η μετεγχειρητική ημέρα και αυτό θεωρήθηκε ως πρωταρχικό αποτέλεσμα για τη μελέτη. Στα δευτερογενή αποτελέσματα μελετήθηκαν η ικανοποίηση από τη θεραπεία, η λειτουργικότητα του χειρουργημένου άκρου, η διάρκεια του ύπνου και η κατανάλωση οπιοειδών. Στο πρωταρχικό αποτέλεσμα η αναφορά του πόνου της ομάδας της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης ήταν χαμηλότερη για όλη την πρώτη μετεγχειρητική εβδομάδα, όμως αυτή η διαφορά ήταν μέτρια. Το ίδιο συνέβη και με τα δευτερογενή αποτελέσματα που μετρήθηκαν με μια μέτρια διαφορά υπέρ της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης. Οι ερευνητές καταλήγουν πως η μελέτη κλίνει υπέρ της προσθήκης λιποσωματικής βουπιβακαΐνης στην απλή βουπιβακαΐνη για διασκαληνικό αποκλεισμό βραχιονίου

πλέγματος παρ' όλα αυτά χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα.⁽²²⁾

Στην ανασκόπηση του ο Pfeld et al. αναφέρει δύο μελέτες μικρού κινδύνου μεροληψίας που συνέκριναν τη χορήγηση λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης με εικονικό φάρμακο για περιφερικό νευρικό αποκλεισμό μηριαίου νεύρου (για επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής γόνατος) ή διασκαληνικό αποκλεισμό (για επεμβάσεις στον ώμο), οι οποίες είναι υπέρ της χορήγησης λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης. Οι ασθενείς στην ομάδα του ενεργού φαρμάκου βίωσαν λιγότερο πόνο για το διάστημα 48 έως 72 ώρες μετεγχειρητικά. Το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) της έντασης πόνου για τα διαστήματα 0-24, 24-48 και 48-72 ώρες ήταν περίπου 13 έως 39% (για το μηριαίο αποκλεισμό) και 26 έως 51% (για το διασκαληνικό αποκλεισμό) χαμηλότερο στην ομάδα της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης, παρέχοντας ενδείξεις φαρμακολογικής δράσης πέραν των 48 ωρών. Όσον αφορά το διασκαληνικό αποκλεισμό οι πραγματικές τιμές έντασης πόνου στην ηρεμία (όχι το AUC) είχαν δραματική βελτίωση στην ομάδα του ενεργού φαρμάκου, περίπου 30-60%, σε όλες τις χρονικές περιόδους που αναφέρθηκαν νωρίτερα. Τα ίδια αποτελέσματα εμφανίστηκαν και στην κατανάλωση οπιοειδών (μείωση 66 έως 86%). Αντίθετα, τα οφέλη για τον αποκλεισμό του μηριαίου νεύρου, όταν ληφθούν υπόψιν αναλυτικά οι τιμές για τις χρονικές περιόδους που μελετήθηκαν, υπήρχαν αλλά ήταν πιο ήπια σε σχέση με το διασκαληνικό αποκλεισμό τόσο στην ένταση του πόνου, όσο και στην κατανάλωση οπιοειδών. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε καμία από τις δύο αυτές μελέτες δεν επετράπη μετεγχειρητικά η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ή η διήθηση του τραύματος με μη λιποσωμιακό τοπικό αναισθητικό, τα οποία αποτελούν συνήθη πρακτική στα πλαίσια της πολυπαραγοντικής αναλγησίας για μεγάλες επεμβάσεις στις αρθρώσεις. Παρ' όλα αυτά, οι μελέτες αυτές δίνουν ενδείξεις ότι η φαρμακολογική δράση της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης όταν χορηγείται εφ' άπαξ για αποκλεισμό μηριαίου νεύρου ή διασκαληνικό αποκλεισμό παρατείνεται πέραν των 48 ωρών. Το διάστημα αυτό δράσης που φαίνεται να έχει η λιποσωμιακή βουπιβακαΐνη είναι σαφώς μεγαλύτερο από αυτό που μπορούμε να επιτύχουμε με μη λιποσωμιακά τοπικά αναισθητικά, τα οποία ακόμα και αν χρησιμοποιηθούν πρόσθετα φάρμακα για παράταση δράσης τους, σε καμία περίπτωση η δράση τους δεν ξεπερνά τις 24 ώρες.⁽¹⁰⁾

Το Φεβρουάριο του 2021 δημοσιεύτηκε μία ανασκόπηση από τον Hussain et al.⁽²³⁾ με την οποία προσπάθησαν οι συγγραφείς να συγκεντρώσουν όλα τα μέχρι τότε στοιχεία που υπήρχαν όσον αφορά τη σύγκριση της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης με τη μη λιποσωματική βουπιβακαΐνη. Στην ανασκόπηση δε συμπεριελήφθησαν μελέτες που περιλάμβαναν αποκλεισμούς χώρων (πχ. TAP αποκλεισμός) ή τεχνικές διήθησης για να διατηρηθεί η ομοιογένεια του δείγματος. Μετά από εφαρμογή κριτηρίων αποκλεισμού συμπεριελήφθησαν τελικά 9 μελέτες, εκ των οποίων στη μία οι ερευνητές δήλωναν πως είχε χρηματοδοτηθεί από την εταιρία. Σαν ελάχιστα κλινικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ελέγχου θεωρήθηκε η διαφορά 1cm σε κλίμακα πόνου 0 έως 10cm ή 2cm/h για την καμπύλη πόνου σε συνάρτηση με το χρόνο, ενώ για την αθροιστική κατανάλωση οπιοειδών, παρ' ότι όχι καλά τεκμηριωμένο, κλινικά σημαντική θεωρήθηκε μια διαφορά 30mg ισοδύναμων μορφίνης από του στόματος ή 10mg ενδοφλεβίως. Πρωταρχικό αποτέλεσμα που μελετήθηκε ήταν η AUC για το διάστημα 24 έως 72 ώρες, προκειμένου να αποδειχτεί η παράταση της αναλγητικής δράσης της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης. Για το διάστημα αυτό η μέση διαφορά AUC_{24-72h} στην ηρεμία βρέθηκε να είναι 1cm/h (0.5-1.6, P=0.003) υπέρ της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης αλλά η διαφορά αυτή δεν ικανοποιούσε το κλινικό κριτήριο που είχε τεθεί και ήταν 2cm/h. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι αν εξαιρούνταν η μελέτη που χρηματοδοτήθηκε από την εταιρία παρασκευής το αποτέλεσμα αυτό γινόταν σημαντικά μικρότερο με μια μέση διαφορά 0.7cm/h (-0.1 έως 1.5cm/h, P=0.1). Δευτερεύοντα αποτελέσματα που μελετήθηκαν ήταν η ένταση του πόνου στην ηρεμία σε ενδιάμεσα χρονικά σημεία, η κατανάλωση οπιοειδών, ο χρόνος μέχρι την πρώτη κατανάλωση οπιοειδούς. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ή κλινικά σημαντική διαφορά σε κανένα από αυτά τα δευτερεύοντα αποτελέσματα, με βάση τα κριτήρια που είχε θέσει η μελέτη για την κλινική σημασία των αποτελεσμάτων, ανάμεσα στις δύο ομάδες ελέγχου. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, οι μελέτες αυτές δεν αναφέρουν ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται με τη χρήση της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης. Οι συγγραφείς καταλήγουν πως ενώ η λιποσωματική βουπιβακαΐνη επιφέρει στατιστικά σημαντική διαφορά στις μετρήσεις που αφορούν την AUC, αυτή αποτυγχάνει να φανεί κλινικά σημαντική. Στα υπόλοιπα αποτελέσματα, οι συγγραφείς δεν ανευρίσκουν ούτε στατιστική, ούτε κλινική διαφορά μεταξύ λιποσωματικής και μη λιποσωματικής βουπιβακαΐνης.⁽²³⁾

ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΣΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΟΥ ΕΓΚΑΡΣΙΟΥ ΚΟΙΛΙΑΚΟΥ ΜΥΟΣ (TAP BLOCK)

Το 2015 ο Keller et al.⁽²⁴⁾ δημοσίευσε μια μελέτη 50 ασθενών που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική λαπαροσκοπική κολεκτομή και έλαβαν πριν τη χειρουργική τομή αποκλεισμό στο επίπεδο του εγκάρσιου κοιλιακού μυός (Transversus Abdominis Plane block, TAP block) άμφω και διήθηση του περιτοναίου τοπικά στα σημεία εισόδου των τροκάρ με λιποσωμακή βουπιβακαΐνη ή τίποτα από αυτά τα δύο. Στην ομάδα του ενεργού φαρμάκου χρησιμοποιήθηκαν 20ml λιποσωμακής βουπιβακαΐνης (266mg) αραιωμένα με 30ml βουπιβακαΐνη 0.25% και 30ml φυσιολογικός ορός. Η ποσότητα αυτή διαιρέθηκε σε δύο δόσεις των 20 ml για κάθε ένα από τους δύο TAP αποκλεισμούς και 40ml για τη διήθηση των σημείων εισόδου. Η ομάδα του ενεργού φαρμάκου είχε σημαντικά μικρότερες ανάγκες σε οπιοειδή διεγχειρητικά, μικρότερη ένταση πόνου στην ανάνηψη και συνολικά μικρότερη διάρκεια νοσηλείας. Η μελέτη αυτή υποδεικνύει την ικανότητα της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης να μειώνει το κόστος νοσηλείας εν γένει.⁽²⁴⁾

Ο Hutchins et al. το 2015⁽²⁵⁾ πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη τυφλή μελέτη σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε ρομποτικά υποβοηθούμενες υστερεκτομές υπό TAP αποκλεισμό άμφω είτε με βουπιβακαΐνη είτε με λιποσωμακή βουπιβακαΐνη. Στη μελέτη αυτή οι ασθενείς υποβάλλονταν σε υποπλεύριο TAP αποκλεισμό άμφω υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση με τη χορήγηση 30ml λιποσωμακής βουπιβακαΐνης ή 30ml μη λιποσωμακής βουπιβακαΐνης σε κάθε πλευρά. Τα 30ml λιποσωμακής βουπιβακαΐνης κάθε πλευράς αποτελούνταν από 10ml λιποσωμακής βουπιβακαΐνης 1.3% (133mg) και 20ml φυσιολογικού ορού. Στην ομάδα της απλής βουπιβακαΐνης η σύσταση του διαλύματος ήταν 30ml υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης 0.25% με αδρεναλίνη 1:200.000. Η ομάδα της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης είχε σημαντικά χαμηλότερα μέγιστα επίπεδα πόνου, λιγότερη μετεγχειρητική ναυτία/έμετο για όλες τις χρονικές περιόδους που μελετήθηκαν ενώ είχε και σημαντικά χαμηλότερη κατανάλωση οπιοειδών συνολικά για τις 72 ώρες της μελέτης. Παράλληλα παρατηρήθηκε μία τάση στην ομάδα της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης για μικρότερη διάρκεια νοσηλείας.⁽²⁵⁾

Στην ανασκόπηση του ο Iffeld et al. αναφέρει επτά μελέτες που αφορούν επεμβάσεις που πραγματοποιήθηκαν με TAP αποκλεισμό. Όταν οι μελέτες περιείχαν

ως ομάδα ελέγχου TAP αποκλεισμό με απλή βουπιβακαΐνη τα αποτελέσματα ήταν ανάμικτα. Η μία μελέτη που αφορούσε επεμβάσεις αποκατάστασης μαστού με αυτόλογο κοιλιακό μόσχευμα δεν ανίχνευσε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ελέγχου. Αντιθέτως, τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες υστερεκτομής και δωρεάς νεφρού ανέφεραν θετικά αναλγητικά αποτελέσματα στην ομάδα της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης καθώς και μικρότερη κατανάλωση οπιοειδών. Δυστυχώς αυτές οι μελέτες είχαν υψηλό κίνδυνο μεροληψίας. Δυο από τις άλλες τρεις μελέτες είχαν ως ομάδα ελέγχου επισκληρίδιο έγχυση. Η πρώτη που αφορούσε χειρουργική του παχέος εντέρου είχε διάφορα προβλήματα αξιοπιστίας όπως διαφορετικό πρωταρχικό αποτέλεσμα κατά την καταχώρηση της μελέτης από αυτό που παρουσιάστηκε στο χειρόγραφο, ελλιπή ανάλυση ισχύος για το στατιστικό δείγμα και παρείχε στατιστικό πλάνο ανάλυσης του δείγματος χωρίς λεπτομέρειες. Όλα αυτά καθιστούν την ερμηνεία των αποτελεσμάτων προβληματική. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι οι δύο θεραπείες είναι «ισάξιες» όσον αφορά την αναλγησία. Αντίθετα, οι επιπρόσθετες ανάγκες οπιοειδών στην ομάδα της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης ήταν διπλάσιες. Η δεύτερη μελέτη καταλήγει ότι η ομάδα της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης είχε 0.5 ημέρα λιγότερη διάρκεια νοσηλείας κατά μέσο όρο με τα αποτελέσματα να είναι και εδώ δύσκολο να ερμηνευθούν. Η τελευταία μελέτη συγκρίνει τον TAP αποκλεισμό με λιποσωμακή βουπιβακαΐνη με υπαραχνοειδή χορήγηση υδρομορφόνης σε χειρουργεία παχέος εντέρου. Η μελέτη καταλήγει υπέρ της υπαραχνοειδούς τεχνικής.⁽¹⁰⁾

III. ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΕΓΧΥΣΗ

Προκλινικές μελέτες χορήγησης λιποσωματικής βουπιβακαΐνης στον επισκληρίδιο χώρο σε ποντίκια και σκύλους δεν ανέφεραν τοξικότητα του φαρμάκου.⁽¹⁰⁾

Ο Boogaerts et al. το 1997 διεξήγαγε μία από τις πρώτες μελέτες χορήγησης λιποσωματικής βουπιβακαΐνης επισκληριδίως και συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της έναντι της απλής βουπιβακαΐνης. Χορηγούσε στους ασθενείς 10ml είτε 0.5% υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης με 1:200.000 αδρεναλίνη ή 0.5% λιποσωμακή βουπιβακαΐνη. Η μέση διάρκεια αναλγησίας ήταν 3.2 ώρες για την ομάδα ελέγχου, ενώ για την ομάδα της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης ήταν 6.2 ώρες. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι δεν υπήρχε αυξημένος κίνδυνος καρδιοτοξικότητας, νευροτοξικότητας ή κινητικού αποκλεισμού με τη λιποσωμακή βουπιβακαΐνη.⁽²⁾

Το 2012 ο Viscusi et al. δημοσίευσε μία τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη φάσης I για την εκτίμηση της ασφάλειας, της φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής της εφ' άπαξ χορήγησης 89, 155 και 266mg λιποσωματικής βουπιβακαΐνης, συγκρινόμενη με εφ' άπαξ χορήγηση 50mg υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης επισκληριδίου. Οι ασθενείς χωρίζονταν σε ομάδες των 10 ατόμων και οι 8 ελάμβαναν λιποσωματική βουπιβακαΐνη και οι 2 υδροχλωρική βουπιβακαΐνη ως ομάδα ελέγχου. Για τις δοσολογίες 89 και 155mg το φάρμακο αραιωνόταν με φυσιολογικό όρο μέχρι όγκου 20ml, όσο δηλαδή και η δόση 266mg προκειμένου να επιτευχθεί η απόκρυψη της δόσης από τους μελετητές. Όσον αφορά τη φαρμακοκινητική λαμβανόταν δείγμα αίματος ανά πέντε λεπτά κατά τη διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου και κατόπιν στα 5,10,15 και 30 λεπτά και στις 1,2,4,6,8,12,16,24,48,72 και 96 ώρες. Γινόταν προσδιορισμός της συγκέντρωσης της βουπιβακαΐνης σε όλα τα χρονικά σημεία, μέγιστη συγκέντρωση βουπιβακαΐνης (Maximum concentration, C_{max}), χρόνος μέχρι την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης (T_{max}) και το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη πλάσματος χρόνου ($AUC_{0-t_{last}}$). Οι καμπύλες συγκέντρωσης-χρόνου ήταν ποιοτικά παρόμοιες στις τρεις δόσεις της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης με μία αρχική αιχμή στις 4 έως 8 ώρες και μια δεύτερη αιχμή στις 16 με 24 ώρες. Όλες οι δοσολογίες βουπιβακαΐνης επέδειξαν σημαντικά μεγαλύτερες $AUC_{0-t_{last}}$ σε σχέση με την υδροχλωρική βουπιβακαΐνη ($P<0.001$), ενώ και οι χρόνοι ημίσειας ζωής ήταν παρόμοιοι μεταξύ των τριών ομάδων της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης (14-19.3 ώρες) και περίπου 3 φορές μακρύτεροι από την υδροχλωρική βουπιβακαΐνη (5.7 ώρες). Όσον αφορά τη φαρμακοδυναμική, ο μέσος χρόνος διάρκειας του κινητικού αποκλεισμού της λιποσωματικής βουπιβακαΐνης 266mg ήταν 1 ώρα, ενώ της υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης 2.8ώρες, ενώ ο μέσος χρόνος μέχρι την πλήρη αποκατάσταση της κίνησης και την επίτευξη κινητοποίησης ελεύθερα δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων ελέγχου. Όλοι οι ασθενείς εκτός από έναν έχασαν την αίσθηση του νυγμού και του κρύου μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Ο μέσος χρόνος εγκατάστασης της απώλειας αυτής ήταν κάτω από 30 λεπτά σε όλες τις ομάδες της μελέτης. Ο μέσος χρόνος διάρκειας της απώλειας αυτής αύξανε με δόσοεξαρτώμενο τρόπο με το μεγαλύτερο χρόνο να τον έχει η λιποσωματική βουπιβακαΐνη 266mg που η απώλεια αίσθησης νυγμού διήρκεσε 3 φορές περισσότερο από την υδροχλωρική βουπιβακαΐνη και η απώλεια αίσθησης ψυχρού 6 φορές περισσότερο. Η έκταση της απώλειας αίσθησης ήταν πιο μεγάλη (αφορούσε δηλαδή περισσότερα δερμοτόμια) στην ομάδα της

υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης. 27 ασθενείς εμφάνισαν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια. 21(88%) από τους 30 που έλαβαν λιποσωμακή βουπιβακαΐνη και 6(100%) από τους 6 που έλαβαν υδροχλωρική βουπιβακαΐνη. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες ήταν ήπιες και αφορούσαν πόνο στο σημείο της έγχυσης και πονοκέφαλο. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη μελέτη λόγω κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας. Οι ερευνητές καταλήγουν πως η έγχυση λιποσωμακής βουπιβακαΐνης επισκληριδώς είναι καλά ανεκτή με παρόμοιο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών με την υδροχλωρική βουπιβακαΐνη, ενώ εμφανίζει σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια δράσης.⁽²⁶⁾ Βέβαια, πρέπει να τονιστεί ότι η χρήση της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης επισκληριδώς δεν έχει πάρει έγκριση από τον FDA και η όποια αναφορά γίνεται για πειραματικές μελέτες που προσπαθούν να εκτιμήσουν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια αυτής της οδού χορήγησης.

IV. ΑΣΦΑΛΕΙΑ

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Στις μελέτες που διεξήγαγε η παρασκευάστρια εταιρία για τη χορήγηση έγκρισης χρήσης του φαρμάκου συμπεριέλαβε και παρατηρήσεις για την ασφαλή χορήγησή του. Στις 6 μελέτες φάσης 2 και φάσης 3 που διεξήγαγε έλαβαν συνολικά

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) σε $\geq 5\%$ των ασθενών με $\geq 2\%$ μεγαλύτερη επίπτωση στην ομάδα της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης έναντι του εικονικού φαρμάκου συνολικά στις μελέτες νευρικού αποκλεισμού. <i>Exparel Briefing Document</i> ⁽¹⁾						
Σύνολο Μελετών Νευρικού Αποκλεισμού				Μελέτη 326		
ΑΕ	EXPAREL 133mg (N=169)	EXPAREL 266mg (N=301)	ΕΙΚΟΝΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ (N=357)	EXPAREL 133mg (N=75)	EXPAREL 266mg (N=76)	ΕΙΚΟΝΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ (N=79)
Οποιαδήποτε ΑΕ	153(91%)	260(86%)	299(84%)	73(97%)	74(97%)	76(96%)
Πυρετός	36(21%)	70(23%)	64(18%)	23(31%)	18(24%)	22(28%)
Δυσκοιλιότητα	29(17%)	66(22%)	68(19%)	12(16%)	16(21%)	15(19%)
Κινητική Δυσλειτουργία	35(21%)	35(12%)	37(10%)	34(45%)	35(46%)	34(43%)
Πονοκέφαλος	14(8%)	10(3%)	10(3%)	4(5%)	2(3%)	0
Αναμμία	2(1%)	18(6%)	13(4%)	1(1%)	6(8%)	5(6%)

531 ασθενείς λιποσωμακή βουπιβακαΐνη και 357 ασθενείς εικονικό φάρμακο. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με ποσοστό ασθενών που τις εμφάνισε $\geq 5\%$ και μεγαλύτερη επίπτωση ($\geq 2\%$) στην ομάδα της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης από το

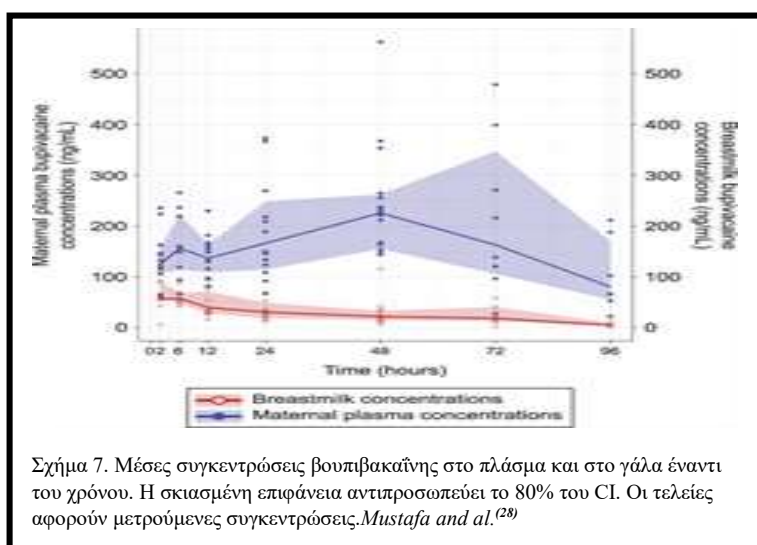
εικονικό φάρμακο εμφανίζονται στον πίνακα 3. Όπως φαίνεται από τον πίνακα το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι αυτό που αναμένεται μετά από κάποια χειρουργική επέμβαση. Η αναιμία ήταν η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που είχε αξιοσημείωτα μεγαλύτερη επίπτωση στην ομάδα της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης 266mg σε σχέση με την ομάδα των 133mg. Παρ' όλα αυτά, η επίπτωση της αναιμίας στην ομάδα των 266mg ήταν παραπλήσια με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου τόσο στο σύνολο των μελετών, όσο και στη μελέτη 326, η οποία επιτρέπει την τυχαιοποίηση των δύο ομάδων λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης λόγω σχεδιασμού της μελέτης. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στο σύνολο των μελετών για τις ομάδες των 133mg, των 266mg και του εικονικού φαρμάκου ήταν 5%, 10% και 8% αντίστοιχα. Το μεγαλύτερο ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα των 266mg λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης έναντι των 133mg προέρχεται κατά κύριο λόγο από τη μελέτη που αφορούσε τις επεμβάσεις θωρακοτομής, το οποίο αποδόθηκε στην επεμβατικότητα των χειρουργικών επεμβάσεων και στον πληθυσμό των ασθενών (ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα). Συνολικά, 6 θάνατοι παρατηρήθηκαν στο σύνολο αυτών των μελετών. Οι 2 αφορούσαν ασθενείς που έλαβαν λιποσωμιακή βουπιβακαΐνη και οι 4 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Κανένας από αυτούς τους θανάτους δε συσχετίστηκε με το υπό μελέτη φάρμακο.⁽¹⁾

Στην ανασκόπησή τους ο Iffeld et al.⁽²⁷⁾ που αφορούσε αυτές τις μελέτες επιβεβαιώνουν τα παραπάνω αποτελέσματα και επίσης αναφέρουν ότι ενώ 76% των ασθενών που έλαβαν λιποσωμιακή βουπιβακαΐνη βίωσαν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, το ίδιο συνέβη και με το 61% των ασθενών που έλαβαν υδροχλωρική βουπιβακαΐνη και το 76% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Παράλληλα, κάνουν αναφορά και σε προκλινικές μελέτες για την ασφάλεια της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης. Η μυοτοξικότητα και η νευροτοξικότητα των τοπικών αναισθητικών εν γένει είναι πιθανοί λόγοι ανησυχίας κατά τη χρήση τους. Κάποιες μορφές ελεγχόμενης αποδέσμευσης τοπικών αναισθητικών έχουν συσχετιστεί με μυοτοξικότητα σε ζώα ακόμα και σε χαμηλές συγκεντρώσεις φαρμάκου. Τα δεδομένα από προκλινικές μελέτες μέχρι σήμερα έχουν δείξει ότι η εφ' άπαξ χορήγηση μιας δόσης λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης περινευρικά είναι καλά ανεκτή χωρίς σημεία νευροτοξικότητας στα ζωικά μοντέλα που έχουν μελετηθεί. Σε μια μελέτη από τον McAlvin et al. που χρησιμοποιήθηκε λιποσωμιακή βουπιβακαΐνη 25mg/kg (1.33%)

συγκρινόμενη με υδροχλωρική βουπιβακαΐνη 10mg/kg (0.5%) ή 25mg/kg (1.31%) για αποκλεισμό ισχιακού νεύρου σε ποντίκια αναφέρεται ότι η λιποσωμακή βουπιβακαΐνη και η υδροχλωρική βουπιβακαΐνη 0.5% ανέδειξαν παρόμοια ποσοστά μυοτοξικότητας 4 μέρες μετά τη χορήγηση και χαμηλότερα ποσοστά από την υδροχλωρική βουπιβακαΐνη 1.31%. Η ομάδα της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης είχε ελαφρώς υψηλότερα ποσοστά φλεγμονώδους αντίδρασης 4 μέρες μετά τη χορήγηση. Δεν παρατηρήθηκε νευροτοξικότητα σε καμία από τις ομάδες της μελέτης. Σε άλλη μελέτη από τον Richard et al. μελετήθηκε η λιποσωμακή βουπιβακαΐνη 9,18 και 30mg/kg (1.33%) έναντι υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης 9mg/kg (0.75%) ή εικονικού φαρμάκου για αποκλεισμό βραχιονίου πλέγματος σε κουνέλια και σκύλους. Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε μικρή προς μέτρια κοκκιωματώδης φλεγμονώδης αντίδραση στο λιπώδη ιστό πέριξ των νευρικών ριζών στην ομάδα της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης. Η αντίδραση αυτή θεωρήθηκε φυσιολογική αντίδραση στα λιποσώματα και όχι ανεπιθύμητη ενέργεια. Δεν παρατηρήθηκε εξεσημασμένος ερεθισμός ή νευροτοξικότητα. Η ανασκόπηση καταλήγει ότι παρ' ότι τα αποτελέσματα αυτών των έξι μελετών είναι ενδεικτικά παρόμοιου προφίλ ασφαλείας μεταξύ λιποσωμακής βουπιβακαΐνης, υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης και εικονικού φαρμάκου το δείγμα των ασθενών είναι μικρό για να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα. Επίσης, οι μελέτες αυτές δε σχεδιάστηκαν εξ αρχής για να μελετηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες αλλά αυτές ήταν δευτερογενή αποτελέσματα και αυτό μειώνει τη στατιστική δύναμη των μελετών αυτών.⁽²⁷⁾

Το 2020 ο Mustafa et al. δημοσίευσε μία μελέτη όπου προσπάθησε να ελέγξει την ασφάλεια της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης, χορηγούμενης με αποκλεισμό στο επίπεδο του εγκάρσιου κοιλιακού μυός (TAP block) σε γυναίκες που υποβάλλονταν σε προγραμματισμένη καισαρική τομή, για το νεογνό και τη μεταφορά της στο μητρικό γάλα. Για το σκοπό αυτό προσδιορίστηκαν τα επίπεδα βουπιβακαΐνης στο πλάσμα και σε δείγματα γάλακτος ώστε να μπορέσει να δημιουργηθεί ένα μοντέλο μεταφοράς της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης στο γάλα. Συμπεριλήφθηκαν γυναίκες τελειόμηνες που υποβάλλονταν σε προγραμματισμένη καισαρική τομή χωρίς προβλήματα υγείας. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν τελικά 30 τελειόμηνες γυναίκες. Οι γυναίκες αυτές υποβάλλονταν σε καισαρική τομή ακολουθώντας την αναισθησιολογική και μαιευτική πρακτική του νοσοκομείου υπό υπαραχοειδή αναισθησία λαμβάνοντας 150mcg μορφίνης, 1.4-1.6 ml υπέρβαρης υδροχλωρικής

βουπιβακαΐνης 0.75% και 15mcg φαιτανύλης ενδορραχιαία. Εντός 30 λεπτών από την ολοκλήρωση της επέμβασης πραγματοποιούνταν αμφοτερόπλευρος TAP αποκλεισμός υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση με έγχυση 52mg υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης 0.25% (20ml) και 266mg λιποσωματικής βουπιβακαΐνης. Αίμα λαμβανόταν προεγχειρητικά και θεωρούνταν ως το σημείο μηδέν, ενώ γάλα δε λαμβανόταν προεγχειρητικά. Κατόπιν δείγματα αίματος και γάλακτος 1ml από το καθένα λαμβάνονταν στις 2,6,12,24,48,72 και 96 ώρες. Χρησιμοποιήθηκε τεχνική αραίωσης των δειγμάτων με την οποία οι γυναίκες χωρίζονταν σε δύο ομάδες και σε αυτές που έπαιρναν μονό αριθμό γίνονταν δειγματοληψία στις 2,12 και 48 ώρες ενώ στις άλλες δειγματοληψία λαμβάνονταν στις 6,24,72 και 96 ώρες. Βουπιβακαΐνη ανιχνεύτηκε σε όλα τα δείγματα πλάσματος και γάλακτος εκτός από το



προεγχειρητικό. Η συγκέντρωση βουπιβακαΐνης στο γάλα κορυφώθηκε στις 6 ώρες (μέση συγκέντρωση 58 ng/ml) ακολουθούμενη από σταθερή και συνεχόμενη μείωση σε σχεδόν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα στις 96 ώρες. Η συγκέντρωση στο

πλάσμα των γυναικών εμφάνισε δύο κορυφώσεις, η πρώτη περίπου στις 6 ώρες (μέση συγκέντρωση 155.9ng/ml) και η δεύτερη στις 48 ώρες (μέση συγκέντρωση 225.8ng/ml) και μετά παρατηρήθηκε σταθερή μείωση. (Σχήμα 7) Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι η βουπιβακαΐνη μεταφέρεται στο μητρικό γάλα σε τέτοια ποσότητα που ένα νεογνό σε αποκλειστικό θηλασμό θα καταναλώσει λιγότερο από 1% (σχετική νεογνική δόση) της μητρικής δόσης. Κανένα από τα νεογνά δεν παρουσίασε κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες για διάστημα μέχρι και 14 μέρες μετά τη γέννηση που ήταν η περίοδος παρακολούθησης της μελέτης. Με τον ταυτόχρονο προσδιορισμό της συγκέντρωσης βουπιβακαΐνης στο πλάσμα και στο γάλα εξήχθησαν οι λόγοι συγκέντρωσης γάλακτος/πλάσματος μέχρι την τέταρτη μέρα μετά τον αποκλεισμό. Από αυτούς τους λόγους υπονοείται πολύ μικρή μεταφορά βουπιβακαΐνης στο γάλα αλλά και ότι η βουπιβακαΐνη δεν αθροίζεται στο γάλα. Οι

υπολογισμοί της σχετικής νεογνικής δόσης που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς αλλά είναι γενικά διεθνώς καλά αποδεκτό σαν μέτρο της ασφάλειας των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται κατά το θηλασμό. Η σχετική νεογνική δόση κατατάσσεται ως αποδεκτή αν είναι κάτω από το 10% της μητρικής δόσης. Στη μελέτη αυτή η σχετική νεογνική δόση μετρήθηκε κάτω από 1%. Οι συγγραφείς καταλήγουν πως παρ' ότι η μελέτη τους είχε περιορισμένο αριθμό συμμετεχόντων αποτελεί μια πρώτη ένδειξη ασφαλούς χορήγησης της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης σε θηλάζουσες γυναίκες. Πρέπει όμως να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα αυτά και από άλλες μεγαλύτερες μελέτες πριν θεωρηθεί οριστικά ότι η χρήση του φαρμάκου είναι ασφαλής.⁽²⁸⁾

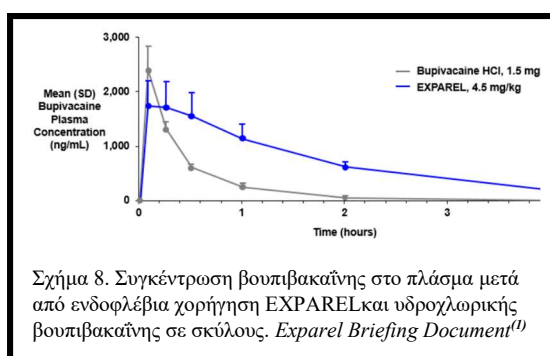
Το Φεβρουάριο του 2013 ο Baxter et al. δημοσίευσε μια ανασκόπηση των δεδομένων από δέκα κλινικές δοκιμές και προσπάθησε να εξάγει συμπεράσματα για την επίδραση της χορήγησης λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης στην επούλωση του χειρουργικού τραύματος. Συμπεριλήφθηκαν μελέτες που αφορούσαν χειρουργικές επεμβάσεις αποκατάστασης βουβωνοκήλης, ολικής αρθροπλαστικής γόνατος, αιμορροϊδεκτομής, αυξητικής μαστού και διόρθωσης βλαισού μεγάλου δακτύλου. Είναι γνωστό ότι η πτωχή μετεγχειρητική αναλγησία έχει επίπτωση στην επούλωση του τραύματος. Υπάρχουν όμως και ανησυχίες σχετικά με τη χορήγηση λιποσωμάτων στην περιοχή του χειρουργικού τραύματος. Στην ανασκόπηση αυτή μελετήθηκαν η συνολική ικανοποίηση του θεράποντος από την επούλωση του τραύματος, σημεία από το τραύμα ενδεικτικά κακής επούλωσης (ερυθρότητα, οίδημα, εκροή υγρού καθώς και σκληρία) καθώς και η μετεγχειρητική ουλή. Ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εκδηλώνονται ως κακή επούλωση καθώς και τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες ελήφθησαν υπόψιν. Η ικανοποίηση του θεράποντος βαθμολογήθηκε σε μία κλίμακα οπτικής αναλογικής εκτίμησης 100mm (Visual Analog Scale, VAS), όπου με 0 βαθμολογούνταν το μη αποδεκτό αποτέλεσμα και με 100 το απόλυτα ικανοποιητικό ή μια αριθμητική κλίμακα 11 σημείων (Numeric Rating Scale, NRS) όπου με 0 βαθμολογούνταν το απολύτως ικανοποιητικό αποτέλεσμα και με 10 το μη αποδεκτό. Στο σύνολο των κλινικών μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για την ανασκόπηση αυτή χορηγήθηκε λιποσωμιακή βουπιβακαΐνη σε 823 ασθενείς (σε δόσεις από 66 έως 532mg), σε 446 ασθενείς χορηγήθηκε υδροχλωρική βουπιβακαΐνη (75-200mg) και σε 190 ασθενείς εικονικό φάρμακο. Συνολικά, οι βαθμολογίες των θεραπόντων για την ικανοποίηση της επούλωσης του τραύματος έδειξαν υψηλό ποσοστό ικανοποίησης

και δεν ανευρέθη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ οποιασδήποτε δόσης λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης και της ομάδας ελέγχου. Όσον αφορά τα χαρακτηριστικά του τραύματος εμφανίστηκαν κάποιες στατιστικά σημαντικές διαφορές σε μερικές μελέτες. Σε μια μελέτη αποκατάστασης βουβωνοκήλης λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης είχαν μετεγχειρητικά οίδημα στην περιοχή της τομής σε σχέση με την ομάδα της υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης ($P=0.03$). Σε άλλη μελέτη αποκατάστασης βουβωνοκήλης η ομάδα της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης εμφάνισε συχνότερα ερυθρότητα στην περιοχή του τραύματος από την ομάδα της υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης ($P=0.04$). Σε μια μελέτη ολικής αρθροπλαστικής γόνατος η ομάδα της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης εμφάνισε συχνότερα οίδημα ($P=0.04$) και σκληρία στην περιοχή του τραύματος ($P=0.001$) από την υδροχλωρική βουπιβακαΐνη. Τέλος, σε μια μελέτη αυξητικής μαστού η ομάδα της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης δεν εμφάνισε κανένα περιστατικό σκληρίας ενώ 11% των ασθενών που έλαβαν υδροχλωρική βουπιβακαΐνη εμφάνισε σκληρία ($P=0.03$). Σε όλες τις άλλες παραμέτρους και μελέτες δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες που ελέγχθηκαν. Επίσης, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην μετεγχειρητική ουλή. Όσον αφορά τη μακροχρόνια επούλωση στη μελέτη αποκατάστασης βλαισού μεγάλου δακτύλου υπήρχαν πληροφορίες για την επούλωση του περισστέου σε επανέλεγχο στις 4 έως 6 εβδομάδες. Τα στοιχεία αυτά καταγράφηκαν για τους 159 από τους 193 ασθενείς (83%). Οι θεράποντες εκτίμησαν ως άριστη, φυσιολογική ή ικανοποιητική την αποκατάσταση στο χρονικό αυτό διάστημα για την πλειοψηφία των ασθενών (97%) και κανένας ασθενής δεν εμφάνισε σημεία πτωχής επούλωσης του οστού. Από τους 5 ασθενείς που εμφάνισαν κάποιο μη φυσιολογικό εύρημα κανένας δεν είχε λάβει λιποσωμιακή βουπιβακαΐνη. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στη λιποσωμιακή βουπιβακαΐνη και την υδροχλωρική βουπιβακαΐνη όσον αφορά τις τοπικές επιπλοκές και μάλιστα σε ορισμένες μελέτες η λιποσωμιακή βουπιβακαΐνη είχε μικρότερα ποσοστά επιπλοκών αν και όχι στατιστικά σημαντικά. Συνολικά, η ανασκόπηση αυτή καταλήγει πως η λιποσωμιακή βουπιβακαΐνη φαίνεται να είναι ασφαλής και να μην επηρεάζει την επούλωση του τραύματος. Κάποιες μικρές διαφορές στα χαρακτηριστικά του τραύματος παρατηρήθηκαν σε μερικές μελέτες αλλά το γεγονός ότι ήταν ετερογενείς καθιστούν τα αποτελέσματα αυτά μάλλον κλινικά ασήμαντα.⁽²⁹⁾

*ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΕΙΔΙΚΟΥ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ***Συστηματική τοξικότητα τοπικών αναισθητικών (Local Anesthetic Systemic Toxicity, LAST)**

Η συστηματική τοξικότητα είναι μια σπάνια αλλά πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια των τοπικών αναισθητικών, που προκύπτει από πολύ μεγάλες συγκεντρώσεις αναισθητικού στο πλάσμα. Αυτό μπορεί να συμβεί μετά από ενδοφλέβια χορήγηση του τοπικού αναισθητικού από λάθος, μετά από ταχεία απορρόφηση του φαρμάκου σε περιοχές με μεγάλη αγγείωση ή μετά από χορήγηση δόσης που ξεπερνά τη μέγιστη επιτρεπτή για το τοπικό αναισθητικό που χρησιμοποιείται. Συνήθως συμβαίνει εντός μερικών λεπτών από τη χορήγηση του φαρμάκου. Κατόπιν αιτήματος του FDA η εταιρία παρασκευής της λιπιδωμιακής βουπιβακαΐνης μελέτησε τα ποσοστά LAST στις μελέτες που διεξήγαγε για την υποβολή αιτήματος έγκρισης χρήσης του φαρμάκου ως φάρμακο για περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς. Με βάση το αίτημα του FDA συμπεριλήφθηκαν κάποιοι όροι ως ενδεικτικοί LAST με βάση και τη συμπτωματολογία που αυτό εμφανίζει. Στο σύνολο το μελετών η συχνότητα εμφάνισης κάποιου τέτοιου παράγοντα στις ομάδες της λιπιδωμιακής βουπιβακαΐνης ήταν παρόμοια με την ομάδα ελέγχου και κανένα από τα συμβάντα αυτά δε συσχετίστηκε με συστηματική τοξικότητα. Τα επίπεδα πλάσματος που αναφέρονται στη βιβλιογραφία να σχετίζονται με συστηματική τοξικότητα είναι μεγαλύτερα από 2000ng/ml. Σε όλες τις μελέτες τα επίπεδα πλάσματος της βουπιβακαΐνης στις ομάδες του EXPAREL ήταν πολύ κάτω από αυτό το επίπεδο εκτός από μια μέτρηση ενός ασθενούς περίπου 30 λεπτά μετά τη χορήγηση του φαρμάκου όπου μετρήθηκε επίπεδο βουπιβακαΐνης 2090ng/ml. Το επίπεδο βουπιβακαΐνης έπεσε ταχύτατα σε 759ng/ml εντός 20 λεπτών και αποδόθηκε σε μη ηθελημένη ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου. Παρ' όλα αυτά ο ασθενής δεν εμφάνισε καμιά ανεπιθύμητη ενέργεια. Σε συνεργασία με τον FDA η εταιρία προχώρησε και σε ανασκόπηση όλων των καταγεγραμμένων περιστατικών χορήγησης λιπιδωμιακής βουπιβακαΐνης ανεξαρτήτως οδού χορήγησης και κατέγραψε όλα τα περιστατικά που θα μπορούσαν να συνάδουν με συστηματική τοξικότητα μέχρι και το Μάιο του 2017. Αναγνωρίστηκαν 63 περιπτώσεις στις οποίες η συστηματική τοξικότητα δεν μπορούσε να αποκλειστεί. Αν αναλογιστούμε το

γεγονός πως μέχρι εκείνη τη στιγμή 3 εκατομμύρια ασθενείς είχαν λάβει λιποσωμακή βουπιβακαΐνη και αν θεωρηθούν και τα 63 περιστατικά ως επιβεβαιωμένη συστηματική τοξικότητα τότε ανάγεται ένα ποσοστό 0.2 περιστατικά ανά 10.000, το οποίο είναι μικρότερο από τα ποσοστά που αναφέρονται διεθνώς για τα περιστατικά συστηματικής τοξικότητας (0.7-1.8 ανά 10.000 χορηγήσεις επισκληριδώς και 2-2.8 ανά 10.000 περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς). Παράλληλα, η εταιρία διεξήγαγε προκλινικές μελέτες για να εκτιμήσει την ασφάλεια και τη φαρμακοκινητική της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης συγκριτικά με την υδροχλωρική βουπιβακαΐνη μετά από ενδαγγειακή, επισκληριδίο και υπαραχοειδή χορήγηση σε σκύλους. Την ανασκόπηση των αποτελεσμάτων αυτών δημοσίευσε το 2015 ο Joshi et al. Η ενδαγγειακή χορήγηση λιποσωμακής βουπιβακαΐνης έδειξε ότι είναι καλά ανεκτή χωρίς ανεπιθύμητες δράσεις σε δόσεις έως και επτά φορές μεγαλύτερες από αυτές



της υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης. Η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος λιποσωμακής βουπιβακαΐνης 4.5mg/kg μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ήταν παρόμοια με αυτή που επιτυγχάνεται με δόση υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης 1.5 mg/kg (Σχήμα 8). Η επισκληριδiosis και η ενδορραχιαία έγχυση ήταν καλά ανεκτή με εμφάνιση μάλιστα μικρότερου κινητικού αποκλεισμού στην ομάδα της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης.⁽¹⁾

Πτώσεις

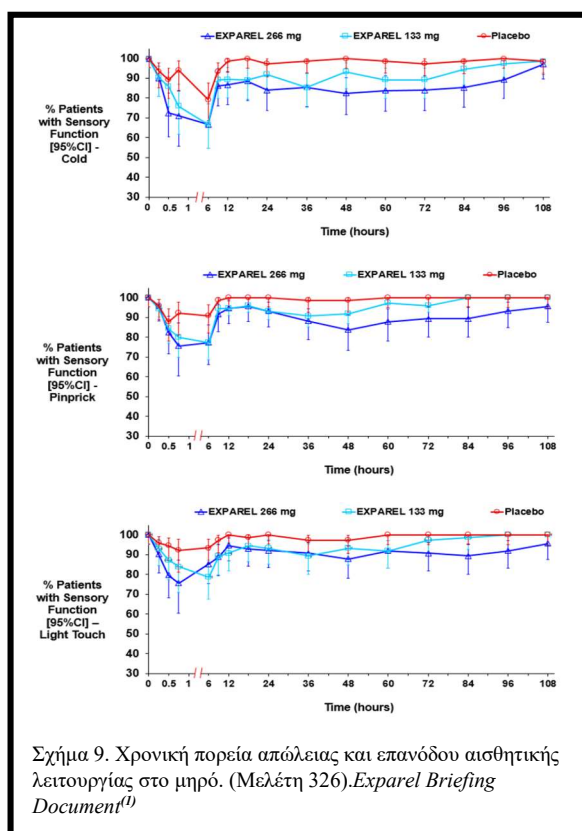
Περισσότερα περιστατικά πτώσεων ασθενών καταγράφηκαν στην ομάδα της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης (12 ασθενείς, 2%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (1 ασθενής, <1%) στις μελέτες νευρικών αποκλεισμών. Η συχνότητα ήταν συγκρίσιμη ανάμεσα στην ομάδα που έλαβε 133mg (4 ασθενείς, 2%) και στην ομάδα που έλαβε 266mg (8 ασθενείς, 3%). Όλα τα περιστατικά πτώσεων αφορούσαν επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής γόνατος. Η συχνότητα πτώσεων στις κλινικές μελέτες της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης είναι παρόμοια με αυτή που αναφέρεται διεθνώς για τις πτώσεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική γόνατος, που αναφέρεται σε 1-2% ανεξαρτήτως είδους αναισθησίας. Δεδομένου ότι το Exparel[®] είναι φάρμακο μακράς διάρκειας δράσης και για να ελαχιστοποιηθούν οι πτώσεις

ασθενών, η εταιρεία προτείνει την ενσωμάτωση της εξής δήλωσης στα χαρακτηριστικά του προϊόντος: «Το Exparel δε συνιστάται για χρήση ως φάρμακο για αποκλεισμό του μηριαίου νεύρου εάν η πρόιμη κινητοποίηση είναι μέρος του πλάνου αποκατάστασης του ασθενούς».⁽¹⁾

Αισθητική και κινητική λειτουργία

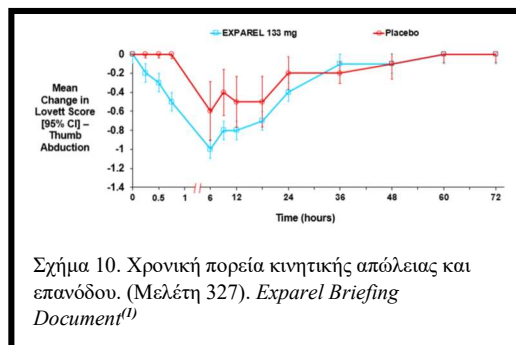
Η απώλεια και η επιστροφή της αισθητικής και κινητικής λειτουργίας εκτιμήθηκαν στις μελέτες 326 και 327 της παρασκευάστριας εταιρίας. Η απώλεια της

αισθητικότητας οριζόταν ως απώλεια της αίσθησης κρύου, νυγμού ή ελαφρού αγγίγματος στα εγγύς ή άπω δερμοτόμια που νευρώνονται από το έξω μηροδερματικό νεύρο (O2/O3 ρίζες) και το σαφηνές νεύρο (O4 ρίζα) για τη μελέτη 326 (ολική αρθροπλαστική γόνατος υπό μηριαίο περιφερικό νευρικό αποκλεισμό) και στα δερμοτόμια που νευρώνονται από το βραχιόνιο πλέγμα για τη μελέτη 327 (επεμβάσεις ώμου υπό βραχιόνιο νευρικό αποκλεισμό). Η κινητική λειτουργία εκτιμάτο από την αλλαγή στην κάμψη του γόνατος (ενεργητική και παθητική) και την έκταση του γόνατος (ενεργητική και



παθητική) σε σχέση με το επίπεδο αναφοράς για τη μελέτη 326 και από την παραγωγή του αντίχειρα (κερκιδικό νεύρο), την προσαγωγή του αντίχειρα (ωλένιο νεύρο) και την κάμψη του αγκώνα (μυοδερματικό νεύρο) για τη μελέτη 327. Όπως αναμενόταν τόσο η αισθητική όσο και η κινητική λειτουργία ήταν ακέραιη στην εξέταση αναφοράς, ενώ οι ασθενείς που έλαβαν νευρικό αποκλεισμό εμφάνισαν κάποια απώλεια αυτών των λειτουργιών κατά τη διάρκεια δράσης των αποκλεισμών και αποκατάσταση σταδιακά της λειτουργικότητάς τους. Στη μελέτη 326 υπήρχε δυσκολία στην ολοκλήρωση των δοκιμασιών ελέγχου λειτουργικότητας καθώς μετεγχειρητικά ένα μεγάλο μέρος του άκρου ήταν καλυμμένο με επίδεσμο για

σταθεροποίηση του γόνατος, ενώ και οι ασθενείς ήταν διστακτικοί στο να ολοκληρώσουν τις κινητικές δοκιμασίες λόγω του πόνου που προκαλούνταν από τις κινήσεις στο γόνατο. Παρ' όλα αυτά, με αυτούς τους περιορισμούς, το ποσοστό των ασθενών που ολοκλήρωσε τις δοκιμασίες κινητικότητας στην ομάδα της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης ήταν συγκρίσιμο με αυτό του εικονικού φαρμάκου στις 9 έως 12 ώρες για την ομάδα των 133mg και στις 12 με 18 ώρες για την ομάδα των 266mg. Όπως επίσης αναμενόταν ο κινητικός αποκλεισμός εγκαταστάθηκε αργότερα από τον αισθητικό και απήλθε νωρίτερα, όπως συμβαίνει με όλα τα τοπικά αναισθητικά. Η χρονική πορεία απώλειας και επαναφοράς της αισθητικής λειτουργίας στη μελέτη 326 φαίνεται στο σχήμα 9. Παρόμοια αποτελέσματα είχε και η μελέτη 327. Η επάνοδος της κινητικής λειτουργίας στους ασθενείς με χορήγηση λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης ήταν συγκρίσιμη με του εικονικού φαρμάκου στις 24 ώρες (Σχήμα 10).⁽¹⁾



Σχήμα 10. Χρονική πορεία κινητικής απώλειας και επανόδου. (Μελέτη 327). *Exparel Briefing Document*⁽¹⁾

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες

Στις μελέτες 322 (χειρουργεία θωρακοτομής) και 323 (ολική αρθροπλαστική γόνατος) σε όλους τους ασθενείς τοποθετήθηκε Holter ρυθμού περίπου μία ώρα πριν το χειρουργείο και για συνολικά 72 ώρες. Μελετήθηκαν επεισόδια βραδυκαρδίας/ταχυκαρδίας που μπορεί να σχετίζονταν με συστηματική τοξικότητα αλλά και αρρυθμίες «ειδικού ενδιαφέροντος» όπως ονομάστηκαν από τον FDA. Μετά την ανάλυση των καταγραφών των Holter διαπιστώθηκε ότι επεισόδια ταχυκαρδίας ήταν πολύ συχνότερα από ότι είχαν καταγράψει οι ερευνητές στις ανεπιθύμητες ενέργειες κάθε μελέτης και τα επεισόδια ήταν γενικά υπερκοιλιακά. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικές διαφορές μεταξύ των ομάδων της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης και του εικονικού φαρμάκου και οι αρρυθμίες ήταν περισσότερες στη μελέτη των χειρουργείων θωρακοτομής. Επεισόδια βραδυκαρδίας καταγράφηκαν πολύ σπανιότερα. Η συχνότητα στην ομάδα της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης ήταν παρόμοια με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και καταγράφηκαν περισσότερα επεισόδια στη μελέτη των χειρουργείων θωρακοτομής συνολικά. Όσον αφορά τις «ειδικού ενδιαφέροντος» αρρυθμίες αυτές ορίστηκαν ως κοιλιακές και υπερκοιλιακές αρρυθμίες (συμπεριλαμβανομένης εμμένουσας και μη εμμένουσας κοιλιακής

ταχυκαρδίας), πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de Pointes), κοιλιακή μαρμαρυγή, κολπική μαρμαρυγή, κολπικός πτερυγισμός, δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός Mobitz I (Wenckebach) και Mobitz II, 2:1 κολποκοιλιακός αποκλεισμός, πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός και παύση φλεβοκόμβου >3 δευτερόλεπτα. Συνολικά, καταγράφηκαν περισσότερα επεισόδια στη μελέτη των χειρουργείων θωρακοτομής, ενώ περισσότερα συμπτωματικά επεισόδια καταγράφηκαν στη μελέτη ολικής αρθροπλαστικής γόνατος. Οι αρρυθμίες μείζονος σημασίας όπως υψηλού βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, βραδυαρρυθμίες, κοιλιακές ταχυκαρδίες ή κοιλιακή εκτοπία, μη φλεβοκομβική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία και κολπική μαρμαρυγή, ήταν παροδικές, όχι συχνές και ομοιόμορφα κατανεμημένες ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν λιποσωμακή βουπιβακαΐνη και εικονικό φάρμακο.

Από όλα τα παραπάνω η εταιρία εξάγει το συμπέρασμα ότι η χρήση της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης είναι ασφαλής και καλά ανεκτή από τους ασθενείς.⁽¹⁾

V. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ

Είναι γνωστό ότι ο πλημμελής έλεγχος του οξέος μετεγχειρητικού πόνου αποτελεί βασικό παράγοντα stress στη μετεγχειρητική περίοδο και προδιαθέτει σε πολλαπλές παθοφυσιολογικές μεταβολές με αρνητικές επιπτώσεις στις λειτουργίες των οργανικών συστημάτων. Επιδρά αρνητικά στο καρδιαγγειακό σύστημα του ασθενούς προκαλώντας ταχυκαρδία και αύξηση του καρδιακού έργου. Με τον τρόπο αυτό επιτείνει νοσηρές καταστάσεις που προϋπήρχαν στον ασθενή ή προκαλεί την εμφάνιση καινούργιων, όπως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Παράλληλα, επιδρά αρνητικά και στο αναπνευστικό σύστημα των ασθενών καθώς πολλές φορές ο πόνος εμποδίζει την απρόσκοπτη αναπνευστική λειτουργία και ιδιαίτερα την αναπνοή σε μέγιστους αναπνευστικούς όγκους. Έτσι, συχνά οι ασθενείς αναπνέουν με ένα μοτίβο μικρών και ρηχών αναπνοών, το οποίο προδιαθέτει σε ατελεκτασίες και τελικά σε μετεγχειρητική λοίμωξη αναπνευστικού. Επίσης, προκαλεί την αύξηση των ορμονών του στρες με αποτέλεσμα την αύξηση του καταβολισμού των ασθενών. Οι ορμόνες του στρες από τη μεριά τους εμποδίζουν την σωστή επούλωση του χειρουργικού τραύματος και προδιαθέτουν τον ασθενή σε μετεγχειρητικές επιπλοκές, ενώ δε βοηθούν και στην έναρξη της κινητοποίησης του γαστρεντερικού. Τέλος, ο πλημμελής έλεγχος του οξύ μετεγχειρητικού πόνου είναι από τους κύριους προδιαθετικούς παράγοντες για εξέλιξη του πόνου αυτού σε χρόνια πόνου που

ταλαιπωρεί τους ασθενείς για πολλά χρόνια. Όλα τα παραπάνω επιδρούν και στον ψυχικό κόσμο του ασθενούς αλλά επιφέρουν και επιπρόσθετα βάρη στα συστήματα υγείας από παράταση του χρόνου νοσηλείας και αύξηση του κόστους νοσηλείας. Η μετάβαση δε σε κατάσταση χρόνιου πόνου επιβαρύνει την κοινωνία σημαντικά καθώς πολλοί από αυτούς τους ασθενείς καθίστανται και ανίκανοι για εργασία. Στα πλαίσια λοιπόν της αντιμετώπισης του οξύ μετεγχειρητικού πόνου τα τελευταία χρόνια κερδίζει έδαφος μια πολυπαραγοντική προσέγγιση που συνδυάζει τεχνικές περιοχικής αναισθησίας και συστηματικά χορηγούμενα φάρμακα. Με τον τρόπο αυτό γίνεται προσπάθεια να καρπωθεί ο ασθενής τα οφέλη από κάθε τεχνική και φάρμακο, μειώνοντας όμως τις δόσεις κάθε φαρμάκου χωριστά, ώστε να μειωθούν και οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους καθώς και η συνολική κατανάλωση οπιοειδών φαρμάκων. Οι τεχνικές περιοχικής αναισθησίας – αναλγησίας στοχεύουν στον αποκλεισμό των νεύρων που νευρώνουν μία περιοχή για την πρόκληση αναλγησίας μετεγχειρητικά. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται, δηλαδή τα τοπικά αναισθητικά, προκαλούν εκτός από αισθητικό αποκλεισμό και κινητικό αποκλεισμό σε άλλοτε άλλο βαθμό ανάλογα με το φάρμακο και τη συγκέντρωσή του. Μετεγχειρητικά, ο στόχος είναι να επιτευχθεί αισθητικός αποκλεισμός χωρίς κινητικό αποκλεισμό για όσο το δυνατόν μεγαλύτερη διάρκεια και ιδανικά τουλάχιστον για τις πρώτες 48 ώρες μετεγχειρητικά. Με τα μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα η μέγιστη διάρκεια αναλγησίας που μπορούσε να επιτευχθεί, με εφ' άπαξ χορήγηση, είναι 24 ώρες ανάλογα το σημείο του αποκλεισμού και τη συγκέντρωση του φαρμάκου που χρησιμοποιούνταν. Αυτό, γίνεται εις βάρος της κινητικότητας της περιοχής που αποκλείεται, γεγονός που εμποδίζει τη γρήγορη κινητοποίηση των ασθενών. Η παράταση του αναλγητικού αποτελέσματος επιτυγχάνεται με την τοποθέτηση περινευρικών καθετήρων για συνεχή έγχυση αραιού τοπικού αναισθητικού περίξ των νεύρων που μας ενδιαφέρουν. Η τεχνική αυτή είναι πιο περίπλοκη σε σχέση με την εφ' άπαξ έγχυση του φαρμάκου, απαιτεί επιπλέον εκπαίδευση, έχει επιπρόσθετο κόστος από τα υλικά και τις αντλίες έγχυσης, απαιτεί προσεκτική περιποίηση του σημείου εισόδου του καθετήρα, ενώ οι καθετήρες όσο καλά στερεωμένοι κι αν είναι πάντα μπορεί να μετακινηθούν από τη θέση τους και να μην επιφέρουν το επιθυμητό αποτέλεσμα. Η ανάγκη, λοιπόν, για παράταση του αναλγητικού αποτελέσματος πέραν των 24 ωρών χωρίς τη χρήση καθετήρων και συστημάτων έγχυσης ώθησε τη σκέψη προς την κατεύθυνση της ανάπτυξης ενός φαρμάκου που θα μπορούσε να έχει μεγάλη αναλγητική διάρκεια δράσης χωρίς να προκαλεί παρατεταμένο κινητικό αποκλεισμό.

Στην προσπάθεια αυτή κυρίαρχο ρόλο έπαιξε η βουπιβακαΐνη, το τοπικό αναισθητικό με τη μεγαλύτερη διάρκεια δράσης από τα ευρέως χρησιμοποιούμενα στη σύγχρονη αναισθησιολογική πράξη. Έτσι, η φαρμακευτική εταιρία Pacira Pharmaceuticals Inc. κατάφερε να δημιουργήσει μια νέα μορφή της βουπιβακαΐνης τη λιποσωμακή βουπιβακαΐνη που υπόσχεται διάρκεια δράσης άνω των 48 ωρών, ενσωματώνοντας τη βουπιβακαΐνη σε λιποσωμάτια με τη μορφή κυψελίδας με μια τεχνική που ονόμασε DepoFoam®. Η εταιρία διεξήγαγε μελέτες για την εύρεση της μέγιστης ασφαλούς δόσης χορήγησης, καθώς και μελέτες φαρμακοκινητικής. Αυτές κατέδειξαν σημαντικά επίπεδα βουπιβακαΐνης στο πλάσμα για περίπου 72 ώρες δημιουργώντας ενθουσιασμό για την πιθανή διάρκεια δράσης του φαρμάκου. Έτσι διεξήχθησαν επιπλέον μελέτες για τη μέτρηση του κλινικού αποτελέσματος και το 2011 ο FDA έδωσε έγκριση για χρήση του φαρμάκου με αποκλειστική ένδειξη τη διήθηση του χειρουργικού τραύματος. Από τότε το φάρμακο χρησιμοποιήθηκε σε πάνω από 3 εκατομμύρια ασθενείς. Το 2018 η εταιρία μετά από σειρά καινούργιων μελετών υπέβαλλε αίτηση στον FDA για διεύρυνση των ενδείξεων χρήσης του φαρμάκου και για έγκριση χρήσης του και ως φάρμακο για περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς. Μετά από την εξέταση της αίτησης ο FDA έδωσε έγκριση μόνο για χρήση σε περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς για TAP αποκλεισμό και για αποκλεισμό βραχιονίου πλέγματος με διασκαληνική προσπέλαση αποκλειστικά για μετεγχειρητική αναλγησία.

Οι πρώτες μελέτες από τη χρήση του φαρμάκου ως διήθηση χειρουργικού τραύματος ήταν πολύ ενθαρρυντικές για τη διάρκεια δράσης του φαρμάκου όταν αυτό συγκρινόταν με εικονικό φάρμακο. Έτσι, όλο και περισσότεροι χρησιμοποιούσαν το φάρμακο και πραγματοποιούσαν μελέτες που συνέκριναν το φάρμακο τόσο με εικονικό φάρμακο όσο και με ενεργό παράγοντα σύγκρισης, δηλαδή άλλο τοπικό αναισθητικό. Οι μεταγενέστερες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν τα αρχικά εντυπωσιακά αποτελέσματα και ορισμένες μετα-αναλύσεις ανέδειξαν το γεγονός ότι το πλεονέκτημα του φαρμάκου έναντι του εικονικού δεν ξεπερνούσε τις 24 ώρες και αυτό ήταν αρκετό για να δημιουργηθεί στατιστικά σημαντική διαφορά για όλο το χρονικό διάστημα μέχρι τις 72 ώρες που αφορούσαν οι περισσότερες μελέτες. Παράλληλα, αρκετές από τις μελέτες που συνέκριναν τη λιποσωμακή βουπιβακαΐνη με ενεργό παράγοντα για διήθηση χειρουργικού τραύματος και κατέληγαν υπέρ της χρήσης της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης συνέκριναν τη μέγιστη

δόση αυτής με υπομέγιστες δόσεις του ενεργού παράγοντα σύγκρισης. Έτσι, τελικά τα θετικά αποτελέσματα που εξήγαγαν για τη λιποσωμακή βουπιβακαΐνη είχαν μεγάλο κίνδυνο μεροληψίας. Με βάση αυτά τα δεδομένα και αν εξαιρέσει κανείς τις μελέτες που παρείχε άμεση χρηματοδότηση η εταιρία παρασκευής του φαρμάκου, φαίνεται να μην πλεονεκτεί η λιποσωμακή βουπιβακαΐνη όσον αφορά τη διήθηση του χειρουργικού τραύματος. Βέβαια, η διήθηση του χειρουργικού τραύματος σαν τεχνική έχει περιορισμούς που πρέπει να ληφθούν υπόψη στην τελική απόφαση για χρήση κάποιου φαρμάκου. Έτσι, καλό θα ήταν να μην απορριφθεί η χρήση της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης για διήθηση του χειρουργικού τραύματος, αλλά να σχεδιαστούν πιο προσεχτικά και να εκτελεστούν κι άλλες μελέτες με όσο το δυνατόν λιγότερο κίνδυνο μεροληψίας και μεγαλύτερες σειρές ασθενών για να εξαχθούν ασφαλή, τελικά συμπεράσματα.

Για τη χρήση της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης ως φάρμακο για περιφερικό νευρικό αποκλεισμό, οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί αναφέρουν ανάμικτα αποτελέσματα όσον αφορά την υπεροχή της έναντι κυρίως άλλου ενεργού παράγοντα. Στις εγκεκριμένες εφαρμογές από τον FDA, δηλαδή τον TAP αποκλεισμό και τον αποκλεισμό βραχιονίου πλέγματος με διασκαληνικό αποκλεισμό παρατηρείται μια τάση υπέρ της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης. Στο διασκαληνικό αποκλεισμό τόσο οι μελέτες της εταιρίας παρασκευής όσο και άλλες τυχαίοποιημένες μελέτες καταδεικνύουν υπεροχή της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης έναντι του εικονικού φαρμάκου αλλά και έναντι ενεργού παράγοντα σύγκρισης. Μάλιστα, οι μελέτες αυτές προσφέρουν ενδείξεις για φαρμακολογική δράση της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης πέραν των 48 ωρών που είναι και το ζητούμενο που εγείρει την ανάγκη ανάπτυξής της. Παρ' όλα αυτά, σε μια ανασκόπηση του 2021 που συμπεριέλαβε γενικά μελέτες που αφορούσαν περιφερικό νευρικό αποκλεισμό και όχι αποκλειστικά διασκαληνικό αποκλεισμό, οι συγγραφείς κατέληξαν ότι παρά τη στατιστική διαφορά που εμφανίζεται μεταξύ της λιποσωμακής βουπιβακαΐνης και του ενεργού παράγοντα σύγκρισης, αυτή δεν αντικατοπτρίζει κλινική διαφορά, όπως την όρισαν οι συγγραφείς για τη μελέτη. Βέβαια, οι μελέτες αυτές αφορούν σχετικά μικρό δείγμα ασθενών και ως εκ τούτου πρέπει να αντιμετωπιστούν με επιφύλαξη μέχρι να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματά τους και από άλλες μελέτες με μεγαλύτερη σειρά ασθενών.

Από τα μέχρι τώρα δεδομένα, η χρήση της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης δεν έχει αναδείξει στατιστικά σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ή με τη μη λιποσωμιακή βουπιβακαΐνη. Η εφαρμογή της ως διήθηση του χειρουργικού τραύματος ή ως περιφερικός νευρικός αποκλεισμός ήταν καλά ανεκτή από τους ασθενείς και ασφαλής χωρίς να προκαλεί εξεσημασμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Επίσης, μελετήθηκε η επίπτωση στην επούλωση του χειρουργικού τραύματος καθώς και η μυοτοξικότητα και η νευροτοξικότητα που προκαλεί. Σε καμία μελέτη δεν επέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές έναντι του ενεργού παράγοντα σύγκρισης στην επούλωση του χειρουργικού τραύματος, ενώ η χορήγησή της περινευρικά μπορεί να συνδέθηκε με αυξημένη φλεγμονή του περινευρικού λίπους, αυτό όμως δεν αποτυπώθηκε σε κλινικά εμφανείς ανεπιθύμητες ενέργειες ή νευροτοξικότητα. Σε μία μελέτη περιορισμένου αριθμού ασθενών μετά από καισαρική τομή, η χρήση της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης για TAP αποκλεισμό κρίθηκε ασφαλής για το νεογνό με βάση τις τιμές συγκέντρωσης της βουπιβακαΐνης στο μητρικό γάλα.

Μελλοντικές εξελίξεις

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν πολλαπλές αναφορές από μελέτες που η λιποσωμιακή βουπιβακαΐνη έχει χρησιμοποιηθεί και για περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς σε σημεία μη εγκεκριμένα ακόμα από τον FDA ή με οδό χορήγησης μη εγκεκριμένη από τον FDA μέχρι σήμερα. Αυτές οι μελέτες έχουν γίνει στα πλαίσια κλινικών δοκιμών προκειμένου να διευρυνθούν οι ενδείξεις χρήσης του φαρμάκου ή στα πλαίσια προκλινικών δοκιμών για να διαπιστωθεί η ασφάλεια χρήσης του φαρμάκου σε κλινικές δοκιμές. Έτσι, υπάρχουν αποτελέσματα από την παρασκευάστρια εταιρία ή από άλλους ερευνητές για αποκλεισμό μηριαίου νεύρου και για αποκλεισμό μεσοπλεύριων νεύρων. Τα αποτελέσματα ειδικά για τον αποκλεισμό των μεσοπλεύριων νεύρων είναι διαφορούμενα και αφορούν γενικά μικρές σειρές ασθενών. Μένει να φανεί στο μέλλον από νέες μελέτες η ισχύ των αποτελεσμάτων έτσι ώστε να περάσει η εφαρμογή τους και στην κλινική πράξη. Παράλληλα, έχουν διεξαχθεί προκλινικές και κλινικές μελέτες για τη διερεύνηση χορήγησης λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης στον επισκληρίδιο χώρο. Τα πρώτα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά όσον αφορά την ασφάλεια και τη διάρκεια δράσης

του φαρμάκου χορηγούμενο επισκληριδίως, ενώ δεν προκαλεί στατιστικά σημαντική παράταση του κινητικού αποκλεισμού σε σχέση με τον ενεργό παράγοντα σύγκρισης.

Τα πρώτα αποτελέσματα για τις μη εγκεκριμένες χρήσεις του φαρμάκου σε κλινικές μελέτες αφήνουν ανοιχτό το ενδεχόμενο να διευρυνθούν οι εγκεκριμένες ενδείξεις χρήσης του φαρμάκου και σε άλλες περιοχές νευρικού αποκλεισμού και άλλες οδούς χορήγησης. Αν τα αποτελέσματα επιβεβαιωθούν με περισσότερες μελέτες τότε μπορεί η χρήση της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης να αποτελέσει επανάσταση στη διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου.

VI. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η διαχείριση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου είναι ένα πολύ σύνθετο ζήτημα. Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η περιοχική αναισθησία. Οι προσπάθειες για παράταση της μετεγχειρητικής αναλγησίας πάνω από 24 ώρες και ιδανικά πάνω από 48 ώρες με εφ' άπαξ έγχυση φαρμάκου, χωρίς καθετήρες και συστήματα έγχυσης κατέληξε σε μια νέα μορφή τοπικού αναισθητικού, τη λιποσωμιακή βουπιβακαΐνη. Η νέα αυτή μορφή προσφέρει παρατεταμένη απελευθέρωση του ενεργού συστατικού της, της βουπιβακαΐνης, παρατείνοντας τη διάρκεια δράσης της. Μέχρι σήμερα, το φάρμακο έχει πάρει έγκριση για χρήση μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής. Ο FDA έχει δώσει έγκριση για χρήση ως διήθηση του χειρουργικού τραύματος γενικά και πρόσφατα για χρήση ως φάρμακο περιφερικών νευρικών αποκλεισμών μόνο για TAP αποκλεισμό και για διασκαληνικό αποκλεισμό σαν μετεγχειρητική αναλγησία. Οι πρώτες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν για τη χρήση του φαρμάκου ως διήθηση του χειρουργικού τραύματος ήταν πολύ ενθουσιώδεις, αλλά γρήγορα νεότερες μελέτες αμφισβήτησαν τα θετικά αποτελέσματα που κατέδειξαν οι πρώιμες μελέτες. Αυτό συνέβη είτε γιατί οι πρώτες μελέτες είχαν υψηλό κίνδυνο μεροληψίας ή γιατί οι μετα-αναλύσεις κατέδειξαν προβλήματα στο σχεδιασμό και στην αναφορά των αποτελεσμάτων των μελετών αυτών. Όσον αφορά τους περιφερικούς αποκλεισμούς, τα μέχρι τώρα στοιχεία συνηγορούν υπέρ της χρήσης της λιποσωμιακής βουπιβακαΐνης για τις δύο εγκεκριμένες από τον FDA εφαρμογές (TAP αποκλεισμός και διασκαληνικός αποκλεισμός), ενώ για άλλες εφαρμογές που μελετήθηκαν τα στοιχεία ήταν διφορούμενα. Γεγονός παραμένει ότι οι μελέτες με χρήση του

φαρμάκου ως περιφερικό νευρικό αποκλεισμό αφορούσαν μικρές πληθυσμιακές ομάδες και αυτό μειώνει την αξιοπιστία τους και τη δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων τους. Παρ' όλα αυτά, η λιποσωμιακή βουπιβακαΐνη φαίνεται να αποτελεί ένα νέο παράγοντα πολλά υποσχόμενο για επίτευξη μετεγχειρητικής αναλγησίας παρατεταμένης διάρκειας. Τα αποτελέσματα των πρώιμων μελετών πρέπει να επιβεβαιωθούν από νέες μελέτες, καλά σχεδιασμένες και με μεγαλύτερους αριθμούς ασθενών ώστε να γενικευτεί η χρήση του φαρμάκου.

VII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pacira Pharmaceuticals Inc. EXPAREL Briefing Document: 14-15 February 2018, FDA Advisory Committee Meeting.
2. Obaid Malik, Alan D. Kaye, Aaron Kaye, Kumar Belani, Richard D. Urman. Emerging Roles of Liposomal Bupivacaine in Anesthesia Practice *J. Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2017 Apr-Jun; 33(2): 151-156. doi: 10.4103/joacp.
3. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice Guidelines for Acute Pain Management in The Perioperative Setting: an Updated Report by The American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2012;116(2): 248-273.
4. Praveen Chahar, Kenneth C. Cummings III. Liposomal Bupivacaine: A Review of a New Bupivacaine Formulation. *J of Pain Research* 2012;5:257-264.
5. G. Edward Morgan Jr., Maged S. Michail, Michael J. Murray. Clinical Anesthesiology, Fourth Edition. McGraw-Hill Companies Inc. USA 2006:263-275.
6. Chou R, Gordon DB, de Leon- Casasola OA, et al. Management of Postoperative Pain: a Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain* 2016; 17:131-157.
7. Jeng CL, Torrillo TM, Rosenblatt MA. Complications of Peripheral Nerve Blocks. *Br J Anaesth* 2010; 105: i97-i107.
8. Joshi G, Gandhi K, Shah N, et al. Peripheral Nerve Blocks in the Management of Postoperative Pain: Challenges and Opportunities. *J Clin Anesth* 2016; 35: 524- 529.
9. Norman Calvey, Norton Williams. Principles And Practice of Pharmacology For Anesthetists, Fifth Edition. Blackwell Publishing 2008: 149-170.
10. Brian M. Ilfeld, James C. Eisenach, Rodney A. Gabriel. Clinical Effectiveness of Liposomal Bupivacaine Administered by Infiltration or Peripheral Nerve Block to Treat Postoperative Pain. A Narrative Review. *Anesthesiology* 2021; 134: 283-344.

11. Richard BM, Ott LR, Haan D, et al. The Safety and Tolerability Evaluation of DepoFoam Bupivacaine (Bupivacaine Extended-Release Liposome Injection) Administered by Incision Wound Infiltration in Rabbits and Dogs. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;20(10):1327–1341.
12. Davidson EM, Barenholz Y, Cohen R, Haroutiunian S, Kagan L, Ginosar Y. High-dose Bupivacaine Remotely Loaded Into Multivesicular Liposomes Demonstrates Slow Drug Release Without Systemic Toxic Plasma Concentrations After Subcutaneous Administration in Humans. *Anesth Analg*. 2010;110(4):1018–1023.
13. Langford RM, Chappell GM, Karrasch JA. A Single Administration of DepoBupivacaine (TM) Intraoperatively Results in Prolonged Detectable Plasma Bupivacaine and Analgesia in Patients Undergoing Inguinal Hernia Repair. Poster Presented at: 62nd Annual Postgraduate Assembly of the New York State Society of Anesthesiologists; December 12–16, 2008; New York, NY.
14. Onel E, Warnott K, Lambert W, Patou G. Pharmacokinetics of Depobupivacaine (EXPAREL TM), a Novel Bupivacaine Extended Release Liposomal Injection, in Volunteers With Moderate Hepatic Impairment. Poster Presented at: 112th Annual Meeting of the American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics; March 3–6, 2011; Dallas, TX.
15. Stephan R. Gorfine, Erol Onel, Gary Patou, Zoran V. Krivokapic. Bupivacaine Extended-Release Liposome Injection for Prolonged Postsurgical Analgesia in Patients Undergoing Hemorrhoidectomy: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Dis Colon Rectum* 2011; 54(12): 1552-1559.
16. Golf M, Daniels SE, Onel E. A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Trial of DepoFoam® Bupivacaine (Extended-Release Bupivacaine Local Analgesic) in Bunionectomy. *Adv Ther*. 2011; 28(9): 776–788.
17. Smoot JD, Bergese SD, Onel E, Williams HT, Hedden W. The Efficacy and Safety of DepoFoam Bupivacaine in Patients Undergoing Bilateral, Cosmetic, Submuscular Augmentation Mammoplasty: a Randomized, Double-Blind, Active-Control Study. *Aesthet Surg J*. 2012; 32(1): 69–76.

18. Bramlett K, Onel E, Viscusi ER, Jones K. A Randomized, Double Blind, Dose-Ranging Study Comparing Wound Infiltration of DepoFoam Bupivacaine, an Extended-Release Liposomal Bupivacaine, to Bupivacaine HCl for Postsurgical Analgesia in Total Knee Arthroplasty. *Knee*. 2012; 19(5): 530-536.
19. Michael A. Mont, Walter B. Beaver, Stanley H. Dysart, John W. Barrington, Daniel J. Del Gaizo. Local Infiltration Analgesia With Liposomal Bupivacaine Improves Pain Scores and Reduces Opioid Use After Total Knee Arthroplasty: Results of a Randomized Controlled Trial. *J of Arthroplasty* 2017; 33: 90-96.
20. Snyder MA, Scheuerman CM, Gregg JL, Ruhnke CJ, Eten K: Improving Total Knee Arthroplasty Perioperative Pain Management Using a Periarticular Injection With Bupivacaine Liposomal Suspension. *Arthroplast Today* 2016; 2:37–42
21. Rice DC, Cata JP, Mena GE, Rodriguez-Restrepo A, Correa AM, Mehran RJ. Posterior Intercostal Nerve Block With Liposomal Bupivacaine: An Alternative to Thoracic Epidural Analgesia. *Ann Thorac Surg*. 2015;99:1953–60
22. Catherine Vandepitte, Max Kuroda, Richard Witvrouw et al. Addition of Liposome Bupivacaine to Bupivacaine HCl Versus Bupivacaine HCl Alone for Interscalene Brachial Plexus Block in Patients Having Major Shoulder Surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2017; 42: 334-341.
23. Nassir Hussain, Richard Brull, Brendan Sheehy et al. Perineural Liposomal Bupivacaine Is Not Superior to Nonliposomal Bupivacaine for Peripheral Nerve Block Analgesia. *Anesthesiology* 2021; 134: 147-164.
24. DS Keller, RN Tahilramani, JR Flores-Gonzalez, S. Ibarra, EM Haas. Pilot Study of a Novel Pain Management Strategy: Evaluating the Impact on Patient Outcomes. *Surg Endosc* 2016; 30: 2192-2198.
25. Jacob Hutchins, Daniel Delaney, Rachel Isaksson Vogel et al. Ultrasound Guided Subcostal Transversus Abdominis Plane (TAP) Infiltration With Liposomal Bupivacaine for Patients Undergoing Robotic Assisted Hysterectomy: A Prospective Randomized Controlled Study. *Gynecol Oncol*. 2015 September; 138(3): 609–613
26. Eugene R. Viscusi, Keith A. Candiotti, Erol Onel, Michael Morren, guy L. Ludbrook. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Liposome Bupivacaine Administered Via a Single Epidural Injection to Healthy Volunteers. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37: 616-622.

27. Brian M. Ilfeld, Eugene R. Viscusi, Admir Hadzic et al. Safety and Side Effect Profile of Liposome Bupivacaine (EXPAREL) in Peripheral Nerve Blocks. *Reg Anesth Pain Med* 2015; 40: 572-582.
28. Hiba J. Mustafa, Henry L. Wong, Mahmoud Al-Kofahi et al. Bupivacaine Pharmacokinetics and Breast Milk Excretion of Liposomal Bupivacaine Administered After Cesarean Birth. *Obstet Gynecol* 2020; 136: 70-76.
29. Richard Baxter, Kenneth Bramlett, Erol Onel, Stephen Daniels. Impact of Local Administration of Liposome Bupivacaine for Postsurgical Analgesia on Wound Healing: A Review of Data From Ten Prospective, Controlled Clinical Studies. *Clin Ther.* 2013; 35: 312-320.