



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η χρήση της δεξμεδετομιδίνης στους περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς

Μαρία Ν. Ρήγα

Επιβλέπουσα: Τατιάνα Σιδηροπούλου, Αν. Καθηγήτρια
Αναισθησιολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: Θεοδόσιος Σαραντέας, Αν. Καθηγητής
Αναισθησιολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ

Δεκέμβριος 2021

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η χρήση της δεξμεδετομιδίνης στους περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς

Μαρία Ν. Ρήγα

A.M.: 20190002

Αναισθησιολόγος

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ **Τατιάνα Σιδηροπούλου**, Αναπλ. Καθηγήτρια
Αναισθησιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ **1.Τατιάνα Σιδηροπούλου**, Αναπλ. Καθηγήτρια
Αναισθησιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
2.Θεοδόσιος Σαραντέας, Αναπλ. Καθηγητής
Αναισθησιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
3.Χρυσάνθη Μπατιστάκη, Αναπλ. Καθηγήτρια
Αναισθησιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Δεκέμβριος 2021

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρήση των περιφερικών νευρικών αποκλεισμών διευρύνεται χάρη στα πλεονεκτήματα που προσφέρουν ως προς την μετεγχειρητική αναλγησία συγκριτικά με τις συμβατικές τεχνικές, όπως η ταχύτερη ανάνηψη και η μείωση των αναγκών σε οπιοειδή αναλγητικά. Ωστόσο η διάρκεια της αναλγησίας μετά από έναν περιφερικό νευρικό αποκλεισμό που χορηγείται μόνο τοπικό αναισθητικό είναι περιορισμένη χρονικά. Προκειμένου να αντιμετωπιστεί ο περιορισμός αυτός έχουν χρησιμοποιηθεί και δοκιμαστεί αρκετοί παράγοντες ως επικουρικά φάρμακα που θα μπορούσαν να παρατείνουν την μετεγχειρητική αναλγησία μετά από έναν περιφερικό νευρικό αποκλεισμό.

Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι μετά από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας να παρουσιάσει τα πιο πρόσφατα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της δεξμεδετομιδίνης, ενός εκλεκτικού α2 αγωνιστή, ως επικουρικό φάρμακο στα χορηγούμενα τοπικά αναισθητικά σε διαφορετικούς τύπους περιφερικών νευρικών αποκλεισμών. Τα ιδιαίτερα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά της, ο μηχανισμός δράσης της, η αποτελεσματικότητα αλλά και η ασφάλεια της περινευρικής χορήγησής της, περιγράφονται με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία (τυχαίοποιημένες μελέτες, ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις) επιβεβαιώνοντας ως συμπέρασμα το χαρακτηρισμό της ως ένα από τα πλέον υποσχόμενα επικουρικά φάρμακα στην περιοχική αναισθησία.

Λέξεις κλειδιά: δεξμεδετομιδίνη, επικουρικά φάρμακα, περιφερικοί νευρικοί αποκλεισμοί

ABSTRACT

Peripheral nerve blocks (PNBs) are widely used for postoperative pain management offering several advantages over conventional analgesics such as quicker recovery after surgery and sparing the use of medications like opiates. However the duration of analgesia provided by nerve blocks is limited if local anaesthetics are administered alone. Therefore several additives have been investigated in order to prolong postoperative analgesia following single shot peripheral nerve blocks.

The aim of this study is to review and present the current knowledge related to the use of dexmedetomidine, an α_2 adrenergic agonist, as an additive drug to local anaesthetics in various peripheral nerve blocks. The pharmacological profile, mechanism of action, efficacy and safety of dexmedetomidine are described based on existing literature (RCTs, reviews and meta-analyses) justifying in conclusion its title as one of the most promising adjuvants in regional anaesthesia.

Key words: dexmedetomidine, adjuvant, peripheral nerve blocks

*Αφιερωμένο στον Κωστή,
τον Άρη και τον Ορέστη*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής εργασίας θα ήθελα να απευθύνω ένα μεγάλο ευχαριστώ στους ανθρώπους εκείνους που με στήριξαν και συνέβαλαν σε αυτή την προσπάθεια .

Θα ήθελα κατ' αρχάς να ευχαριστήσω την Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών κ.Γ.Γερολουκά Κωστοπαναγιώτου, την Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας Π. Ματσώτα και τον Αναπληρωτή Καθηγητή Αναισθησιολογίας Θ. Σαραντέα για την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν και την ευκαιρία που μου προσέφεραν επιλέγοντάς με να συμμετέχω στο πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών «Περιοχική Αναισθησία».

Ενα ξεχωριστό ευχαριστώ οφείλω στην επιβλέπουσα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας Τ. Σιδηροπούλου που στάθηκε δίπλα μου σε όλη αυτή την προσπάθεια, για την υποστήριξη και συμπαράστασή της καθώς και τις ουσιαστικές επιστημονικές υποδείξεις της για την εκπόνηση της παρούσας εργασίας.

Αισθάνομαι τέλος την ανάγκη να ευχαριστήσω και όλους τους δασκάλους- εκπαιδευτές του μεταπτυχιακού προγράμματος που μας προσέφεραν απλόχερα το χρόνο και τις γνώσεις τους για την επιτυχή ολοκλήρωση των σπουδών μας.

Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ.....	11
Αδρεναλίνη.....	12
Βουπρενορφίνη.....	13
Μαγνήσιο.....	13
Διπτανθρακικά.....	13
Κλονιδίνη.....	14
Μιδαζολάμη.....	15
Υαλουρονιδάση.....	16
Δεξαμεθαζόνη.....	17
ΔΕΞΜΕΔΕΤΟΜΙΔΙΝΗ.....	20
Γενικά.....	20
Φαρμακολογικές ιδιότητες.....	20
Φαρμακοκινητική.....	21
Μηχανισμός δράσης.....	24
Φαρμακολογικές δράσεις-κλινικές εκδηλώσεις.....	26
Δεξμεδετομιδίνη σε ιδιαίτερες πληθυσμιακές ομάδες.....	30
Νεφρική ανεπάρκεια.....	30
Ηπατική ανεπάρκεια.....	31
Παιδιά.....	31
Ηλικιωμένοι.....	31
Παχυσαρκία.....	32
ΔΕΞΜΕΔΕΤΟΜΙΔΙΝΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΙ ΝΕΥΡΙΚΟΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΙ.....	33
Αποκλεισμοί άνω άκρου.....	33
Αποκλεισμοί κάτω άκρου.....	39
Μηριαίο νεύρο.....	39
Σαφηνές νεύρο/ κανάλι των προσαγωγών.....	41
Ισχιακό νεύρο.....	42
Θυροειδές νεύρο.....	43
Οπίσθιο κνημιαίο νεύρο.....	44
Παρασπονδυλικός αποκλεισμός.....	44
Αποκλεισμός κοιλιακού πλέγματος- εγκάρσιου κοιλιακού (TAP).....	46

Νευροτοξικότητα.....	49
ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	51
Βιβλιογραφία.....	52

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανεπαρκής μετεγχειρητική αναλγησία, παρά την πρόοδο της αναισθησιολογίας τα τελευταία χρόνια, παραμένει μείζον πρόβλημα. Σχετίζεται με χαμηλή ικανοποίηση και καθυστερημένη κινητοποίηση των ασθενών, αυξημένο ποσοστό αναπνευστικών και καρδιολογικών επιπλοκών, ανάπτυξη χρόνιου πόνου και αυξημένη θνητότητα. Η χορήγηση οπιοειδών για τον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου από την άλλη πλευρά περιορίζεται από τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών: ναυτία, έμετο, δυσκοιλιότητα, κνησμό και δευτεροπαθή υπεραλγησία. Σε σύγκριση με την αναλγησία βασιζόμενη αποκλειστικά στα οπιοειδή, οι περιφερικοί νευρικοί αποκλεισμοί με χορήγηση τοπικού αναισθητικού είναι αποδεδειγμένα πιο αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση του οξέως μετεγχειρητικού πόνου¹. Το βασικό μειονέκτημα όμως των single-shot περιφερικών αποκλεισμών είναι η περιορισμένη διάρκεια δράσης τους, ενώ κατά την αποδρομή του αποκλεισμού μπορεί να εμφανιστεί ακόμα ισχυρότερος πόνος (αναπηδών πόνος – rebound pain) λόγω των αλγογόνων ερεθισμάτων που δεν ανακόπτονται πλέον¹. Το φαινόμενο αυτό μπορεί με τη σειρά του να οδηγήσει σε διαταραχές ύπνου, αυξημένη ζήτηση και κατανάλωση οπιοειδών, καθώς και δυσκολία στη συνεργασία του ασθενούς για φυσικοθεραπεία και αποκατάσταση^{1,2}. Η ιδανική περιοχική τεχνική θα πρέπει προσφέρει πλήρη αναλγησία τόσο κατά τη διεγχειρητική όσο και κατά την μετεγχειρητική περίοδο, με ελάχιστο κινητικό αποκλεισμό και πλήρη αποδρομή χωρίς παρενέργειες³. Διάφορες στρατηγικές έχουν δοκιμαστεί τα τελευταία χρόνια με στόχο την επέκταση της αναλγητικής δράσης των περιφερικών αποκλεισμών για διάστημα μεγαλύτερο των 8-14 ωρών¹. Η χρήση της υπερηχογραφίας έχει διαδραματίσει καθοριστικό ρόλο καθώς συμβάλλει στην ιδανική τοποθέτηση και έγχυση τοπικού αναισθητικού σε μεγάλη εγγύτητα με το νεύρο- στόχο προς αποκλεισμό³, εξασφαλίζοντας υψηλής ποιότητας αποκλεισμό. Συνεχείς περιφερικοί νευρικοί αποκλεισμοί (continuous peripheral nerve blockade) επιτυγχάνονται με την τοποθέτηση υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση ενός καθετήρα στη θέση-στόχο (νεύρο, πλέγμα, ανατομικός χώρος “fascial plane”) και τη χορήγηση τοπικού αναισθητικού μέσω του καθετήρα. Η πρακτική αυτή σχετίζεται με μικρότερη

εμφάνιση αναπηδώντος πόνου (rebound pain) και αποτελεσματικότερη μετεγχειρητική αναλγησία σε σύγκριση με την εφάπαξ χορήγηση τοπικού αναισθητικού (single-shot peripheral nerve blockade)¹. Οι πιθανές επιπλοκές και μειονεκτήματά της όμως, όπως μετακίνηση^{1,4} του καθετήρα με συνοδό ανεπαρκή αποκλεισμό ή νευροτοξικότητα, φλεγμονή στο σημείο εισόδου, λοίμωξη⁴, μηχανική βλάβη του καθετήρα², δυσκολία στη διαχείριση από τον ίδιο τον ασθενή⁵, ανάγκη για συχνή παρακολούθηση από ιατρικό ή νοσηλευτικό προσωπικό, περιορίζουν την εφαρμογή της. Η χρήση της λιποσωματικής μπουπιβακαΐνης αποτελεί μια σύγχρονη και πιο απλή εναλλακτική, καθώς φαίνεται πως μια εφάπαξ έγχυση μπορεί να έχει διάρκεια δράσης έως και 72ώρες^{1,3}. Ωστόσο ακόμα απαιτούνται περισσότερες μελέτες να επιβεβαιώσουν όχι μόνο την αποτελεσματικότητα αλλά και την ασφάλειά της³. Τέλος η χρήση επικουρικών φαρμακευτικών παραγόντων, που χορηγούνται παράλληλα με το τοπικό αναισθητικό είτε τοπικά (περινευρικά, εντός νευρικού πλέγματος ή μεταξύ περιτονιών) ή και συστηματικά με ενδοφλέβια έγχυση, αποτελεί μια ακόμα προσέγγιση με στόχο την ενίσχυση των χαρακτηριστικών (ποιότητα- διάρκεια) του περιφερικού αποκλεισμού². Πληθώρα φαρμάκων έχουν δοκιμαστεί και χρησιμοποιηθεί στην κατεύθυνση αυτή (οπιοειδή, αγγειοσυσπαστικά, α-αγωνιστές, κορτικοστεροειδή, αντιφλεγμονώδη κ.α) και αυτά θα παρουσιάσουμε συνοπτικά παρακάτω προτού επικεντρωθούμε στη δεξμεδετομιδίνη, ως ένα από τα νεότερα επικουρικά φάρμακα στη βιβλιογραφία, και την εφαρμογή της στους περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς.

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

Με τον όρο περινευρικά επικουρικά ή συμπληρωματικά φάρμακα αναφερόμαστε στη συγχορήγηση φαρμακευτικών παραγόντων μαζί με τοπικά αναισθητικά γύρω από ένα περιφερικό νεύρο, ένα νευρικό πλέγμα ή χώρο μεταξύ περιτονιών από όπου διέρχονται νευρικοί σχηματισμοί με τελικό στόχο τη βελτίωση των χαρακτηριστικών του επιχειρούμενου νευρικού αποκλεισμού. Στο πέρασμα των χρόνων ο αριθμός των πιθανών αυτών επικουρικών φαρμάκων έχει αυξηθεί και περιλαμβάνει ένα μεγάλο εύρος διαφορετικών παραγόντων. Για κάθε έναν από αυτούς συνυπολογίζεται πάντα το όφελος από την περινευρική χορήγησή του με την πιθανότητα για νευρική βλάβη ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ιδιαίτερη βαρύτητα δίνεται και στην μεγάλη παράταση του κινητικού αποκλεισμού καθώς σχετίζεται με καθυστερημένη κινητοποίηση και αύξηση των πτώσεων, εμποδίζει τη φυσικοθεραπεία και συνεπώς μπορεί να επιδράσει αρνητικά στην ανάρρωση των ασθενών.

Πριν παρουσιάσουμε τους παράγοντες που χορηγούνται περινευρικά ως επικουρικά φάρμακα στην περιοχική αναισθησία ας αναφερθούμε στα χαρακτηριστικά του ιδανικού επικουρικού φαρμάκου για περινευρική χορήγηση. (Πίνακας1)²

Πίνακας 1:

Χαρακτηριστικά του ιδανικού περινευρικού επικουρικού φαρμάκου

Διαθέσιμο ως διάλυμα χωρίς συντηρητικά (preservative free solution)

Συμβατό για συγχορήγηση με Τ.Α. και άλλους παράγοντες που χορηγούνται περινευρικά

Αποδεδειγμένος μηχανισμός δράσης

Υπεροχή της περινευρικής σε σχέση με άλλες οδούς χορήγησης

Αποτελεσματικότητα σε όλους τους νευρικούς αποκλεισμούς και σε συνδυασμό με Τ.Α. βραχείας, μέσης και μακράς διάρκειας δράσης

Μείωση στην απαιτούμενη δόση του Τ.Α.

Στοιχεία για δοσοεξαρτώμενη επίδραση στον νευρικό αποκλεισμό

Μείωση του χρόνου έναρξης του αισθητικού και κινητικού αποκλεισμού

Βελτίωση της ποιότητας του αισθητικού αποκλεισμού

Αύξηση της διάρκειας του αισθητικού αποκλεισμού μέχρι 24ώρες

Απουσία παράτασης του κινητικού αποκλεισμού

Αύξηση της διάρκειας της αναλγησίας

Απουσία συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως αναπνευστική καταστολή, βραδυκαρδία, υπόταση, παραισθήσεις, καταστολή, ναυτία, έμετος, κνησμός

Απουσία χόνδρο-, μυο- και νευροτοξικότητας

Ελάττωση της χόνδρο-, μυο- και νευροτοξικής δράσης των T.A.

Μείωση του κινδύνου για συστηματική τοξικότητα από T.A.

Αδρεναλίνη

Η αδρεναλίνη είναι ένα από τα πιο παλιά επικουρικά φάρμακα που χορηγήθηκαν περινευρικά και χρησιμοποιείται ακόμα συχνά σε συνδυασμό με τοπικά αναισθητικά σε περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς, με στόχο την παράταση του αισθητικού και κινητικού αποκλεισμού, την αύξηση της ποιότητας του αποκλεισμού, τη μείωση της συστηματικής τοξικότητας και τον έλεγχο τυχόν ενδοφλέβιας έγχυσης^{1,6}. Ο μηχανισμός δράσης της ως προς την παράταση του νευρικού αποκλεισμού οφείλεται, εν μέρει τουλάχιστον, στην προκαλούμενη μέσω α1 αδρενεργικών υποδοχέων αγγειοσύσπαση¹. Με τον τρόπο αυτό φαίνεται να καθυστερεί τη συστηματική απορρόφηση του τοπικού αναισθητικού, προσφέροντάς του περισσότερο χρόνο να δράσει στο νευρικό σχηματισμό⁶, ενώ ταυτόχρονα μειώνει και τον κίνδυνο συστηματικής τοξικότητας¹. Έχουν διατυπωθεί βέβαια και ορισμένες ανησυχίες σχετικά με αυξημένη πιθανότητα για νευροτοξικότητα δευτερογενώς λόγω της μείωσης της αιματικής ροής στο νεύρο μετά την περινευρική έγχυση αδρεναλίνης. Για το λόγο αυτό σε ασθενείς με επίκτητη περιφερική νευροπάθεια η American Society of Regional Anesthesia συστήνει την τροποποίηση του αναισθησιολογικού σχήματος με μείωση της συγκέντρωσης ή και αποφυγή της αδρεναλίνης^{2,7}. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται, όπως σημαντική ταχυκαρδία, υπέρταση και αρρυθμίες⁶ αν και θεωρούνται εξαιρετικά σπάνιες μετά από την περινευρική χορήγηση αδρεναλίνης^{1,6}, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν.

Βουπρενορφίνη

Η βουπρενορφίνη είναι μερικός αγωνιστής των μ οπιοειδικών υποδοχέων και ανταγωνιστής των κ οπιοειδικών υποδοχέων. Όλοι οι υποδοχείς των οπιοειδών είναι G-πρωτεΐνες και ενεργοποιούν μια κατιούσα ανασταλτική οδό. Ο μηχανισμός δράσης της μετά από περινευρική χορήγηση φαίνεται να είναι η αναστολή της δημιουργίας δυναμικού ενεργείας μέσω αποκλεισμού των διαύλων νατρίου καθώς και αλληλεπίδραση με τους μ οπιοειδικούς υποδοχείς στους άξονες των αμύελων ινών C¹. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η βουπρενορφίνη μπορεί να παρατείνει τη διάρκεια της αναλγησίας, χωρίς σημαντική παράταση του κινητικού αποκλεισμού, σε περιφερικούς αποκλεισμούς του άνω και κάτω άκρου^{1,5}. Ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγησή της αποτελούν οι συνήθεις των οπιοειδών, κυρίως ναυτία, έμετος και κνησμός, ενώ θεωρείται ασφαλής ως προς την αναπνευστική καταστολή. Ως προς τη νευροτοξικότητα τέλος μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν νευρική βλάβη ακόμα και σε υψηλές συγκεντρώσεις^{1,2,6}.

Μαγνήσιο

Το μαγνήσιο δρα ως ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων και αυξάνει τον ουδό διέγερσης κυρίως στις εμύελες Αβ ίνες αλλά και στις αμύελες C σε μικρότερο όμως βαθμό¹. Ο μηχανισμός δράσης του μετά από περινευρική χορήγηση έγκειται στη θετικοποίηση του δυναμικού της μεμβράνης του νευρικού κυττάρου καθώς και στη δράση του ως ανταγωνιστής ασβεστίου¹. Αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία υποστηρίζουν ότι η χορήγηση μαγνησίου παρατείνει την αναλγησία (~2 ώρες), αισθητικό και κινητικό αποκλεισμό (κατά 1,75 και 1,5 ώρες αντίστοιχα) σε αποκλεισμούς βραχιονίου πλέγματος, παρασπονδυλικούς και μηριαίου νεύρου^{1,5}. Ως πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται ερυθρότητα, υπόταση, αγγειοδιαστολή και υπνηλία⁶ ενώ η ασφάλειά του ως προς πιθανή νευροτοξικότητα δεν έχει ακόμα πλήρως ελεγχθεί^{1,2,5,6}.

Διτανθρακικά

Η χορήγηση διτανθρακικών προκαλεί αλκαλοποίηση του εγχυόμενου διαλύματος τοπικού αναισθητικού, αυξάνει το pH του διαλύματος ώστε να προσεγγίζει την pKa του τοπικού αναισθητικού και με τον τρόπο αυτό αυξάνει τη μετατροπή του στη μη ιονισμένη μορφή. Αυτή η μετατροπή βελτιώνει τη

διείσδυση του τοπικού αναισθητικού διαμέσου της νευρωνικής μεμβράνης στο σημείο δράσης του στο εσωτερικό του κυττάρου και επομένως η συγχορήγηση διττανθρακικών θεωρείται ότι μειώνει το χρόνο έναρξης του νευρικού αποκλεισμού. Ωστόσο η θεωρία αυτή δεν επιβεβαιώνεται από τις μέχρι τώρα μελέτες^{6,8}, μιας και τα δεδομένα μετά από περινευρική εγχυση διττανθρακικών είναι αντικρουόμενα¹. Το pH του κάθε τοπικού αναισθητικού είναι διαφορετικό και δεν έχει προσδιοριστεί η αλκαλοποίηση που απαιτείται για το επιθυμητό αποτέλεσμα, ενώ ορισμένα τοπικά αναισθητικά (όπως η ροπιβακαΐνη και η μπουπιβακαΐνη) αντιδρούν με τα διττανθρακικά προκαλώντας ίζημα⁶.

Κλονιδίνη

Η κλονιδίνη είναι ένας μη εκλεκτικός α₂ αδρενεργικός αγωνιστής, παράγωγο της ιμιδαζόλης, με α₂:α₁ δράση 220:1. Δεδομένου ότι δεν παρατηρούνται αδρενεργικοί υποδοχείς στους άξονες των περιφερικών νεύρων, ο μηχανισμός δράσης της μετά από περινευρική χορήγηση είναι πιθανά ανεξάρτητος από τους συγκεκριμένους υποδοχείς. Αντίθετα η κλονιδίνη φαίνεται να μπλοκάρει νουκλεοτιδικούς διαύλους που ενεργοποιούνται κατά την υπερπόλωση του νευρικού κυττάρου και ελέγχουν διαμεμβρανικά ρεύματα κατιόντων. Κατά την ανερέθιστη περίοδο ενός δυναμικού ενεργειας, η υπερπόλωση προκαλεί ρεύμα κατιόντων που φυσιολογικά αποκαθιστά το δυναμικό ηρεμίας του νευρώνα και κατ' επέκταση επαναφέρει και την λειτουργική του δραστηριότητα. Οι α₂ αδρενεργικοί αγωνιστές μπλοκάρουν αυτούς τους διαύλους που ενεργοποιούνται από την υπερπόλωση και ευθύνονται για τη ροή των κατιόντων, διατηρώντας το νευρώνα σε κατάσταση υπερπόλωσης. Στην κατάσταση αυτή δεν μπορεί να προκαλέσει νέα δυναμικά ενεργειας, και με τον τρόπο αυτό αναστέλλεται η αγωγή στις Αδ και C νευρικές ίνες^{1,2}. Επιπλέον η κλονιδίνη θα μπορούσε να δρα, τουλάχιστον εν μέρει, και μέσω τοπικής αγγειοσύσπασης εξαιτίας της λιγότερο εκλεκτικής δράσης της στους α₁ αδρενεργικούς υποδοχείς¹.

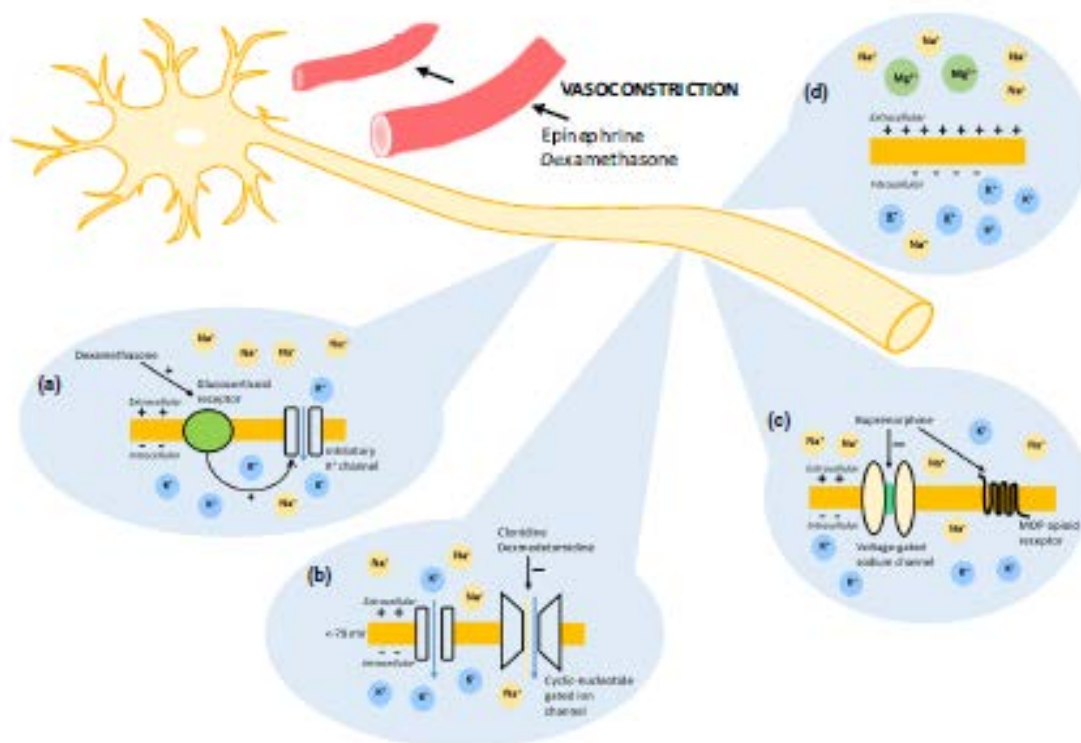
Σε μετα ανάλυση 20 κλινικών μελετών ο Porring και συν⁹. αξιολόγησαν τη περινευρική χορήγηση κλονιδίνης σε δοσολογία που κυμαίνεται μεταξύ 30-300μg κυρίως σε αποκλεισμούς του βραχιονίου πλέγματος, αλλά και σε αποκλεισμούς άκρου ποδός, αυχενικού πλέγματος, ισχιακού, λαγονο-

υπογάστριου, λαγονο-βουβωνικού και ισχιακού νεύρου. Έδειξαν στην ανάλυση αυτή ότι η συγχορήγηση κλονιδίνης αύξησε τη μέση διάρκεια της αναλγησίας, αισθητικού και κινητικού αποκλεισμού κατά 123 λεπτά, 74 λεπτά και 141 λεπτά αντίστοιχα, ανεξάρτητα από τη διάρκεια δράσης του χορηγούμενου τοπικού αναισθητικού (βραχεία: λιδοκαΐνη, πριλοκαΐνη, μέση: μεπιβακαΐνη ή μακρά: μπουπιβακαΐνη, ροπιβακαΐνη). Διαφορές κλινικά σημαντικές ως προς την έναρξη δράσης του αισθητικού ή κινητικού αποκλεισμού δεν παρατηρήθηκαν. Η χορήγηση κλονιδίνης αύξησε όμως και την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όπως βραδυκαρδία, υπόταση, λιποθυμικά επεισόδια ή ορθοστατική υπόταση και καταστολή, γεγονός που αποθαρρύνει τη χρήση της σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και για επεμβάσεις που αναμένονται σημαντικές διακυμάνσεις στην καρδιακή συχνότητα ή την αρτηριακή πίεση. Επίσης μπορεί και να αυξάνονται οι απαιτήσεις για πιο στενή και χρονικά μεγαλύτερη περιεγχειρητική παρακολούθηση. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να σχετίζουν τη δοσολογία της κλονιδίνης με τις παρατηρούμενες επιδράσεις της, η πλειοψηφία των ασθενών όμως στη βιβλιογραφία έλαβε δόση ίση με 150μg. Η βέλτιστη δόση επομένως για την περινευρική χορήγηση κλονιδίνης που θα μεγιστοποιεί τα οφέλη, ελαχιστοποιώντας ταυτόχρονα τις ανεπιθύμητες ενέργειές της δεν έχει ακόμα καθορισθεί^{1,2}. Σχετικά τέλος με την εμφάνιση νευροτοξικότητας μελέτη *in vitro* έδειξε ότι η χορήγηση κλονιδίνης σε υψηλή συγκέντρωση σε συνδυασμό με ροπιβακαΐνη είχε αρνητική επίδραση στις οπισθίες νωτιαίες ρίζες σε ποντίκια, ενώ επόμενη μελέτη *in vivo* πάλι σε ποντίκια με αποκλεισμό του ισχιακού νεύρου με κλονιδίνη και μπουπιβακαΐνη δεν ανέδειξε ιστοπαθολογικές ή νευροσυμπεριφορικές αλλαγές^{1,2}.

Μιδαζολάμη

Η μιδαζολάμη είναι μια βραχείας δράσης βενζοδιαζεπίνη που δρα ως αγωνιστής των GABAA υποδοχέων στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Αν και υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν την ύπαρξη GABAA υποδοχέων και εκτός ΚΝΣ, ο ακριβής μηχανισμός δράσης των βενζοδιαζεπινών στο περιφερικό νευρικό σύστημα δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ο περιφερικός στόχος θεωρείται πως είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη (translocator protein TSPO), γνωστή παλιότερα ως περιφερικός υποδοχέας βενζοδιαζεπινών⁶. Η

TSPO βρίσκεται παντού στο σώμα, όπου λειτουργεί ως πρωτεΐνη σύνδεσης της χοληστερόλης στην έξω μιτοχονδριακή μεμβράνη για τη σύνθεση των στεροειδών. Μελέτες για τη χρήση της μιδαζολάμης ως επικουρικό φάρμακο σε περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς έχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα για παράταση του αναλγητικού αποτελέσματος και ταχύτερη έναρξη του αποκλεισμού με μόνο μειονέκτημα μικρή μείωση της αναπνευστικής



Εικόνα 1: Μηχανισμός δράσης επικουρικών σε τοπικά αναισθητικά φαρμάκων στην κυτταρική μεμβράνη των νευρώνων και στα αγγεία. (a) Η δεξαμεθαζόνη ενεργοποιεί τους υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών προκαλώντας αύξηση των ανασταλτικών διαύλων K και μείωση της διεγερσιμότητας των νευρώνων (b) Η κλονιδίνη και η δεξμεδετομιδίνη μπλοκάρουν τους νουκλεοτιδικούς διαύλους που ενεργοποιούνται από την υπερπόλωση, διατηρώντας το νευρώνα σε πιο αρνητικό δυναμικό και σε κατάσταση υπερπόλωσης (c) Η βουπρενορφίνη αναστέλλει τους τασεοεξαρτώμενους διαύλους νατρίου, αποτρέποντας τη δημιουργία δυναμικού ενεργείας και αλληλεπίδρα με τους υποδοχείς των οπιοειδών (MOP) (d) Το μαγνήσιο προκαλεί την υπερπόλωση του νευρώνα δευτερογενώς μέσω της αλληλεπίδρασης του θετικού φορτίου του και της μεμβράνης του νευρικού κυττάρου. (Desai et al, 2021)

συχνότητας⁶. Ωστόσο η ασφάλεια της μιδαζολάμης ως επικουρικό φάρμακο στην περιοχική αναισθησία είναι ακόμα υπό εξέταση κυρίως λόγω του μικρού αριθμού μελετών in vivo.

Υαλουρονιδάση

Η υαλουρονιδάση είναι ένα ένζυμο που διασπά το υαλουρονικό οξύ, μια γλυκοζαμινογλυκάνη που συνδέεται με πρωτεογλυκάνες στο συνδετικό ιστό. Η χορήγησή της σε αποκλεισμούς στον οφθαλμικό κόγχχο μπορεί να ενισχύσει την εξάπλωση του τοπικού αναισθητικού και θεωρείται ότι προσφέρει καλύτερη αναλγησία και ακινησία^{1,2}.

Δεξαμεθαζόνη

Η δεξαμεθαζόνη είναι ένα ισχυρό γλυκοκορτικοειδές με μακρά διάρκεια δράσης και ελάχιστη αλατοκορτικοειδή δράση. Ο μηχανισμός δράσης της μετά από περινευρική χορήγηση φαίνεται να οφείλεται στη διέγερση των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών που βρίσκονται στην νευρωνική μεμβράνη. Με τον τρόπο αυτό αυξάνεται η έκφραση των ανασταλτικών διαύλων καλίου και κατά συνέπεια μειώνεται η διεγερσιμότητα αμύελων ινών C. Επιπλέον μπορεί να επιδρά προκαλώντας τοπική αγγειοσύσπαση ή και μέσω συστηματικών αντιφλεγμονωδών οδών μετά από τη συστηματική απορρόφηση στο αγγειακό δίκτυο^{1,2}.

Η δεξαμεθαζόνη έχει μελετηθεί ως επικουρικό φάρμακο σε πολλούς διαφορετικούς περιφερικούς αποκλεισμούς, του εγκάρσιου κοιλιακού (TAP block), βραχιονίου πλέγματος, ισχιακού, άκρου ποδός και παρασπονδυλικούς^{3,6} κ.α. Αρκετές μελέτες καταλήγουν σε θετικά αποτελέσματα, όπως χαμηλότερα σκορ στις κλίμακες πόνου, μικρότερη κατανάλωση οπιοειδών και λιγότερα επεισόδια ναυτίας ή εμέτου^{6,10}. Σε άλλες μελέτες πάλι η μετεγχειρητική κατανάλωση οπιοειδών παρουσιάζεται ίδια ή και αυξημένη^{6,11,12}. Σε μετα-ανάλυση 29 κλινικών δοκιμών ο Albrecht και συν¹³ κατέληξαν ότι η συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης αύξησε τη μέση διάρκεια της αναλγησίας κατά 233 και 488 λεπτά αν χορηγούνταν με τοπικά αναισθητικά βραχείας (λιδοκαΐνη, πριλοκαΐνη), μέσης (μεπιβακαΐνη) ή μακράς (μπουπιβακαΐνη, λεβομπουπιβακαΐνη και ροπιβακαΐνη) διάρκειας δράσης αντίστοιχα. Επιπλέον σε άρθρο ανασκόπησης του Desai και συν. του τελευταίου έτους αναφέρεται παράταση του κινητικού αποκλεισμού μετά από περινευρική χορήγηση δεξαμεθαζόνης κατά 150 και 286 λεπτά συνδυασμένη με τοπικά αναισθητικά βραχείας ή μέσης διάρκειας δράσης και μακράς διάρκειας αντίστοιχα. Ως προς την έναρξη του κινητικού ή αισθητικού αποκλεισμού δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές, η δεξαμεθαζόνη όμως φαίνεται να οδήγησε σε μικρότερα επίπεδα πόνου τόσο σε ηρεμία όσο και σε κίνηση στις 8-12 ώρες και 24 ώρες μετεγχειρητικά, καθώς και σε μειωμένη συνολική κατανάλωση μορφίνης στις 24ώρες μετεγχειρητικά^{1,2}. Παρά τα αποτελέσματα των μελετών βέβαια υποστηρίζεται αρκετά και η υπόθεση ότι η αναλγητική επίδραση της δεξαμεθαζόνης

οφείλεται στη συστηματική απορρόφηση και δράση, ιδίως όταν χορηγείται και ενδοφλεβίως ως αντιεμετικό³.

Ανοσοκαταστολή, αυξημένος κίνδυνος για λοιμώξη, μειωμένη ικανότητα επούλωσης του τραύματος και υπεργλυκαιμία αποτελούν γνωστές πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών⁶. Το αν η χορήγηση δεξαμεθαζόνης ως επικουρικό φάρμακο στην περιοχική αναισθησία θα εμφανίζει τις ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες αποτέλεσε ερώτημα αρκετών μελετών. Σε δύο μεγάλες μετα-αναλύσεις δε φάνηκε διαφορά ως προς την επούλωση του τραύματος και τα ποσοστά λοιμώξεων μεταξύ των ομάδων που έλαβαν δεξαμεθαζόνη και των ομάδων ελέγχου. Η πρόκληση υπεργλυκαιμίας από την άλλη παραμένει αντικείμενο αντιπαράθεσης με αντιφατικά αποτελέσματα μεταξύ διαφόρων μελετών^{6,14,15}. Συγκεκριμένα σε διαβητικούς ασθενείς μελέτη κατέληξε σε αύξηση των τιμών γλυκόζης μετεγχειρητικά στους ασθενείς που έλαβαν δεξαμεθαζόνη χωρίς όμως σημαντική κλινικά διαφορά ως προς τη συνολική έκβαση μεταξύ των δύο ομάδων¹⁶.

Τέλος όσον αφορά τη νευροτοξικότητα μελέτες *in vitro* και *in vivo*, αλλά και κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους δε δείχνουν ιστοπαθολογικές ή νευροσυμπεριφορικές αλλαγές¹. Ωστόσο εξαιτίας του πολύ μικρού ποσοστού νευρικής βλάβης μετά από τις τεχνικές της περιοχικής αναισθησίας απαιτείται πολύ μεγάλος αριθμός δείγματος ώστε να αναδειχθεί μια σημαντική αύξηση στο ποσοστό επιπλοκών.

Όσον αφορά άλλα φάρμακα που έχουν δοκιμαστεί περινευρικά, (φεντανύλη μορφίνη, τραμαδόλη, κεταμίνη και νεοστιγμίνη) ο περιορισμένος αριθμός μελετών και η ύπαρξη αντιφατικών δεδομένων στη βιβλιογραφία σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους αλλά και την πιθανή νευροτοξικότητα ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ως αποτέλεσμα να μην προτείνονται για περινευρική χορήγηση. (Πίνακας 2¹)

Πίνακας 2: Δεδομένα για φαρμακευτικούς παράγοντες που έχουν χρησιμοποιηθεί ως επικουρικά φάρμακα στα τοπικά αναισθητικά με χαμηλά οφέλη ή ισχυρή νευροτοξικότητα- ανεπιθύμητες ενέργειες

Φαρμακευτικός παράγοντας	Βιβλιογραφικά δεδομένα
Μορφίνη	Αντιφατικά δεδομένα ως προς την αποτελεσματικότητα της περινευρικής χορήγησης Αμφιλεγόμενη η ανωτερότητα της περινευρικής έναντι της συστηματικής χορήγησης
Φεντανύλη	Αντιφατικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητά της Πιθανά αποτελεσματική η συγχορήγηση με βουπιβακαΐνη Ανεπιθύμητες ενέργειες: υπερκαπνία, βραδυκαρδία, καταστολή
Τραμαδόλη	Αντιφατικά δεδομένα ως προς την αποτελεσματικότητα της περινευρικής χορήγησης Αμφιλεγόμενη η ανωτερότητα της περινευρικής έναντι της συστηματικής χορήγησης
Κεταμίνη	Απουσία απόδειξης αποτελεσματικότητας με περινευρική χορήγηση Στοιχεία ενδεικτικά νευροτοξικότητας <i>in vitro</i> και <i>in vivo</i> Ανεπιθύμητες ενέργειες: ψευδαισθήσεις, ναυτία, υπνηλία
Νεοστιγμίνη	Απουσία απόδειξης αποτελεσματικότητας μετά από περινευρική χορήγηση Στοιχεία ενδεικτικά νευροτοξικότητας <i>in vitro</i> και <i>in vivo</i> Ανεπιθύμητες ενέργειες συχνές: ναυτία και έμετος
Μιδαζολάμη	Περιορισμένα δεδομένα για την αποτελεσματικότητά της Στοιχεία ενδεικτικά νευροτοξικότητας <i>in vitro</i> και <i>in vivo</i> Όχι νευρολογική συμπτωματολογία μετά από υπαραχνοειδή χορήγηση σε ανθρώπους

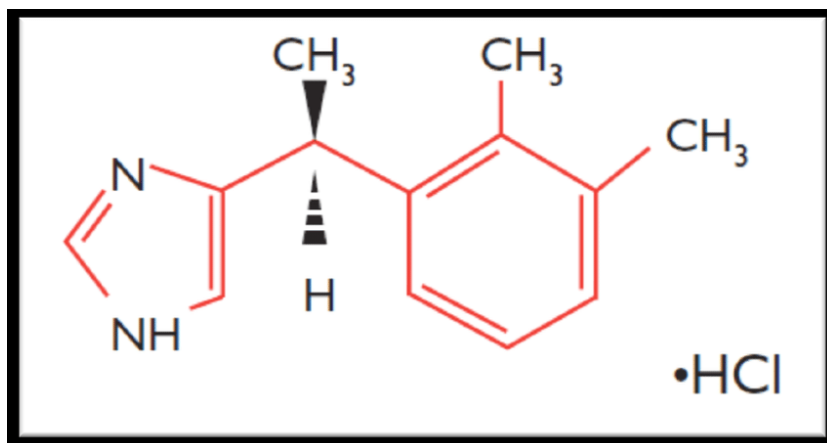
ΔΕΞΜΕΔΕΤΟΜΙΔΙΝΗ

Γενικά

Η δεξμεδετομιδίνη αποτελεί ένα ισχυρό και εκλεκτικό α_2 αδρενεργικό αγωνιστή ιδιαίτερα δημοφιλή στην κλινική πράξη κυρίως για τις αγχολυτικές, κατασταλτικές και αναλγητικές της ιδιότητες. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) έλαβε ένδειξη χορήγησης από την υπηρεσία τροφίμων και φαρμάκων (Food and Drugs Administration, FDA) από το 1999, αρχικά μόνο για ενδοφλέβια χορήγηση και για καταστολή διασωληνωμένων ενήλικων ασθενών υπό μηχανικό αερισμό σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) για χρονική διάρκεια έως 24ώρες. Μετά το 2008 έλαβε πρόσθετη ένδειξη στις ΗΠΑ για τη χορήγησή της σε μη διασωληνωμένους ασθενείς κατά τη διάρκεια χειρουργικών παρεμβάσεων, ενώ στην Ευρώπη η χρήση της εγκρίθηκε μετά το 2011¹⁷. Τα τελευταία χρόνια οι εφαρμογές της δεξμεδετομιδίνης στην κλινική πράξη έχουν διευρυνθεί κατά πολύ στην περιεγχειρητική περίοδο, ως προνάρκωση, για την επίτευξη διασωλήνωσης σε ξύπνιο ασθενή με αυτόματη αναπνοή, για πραγματοποίηση επεμβατικών πράξεων με καταστολή και αναλγησία (procedural sedation), ιδιαίτερα σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης παραληρήματος μετεγχειρητικά¹⁸. Επιπλέον, εξαιτίας και των διαφορών στις ενδείξεις χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης από χώρα σε χώρα, συχνά γίνονται αναφορές στη βιβλιογραφία για off-label χρήση της με θετικά αποτελέσματα: καταστολή σε παιδιά, ρινική ή ορθική χορήγηση σε μη συνεργάσιμους ασθενείς, ως επικουρικό φάρμακο στην περιοχική αναισθησία με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας και διάρκειας της αναλγησίας^{17,18}.

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Η δεξμεδετομιδίνη, με μοριακό τύπο $C_{13}H_{16}N_2$, είναι το δεξιόστροφο εναντιομερές της μεδετομιδίνης (εικόνα 2), που χρησιμοποιείται ως κατασταλτικό και αναλγητικό στην κτηνιατρική. Χαρακτηριστικό της είναι η μεγάλη εκλεκτικότητα που διαθέτει προς τους α_2 υποδοχείς με λόγο κατάληψης $\alpha_2:\alpha_1$ υποδοχέων 1620:1. Συγκρινόμενη με την κλονιδίνη (έναν α_2 αγωνιστή για τον οποίο υπάρχει μεγαλύτερη κλινική εμπειρία καθώς χρησιμοποιείται για σημαντικά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα) η δεξμεδετομιδίνη είναι 8 φορές πιο εκλεκτική για τους α_2 υποδοχείς, καθώς ο αντίστοιχος λόγος κατάληψης $\alpha_2:\alpha_1$ της κλονιδίνης είναι 220:1.



Εικόνα 2:
Δεξμεδετομιδίνη

Στο εμπόριο διατίθεται ως υδατοδιαλυτό άλας του υδροχλωρικού οξέως, ενώ τα φιαλίδια περιέχουν συμπύκνωμα υδροχλωρικής δεξμεδετομιδίνης ισοδύναμο με συγκέντρωση δεξμεδετομιδίνης 100μg/ml που πριν την έγχυση αραιώνεται επιπλέον με τελική συγκέντρωση 4 ή 8μg/ml. Για την επίτευξη καταστολής κατά τη διάρκεια ιατρικών παρεμβάσεων αναφέρονται δύο προτεινόμενα σχήματα: είτε αρχική χορήγηση δόσης φόρτισης 1μg/kgεντός 10 λεπτών ακολουθούμενη από συνεχή χορήγηση 0,6μg/kg/ηπιλοποιημένη(0,2-1μg/kg/h) με βάση το επιθυμητό βάθος καταστολής, είτε αρχικός ρυθμός χορήγησης 0,7μg/kg/ηχωρίς δόση φόρτισης, με τιλοποίηση σε ένα εύρος 0,2-1,4μg/kg/h προκειμένου για το επιθυμητό αποτέλεσμα. Τα δοσολογικά αυτά σχήματα πιθανά να χρειάζονται προσαρμογή σε ηλικιωμένους ή ευπαθείς (frail) ασθενείς¹⁷.

Φαρμακοκινητική

Παρά το γεγονός ότι μέχρι σήμερα η δεξμεδετομιδίνη έχει λάβει επίσημη έγκριση μόνο για ενδοφλέβια χορήγηση, εν τούτοις έχει δοκιμαστεί η χορήγησή της και μέσω άλλων οδών. Με τη μη συστηματική χορήγηση είναι δυνατόν να αποφευχθούν τα υψηλά επίπεδα που παρατηρούνται στο πλάσμα μετά από την ενδοφλέβια έγχυση. Η βιοδιαθεσιμότητα μετά από χορήγηση από το στόμα είναι περιορισμένη και υπολογίζεται γύρω στο 16%, καθώς το φάρμακο υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου. Από την άλλη βέβαια η δεξμεδετομιδίνη φαίνεται να απορροφάται ικανοποιητικά από τους βλεννογόνους της ρινός και της παρείας, ιδιότητα που την καθιστά ελκυστική επιλογή για παιδιατρικούς ή ηλικιωμένους μη συνεργάσιμους ασθενείς¹⁷.

Η δεξμεδετομιδίνη ως φάρμακο εμφανίζει σε μεγάλο ποσοστό σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Συγκεκριμένα 94% της δεξμεδετομιδίνης στο πλάσμα είναι συνδεδεμένο με λευκωματίνη και α1- γλυκοπρωτεΐνη. Μελέτες που χρησιμοποίησαν ραδιοσημασμένη δεξμεδετομιδίνη έδειξαν ότι το φάρμακο έχει ταχεία και ευρεία κατανομή στο ανθρώπινο σώμα (υπολογιζόμενος χρόνος ημίσειας ζωής της κατανομής σε υγιείς εθελοντές περίπου 6 λεπτά), ενώ από μελέτες σε ζώα φαίνεται να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και τον πλακούντα. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής φαίνεται να σχετίζεται με το σωματικό βάρος και σε υγιείς ενήλικες εθελοντές σε σταθερή κατάσταση κυμαίνεται από 1,31-2,46lt/kg (90-194lt). Σε ασθενείς νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ όμως (και ιδιαίτερα μετά από παρατεταμένη χορήγηση σε συνδυασμό με υπολευκωματιναιμία) οι τιμές παρουσιάζουν πολύ μεγαλύτερη διακύμανση με αναφερόμενους όγκους κατανομής στη βιβλιογραφία από 109 έως 223lt.

Η δεξμεδετομιδίνη μεταβολίζεται από το ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες που με τη σειρά τους αποβάλλονται κατά κύριο λόγο από τους νεφρούς (95%) και σε πολύ μικρότερο βαθμό (5%) από τα κόπρανα. Το 1/3 περίπου (34%) του μεταβολισμού της δεξμεδετομιδίνης πραγματοποιείται με τη μετατροπή της σε γλυκουρονίδια, ενώ το κυτόχρωμα P450 με την πληθώρα ενζύμων (κυρίως το υπόστρωμα CYP2A6) ευθύνεται για το σχηματισμό των οξειδωμένων μεταβολιτών της. Όλοι αυτοί οι μεταβολίτες παρουσιάζουν αμελητέα φαρμακολογική δράση (είναι 100 φορές λιγότερο ισχυροί σε σχέση με τη δεξμεδετομιδίνη) και επομένως θεωρούνται ανενεργοί¹⁸.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής σε υγιείς εθελοντές έχει υπολογιστεί σε 2,1-3,1 ώρες, ενώ η κάθαρσή της στον ίδιο πληθυσμό είναι περίπου 0,6-0,7lt/min. Αντίστοιχες τιμές περιγράφονται και για ασθενείς νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ: χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής από 2,2 έως 3,7 ώρες και κάθαρση που κυμαίνεται από 0,5 έως 0,89 lt/min.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της δεξμεδετομιδίνης φαίνεται σε μελέτες να επηρεάζεται από τη συγκέντρωση λευκωματίνης στο πλάσμα, σε αντίθεση με την κάθαρσή της που ελάχιστα μεταβάλλεται από την υπολευκωματιναιμία. Το γεγονός αυτό οφείλεται, όπως έχει παρατηρηθεί και για άλλα φάρμακα,

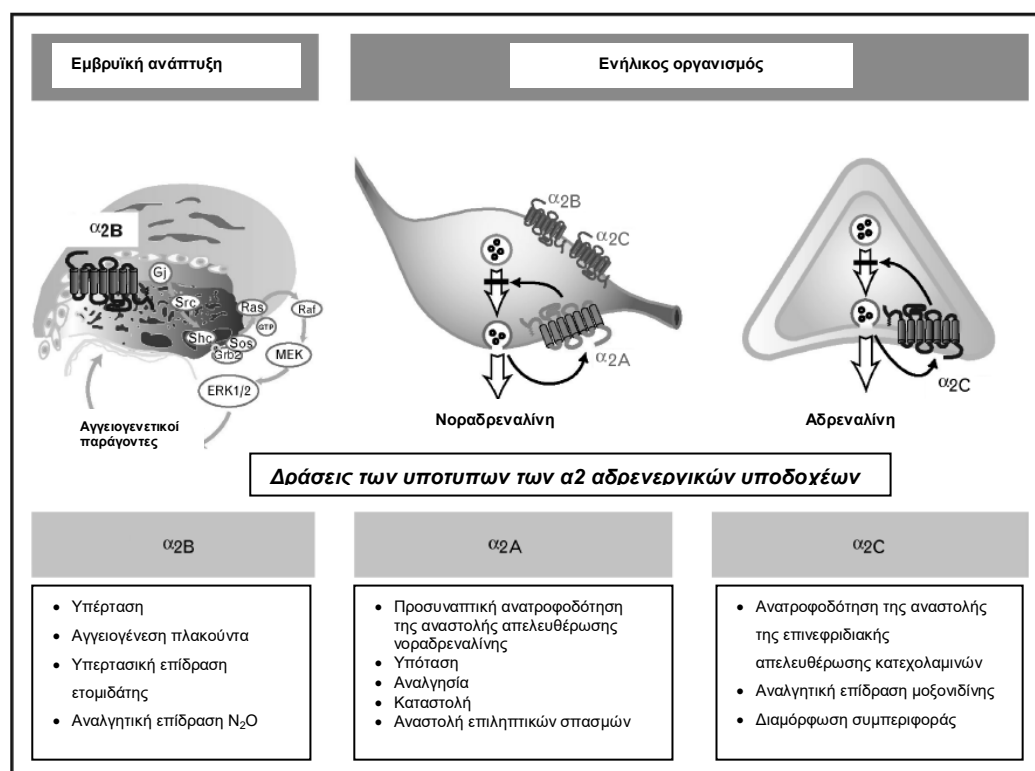
στο υψηλό ποσοστό ηπατικής πρόσληψης, οπότε η αιματική ροή στο ήπαρ είναι ο καθοριστικός παράγοντας από τον οποίο εξαρτάται η κάθαρση του φαρμάκου ενώ μεταβολές στη συγκέντρωση των πρωτεϊνών στο πλάσμα δε φαίνεται να διαδραματίζουν ιδιαίτερο ρόλο¹⁷.

Όσον αφορά τη φαρμακοκινητική της δεξμεδετομιδίνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση έχουν αναπτυχθεί αρκετά πληθυσμιακά φαρμακοκινητικά μοντέλα προκειμένου να την περιγράψουν, τα περισσότερα από τα οποία βασίζονται σε μικρές σειρές μετεγχειρητικών ασθενών σε ΜΕΘ ή υγιών εθελοντών (μέγεθος δείγματος που κυμαίνεται από 8-40 ασθενείς και 10-24 εθελοντές αντίστοιχα). Στις περισσότερες μελέτες για την περιγραφή της μετακίνησης και αποβολής της δεξμεδετομιδίνης χρησιμοποιείται μοντέλο δύο διαμερισμάτων και κινητική μηδενικής τάξης με γραμμική αποβολή από το κεντρικό διαμέρισμα. Ορισμένοι ερευνητές όμως θεωρούν ότι με το μοντέλο τριών διαμερισμάτων επιτυγχάνεται αρτιότερη περιγραφή της φαρμακοκινητικής της δεξμεδετομιδίνης ενώ γίνεται αναφορά και σε μοντέλο ενός διαμερίσματος. Μελετώντας το φαρμακοκινητικό προφίλ της δεξμεδετομιδίνης τις πρώτες 2 ώρες μετά τη χορήγηση, παράγοντες όπως η ηλικία, η συγκέντρωση αλβουμίνης στο πλάσμα και το μέγεθος του σώματος (συνολικό σωματικό βάρος ή καθαρή μάζα σώματος) θα μπορούσαν να επιδρούν σημαντικά στην αρχική συγκέντρωσή της στο πλάσμα και κυρίως στη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}). Όσον αφορά την προβλεπόμενη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση (C_{ss}) φαίνεται πως η ηλικία, η αλβουμίνη πλάσματος, το ύψος και το συνολικό σωματικό βάρος πιθανά παίζουν σημαντικό ρόλο. Συνοψίζοντας τις φαρμακοκινητικές μελέτες και προτεινόμενα μοντέλα για τη δεξμεδετομιδίνη μέχρι σήμερα, μόνο το σωματικό βάρος επηρεάζει σημαντικά τόσο τη μέγιστη (C_{max}) όσο και τη συγκέντρωση σταθερής κατάστασης (C_{ss}) και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη χορήγησή της. Η αλβουμίνη του πλάσματος και η καρδιακή παροχή πιθανά επιδρούν στη C_{max} και C_{ss} αντίστοιχα, χωρίς όμως σαφή στοιχεία στη βιβλιογραφία, ενώ για άλλα χαρακτηριστικά των ασθενών η επίδρασή τους είναι αμφιλεγόμενη.

Μηχανισμός δράσης

Α αδρενεργικοί υποδοχείς

Οι αδρενεργικοί υποδοχείς αποτελούν το συνδετικό κρίκο μεταξύ των ενδογενών κατεχολαμινών και των κυττάρων στόχων τους, και έχουν ευρεία κατανομή σε ολόκληρο τον οργανισμό. Αντίστοιχο ρόλο διαδραματίζουν και για τη δράση πληθώρας φαρμακευτικών παραγόντων. Τουλάχιστον εννέα (9) διαφορετικοί υποτύποι των αδρενεργικών υποδοχέων έχουν ταυτοποιηθεί, τρεις α_1 , τρεις α_2 και τρεις β . Οι α_2 αδρενεργικοί υποδοχείς στον άνθρωπο εμπλέκονται σε πληθώρα φυσιολογικών λειτουργιών και διακρίνονται επιπλέον στους υποτύπους α_2A , α_2B και α_2C . Η φαρμακολογία τους είναι αρκετά σύνθετη, μελέτες όμως και γενετικά μοντέλα σε ποντίκια έχουν συμβάλει στην κατανόηση του ρόλου των διαφορετικών αυτών υποτύπων.

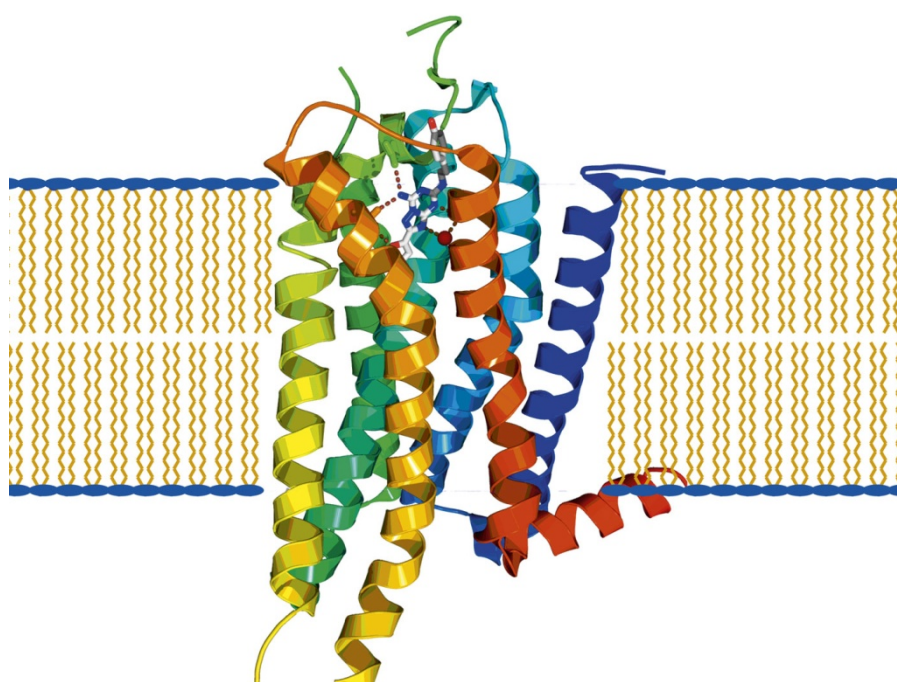


Εικόνα 3: Δράσεις των υποτύπων των α_2 αδρενεργικών υποδοχέων μετά από γενετικά μοντέλα σε ποντίκια (Parisand Tonner, 2005- επεξεργ.)

Ο υπότυπος α_2A φαίνεται να είναι ο επικρατέστερος τύπος αδρενεργικού υποδοχέα στον εγκέφαλο και εμπλέκεται με τις αναλγητικές, κατασταλτικές, συμπαθολυτικές, υποθερμικές και συμπεριφορικές δράσεις των α_2

αδρενεργικών αγωνιστών. Η διέγερση των α2B αδρενεργικών υποδοχέων στο λείο μυ των αγγείων οδηγεί σε αγγειοσύσπαση και είναι αυτή που ευθύνεται για την υπέρταση που προκαλείται άμεσα μετά τη χορήγηση α αδρενεργικών αγωνιστών, υπερνικώντας την υποτασική δράση μέσω του υπότυπου α2A υποδοχέων. Επιπλέον οι α2B υποδοχείς φαίνεται να είναι απαραίτητοι για την εμφάνιση της αλατοεπαγόμενης υπέρτασης, εμπλέκονται στην αναλγητική δράση του πρωτοξειδίου του αζώτου καθώς και στην κεντρική θερμορύθμιση. Οι α2C φαίνεται να ρυθμίζουν την ντοπαμινεργική νευρομεταβίβαση, συμπεριφορικές απαντήσεις και να συμμετέχουν στην πρόκληση υποθερμίας. Επιπλέον ο συγκεκριμένος υπότυπος συμβάλλει στην αναλγησία στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού.

Οι α2 αδρενεργικοί υποδοχείς ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων που συνδέονται με G πρωτεΐνες (G protein coupled receptors, GPCRs) και διαθέτουν μια σταθερή δομή με επτά διαμεμβρανικές α έλικες. Μετά τη σύνδεση στο G1/0 σύστημα μετάδοσης σήματος μια σειρά από ενδοκυττάριοι μηχανισμοί ενεργοποιούνται και προκαλούν τη φυσιολογική απάντηση στην ενεργοποίηση του υποδοχέα. Η G πρωτεΐνη είναι ένα τριμερές που αποτελείται από τις υπομονάδες α, β και γ. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα προκαλεί την παραγωγή τριφωσφορικής γουανοσίνης (GTP) από διφωσφορική γουανοσίνη (GPD). Η GTP συνδέεται στην α υπομονάδα και



Εικόνα4: Υποδοχέας συζευγμένος με πρωτεΐνη G (Research Features)

προκαλεί την απόσπασή της από τις άλλες δύο υπομονάδες. Το ενεργοποιημένο σύμπλοκο GTP-υπομονάδα α ρυθμίζει στη συνέχεια τη δραστηριότητα της αδενυλικής κυκλάσης. Οι α₂ υποδοχείς αναστέλλουν τη δραστηριότητα της αδενυλικής κυκλάσης και προκαλούν μείωση των επιπέδων της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP)^{18,19}. Άλλοι μηχανισμοί που σχετίζονται με την ενεργοποίηση των α₂ αδρενεργικών υποδοχέων πέρα από τη μειωμένη δραστηριότητα της αδενυλικής κυκλάσης, είναι η αναστολή του ανοίγματος των τασεοεξαρτώμενων διαύλων ασβεστίου και η ενίσχυση της υπερπολωτικής δράσης των διαύλων καλίου²⁰. Η απώλεια του ενδοκυττάριου καλίου και η αναστολή της εισόδου ασβεστίου καταστέλλουν τη νευρωνική διέγερση και εμποδίζουν τη μετάδοση του νευρικού σήματος^{18,19}.

Οι μέχρι σήμερα γνωστοί α₂ αδρενεργικοί αγωνιστές βέβαια, συμπεριλαμβανομένης της δεξμεδετομιδίνης, δεν είναι εκλεκτικοί για συγκεκριμένο υπότυπο υποδοχέων, επομένως και οι φαρμακολογικές τους δράσεις είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης και με τους τρεις υποτύπους.

Φαρμακολογικές δράσεις-κλινικές εκδηλώσεις

Η **κατασταλτική και υπναγωγός δράση** της δεξμεδετομιδίνης επέρχεται μέσω της ενεργοποίησης των προ- και μετασυναπτικών α₂ αδρενεργικών υποδοχέων που βρίσκονται στον υπομέλανα τόπο του εγκεφάλου. Στις λειτουργίες του περιλαμβάνονται η ρύθμιση του κύκλου εγρήγορσης- ύπνου, η ρύθμιση των συναισθημάτων καθώς και της απάντησης στο στρες. Έτσι θεωρείται ότι η καταστολή με δεξμεδετομιδίνη προσομοιάζει το φυσιολογικό ύπνο με τους ασθενείς να παραμένουν εύκολα αφυπνίσιμοι και συνεργάσιμοι και ελαττώνοντας παράλληλα την πιθανότητα για εμφάνιση παραληρήματος. Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης της δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητοί, είναι γνωστό ότι συμμετέχουν υποδοχείς διαφορετικοί από εκείνους του συστήματος του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), γεγονός που την καθιστά μοναδικό παράγοντα σε σύγκριση με τους υπόλοιπους εμπορικά διαθέσιμους κατασταλτικούς παράγοντες. Η κατασταλτική δράση της δεξμεδετομιδίνης εξαρτάται από τη συγκέντρωσή της στο πλάσμα με συγκεντρώσεις μεταξύ 0,2 και 0,3ng/ml να επιτυγχάνουν κλινικά επαρκή καταστολή με εύκολη αφύπνιση κατ'επίκληση. Αντίθετα συγκεντρώσεις υψηλότερες από 1,9 ng/ml φαίνεται να

προκαλούν βαθιά καταστολή από την οποία ο ασθενής αφυπνίζεται με δυσκολία¹⁷.

Η **αναλγητική δράση** της δεξμεδετομιδίνης, όπως και όλων των α₂ αδρενεργικών αγωνιστών, πραγματοποιείται με τη σύνδεσή της στους κεντρικούς και νωτιαίους α₂ υποδοχείς. Η μετάδοση του αλγεινού ερεθίσματος καταστέλλεται με τη υπερπόλωση των νευρώνων και τη μείωση απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών του πόνου όπως είναι η ουσία P και το γλουταμικό. Μελέτες σχετικά με τις αναλγητικές ιδιότητες της δεξμεδετομιδίνης δεν ανέδειξαν κάποιο ιδιαίτερο αναλγητικό αποτέλεσμα σε συγκεντρώσεις που προκαλούν ήπια ή βαθιά καταστολή. Φαίνεται πως όταν χορηγείται ως μοναδικός παράγοντας σε υγιείς ενήλικες η δεξμεδετομιδίνη σε συγκεντρώσεις έως και 1,23ng/ml δεν παρέχει επαρκή αναλγησία σε έκθεση του ατόμου σε θερμικό ή ηλεκτρικό ερέθισμα. Μάλιστα συγκρινόμενη με τη ρεμιφεντανίλη η δεξμεδετομιδίνη φαίνεται σε μελέτη ότι ακόμα και σε συγκέντρωση στο πλάσμα της τάξεως των 2,4ng/ml αδυνατεί να επιτύχει αναλγησία ισοδύναμη της ρεμιφεντανίλης. Το αναλγητικό αποτέλεσμα της δεξμεδετομιδίνης παραμένει επομένως ακόμα υπό διερεύνηση, καθώς αν και στη βιβλιογραφία αναφέρεται μείωση της ανάγκης και κατανάλωσης οπιοειδών με τη συγχρήγηση δεξμεδετομιδίνης, αυτή μπορεί να οφείλεται σε μεταβολή στην αντίληψη του πόνου και στη μείωση του άγχους που προκαλεί^{17,20}.

Εκτός από τις κατασταλτικές και αγχολυτικές τις ιδιότητες η δεξμεδετομιδίνη ως α₂ αδρενεργικός αγωνιστής επιδρά και στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα και με τον τρόπο αυτό επηρεάζει και το **καρδιαγγειακό σύστημα**. Πιο συγκεκριμένα η δεξμεδετομιδίνη προκαλεί μια **διφασική αιμοδυναμική απάντηση** που χαρακτηρίζεται από υπόταση όταν η συγκέντρωσή της στο πλάσμα είναι χαμηλή και υπέρταση με υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Στην κλινική πράξη αυτό σημαίνει ότι μετά από χορήγηση μιας εφάπαξ bolus δόσης του φαρμάκου που έχει ως αποτέλεσμα την απότομη αύξηση της συγκέντρωσής του στο πλάσμα προκαλείται αύξηση της αρτηριακής πίεσης που συνοδεύεται μάλιστα από αξιοσημείωτη βραδυκαρδία. Σε αυτή τη φάση περιγράφεται και μια σημαντική αύξηση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων. Το φαινόμενο αυτό αποδίδεται στην ενεργοποίηση των α₂

αδρενεργικών υποδοχέων που εντοπίζονται στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων και προκαλεί με τη σειρά της περιφερική αγγειοσύσπαση, ενώ η παρατηρούμενη βραδυκαρδία που συνοδεύει την εμφάνιση της υπέρτασης φαίνεται να οφείλεται σε αντανακλαστικό των τασεοϋποδοχέων, υπεύθυνων για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Λίγα λεπτά αργότερα, όταν η συγκέντρωση της δεξμεδετομιδίνης στο πλάσμα αρχίζει να μειώνεται, η υποχωρεί και η αγγειοσύσπαση καθώς ενεργοποιούνται και οι α₂ υποδοχείς που εδράζονται στο αγγειακό ενδοθήλιο προκαλώντας αγγειοδιαστολή. Σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση προσυναπτικών α₂ υποδοχέων που αναστέλλουν την απελευθέρωση κατεχολαμινών (συμπαθητικολυτική δράση) και την αυξημένη παρασυμπαθητική (βαγοτονική) δραστηριότητα προκύπτει ως τελικό αποτέλεσμα πτώση της αρτηριακής πίεσης (φάση υπότασης). Σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές παρατηρείται μια πτώση κατά μέσο όρο της αρτηριακής πίεσης της τάξεως του 13-27%, η οποία και παραμένει για αρκετό χρονικό διάστημα μετά την αρχική χορήγηση. Η παρατεταμένη αυτή υπόταση μπορεί να αποδοθεί με βάση αρκετές μελέτες στη μείωση των κυκλοφορικών κατεχολαμινών σε ποσοστό 60-80% αποτελώντας και την κύρια έκφραση της **συμπαθητικολυτικής δράσης** της δεξμεδετομιδίνης. Ωστόσο όπως ακριβώς η υψηλή συγκέντρωση δεξμεδετομιδίνης μετά από μια εφάπαξ bolus δόση προκαλεί υπέρταση αντίστοιχα και υψηλότερες δόσεις διατήρησης σχετίζονται με σταδιακή αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η υπερτασική δράση της δεξμεδετομιδίνης φαίνεται να υπερισχύει της υποτασικής σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα μεταξύ 1,9 και 3,2ng/ml. Από μελέτες στις οποίες έγινε χρήση διοισοφάγειου υπερηχογραφίας προκύπτει ότι η χορήγηση δεξμεδετομιδίνης δεν επηρεάζει τη συστολική ή διαστολική λειτουργία. Ενδέχεται να μειώνει την καρδιακή παροχή, εξαιτίας της έντονης βραδυκαρδίας που παρατηρείται μετά την εφάπαξ χορήγηση, ο όγκος παλμού όμως δε φαίνεται να μεταβάλλεται. Επιπλέον υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα συνδέονται με σημαντική αύξηση τόσο των συστηματικών όσο και των πνευμονικών αντιστάσεων προκαλώντας συστηματική και πνευμονική υπέρταση. Για αυτούς τους λόγους σε ασθενείς με γνωστό καρδιακό πρόβλημα των οποίων η καρδιακή παροχή εξαρτάται από την καρδιακή συχνότητα συστήνεται να αποφεύγονται οι υψηλές συγκεντρώσεις στο

πλάσμα μειώνοντας τη δόση φόρτισης ή αυξάνοντας το χρονικό διάστημα χορήγησής της^{17,20}.

Όσον αφορά την επίδραση της δεξμεδετομιδίνης στο **αναπνευστικό σύστημα**, αναφέρεται πως με συγκέντρωση στο πλάσμα έως και 2,4ng/ml προκαλεί ελάχιστη ή και καθόλου(σύμφωνα με διάφορες μελέτες) αναπνευστική καταστολή ενώ διατηρείται και η αντίδραση του αναπνευστικού κέντρου στην υπερκαπνία. Με αύξηση της δοσολογίας παρατηρείται αύξηση στην αναπνευστική συχνότητα που αντιρροπείται με μια μικρή μείωση του αναπνεόμενου όγκου. Επεισόδια αφύπνισης λόγω υπερκαπνίας, συμβαίνει και κατά το φυσιολογικό ύπνο, παρατηρούνται επίσης κατά την καταστολή με δεξμεδετομιδίνη. Μάλιστα μελέτη του Ebert και συν²¹. υποστηρίζει ότι ακόμα και σε συγκεντρώσεις που υπερβαίνουν κατά πολύ τις θεραπευτικές (της τάξεως των 14,9ng/ml) και ενώ οι ασθενείς ήταν σε βαθιά καταστολή και μη αφυπνίσιμοι, το αναπνευστικό κέντρο δεν είχε επηρεαστεί και παρατηρήθηκε μια μικρή μόνο αύξηση στα επίπεδα του CO₂ (3-4mmHg) και στην αναπνευστική συχνότητα. Ωστόσο, επειδή είναι γνωστό ότι η αναπνευστική απάντηση στην υπερκαπνία αμβλύνεται με την πάροδο της ηλικίας, οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο επίφοβοι για εμφάνιση αναπνευστικής καταστολής σε σύγκριση με τους νεότερους υγιείς εθελοντές. Επιπλέον είναι αποδεδειγμένο πως όταν η δεξμεδετομιδίνη συγχορηγείται με άλλους κατασταλτικούς ή αναλγητικούς παράγοντες, όπως για παράδειγμα η προποφόλη ή η ρεμιφεντανίλη, αυξάνεται σημαντικά η πιθανότητα εμφάνισης αναπνευστικής καταστολής και άπνοιας. Για το λόγο αυτό υπάρχει και επίσημη σύσταση η χορήγηση της δεξμεδετομιδίνης στις περιπτώσεις αυτές να συνοδεύεται από συνεχές αιμοδυναμικό και αναπνευστικό monitoring¹⁷.

Επιπλέον τα τελευταία χρόνια η δεξμεδετομιδίνη χρησιμοποιείται όλο και συχνότερα ως επικουρικό φάρμακο στην **περιοχική αναισθησία**. Πρώτη αναφορά έγινε το 2004²² όταν συγχορηγήθηκε με στόχο την ενίσχυση ενδοφλέβιας περιοχικής αναισθησίας και έκτοτε έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες με στόχο τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας και ασφάλειάς της όταν χορηγείται περινευρικά σε συνδυασμό με τοπικό αναισθητικό. Αν και η εφαρμογή της στην περιοχική αναισθησία είναι ακόμα off label, από τα μέχρι τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα φαίνεται μάλιστα να αποτελεί ένα αρκετά

υποσχόμενο φάρμακο για την ενίσχυση των περιφερικών αποκλεισμών επιτυγχάνοντας παράταση του αισθητικού κυρίως αλλά και κινητικού αποκλεισμού και παρέχοντας καλύτερης ποιότητας και μεγαλύτερης διάρκειας αναλγησία με ένα αρκετά ασφαλές φαρμακολογικό προφίλ⁴, όπως θα αναλύσουμε διεξοδικότερα στη συνέχεια.

Τέλος, έχει παρατηρηθεί ότι η δεξμεδετομιδίνη ασκεί **προστατευτική δράση σε όργανα- στόχους**, γεγονός που αποδίδεται στη δράση της στους α2 υποδοχείς των διάφορων οργάνων. Πιο συγκεκριμένα α2 υποδοχείς, εκτός από την καρδιά και τον εγκέφαλο, εντοπίζονται στο ήπαρ, τους νεφρούς και τους πνεύμονες. Στους νεφρούς συγκεκριμένα από δεδομένα πειραματικών μελετών προκύπτει ότι η δεξμεδετομιδίνη περιορίζει τη φλεγμονώδη αντίδραση αλλά και τις βλάβες ισχαιμίας- επαναιμάτωσης. Επιπλέον νευρο- και καρδιοπροστατευτικές δράσεις της έχουν περιγραφεί, που αποδίδονται σε διάφορους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, όπως ενεργοποίηση προαποπτωτικών κινασών, τροποποίηση οξειδωτικών και φλεγμονωδών αντιδράσεων, μείωση της μεταγραφής προφλεγμονωδών κυτοκινών, ρύθμιση της αποκοκκίωσης των μαστοκυττάρων και ενεργοποίηση της συνθάσης του ενδοθηλιακού νιτρικού οξειδίου¹. Σε πειραματικές μελέτες η δεξμεδετομιδίνη φαίνεται να προστατεύει από τη νευροαπόπτωση, μοναδική ιδιότητα σε σχέση με συχνά χρησιμοποιούμενους παράγοντες, όπως τα οπιοειδή και οι βενζοδιαζεπίνες που έχουν σχετιστεί με νευροαναπτυξιακές διαταραχές σε πειραματόζωα. Επιπλέον σε πειραματικά μοντέλα πρόκλησης ισχαιμίας και επαναιμάτωσης του εγκεφάλου έχει περιγραφεί βελτίωση της νευρολογικής έκβασης και περιορισμός της εγκεφαλικής νέκρωσης. Οι νευροπροστατευτικές αυτές ιδιότητες της δεξμεδετομιδίνης φαίνεται να αποδίδονται στη μειωμένη απελευθέρωση κατεχολαμινών και γλουταμικού από τον εγκέφαλο, καθώς και στην τροποποίηση των πρωτεϊνών που λειτουργούν ως ρυθμιστές της απόπτωσης^{17,19,20}.

Δεξμεδετομιδίνη σε ιδιαίτερες πληθυσμιακές ομάδες

Νεφρική ανεπάρκεια

Ο μεταβολισμός της δεξμεδετομιδίνης πραγματοποιείται ως επί το πλείστον στο ήπαρ, κατά συνέπεια όποια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας δε φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα τη φαρμακοκινητική της²³. Ωστόσο η

κατασταλτική δράση της δεξμεδετομιδίνης φαίνεται να διαρκεί περισσότερο σε ασθενείς με νεφρική νόσο. Η αιτία αυτής της παρατεταμένης δράσης δεν έχει αποσαφηνιστεί καθώς η αρχική υπόθεση που την απέδιδε σε μειωμένα επίπεδα πρωτεϊνών και κατ' επέκταση υψηλότερη συγκέντρωση ελεύθερου φαρμάκου στο πλάσμα αμφισβητείται από άλλες μελέτες²⁴.

Ηπατική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια παρατηρούνται μειωμένη κάθαρση και αυξημένο ποσοστό ελεύθερης δεξμεδετομιδίνης στο πλάσμα. Τα δεδομένα αυτά επαληθεύονται από σειρά μελετών που ανέδειξε επίσης και παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής αποβολής της δεξμεδετομιδίνης ανάλογη με την έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Συμπερασματικά το δοσολογικό σχήμα χορήγησης της δεξμεδετομιδίνης συστήνεται να μειώνεται σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ώστε να αντιστοιχεί στο βαθμό της έκπτωσης αυτής και στις προκαλούμενες μεταβολές της φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής του^{17,18}.

Παιδιά

Αν και δεν υπάρχει επίσημη έγκριση για τη χορήγηση δεξμεδετομιδίνης στον παιδιατρικό πληθυσμό, οι αναφορές στη βιβλιογραφία διαρκώς αυξάνονται. Στην πιο πρόσφατη αναθεώρηση των χαρακτηριστικών της δεξμεδετομιδίνης το 2013 αναφέρεται ότι η χορήγηση δεξμεδετομιδίνης σε παιδιά (>1 μήνα και <17 ετών) σε ΜΕΘ μετεγχειρητικά για διάρκεια έως και 24 ώρες είναι αποτελεσματική και ασφαλής¹⁷.

Ηλικιωμένοι

Η ηλικία δε φαίνεται να επηρεάζει άμεσα τη φαρμακοκινητική της δεξμεδετομιδίνης, γεγονός που υποστηρίζεται από σειρά μελετών φαρμακοκινητικής. Ωστόσο στους ηλικιωμένους ασθενείς η κατασταλτική δράση της δεξμεδετομιδίνης φαίνεται να είναι πιο έντονη, καθώς με βάση μελέτες μικρότερες δόσεις απαιτούνται για την επίτευξη καταστολής σε ασθενείς ηλικίας 65-78 ετών σε σχέση με νεότερους (ηλικία 45-64 ετών). Αντίστοιχα υπόταση και βραδυκαρδία φαίνεται να παρατηρούνται συχνότερα σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Αν και δεν προτείνεται τροποποίηση της δόσης σύμφωνα με την ηλικία τονίζεται η ανάγκη αυξημένης επαγρύπνησης

όσον αφορά την καταστολή και αιμοδυναμική απάντηση ασθενών αυξημένης ηλικίας που συχνά εμφανίζουν και πολλαπλά συνοδά νοσήματα¹⁷.

Παχυσαρκία

Δεδομένου ότι ασθενείς με παχυσαρκία εμφανίζουν σε υψηλότερο ποσοστό αποφρακτική άπνοια και αναπνευστική καταστολή σχετιζόμενη με τα οπιοειδή, αρκετές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για τη χρήση της δεξμεδετομιδίνης στη συγκεκριμένη πληθυσμιακή κατηγορία και τις βαριατρικές επεμβάσεις. Τα αποτελέσματά τους μάλιστα συγκλίνουν και υποστηρίζουν τη χρήση της δεξμεδετομιδίνης καθώς φαίνεται να σχετίζεται με μείωση των αναγκών σε άλλους αναισθητικούς παράγοντες (εισπνεόμενα αναισθητικά, προποφόλη) και οπιοειδή διε- και μετεγχειρητικά, μεγαλύτερη καρδιαγγειακή σταθερότητα, καλύτερη αναλγησία με μικρότερη επίπτωση ναυτίας και εμέτου^{17,25}.

ΔΕΞΜΕΔΕΤΟΜΙΔΙΝΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΙ ΝΕΥΡΙΚΟΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΙ

Ο μηχανισμός δράσης της δεξμεδετομιδίνης εξαρτάται από την οδό χορήγησής της. Όταν συνδυάζεται με τοπικά αναισθητικά για περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς η δράση της φαίνεται να είναι περιφερική (και όχι για παράδειγμα λόγω κεντρικά προκαλούμενης αναλγησίας). Μελέτες δείχνουν τα αποτελέσματα της περινευρικής χορήγησης να μην οφείλονται ούτε σε α1 (αγγειοσύσπαση), ούτε σε α2 (αναλγησία σε επίπεδο ΚΝΣ) δράση. Αντίθετα όταν χορηγείται περινευρικά η δεξμεδετομιδίνη δρα μπλοκάροντας ρεύμα κατιόντων (Ih ρεύμα) που φυσιολογικά επαναφέρει τη μεμβράνη του νευρικού κυττάρου από κατάσταση υπερπόλωσης στο δυναμικό ηρεμίας. Διατηρώντας όμως το νευρικό κύτταρο σε κατάσταση υπερπόλωσης, δεν είναι σε θέση να προκαλέσει νέο δυναμικό ενεργείας. Η επίδραση αυτή φαίνεται να είναι πιο έντονη για τις αμύελες C ίνες (που είναι υπεύθυνες για την αγωγή του πόνου) και τις μικρότερες, εμμύελες Αδ ίνες (αγωγή θερμοκρασίας, «οξύς» πόνος) σε σχέση με τις πιο μεγάλες, εμμύελες κινητικές ίνες. Με τον τρόπο αυτό θεωρείται επίσης ότι η περινευρική χορήγηση δεξμεδετομιδίνης δρα «εκλεκτικά» προσφέροντας κυρίως αναλγησία και αισθητικό αποκλεισμό, διατηρώντας όμως την κινητικότητα⁴. Το 2004, και αφού είχε σε μεγάλο βαθμό κατανοηθεί αυτός ο μηχανισμός δράσης της δεξμεδετομιδίνης, πραγματοποιήθηκαν οι πρώτες μελέτες με την περινευρική χορήγηση δεξμεδετομιδίνης ως φάρμακο επικουρικό των τοπικών αναισθητικών στους περιφερικούς αποκλεισμούς, με απώτερο στόχο τη βελτίωση της ποιότητας και διάρκειας της αναλγησίας²².

Αποκλεισμοί άνω άκρου

Αρκετές κλινικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί με στόχο να ελέγξουν τη δράση της περινευρικής χορήγησης δεξμεδετομιδίνης σε συνδυασμό με τοπικά αναισθητικά σε αποκλεισμούς του άνω άκρου με διαφορετικές προσπελάσεις. Παρατεταμένος χρονικά νευρικός αποκλεισμός και βελτιωμένα σκορ μετεγχειρητικής αναλγησίας διαπιστώθηκαν από τον Fritsch και συν²⁶ σε **διασκαληνικό** αποκλεισμό του βραχιονίου πλέγματος και με δόση

δεξμεδετομιδίνης 150mcg σε συνδυασμό με ροπιβακαΐνη 0,5% 12ml. Η μέση διάρκεια του αποκλεισμού στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν 18 ώρες στην ομάδα της δεξμεδετομιδίνης, μεγαλύτερη κατά 4 ώρες σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε μόνο τοπικό αναισθητικό. Η έναρξη τόσο του αισθητικού όσο και του κινητικού αποκλεισμού φαίνεται επίσης να επιταχύνθηκαν με τη χορήγηση της δεξμεδετομιδίνης. Την επίδραση της προσθήκης δεξμεδετομιδίνης 1mcg/kg σε ροπιβακαΐνη 7,5mg/ml και λιδοκαΐνη 2mg/ml σε σχέση με τη χορήγηση μόνο τοπικού αναισθητικού στα χαρακτηριστικά **υπερκλείδιου** αποκλεισμού βραχιονίου πλέγματος μελέτησαν ο Bharti και συν²⁷. το 2015. Τα αποτελέσματά τους όσον αφορά την επίδραση στην ταχύτητα έναρξης και τη διάρκεια του αποκλεισμού είναι παρόμοια με της προαναφερθείσας μελέτης. Οι Esmaoglu και συν²⁸. και Kaygusuz και συν²⁹. μελέτησαν την προσθήκη δεξμεδετομιδίνης 100mcg και 1mcg/kg αντίστοιχα σε λεβομπουπιβακαΐνη για **μασχαλιαίο** αποκλεισμό. Και σε αυτές τις μελέτες φάνηκε ότι η χρήση της δεξμεδετομιδίνης οδήγησε σε ταχύτερη έναρξη και μεγαλύτερη διάρκεια του αποκλεισμού σε σχέση με το τοπικό αναισθητικό.

Το 2013 ο Abdallah και συν³⁰. δημοσίευσαν μια πρώτη μετα-ανάλυση 4 μελετών για την επίδραση της προσθήκης δεξμεδετομιδίνης σε αποκλεισμούς βραχιονίου πλέγματος. Η ανάλυση αυτή κατέληξε ότι η δεξμεδετομιδίνη παρατείνει σημαντικά τον κινητικό αποκλεισμό (κατά 268 λεπτά) και την αναλγησία (χρόνος πρώτης χορήγησης αναλγητικού μετεγχειρητικά- κατά 345 λεπτά). Ωστόσο η παράταση του αισθητικού αποκλεισμού κατά 284 λεπτά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η δόση της δεξμεδετομιδίνης στις τέσσερις αυτές μελέτες ήταν 30mcg, 100mcg, 0,75mcg/kg και 1mcg/kg και σε καμία δεν παρατηρήθηκε υπόταση ως ανεπιθύμητη ενέργεια ενώ βραδυκαρδία σημειώθηκε σε ποσοστό μικρότερο του 10% των ασθενών, ήταν παροδική ή αναστρέψιμη άμεσα με χορήγηση ατροπίνης. Το 2017 ο Vorobeichic και συν³¹. πραγματοποίησε μετα-ανάλυση 34 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (RCTs) με συνολικό αριθμό 2007 ασθενών που συνέκριναν τη χορήγηση συνδυασμού δεξμεδετομιδίνης (10-150mcg ή 0,75-1mcg/kg) και τοπικού αναισθητικού σε σχέση με τοπικό αναισθητικό σε αποκλεισμούς βραχιονίου πλέγματος. Η προσθήκη δεξμεδετομιδίνης φάνηκε να επιταχύνει την έναρξη του κινητικού και αισθητικού αποκλεισμού κατά 39% και 40% αντίστοιχα και

να παρατείνει τη δράση τους, κατά 58% όσον αφορά τον κινητικό και 57% τον αισθητικό. Αντίστοιχα παρατείνει τη διάρκεια αναλγησίας κατά 63% και μειώνει την ανάγκη για οπιοειδή το πρώτο μετεγχειρητικό 24ωρο κατά 10,2mg επιτυγχάνοντας παράλληλα καλύτερη αναλγησία (μειωμένα VAS scores) και αυξημένη ικανοποίηση των ασθενών. Η θετική αυτή επίδραση της δεξμεδετομιδίνης στα χαρακτηριστικά του αποκλεισμού φάνηκε να είναι ανεξάρτητη από το επίπεδο στο οποίο πραγματοποιούνταν ο αποκλεισμός. Από την άλλη πλευρά η δεξμεδετομιδίνη αύξησε την πιθανότητα για εμφάνιση υπότασης και βραδυκαρδίας σε ποσοστό στατιστικά σημαντικό, ενώ μια δόση ίση με 50-60mcg φάνηκε να επιφέρει τα βέλτιστα αποτελέσματα, μεγιστοποιώντας τον αισθητικό αποκλεισμό με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων αιμοδυναμικών μεταβολών. Πρακτικά οι συγγραφείς καταλήγουν ότι τα πλεονεκτήματα της δεξμεδετομιδίνης θα πρέπει να συνεκτιμηθούν με τον αυξημένο κίνδυνο για βραδυκαρδία, υπόταση και καταστολή αλλά και την παράταση του κινητικού αποκλεισμού. Άλλη μετα-ανάλυση την ίδια χρονιά από τον PingY και συν³². συμπεριέλαβε 18 RCTs με 1014 συνολικά ασθενείς και αντικείμενο μελέτης την προσθήκη δεξμεδετομιδίνης (50-100mcg) σε τοπικό αναισθητικό για αποκλεισμούς βραχιονίου πλέγματος. Και αυτή η μετα-ανάλυση έδειξε παράταση της διάρκειας του αισθητικού αποκλεισμού κατά 283 λεπτά για μακράς διάρκειας τοπικά αναισθητικά (μπουπιβακαΐνη, λεβομπουπιβακαΐνη και ροπιβακαΐνη) και 60 λεπτά για τα ενδιάμεσης διάρκειας τοπικά αναισθητικά (μεπιβακαΐνη και λιδοκαΐνη). Αντίστοιχη μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε επίσης το 2017 από το Hussain και συν³³. με 18 RCTs και 1092 ασθενείς. Η προσθήκη δεξμεδετομιδίνης στη μετα-ανάλυση αυτή, φάνηκε να μειώνει σημαντικά τον χρόνο έναρξης του αισθητικού αποκλεισμού κατά 3,19 λεπτά ($P<0.00001$) και να παρατείνει τη διάρκειά του κατά 261,41 λεπτά ($P<0.00001$). Αντίστοιχη μείωση παρατηρήθηκε και στην έναρξη του κινητικού αποκλεισμού κατά 2,92 λεπτά και την παράταση της διάρκειάς του κατά 200,9 λεπτά ($P<0.00001$) σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου. Σημαντική ήταν και η παράταση της διάρκειας της αναλγησίας με την προσθήκη της δεξμεδετομιδίνης κατά 289,31 λεπτά ($P<0.00001$). Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες σημαντικά μεγαλύτερος ήταν ο αριθμός των ασθενών με βραδυκαρδία διεγχειρητικά μετά τη χορήγηση δεξμεδετομιδίνης, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στην εμφάνιση

υπότασης μεταξύ των ομάδων που έλαβαν ή όχι δεξμεδετομιδίνη. Έχει σημασία να σημειωθεί ωστόσο ότι σε όλες τις μελέτες η αναφερόμενη βραδυκαρδία ήταν είτε παροδική είτε εύκολα αναστρέψιμη όταν κρίθηκε απαραίτητο με τη χορήγηση ατροπίνης και ότι σε καμία μελέτη δεν περιγράφεται αναπνευστική καταστολή. Συνολικά οι συγγραφείς της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης καταλήγουν ότι η δεξμεδετομιδίνη όταν χορηγείται περινευρικά σε συνδυασμό με τοπικό αναισθητικό για αποκλεισμό βραχιονίου πλέγματος, και ιδιαίτερα σε δόσεις >50 mcg, παρατείνει σημαντικά τόσο τον αισθητικό όσο και τον κινητικό αποκλεισμό, επιταχύνει την έναρξή τους και οδηγεί σε αναλγησία μεγαλύτερης διάρκειας. Επιπλέον η πλειοψηφία των μελετών αναφέρει ότι η προσθήκη δεξμεδετομιδίνης οδηγεί σε σημαντική μείωση της κατανάλωσης αναλγητικών, χωρίς όμως σημαντική μείωση του μετεγχειρητικού πόνου 24ώρες μετεγχειρητικά. Τονίζεται βέβαια και ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης παροδικών ανεπιθύμητων αιμοδυναμικών συνεπειών όπως η διεγχειρητική βραδυκαρδία, η οποία μάλιστα φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη. Μελέτες στις οποίες η χορηγούμενη δεξμεδετομιδίνη ήταν >50mcgr είχαν συχνότερα αιμοδυναμικά συμβάματα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, φαινόμενο που δεν παρατηρήθηκε με δόση δεξμεδετομιδίνης ίση ή μικρότερη από 50mcg. Στη συγκεκριμένη ανασκόπηση, ο μεγαλύτερος αριθμός μελετών σε σχέση προηγούμενες, έδινε τη δυνατότητα να μελετηθεί και η επίδραση της δεξμεδετομιδίνης σε συνάρτηση με τη δοσολογία, το επίπεδο που πραγματοποιήθηκε ο αποκλεισμός καθώς και το τοπικό αναισθητικό που χρησιμοποιήθηκε. Όσον αφορά και αυτές τις παραμέτρους λοιπόν, οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η δεξμεδετομιδίνη παρατείνει σημαντικά τη διάρκεια και του αισθητικού και του κινητικού αποκλεισμού ανεξάρτητα από τη δόση που χορηγήθηκε. Η έναρξη εμφάνισης όμως του αποκλεισμού (αισθητικού και κινητικού) φαίνεται να επιταχύνεται σημαντικά στις μελέτες που χορηγήθηκαν μεγαλύτερες δόσεις (>50mcg). Το επίπεδο που πραγματοποιήθηκε ο αποκλεισμός ή η προσπέλαση που χρησιμοποιήθηκε (διασκαληνική, υπερκλειδίου, υποκλειδίου, μασχαλαία) επίσης δε φαίνεται να επηρεάζουν την ταχύτητα εμφάνισης ή τη διάρκεια του αποκλεισμού. Η επίδραση της δεξμεδετομιδίνης στον αποκλεισμό όμως φαίνεται να επηρεάζεται από το είδος του τοπικού αναισθητικού με το οποίο

συνχορηγείται. Συγκεκριμένα ο συνδυασμός δεξμεδετομιδίνης με ροπιβακαΐνη ήταν ο μόνος που φάνηκε να οδηγεί σε σημαντικά ταχύτερο και μεγαλύτερης διάρκειας αποκλεισμό σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο ροπιβακαΐνης, χωρίς οι συγγραφείς να είναι σε θέση να ερμηνεύσουν το αποτέλεσμα αυτό.

Στον Πίνακα 3 φαίνεται συγκεντρωτικά η επίδραση της δεξμεδετομιδίνης ανά υποκατηγορία που μελετήθηκε.

Νεότερη ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που ακολούθησε από τον Dai και συν³⁴. με 12 RCTs και 671 ασθενείς κατέληξε σε παρόμοια συμπεράσματα με τον Hussain ως προς την επίδραση της δεξμεδετομιδίνης στην ταχύτητα εμφάνισης και τη διάρκεια του αποκλεισμού, καθώς και στη διάρκεια της αναλγησίας μετεγχειρητικά, επίδραση που δε φάνηκε να επηρεάζεται από το επίπεδο πραγματοποίησης του αποκλεισμού του βραχιονίου πλέγματος. Σε αντίθεση όμως με την προηγούμενη μετα-ανάλυση του Hussain, η συγκεκριμένη υποστηρίζει ότι η θετική επίδραση της δεξμεδετομιδίνης σε όλα τα χαρακτηριστικά του νευρικού αποκλεισμού παρατηρήθηκε και με χαμηλή (<50mcg) και με υψηλή (>50mcg) δόση δεξμεδετομιδίνης, γεγονός που υποδεικνύει πιθανά ότι είναι ανεξάρτητη από τη δοσολογία. Παρόμοια είναι τα συμπεράσματα και σχετικά με τα ανεπιθύματα συμβάματα που αναφέρονται και σε αυτή την ανασκόπηση, τη βραδυκαρδία και την υπόταση. Αν και προηγούμενη μετα-ανάλυση έδειξε, όπως είπαμε προηγουμένως, ότι δόση δεξμεδετομιδίνης >50mcg σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα για εμφάνιση βραδυκαρδίας, η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση δεν επιβεβαίωσε το συμπέρασμα αυτό. Αντίθετα καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε στην εμφάνιση ούτε βραδυκαρδίας ούτε και υπότασης σε σχέση με τη δόση της χορηγούμενης δεξμεδετομιδίνης ή τη θέση πραγματοποίησης του αποκλεισμού. Σημειώνεται επίσης ότι αν και υπήρχαν αιμοδυναμικές μεταβολές διεγχειρητικά, τόσο ως προς την αρτηριακή πίεση όσο και την καρδιακή συχνότητα, δεν απαιτήθηκε τις περισσότερες φορές καμία παρέμβαση. Οι συγγραφείς βέβαια αναφέρουν πως η διαφορά αυτή σε σχέση με προηγούμενες μελέτες πιθανά να οφείλεται στη μεγάλη ετερογένεια και τα διαφορετικά κριτήρια εισαγωγής στις μελέτες που περιλαμβάνονται στην ανασκόπηση και μετα-ανάλυση.

Πίνακας 3: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα μετα-ανάλυσης από Hussain και συν.³³

		Αισθητικός αποκλεισμός		Κινητικός αποκλεισμός		Διάρκεια αναλγησίας	Βραδυκαρδία	Υπόταση
		Διάρκεια	Έναρξη	Διάρκεια	Έναρξη			
Δόση DEX	<50mcg	+	0	+	0	+	0	0
	>50mcg	+	+	+	+	+	+	0
	Διασκαληνικός	ΧΣ	0	0	ΧΣ	+	ΧΣ	ΧΣ
Επίπεδο αποκλεισμού	Υπερκλείδιος	+	+	+	+	+	ΧΣ	ΧΣ
	Υποκλείδιος	+	+	+	+	+	ΧΣ	ΧΣ
	Μασχαλιαίος	+	+	+	+	0	ΧΣ	ΧΣ
	Μπουπιβακαΐνη	+	0	+	0	+	ΧΣ	ΧΣ
Τοπικό αναισθητικό	Ροπιβακαΐνη	+	+	+	+	+	ΧΣ	ΧΣ
	Λεβομπουπιβακαΐνη	+	+	0	+	0	ΧΣ	ΧΣ
	Μεπιβακαΐνη	+	ΧΣ	+	ΧΣ	+	ΧΣ	ΧΣ

+ :θετική επίδραση δεξμεδετομιδίνης
0 :χωρίς διαφορά μεταξύ δεξμεδετομιδίνης και ομάδας ελέγχου
ΧΣ: χωρίς επαρκή στοιχεία

Η βέλτιστη δοσολογία της δεξμεδετομιδίνης περινευρικά ως επικουρικό φάρμακο για τους περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί, αν και πραγματοποιούνται μελέτες στην κατεύθυνση αυτή. Οι δόσεις που αναφέρονται στη βιβλιογραφία κυμαίνονται από 20mcg έως 2mcg/kg. Συγκρίνοντας διαφορετικές δοσολογίες ο Kerplinger και συν³⁵, το 2015 έδειξαν ότι η προσθήκη δεξμεδετομιδίνης σε δόση 50, 100 και 150mcg οδήγησε σε παράταση του αισθητικού αποκλεισμού κατά 60, 70 και 57% αντίστοιχα, σε σχέση με τη ροπιβακαΐνη μόνη της. Ωστόσο η χορήγηση 150mcg δεξμεδετομιδίνης οδήγησε επίσης σε ανεπιθύμητα συμβάματα όπως αυξημένη καταστολή και παραισθησία σε αρκετούς ασθενείς. Δύο χρόνια αργότερα ο Vorobeichik και συν³¹, στη μετα-ανάλυσή τους των 34 RCTs με αποκλεισμό βραχιονίου πλέγματος κατέληξαν ότι η δεξμεδετομιδίνη σε δόση 50-60mcg προκάλεσε τη μέγιστη παράταση του αισθητικού αποκλεισμού χωρίς εμφάνιση ανεπιθύμητων αιμοδυναμικών συμβαμάτων, ενώ για τον Hussain και συν³³, δόσεις >50mcg σχετίζονται με ταχύτερη έναρξη του αποκλεισμού. Πρόσφατη μελέτη του Jung και συν³⁶, με αντικείμενο τη βέλτιστη δόση της δεξμεδετομιδίνης ως επικουρικό φάρμακο σε διασκαληνικό αποκλεισμό του βραχιονίου πλέγματος προτείνει δόση 2mcg/kg ως ανώτερη σε σχέση με 1 ή 1,5mcg/kg. Η πιο πρόσφατη και μεγαλύτερη μέχρι στιγμής μετα-ανάλυση με θέμα τη βέλτιστη δόση της

δεξμεδετομιδίνης σε αποκλεισμούς του άνω άκρου πραγματοποιήθηκε από τον Cai και συν³⁷. και περιλαμβάνει 58 RCTs και 3332 ασθενείς. Οι συγγραφείς προσπαθώντας να συσχετίσουν τη δόση της δεξμεδετομιδίνης (αυξανόμενη κατά 20mcgr) με την μέση αύξηση της διάρκειας αναλγησίας καταλήγουν ότι η προσθήκη δεξμεδετομιδίνης 30-50mcg αποτελεί πιθανά την καλύτερη δοσολογία καθώς φαίνεται να παρατείνει την αναλγησία κατά 5 ώρες όταν συνδυάζεται με τοπικό αναισθητικό μακράς διάρκειας. Μεγαλύτερες δόσεις έχουν αυξημένη πιθανότητα να οδηγήσουν σε ανεπιθύμητες ενέργειες όπως βραδυκαρδία και υποτάση. Παρά το μέγεθος των μελετών τα συμπεράσματα της μετα-ανάλυσης έχουν χαμηλό επίπεδο τεκμηρίωσης (very low quality of evidence) και απαιτούνται περισσότερες μελέτες με πιο αυστηρή μεθοδολογία και συγκεκριμένους στόχους για πιο ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με τη δόση της δεξμεδετομιδίνης που θα εξασφαλίζει τα βέλτιστα αποτελέσματα στον αποκλεισμό με τις ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τέλος πολύ πρόσφατη μετα-ανάλυση με σκοπό τη σύγκριση της επίδρασης περινευρικής και ενδοφλέβιας χορήγησης δεξαμεθαζόνης και δεξμεδετομιδίνης στους περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς (με >80 συνολικά RCTs και >5000 ασθενείς) επιβεβαίωσε τα ως τώρα δεδομένα για την περινευρική χορήγηση δεξμεδετομιδίνης³⁸. Ανεξάρτητα από τα συμπεράσματα της σύγκρισης με τη δεξαμεθαζόνη, η χορήγηση δεξμεδετομιδίνης περινευρικά σε συνδυασμό με τοπικό αναισθητικό φάνηκε και πάλι να επιταχύνει την εμφάνιση αισθητικού και κινητικού αποκλεισμού και να παρατείνει σημαντικά τη διάρκεια τους καθώς και τη διάρκεια αναλγησίας.

Αποκλεισμοί κάτω άκρου

Σε αντίθεση με τους αποκλεισμούς του άνω άκρου η χρήση της δεξμεδετομιδίνης ως επικουρικό φάρμακο σε περιφερικούς αποκλεισμούς του κάτω άκρου δεν έχει μελετηθεί εκτενώς. Πολύ μικρότερος είναι ο αριθμός των αντίστοιχων μελετών, ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων στη βιβλιογραφία.

Μηριαίο νεύρο

Όσον αφορά τον **αποκλεισμό του μηριαίου νεύρου** ο Abdulatif και συν³⁹. ήταν οι πρώτοι το 2016 που πραγματοποίησαν μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη με στόχο τη μελέτη και σύγκριση διαφορετικών δόσεων δεξμεδετομιδίνης (25, 50 και 75mcg) χορηγούμενης περινευρικά σε συνδυασμό με μπουπιβακαΐνη 0,5% ως προς τα

χαρακτηριστικά του συγκεκριμένου περιφερικού νευρικού αποκλεισμού. Συμπερασματικά φάνηκε ότι η περινευρική χορήγηση δεξμεδετομιδίνης σε δόση 50 ή 75mcg επιταχύνει την έναρξη και παρατείνει τη διάρκεια του μηριαίου αποκλεισμού, ενώ μειώνει και τις μετεγχειρητικές απαιτήσεις σε αναλγητικά μετά από αρθροσκόπηση γόνατος. Αντίθετα η δόση των 25mcg δε φάνηκε να ενισχύει το φαρμακοδυναμικό προφίλ του νευρικού αποκλεισμού. Από την άλλη πλευρά, αν και η δόση των 75mcg επιτυγχάνει την καλύτερη αναλγησία (μείωση του χρόνου εμφάνισης του αποκλεισμού και παράταση της διάρκειας, καθυστέρηση στην ανάγκη για αναλγητικό μετεγχειρητικά, μειωμένη κατανάλωση οπιοειδών μετεγχειρητικά) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπότασης. Η επίπτωση της βραδυκαρδίας δεν παρουσίασε διαφορά μεταξύ των όλων των ομάδων, συμπεριλαμβανομένης και της ομάδας ελέγχου. Αντίστοιχα θετικά αποτελέσματα για την προσθήκη της δεξμεδετομιδίνης περινευρικά στον αποκλεισμό του μηριαίου νεύρου ανέδειξαν και άλλες μελέτες που ακολούθησαν⁴⁰⁻⁴³.

Πρόσφατα δημοσιεύτηκε και μια ανασκόπηση 9 RCTs (580 ασθενείς) από τον Zhao και συν⁴⁴. με στόχο την αξιολόγηση της επίδρασης και αποτελεσματικότητας της δεξμετομιδίνης ως επικουρικό φάρμακο στον αποκλεισμό του μηριαίου νεύρου. Στον Πίνακα 4 φαίνονται οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση και αφορούσαν χειρουργεία αρθροσκόπησης και ολικής αρθροπλαστικής γόνατος. Η δεξμεδετομιδίνη χορηγήθηκε στα πλαίσια μηριαίου αποκλεισμού είτε με εφάπαξ είτε με συνεχή έγχυση φαρμάκου ενώ η δόση της στις διάφορες μελέτες ήταν σταθερή, με σταθερή έγχυση ή προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος του ασθενούς. Συνολικά η ανασκόπηση κατέληγε ότι η περινευρική χορήγηση δεξμεδετομιδίνης σε συνδυασμό με τοπικό αναισθητικό βελτίωσε σημαντικά την αναλγησία τόσο σε ηρεμία όσο και σε κίνηση έως και 48 ώρες μετεγχειρητικά (έλεγχος σε 12, 24 και 48 ώρες). Επιπλέον ο συνδυασμός αυτός παρέτεινε σημαντικά την αναλγησία (χρόνος από την πραγματοποίηση του αποκλεισμού μέχρι το πρώτο αίτημα του ασθενούς για αναλγητικό ή βαθμολογία πόνου >4 στην αριθμητική κλίμακα πόνου) και μείωσε τη συνολική κατανάλωση οπιοειδών μετεγχειρητικά. Από την άλλη πλευρά όσον αφορά και τις ανεπιθύμητες ενέργειες της δεξμεδετομιδίνης, δε φάνηκε κάποια σημαντική επίδραση στην εμφάνιση βραδυκαρδίας, αυξήθηκε όμως ο κίνδυνος εμφάνισης υπότασης. Τέλος η δεξμεδετομιδίνη έδειξε μια τάση μείωσης της μετεγχειρητικής ναυτίας και έμετου, που όμως δεν ήταν σημαντική και πιθανά να οφείλεται στη μειωμένη κατανάλωση οπιοειδών.

Πίνακας 4: Χαρακτηριστικά των μελετών της μετα-ανάλυσης του Zhao και συν. ⁴⁴ για τη χρήση της δεξμεδετομιδίνης σε αποκλεισμό μηριαίου νεύρου

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	Επέμβαση	Αποκλεισμός μηριαίου νεύρου	Δεξμεδετομιδίνη	Τοπικό αναισθητικό
Abdulatif 2016 ³⁹	60	Αρθροσκόπηση γόνατος	Εφάπαξ	25mcg, 50mcg, 75mcg	Bupi 0,5%
Deng 2018 ⁴⁵	60	Αρθροσκόπηση γόνατος	Εφάπαξ	100mcg	Ropi 0,25%
Li 2017 ⁴³	60	ΟΑΓ	Εφάπαξ	1mcg/kg	Ropi 0,5%
Packiasabapathy 2017 ⁴¹	60	ΟΑΓ	Εφάπαξ	1mcg/kg, 2mcg/kg	Bupi 0,25%
Pan 2017 ⁴⁶	60	ΟΑΓ	Εφάπαξ	1mcg/kg	Ropi 0,25%
Sharma 2016 ⁴²	50	ΟΑΓ	Συνεχής	1,5mcg/kg	Ropi 0,2%
Wang 2018 ⁴⁷	37	ΟΑΓ	Συνεχής	0,1mcg/kg/h	Ropi 0,2%
Yang 2019 ⁴⁸	60	ΟΑΓ	Συνεχής	2mcg/kg	Ropi 0,1%
Zhao 2019 ⁴⁹	90	ΟΑΓ	Συνεχής	0,2mcg/kg/h 0,5mcg/kg/h	Ropi 0,15%

ΟΑΓ: Ολική αρθροπλαστική γόνατος

Bupi: Bupivacaine

Ropi: Ropivacaine

Σαφηνές νεύρο/ κανάλι των προσαγωγών

Η παρατεταμένη διάρκεια του αισθητικού αποκλεισμού είναι γενικά επιθυμητή ειδικά όταν σχετίζεται και με καλύτερη μετεγχειρητική αναλγησία. Αντίθετα η παράταση του κινητικού αποκλεισμού μπορεί να οδηγεί σε καθυστερημένη κινητοποίηση και αυξημένο κίνδυνο πτώσεων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις στο κάτω άκρο. Η χρήση πιο αραιών διαλυμάτων τοπικών αναισθητικών ή ο εκλεκτικός αποκλεισμός του σαφηνούς νεύρου στο κανάλι των προσαγωγών αποτελούν αποδεδειγμένα καλές εναλλακτικές σε σύγκριση με τον αποκλεισμό του μηριαίου νεύρου για διατήρηση της κινητικότητας. Στη βάση αυτή προκύπτει και η υπόθεση η χρήση της δεξμεδετομιδίνης (σε συνδυασμό με αραιότερο τοπικό αναισθητικό) σε αποκλεισμό στο κανάλι των

προσαγωγών να επιτυγχάνει μεγαλύτερης διάρκειας αισθητικό αποκλεισμό, ενώ διατηρείται η κινητικότητα.

Μελέτη σε υγιείς εθελοντές από τον Andersen και συν⁵⁰. που υποβλήθηκαν σε αμφοτερόπλευρο αποκλεισμό στο κανάλι των προσαγωγών με συνδυασμό ροπιβακαΐνης και δεξμεδετομιδίνης 100mcg στον ένα μηρό και μόνο ροπιβακαΐνη στον άλλο, έδειξε αύξηση στη διάρκεια του αισθητικού αποκλεισμού στατιστικά σημαντική, όχι όμως απαραίτητα και κλινικά.

Ο Goyal και συν⁵¹. πραγματοποίησαν επίσης μελέτη σε 150 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αμφοτερόπλευρη αρθροπλαστική γόνατος χρησιμοποιώντας ροπιβακαΐνη μόνη της ή σε συνδυασμό με δεξμεδετομιδίνη σε δύο διαφορετικές δόσεις (0,25 και 0,5mcg/kg) σε αποκλεισμό στο κανάλι των προσαγωγών. Η μέση διάρκεια της αναλγησίας ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα με τη δεξμεδετομιδίνη 0,5mcg/kg σε σύγκριση με τη ροπιβακαΐνη κατά 8ώρες περίπου ($P < 0.001$), όχι όμως μεταξύ των δύο ομάδων που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη. Η κατανάλωση αναλγητικών το πρώτο μετεγχειρητικό 24ωρο μειωνόταν προοδευτικά στις ομάδες με την αύξηση της δόσης της δεξμεδετομιδίνης (93,9->76,4->43,8mgτραμαδόλης). Τέλος οι ασθενείς που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη ανέφεραν λιγότερο πόνο τόσο στην ηρεμία όσο και στην κίνηση το πρώτο μετεγχειρητικό 24ωρο και κινητοποιήθηκαν σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με την ομάδα της ροπιβακαΐνης.

Ισχιακό νεύρο

Το 2015 ο Wang και συν⁵². δημοσιεύουν ενδιαφέρον περιστατικό και περιγράφουν αισθητικό αποκλεισμό διάρκειας 26 ωρών μετά από χορήγηση ροπιβακαΐνης σε συνδυασμό με δεξμεδετομιδίνη 1mcg/kgγια αποκλεισμό οσφυϊκού πλέγματος και ισχιακού νεύρου σε επιβαρυσμένο καρδιαγγειακά ασθενή που επρόκειτο να υποβληθεί σε ακρωτηριασμό κάτω άκρου.

Ο Helal SM και συν⁵³ μελέτησαν την προσθήκη 100mcg δεξμεδετομιδίνης σε 20mg μπουπιβακαΐνης για αποκλεισμό συνδυασμού μηριαίου και ισχιακού νεύρου σε 60 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις κάτωθεν του γόνατος. Ο μέσος χρόνος που παρήλθε μέχρι την ανάγκη για χορήγηση αναλγητικού μετεγχειρητικά αυξήθηκε από 462,5 σε 807,7 λεπτά ($P < 0.01$) στην ομάδα που χορηγήθηκε δεξμεδετομιδίνη. Αύξηση στη διάρκεια τόσο του αισθητικού όσο και του κινητικού αποκλεισμού κατά 45% και 40% αντίστοιχα σημειώθηκε επίσης στην ομάδα της δεξμεδετομιδίνης σε σύγκριση με τη μπουπιβακαΐνη. Επιπλέον η έναρξη του νευρικού αποκλεισμού (αισθητικού και κινητικού)

επιταχύνθηκε κατά 20% και η διάρκεια της αναλγησίας αυξήθηκε κατά 75%. Έξι ασθενείς (που αντιστοιχούν σε ποσοστό 20%) εμφάνισαν βραδυκαρδία με τη χορήγηση της δεξμεδετομιδίνης, ενώ κανένας στην ομάδα της μπουπιβακαΐνης.

Σε μια ακόμα μελέτη από τον Hu X και συν⁵⁴. συμμετείχαν 60 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε σαφηνεκτομή με αποκλεισμό συνδυασμού μηριαίου, θυροειδούς και ισχιακού νεύρου. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι η προσθήκη δεξμεδετομιδίνης 50 mcg σε λιδοκαΐνη και ροπιβακαΐνη για αποκλεισμό του ισχιακού νεύρου (ιγνυακή προσπέλαση) αύξησε τη διάρκεια τόσο του αισθητικού όσο και του κινητικού αποκλεισμού από 758 σε 935 λεπτά και 708 σε 917 λεπτά αντίστοιχα. Σημαντικά επιταχύνθηκε και η έναρξη του κινητικού αποκλεισμού (~3,5 λεπτά) όπως και του αισθητικού με μόνες εξαιρέσεις το εν τω βάθει περονιαίο νεύρο και το έξω γαστροκνημιαίο που η μείωση του χρόνου έναρξης του αποκλεισμού δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αν και οι ασθενείς στην ομάδα που χορηγήθηκε δεξμεδετομιδίνη είχαν καλύτερης ποιότητας χειρουργική αναισθησία δεν υπήρξε διαφορά στην ικανοποίηση των ασθενών μεταξύ των δύο ομάδων.

Τέλος πιο πρόσφατη μελέτη από την ομάδα του Kamhawy και συν⁵⁵. σε 80 ασθενείς που θα υποβάλλονταν σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση στο γόνατο υπό αποκλεισμό οσφυϊκού πλέγματος και ισχιακού νεύρου, συνέκρινε τη χορήγηση μπουπιβακαΐνης 0,5% χωρίς πρόσθετα φάρμακα με τη συγχορήγηση δεξμεδετομιδίνης 100mcg. Τα αποτελέσματα και αυτής της μελέτης είναι σε συμφωνία και επιβεβαιώνουν εκείνα των προηγούμενων. Η προσθήκη δεξμεδετομιδίνης παρατείνει σημαντικά τη συνολική διάρκεια αισθητικού και κινητικού αποκλεισμού (περισσότερο από δύο φορές) ενώ μειώνει και το χρόνο για την επίτευξη του αποκλεισμού (αξιολόγηση με ripnick και κλίμακα Bromage). Επιπλέον οι ασθενείς που δεν έλαβαν δεξμεδετομιδίνη παρουσίασαν πιο σύντομα και αυξημένες ανάγκες για αναλγητικά μετεγχειρητικά.

Θυροειδες νεύρο

Ο Lu X και συν⁵⁶. μελέτησαν την προσθήκη δεξμεδετομιδίνης 1mcg/kg σε λιδοκαΐνη με επινεφρίνη (1:200.000) για αποκλεισμό του θυροειδούς νεύρου μετά από διουρηθρική εκτομή όγκου της ουροδόχου κύστης σε 60 ασθενείς. Στόχος της μελέτης ήταν να προσδιορίσει τη μέση αποτελεσματική συγκέντρωση (effective concentration-EC50) της λιδοκαΐνης για επιτυχημένο αποκλεισμό του θυροειδούς νεύρου με και χωρίς προσθήκη δεξμεδετομιδίνης. Με τη χορήγηση της δεξμεδετομιδίνης η EC50 της λιδοκαΐνης μειώθηκε από 0,57% σε 0,29% (P<0.001). Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από την

προσθήκη της δεξμεδετομιδίνης ενώ και η μυϊκή ισχύς του προσαγωγού μυός ήταν συγκρίσιμη και στις δύο ομάδες.

Οπίσθιο κνημιαίο νεύρο

Μελέτη σε 14 υγιείς εθελοντές από το Rancourt MP και συν⁵⁷. κατέληξε ότι η προσθήκη 1mcg/kg δεξμεδετομιδίνης σε 50mg ροπιβακαΐνης αύξησε τη διάρκεια του αισθητικού αποκλεισμού από 16,2 σε 21,5 ώρες($P<0.0001$) χωρίς όμως διαφορά στην ταχύτητα έναρξης του αποκλεισμού. Ωστόσο οι ασθενείς στην ομάδα με τη δεξμεδετομιδίνη παρουσίασαν χαμηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης (συστολικής και διαστολικής) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου μέχρι και 8 ώρες μετά την εφαρμογή του αποκλεισμού, ενώ ως προς την καρδιακή συχνότητα διαφορά παρατηρήθηκε μόνο 60 λεπτά μετά την πραγματοποίηση του αποκλεισμού οπότε και η ομάδα της δεξμεδετομιδίνης παρουσίασε χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα σε βαθμό στατιστικά σημαντικό.

Παρασπονδυλικός αποκλεισμός

Ο Dutta και συν⁵⁸. συνέκριναν την προσθήκη δεξμεδετομιδίνης σε ροπιβακαΐνη σε σχέση με τη σκέτη ροπιβακαΐνη σε παρασπονδυλικό αποκλεισμό για θωρακοτομή. Ο αποκλεισμός πραγματοποιούνταν πριν την εισαγωγή στην αναισθησία και συνεχής έγχυση διατηρούνταν μέσω καθετήρα έως και 72 ώρες μετεγχειρητικά. Ως προς τα αποτελέσματα η ομάδα των ασθενών που λάμβαναν και δεξμεδετομιδίνη χρειάστηκε μικρότερη δόση προποφόλης για την εισαγωγή στην αναισθησία καθώς και φεντανύλη διεγχειρητικά σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Μετεγχειρητικά μικρότερη ήταν επίσης η ανάγκη για αναλγητικά (με στόχο VAS score<4) και η κατανάλωση οπιοειδών με την προσθήκη της δεξμεδετομιδίνης. Σε επόμενη μελέτη με 60 ασθενείς που υποβάλλονταν σε θωρακοσκοπικές επεμβάσεις ο Xu και συν⁵⁹. κατέληξαν ότι η προσθήκη 1mcg/kg δεξμεδετομιδίνης σε ροπιβακαΐνη βελτίωσε σημαντικά την αναλγησία (χαμηλότερο σκορ στις κλίμακες πόνου) και την ικανοποίηση των ασθενών 48 ώρες μετεγχειρητικά χωρίς όμως να έχει επίδραση στη συνολική κατανάλωση αναλγητικών. Ο Hassan και συν⁶⁰. στη δική τους μελέτη με 40 ασθενείς χρησιμοποίησαν συνεχή έγχυση μπουπιβακαΐνης και δεξμεδετομιδίνης σε παρασπονδυλικό αποκλεισμό πριν την εισαγωγή στην αναισθησία για θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις. Η προσθήκη της δεξμεδετομιδίνης φάνηκε να μειώνει τις απαιτήσεις σε αναλγησία τόσο διεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά τις πρώτες 24 ώρες. Επιπλέον βελτιωμένες σημαντικά ήταν και οι λειτουργικές δοκιμασίες πνεύμονα, PEFr, FVC και FEV1. Σε καμία από τις προαναφερθείσες μελέτες δε σημειώθηκε διαφορά ως

προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ των ομάδων μελέτης και ελέγχου. Ο Mohta και συν⁶¹. έδειξαν επίσης ότι η προσθήκη δεξμεδετομιδίνης 1mcg/kg σε μπουπιβακαΐνη για παρασπονδυλικό αποκλεισμό σε επεμβάσεις μαστού (40 ασθενείς) οδήγησε σε μειωμένη χορήγηση φεντανύλης διεγχειρητικά και μορφίνης μετεγχειρητικά, μειωμένη εμφάνιση ναυτίας και εμέτου καθώς και ταχύτερη κινητοποίηση των ασθενών. Επιπλέον οι ασθενείς στην ομάδα της δεξμεδετομιδίνης ανέφεραν αργότερα ανάγκη για λήψη αναλγητικού και έλαβαν σε συντομότερο διάστημα εξιτήριο από το νοσοκομείο.

Πίνακας 5: Χαρακτηριστικά των μελετών στην ανασκόπηση του Wang και συν.⁶² για χρήση της δεξμεδετομιδίνης σε παρασπονδυλικό αποκλεισμό

Μελέτη	Επέμβαση	N	Δόση DEX	T.A.	Εφαρμογή αποκλεισμού	Χορήγηση
Dutta (2017) ⁵⁸	Χειρ/ο πνευμονα (θωρακοτομή)	30	1mcg/kg + 0,2 mcg/kg/h	Ropi	προεγχειρητικά	Συνεχής με καθετήρα
Hassan (2017) ⁶⁰	Θωρακοτομή	40	1mcg/kg + 0,2 mcg/kg/h	Bupi	προεγχειρητικά	Συνεχής με καθετήρα
Jin (2017) ⁶³	TPM	72	1mcg/kg	Bupi	προεγχειρητικά	εφάπαξ
Mohamed (2014) ⁶⁴	TPM	60	1mcg/kg	Bupi	προεγχειρητικά	εφάπαξ
Mohta (2016) ⁶¹	TPM	45	1mcg/kg	Bupi	προεγχειρητικά	εφάπαξ
Sinha (2012) ⁶⁵	Χειρ/ο νεφρού	58	1mcg/kg	Ropi	προεγχειρητικά	εφάπαξ
Xu (2017) ⁵⁹	VATS λοβεκτομή	60	1mcg/kg	Ropi	10-15 λεπτά μετά το χειρ/ο	εφάπαξ

N: αριθμός ασθενών, TPM: Τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή, Ropi: ropivacaine, Bupi: bupivacaine

Πρόσφατα ο Wang και συν⁶². δημοσίευσαν μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση με θέμα την προσθήκη δεξμεδετομιδίνης σε τοπικά αναισθητικά για θωρακικό παρασπονδυλικό αποκλεισμό. Επτά RCTs συμπεριελήφθησαν τελικά στη μετα-ανάλυση με συνολικό αριθμό 350 ασθενών, 175 στην ομάδα της δεξμεδετομιδίνης και 175 στην ομάδα ελέγχου. Στοιχεία για τα χαρακτηριστικά των μελετών φαίνονται στον Πίνακα 5. Σε

τέσσερις μελέτες πραγματοποιήθηκε εφάπαξ χορήγηση των φαρμάκων για τον αποκλεισμό, ενώ σε τρεις τοποθετήθηκε καθετήρας στον παρασπονδυλικό χώρο για συνεχή έγχυση. Μόνο σε μία μελέτη ο αποκλεισμός πραγματοποιήθηκε στο τέλος του χειρουργείου ενώ σε όλες τις υπόλοιπες πριν την εισαγωγή στη γενική αναισθησία. Η δόση της δεξμεδετομιδίνης που χορηγήθηκε ήταν 1mcg/kg στην εφάπαξ χορήγηση και 0,2mcg/kg/h στη συνεχή έγχυση. Στα συμπεράσματα της μετα-ανάλυσης οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η προσθήκη δεξμεδετομιδίνης στο τοπικό αναισθητικό σε παρασπονδυλικό αποκλεισμό βελτίωσε σημαντικά τη βαθμολογία στην κλίμακα του πόνου μετεγχειρητικά τόσο σε ηρεμία όσο και σε κίνηση, παράτεινε τη διάρκεια της αναλγησίας και μείωσε τις ανάγκες σε αναλγητικά μετεγχειρητικά σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο τοπικού αναισθητικού. Επιπλέον η προσθήκη της δεξμεδετομιδίνης δεν προκάλεσε αύξηση του κινδύνου για βραδυκαρδία ή ναυτία/έμετο μετεγχειρητικά, οδήγησε όμως σε αύξηση της εμφάνισης υπότασης. Μειονέκτημα της μετα-ανάλυσης παραμένει βέβαια και σύμφωνα με τους συγγραφείς της η ετερογένεια των μελετών.

Αποκλεισμός κοιλιακού πλέγματος- εγκάρσιου κοιλιακού (TAP)

Σε αντίθεση με τον αποκλεισμό του βραχιονίου πλέγματος ή συγκεκριμένων νεύρων, ο αποκλεισμός στο επίπεδο της περιτονίας του εγκάρσιου κοιλιακού (TAP) είναι ένας αποκλεισμός «πεδίου» που απαιτεί μεγάλο όγκο τοπικού αναισθητικού ώστε να καλύψει αρκετά νωτιαία νεύρα. Η πιθανή αποτελεσματικότητα της προσθήκης δεξμεδετομιδίνης στον αποκλεισμό TAP έχει μελετηθεί σε μεγάλο εύρος χειρουργικών επεμβάσεων, λαπαροσκοπική αποκατάσταση βουβωνοκλήλης, υστερεκτομή, καισαρική τομή, κοιλιοπλαστική, σκωληκοειδεκτομή κ.α. Ο Niraj και συν⁶⁶. ανέφεραν ότι η προσθήκη δεξμεδετομιδίνης σε υπερηχογραφικά καθοδηγούμενο αποκλεισμό TAP με μπουπιβακαΐνη σε χειρουργείο σκωληκοειδεκτομής μειώνει σημαντικά την κατανάλωση μορφίνης το πρώτο μετεγχειρητικό 24ωρο. Πρόσφατη μελέτη από τη Neethirajan και συν⁶⁷. για λαπαροσκοπική σκωληκοειδεκτομή κατέληξε σε παρόμοια συμπεράσματα. Πιο συγκεκριμένα η προσθήκη δεξμεδετομιδίνης 1mcg/kg σε μπουπιβακαΐνη για TAP αποκλεισμό οδήγησε σε μεγαλύτερη χρονικά μετεγχειρητική αναλγησία και καλύτερο έλεγχο του πόνου, όπως εκφράστηκε από τις χαμηλότερες απαιτήσεις σε αναλγητικά. Ως προς την ασφάλεια δε της δεξμεδετομιδίνης, δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος σημαντικών αιμοδυναμικών μεταβολών. Ο Almarakbi και συν⁶⁸. επίσης κατέληξαν ότι η προσθήκη δεξμεδετομιδίνης σε μπουπιβακαΐνη για TAP αποκλεισμό επιτυγχάνει καλύτερη αναισθησία τοπικά και αναλγησία μετεγχειρητικά για ανοιχτές επεμβάσεις κοιλιακής

υστερεκτομής χωρίς μείζονα ανεπιθύμητα συμβάματα. Για την ίδια κατηγορία επεμβάσεων ο Luan και συν⁶⁹. σε μελέτη 60 ασθενών παρατήρησαν ότι η προσθήκη δεξμεδετομιδίνης 0,5mcg/kg σε ροπιβακαΐνη οδήγησε σε μειωμένη κατανάλωση οπιοειδών τις πρώτες 24 ώρες μετά το χειρουργείο και μικρότερο αριθμό κατ'επίκληση δόσεων σε αντλία για αναλγησία ελεγχόμενη από τον ασθενή (PCA), χωρίς όμως διαφορά στην αξιολόγηση του πόνου στις αντίστοιχες κλίμακες ή στην εμφάνιση ναυτίας/εμέτου. Μελέτη από την Ινδία του Sinha και συν⁷⁰. σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε λαπαροσκοπική αποκατάσταση κήλης με απολεισμό TAP αναφέρει σημαντικά χαμηλότερα σκορ στην κλίμακα αξιολόγησης του πόνου (VAS) με την προσθήκη δεξμεδετομιδίνης ως επικουρικό φάρμακο σε σύγκριση με placebo. Και άλλη μελέτη από την Ινδία⁷¹ σε γυναίκες που υποβάλλονταν σε καισαρική τομή καταλήγει σε αντίστοιχα συμπεράσματα για ανώτερη αναλγησία με την προσθήκη δεξμεδετομιδίνης στην μπουπιβακαΐνη για TAP αποκλεισμό. Πιο συγκεκριμένα αναφέρονται μειωμένες ανάγκες για αναλγητικά μετεγχειρητικά και μεγαλύτερος χρόνος μέχρι το πρώτο αίτημα για αναλγητικό. Μελέτη του Xu και συν⁷². σε 60 ασθενείς που πραγματοποιήθηκε συνδυασμός αποκλεισμού TAP αμφοτερόπλευρα και θήκης του ορθού κοιλιακού για επείγουσα λαπαροτομία έδειξε ότι η προσθήκη δεξμεδετομιδίνης 0,5mcg/kg σε ροπιβακαΐνη οδήγησε σε μείωση των αναλγητικών αναγκών το πρώτο 24ωρο. Καθώς αρκετές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί μελετώντας την επίδραση της προσθήκης δεξμεδετομιδίνης σε αποκλεισμό TAP το 2018 δημοσιεύθηκε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 20 σχετικών μελετών με συνολικό αριθμό 1212 ασθενών, τα χαρακτηριστικά των οποίων φαίνονται στον Πίνακα 6⁷³. Σε δεκαοκτώ μελέτες εφαρμόστηκε γενική αναισθησία και υπαραχνοειδής σε δύο, ενώ ως προς το είδος των επεμβάσεων ανοιχτές πραγματοποιήθηκαν σε 16 μελέτες και λαπαροσκοπικές στις υπόλοιπες τέσσερις. Ως προς το τοπικό αναισθητικό που χρησιμοποιήθηκε ήταν ροπιβακαΐνη σε 14 μελέτες, μπουπιβακαΐνη σε 4 και σε 2 λεβομπουπιβακαΐνη. Η δόση της δεξμεδετομιδίνης διέφερε επίσης μεταξύ των μελετών: 0,5mcg/kg σε 8 μελέτες, 1mcg/kg σε 6 μελέτες, 0,75mcg/kg σε 3, 100mcg σε 1 μελέτη, ενώ σε 2 μελέτες υπήρχαν περισσότερες ομάδες μελέτης με διαφορετικές δόσεις δεξμεδετομιδίνης. Τα τελικά συμπεράσματα της μετα-ανάλυσης ήταν ότι η προσθήκη της δεξμεδετομιδίνης μείωσε το σκορ στην κλίμακα αξιολόγησης του πόνου κατά 0,78 βαθμούς 8 ώρες μετεγχειρητικά στην ηρεμία και κατά 1,13 βαθμούς 4 ώρες μετεγχειρητικά στην κίνηση. Κλινικά η χαμηλότερη βαθμολογία ως προς την ένταση του πόνου πιθανά επιτρέπει ταχύτερη κινητοποίηση του ασθενούς και μεγαλύτερη ικανοποίηση όσον αφορά την αναλγησία του. Επιπλέον φάνηκε ότι η κατανάλωση οπιοειδών μειώθηκε κατά 13,71mg μετεγχειρητικά στην ομάδα που χορηγή-

Πίνακας 6: Χαρακτηριστικά μελετών ανασκόπησης σχετικά με τη χρήση δεξμεδετομιδίνης σε TAP αποκλεισμό (Sun Q et al)⁷³

Μελέτη	Επέμβαση	N	Αναισθησία	Δόση DEX	T.A.
Nie et al ⁷⁴	Κ.Τ.	90	Υπαραχνοειδής	1mcg/kg	Ropi
Hu & Xiao ⁷⁵	Υστερεκτομή	60	Γ.Α.	0,5mcg/kg	Levobupi
Zhai et al ⁷⁶	Μεταμοσχευση νεφρού	40	Γ.Α.	1mcg/kg	Ropi
Li et al ⁷⁷	Βουβωνοκήλη	40	Γ.Α.	0,5mcg/kg	Ropi
Zhou et al ⁷⁸	Λαπ/κη κολεκτομή	40	Γ.Α.	1mcg/kg	Ropi
Fang et al ⁷⁹	Υστερεκτομή	60	Γ.Α.	1mcg/kg	Ropi
Lan & Wang ⁸⁰	Υστερεκτομή	60	Γ.Α.	1mcg/kg	Ropi
Ding et al ⁸¹	Γαστρεκτομή	91	Γ.Α.	1mcg/kg	Ropi
Luan et al ⁶⁹	Υστερεκτομή	50	Γ.Α.	0,5mcg/kg	Ropi
Xiao et al ⁸²	Υστερεκτομή	60	Γ.Α.	0,5mcg/kg	Levobupi
Aksu et al ⁸³	Χειρ/ο κάτω κοιλίας	93	Γ.Α.	100mcg	Bupi
Ramya & Udayakumar ⁷¹	Κ.Τ	70	Υπαραχνοειδής	0,5mcg/kg	Bupi
Almarakbi & Kaki ⁶⁸	Υστερεκτομή	50	Γ.Α.	0,5mcg/kg	Bupi
Mishra et al ⁸⁴	Υστερεκτομή	50	Γ.Α.	0,5mcg/kg	Bupi
Zhou et al ⁸⁵	Λαπαροσκοπικήεντερεκτομή	120	Γ.Α.	0,5mcg/kg 0,75mcg/kg 1mcg/kg	Ropi
Wu et al ⁸⁶	Λαπαροτομία (γυναικολογική επέμβαση)	90	Γ.Α.	0,75mcg/kg	Ropi
Zhang et al ⁸⁷	Λαπαροσκοπική αποκατάσταση κήλης	60	Γ.Α.	0,75mcg/kg	Ropi
Lang et al ⁸⁸	Γυναικολογική επέμβαση	60	Γ.Α.	75mcg	Ropi
Chen et al ⁸⁹	Κ.Τ.	120	Γ.Α.	0,5mcg/kg 1mcg/kg	Ropi
Sinha et al ⁷⁰	Ενδοσκοπική αποκατάσταση κήλης	30	Γ.Α.	0,5mcg/kg	Ropi

ΚΤ: Καισαρική τομή, N: αριθμός ασθενών, DEX: δεξμεδετομιδίνη, Ropi:ροπιβακαΐνη, Levobupi:λεβομπουπιβακαΐνη, Bupi:μπουπιβακαΐνη

θηκε δεξμεδετομιδίνη, ενώ η διάρκεια του αποκλεισμού παρατάθηκε κατά 3,33 ώρες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Ως προς τα ανεπιθύμητα συμβάματα δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην εμφάνιση υπότασης ή βραδυκαρδίας, γεγονός που μπορεί πιθανά να αποδοθεί στη χαμηλή δόση της δεξμεδετομιδίνης. Συνοψίζοντας η μετα-ανάλυση παρέχει δεδομένα ότι η δεξμεδετομιδίνη ως επικουρικό φάρμακο στα τοπικά αναισθητικά για αποκλεισμό TAP έχει θετική επίδραση στην ένταση του πόνου μετεγχειρητικά μειώνοντας με τον τρόπο αυτό σημαντικά και την κατανάλωση οπιοειδών ενώ αυξάνει και τη διάρκεια του αποκλεισμού. Περισσότερες και πιο αυστηρά σχεδιασμένες μελέτες απαιτούνται για να επιβεβαιώσουν τα συμπεράσματα αυτά.

Νευροτοξικότητα

Όπως παρουσιάσαμε προηγουμένως πληθώρα μελετών έχει ερευνήσει εκτενώς την αποτελεσματικότητα της προσθήκης δεξμεδετομιδίνης ως επικουρικό φάρμακο στην περιοχική αναισθησία και τους περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς. Μια ακόμα σημαντική παράμετρος όμως που πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν στις κλινικές αποφάσεις είναι και η ασφάλεια ενός φαρμάκου. Πέρα από τις συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες που ήδη αναφέραμε και καταγράφονταν σε όλες τις κλινικές μελέτες (βραδυκαρδία, υπόταση, καταστολή, ναυτία/έμετος) ιδιαίτερη σημασία όταν εφαρμόζονται περινευρικές εγχύσεις (αποκλεισμοί νεύρων) έχει η πιθανή νευροτοξικότητα της φαρμακευτικής ουσίας που μελετάται.

Τα έως τώρα διαθέσιμα προκλινικά και κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι ο συνδυασμός δεξμεδετομιδίνης με τοπικό αναισθητικό είναι καλά ανεκτός, χωρίς σημεία νευροτοξικότητας. Δύο μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν υπερβολικά υψηλές δόσεις δεξμεδετομιδίνης (~20-40mcg/kg) σε συνδυασμό με μπουπιβακαΐνη⁹⁰ και ροπιβακαΐνη⁹¹ δε φάνηκε να προκάλεσαν νευροτοξικότητα ή σημεία καταστροφής της μυελίνης ή του νευρικού άξονα μετά από αξιολόγηση από παθολογοανατόμο χωρίς σχέση με τη μελέτη που πραγματοποιούνταν. Η αξιολόγηση στη συγκεκριμένη in vivo μελέτη σε ποντίκια έγινε σε δύο χρονικές στιγμές, άμεσα (24 ώρες μετά την έγχυση) και όψιμα (14 μέρες μετά την έγχυση). Η μόνη μελέτη που ανέφερε νευροτοξική δράση της δεξμεδετομιδίνης θεωρείται ότι έχει ανεπάρκειες ως προς το σχεδιασμό της και επομένως δεν τεκμηριώνονται επαρκώς τα συμπεράσματά της, που έρχονται σε αντίθεση με συμπεράσματα μεγάλου αριθμού καλά σχεδιασμένων μελετών, οι οποίες υποστηρίζουν την ασφάλεια της δεξμεδετομιδίνης⁴.

Μελέτη από τον Wang και συν⁹². στην οποία πραγματοποιήθηκε αποκλεισμός μηριαίου νεύρου σε 30 κουνέλια με δεξμεδετομιδίνη και ροπιβακαΐνη δεν ανέδειξε παθολοανατομικές αλλαγές στα νεύρα με χαμηλές δόσεις της τάξης των 1-2mcg/kg. Όταν χορηγήθηκαν μεγαλύτερες δόσεις οι ίνες του ελύτρου της μυελίνης φάνηκαν να χαλαρώνουν ως επί απομυελίνωσης. Σε άλλη μελέτη χορηγήθηκε δεξμεδετομιδίνη σε συνδυασμό με ροπιβακαΐνηπερινευρικά στο ισχιακό νεύρο ποντικών με ΣΔ και έγινε σύγκριση με την έγχυση σκέτης ροπιβακαΐνης⁹³. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στα ποντίκια που δεν είχαν ΣΔ δεν παρατηρήθηκε νευροτοξική επίδραση. Εκείνα με ΣΔ εμφάνισαν βλάβες στο νεύρο αλλά στην ομάδα με τη σκέτη ροπιβακαΐνη. Η προσθήκη της δεξμεδετομιδίνης φάνηκε να επιτείνει τη νευρική βλάβη, μειώνοντας την πυκνότητα και διάμετρο του νευρικού άξονα μαζί με απομυελίνωση. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι η νευρική βλάβη προκλήθηκε από τη ροπιβακαΐνη και όχι τη δεξμεδετομιδίνη, η χρήση της όμως ως επικουρικό φάρμακο επιδείνωσε το τραύμα στα ποντίκια με ΣΔ. Άλλη μελέτη σε ποντίκια με αποκλεισμό επίσης του ισχιακού νεύρου με ροπιβακαΐνη και δεξμεδετομιδίνη έδειξε ότι ο συνδυασμός τους παρέτεινε τη διάρκεια του αποκλεισμού χωρίς να προκαλέσει νευρική βλάβη, καταλήγοντας μάλιστα ότι η αντιφλεγμονώδης δράση της δεξμεδετομιδίνης ήταν προστατευτική έναντι της πιθανής βλάβης από το τοπικό αναισθητικό⁹⁴. Σε μελέτη των Memari Elham και συν⁹⁵. χορηγήθηκε συνδυασμός δεξμεδετομιδίνης με μπουπιβακαΐνη ή σκέτη μπουπιβακαΐνη για τον αποκλεισμό του ισχιακού νεύρου ποντικών. Ο συνδυασμός μπουπιβακαΐνης- δεξμεδετομιδίνης οδήγησε σε μικρότερη φλεγμονή αλλά και σε νευρική βλάβη, αν και μικρότερη σε σύγκριση με τη σκέτη μπουπιβακαΐνη. Μικρότερη ήταν η παρατηρούμενη απώλεια μυελίνης και ο εκφυλισμός του νεύρου, γεγονός που φαίνεται να οφείλεται σε ενός βαθμού περιορισμό της νευροτοξικής δράσης της μπουπιβακαΐνης. Κι άλλη μελέτη από τον Tufek και συν⁹⁶. έχει δείξει ότι η τοξική επίδραση της μπουπιβακαΐνης στα νεύρα περιορίζεται με τη χρήση της δεξμεδετομιδίνης, ενώ ο Huang και συν⁹⁷. περιέγραψαν και προτεινόμενο μηχανισμό για την προστατευτική δράση αυτή. Οι πειραματικές μελέτες συγκλίνουν στην άποψη ότι η νευρική βλάβη μειώνεται όταν τα τοπικά αναισθητικά συγχωρηγούνται με δεξμεδετομιδίνη ως επικουρικό φάρμακο. Η προστατευτική αυτή δράση της δεξμεδετομιδίνης πιθανά να μην ισχύει σε ασθενείς με ΣΔ, αν και η άποψη αυτή βασίζεται σε μία και μόνη μελέτη. Συνολικά τα αποτελέσματα υποστηρίζουν τη χρήση και ασφάλεια της δεξμεδετομιδίνης ως επικουρικό φάρμακο για περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς³⁰.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Συνοψίζοντας η χορήγηση επικουρικών φαρμάκων σε συνδυασμό με τα τοπικά αναισθητικά αποτελεί μια αρκετά υποσχόμενη και απλή σχετικά εναλλακτική για την παράταση της διάρκειας των περιφερικών νευρικών αποκλεισμών. Αν και κανένα από τα μέχρι σήμερα εφαρμοζόμενα ή εξεταζόμενα φάρμακα δεν πληροί τα κριτήρια του ιδανικού επικουρικού φαρμάκου η δεξμεδετομιδίνη φαίνεται να πλησιάζει αρκετά. Ανάμεσα στους διάφορους παράγοντες που έχουν δοκιμαστεί ως επικουρικά φάρμακα για την περιοχική αναισθησία η αποτελεσματικότητα της περινευρικής χορήγησης δεξμεδετομιδίνης έχει αποδειχθεί σε μεγάλο αριθμό μελετών με διαφορετικά τοπικά αναισθητικά και για διαφορετικούς τύπους αποκλεισμού. Αν και η ιδανική δόση της δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί, περινευρική χορήγηση 0,5-1mcg/kg δεξμεδετομιδίνης (με μέγιστη δόση 50-100mcg) μπορεί να θεωρηθεί ικανοποιητική με κριτήρια κινδύνου-οφέλους σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Τα κύρια πλεονεκτήματά της είναι η ταχύτερη έναρξη του νευρικού αποκλεισμού, η παράταση της διάρκειάς του (αισθητικού και κινητικού) με αποτέλεσμα παράταση της αναλγησίας και μείωση της κατανάλωσης οπιοειδών. Όσον αφορά τα ανεπιθύμητα συμβάματα που σχετίζονται με τη χορήγησή της, οι αιμοδυναμικές μεταβολές (βραδυκαρδία και υπόταση) φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενες, παροδικές ως επί το πλείστον και χωρίς μείζονες επιπλοκές για τους ασθενείς. Με βάση τα δεδομένα αυτά η θετική επίδραση της δεξμεδετομιδίνης ως επικουρικό φάρμακο στην περιοχική αναισθησία φαίνεται να υπερέχει έναντι των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών της. Ωστόσο θα πρέπει να είναι ξεκάθαρο και να θυμόμαστε ότι παρά τη διαδεδομένη χρήση της η δεξμεδετομιδίνη δεν έχει λάβει ακόμα επίσημη έγκριση για περινευρική χορήγηση ως επικουρικό φάρμακο. Περισσότερες και πιο ομοιογενείς μελέτες, με μεγάλο αριθμό ασθενών και αυστηρό σχεδιασμό απαιτούνται για να υποστηρίξουν με ισχυρότερη τεκμηρίωση όχι μόνο την αποτελεσματικότητα αλλά και την ασφάλειά της.

Βιβλιογραφία

1. Desai N, Kirkham KR, Albrecht E. Local anaesthetic adjuncts for peripheral regional anaesthesia: a narrative review. *Anaesthesia* 2021; 76(Suppl.1), 100-109
2. Desai N, Albrecht E, El-Boghdadly K. Perineural Adjuncts for peripheral nerve block. *BJA Education* 2019;19(9):276-282
3. Emelife PI, Eng RM, Menard LB, et al. Adjunct medications for peripheral and neuraxial anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2018 Jun; 32(2):83-99
4. Marhofer P, Brummett CM. Safety and efficiency of dexmedetomidine as adjuvant to local anesthetics. *Curr Opin Anesthesiol* 2016;29:632-637
5. Kirksey AM, Haskins CS, Cheng J, Liu SS. Local anesthetic peripheral nerve block adjuvants for prolongation of analgesia: a systematic qualitative review. *PLoS One* 2015 Sep 10; 10(9): e0137312
6. Prabhakar A, Lambert T, Kaye JR, et al. Adjuvants in clinical regional anesthesia practice: A comprehensive review. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2019; 33:415-423
7. Neal JM, Barrington MJ, Brull R, et al. The second ASRA Practice Advisory on neurologic complications associated with regional anesthesia and pain medicine: executive summary 2015. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2015; 40:401-30
8. Bailard NS, Ortiz J, Flores RA. Additives to local anesthetics for peripheral nerve blocks:evidence, limitations and recommendations. *American Society of Health System Pharmacists, Inc;*2014
9. Popping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramer MR. Clonidine as an adjuvant to local anesthetics for peripheral nerve and plexus blocks: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2009; 111:406-15
10. Koyyalamudi V, Sen S, Patil S, et al. Adjuvant agents in regional anesthesia in the ambulatory setting. *Curr Pain Headache Rep* 2017; 21:6
11. Moallem A, Jarineshin H, Fekrat F, et al. Effect of adding dexamethasone to lidocaine on the quality of intravenous regional anesthesia for upper extremity orthopedic operations: a randomized clinical trial. *Electron Phys* 2018;10:6631-9
12. Ituk U, Thenuwara K. The effect of a single intraoperative dose intravenous dexamethasone 8mg on post-cesarean delivery analgesia: a randomized controlled trial. *Int J Obstet Anesth* 2018;35:57-63
13. Albrecht E, Kem C, Kirkham KR. A systematic review and meta-analysis of perineural dexamethasone for peripheral nerve blocks. *Anesthesia* 2015;70:71-83
14. De Oliveira GS, Almeida MD, Benzon HT, et al. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain. *Anesthesiology* 2011;115:575-88

15. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, et al. Impact of perioperative fexmethasone on postoperative analgesia and side effects: systematic review and meta-analysis. *BJA* 2013;110:191-200
16. Tien M, Gan TJ, Dhakal I, et al. The effect of antiemetic doses of dexamethasone on post operative blood glucose levels in non-diabetic and diabetic patients: a prospective randomised controlled study. *Anaesthesia* 2016;71:1037-43
17. Weerink ASM, Struys MRFM, Hannivoort NL, Barends RMC, Absalom RA, Colin P. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56:893-913
18. Gonzalez RA. Dexmedetomidine as an adjuvant to peripheral nerve block. *Rev Soc Esp Dolor* 2019;26(2):103-115
19. Salarian S, Taherkhanchi B, Dabbagh A, Darban M, Bagheri B. Dexmedetomidine Mechanism of Action: an Update. *J Cell Mol Anesth.* 2016;1(2):91-4.
20. Paris A, Tonner HP. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18:412–418
21. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology.* 2000;93:382–94.
22. Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, Pamukcu Z, Kurt I. Adding dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Anal* 2004;98(3):835-40
23. De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, Fitzgerald PC, Rahimi-Danesh F. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg* 2001;93(5):1205-9
24. Karol MD, Maze M. Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.*2000;14:261-9
25. Carollo DS,. Nossaman DB, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21:457–461
26. Fritsch G, Danninger T, Allerberger K, et al. Dexmedetomidine added to ropivacaine extends the duration of interscalene brachial plexus blocks for elective shoulder surgery when compared with ropivacaine alone: a single center, prospective, triple-blind, randomized controlled trial. *Reg Anesth Pain Med* 2014; 39:37–47.
27. Bharti N, Sardana DK, Bala I. The analgesic efficacy of dexmedetomidine as an adjunct to local anesthetics in supraclavicular brachial plexus block: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2015; 121:1655–1660
28. Esmoğlu A, Yegenoglu F, Akin A, Turk CY. Dexmedetomidine added to levobupivacaine prolongs axillary brachial plexus block. *Anesth Analg* 2010;111:1548–1551.

29. Kaygusuz K, Ozdemir I, Duger C, et al. Effects of adding dexmedetomidine to levobupivacaine in axillary brachial plexus block. Curr Ther Res Clin Exp. 2012 Jun; 73(3): 103–111
30. Abdallah FW, Brull R. Facilitatory effects of perineural dexmedetomidine on neuraxial and peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013;110(6): 915-25
31. Vorobeichik L, Brull R, Abdallah FW. Evidence basis for using dexmedetomidine to enhance the quality of brachial plexus nerve blocks: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJA* 2017;118(2):167-81
32. Ping Y, Ye Q, Wang W, Ye P, You Z. Dexmedetomidine as an adjuvant to local anaesthetics in brachial plexus blocks: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*2017;96(4): e5846
33. Hussain , Grzywacz PV, Ferreri AC, et al. Investigating the efficacy of dexmedetomidine as an adjuvant to local anesthesia in brachial plexus block: a systematic review and meta-analysis of 18 randomized controlled trials. *Reg Anesth Pain Med* 2017;42(2):184-196.
34. Dai W, Tang MMM, He K. The effect and safety of dexmedetomidine added to ropivacaine in brachial plexus block. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*2018 Oct; 97(41): e12573.
35. Keplinger M, Marhofer P, Kettner SC, Marhofer D, Kimberger O, Zeitlinger M. A pharmacodynamic evaluation of dexmedetomidine as an additive drug to ropivacaine for peripheral nerve blockade: a randomized, triple blind, controlled study in volunteers. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(11):790-96
36. Jung HS, Seo KH, Kang JH, Jeong JY, Kim YS, Han NR. Optimal dose of perineural dexmedetomidine for interscalene brachial plexus block to control postoperative pain in patients undergoing arthroscopic shoulder surgery: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Med (United States)* 2018;97(16)
37. Cai H, Fan X, Feng P, Wang X, Xie Y. Optimal dose of perineural dexmedetomidine to prolong analgesia after brachial plexus blockade: a systematic review and meta-analysis of 57 randomized clinical trials. *BMC Anesthesiol* (2021) 21:233
38. Sehmbi H, Brull R, Cabellos KR, et al. Perineural and intravenous dexamethasone and dexmedetomidine: network meta-analysis of adjunctive effects on supraclavicular brachial plexus block. *Anaesthesia* 2021 Jul;76(7):974-990
39. Abdulatif M, Fawzy M, Nassar H, Hasanin A, Ollaek M, Mohamed H. The effects of perineural dexmedetomidine on the pharmacodynamic profile of femoral nerve block: a dose-finding randomized, controlled, double-blind study. *Anaesthesia* 2016;71:1177-85

40. Bansal P. Dexmedetomidine as an adjuvant to local anaesthetic agents in peripheral nerve blocks: a review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2019 Jan, Vol-13(1): UE01-UE07
41. Packiasabapathy SK, Kashyap L, Arora MK, Batra RK, Mohan VK, Prasad G, et al. Effect of dexmedetomidine as an adjuvant to bupivacaine in femoral nerve block for perioperative analgesia in patients undergoing total knee replacement arthroplasty: A dose-response study. *Saudi J Anaesth*. 2017;11(3):293-98.
42. Sharma B, Rupal S, Swami AC, Lata S. Effect of addition of dexmedetomidine to ropivacaine 0.2% for femoral nerve block in patients undergoing unilateral total knee replacement: A randomised double-blind study. *Indian J Anaesth*. 2016;60(6):403-08.
43. Li J, Wang H, Dong B, Ma J, Wu X. Adding dexmedetomidine to ropivacaine for femoral nerve block inhibits local inflammatory response. *Minerva Anesthesiol*. 2017;83(6):590-97
44. Zhao ZF, Du L, Wang DX. Effects of dexmedetomidine as a perineural adjuvant for femoral nerve block: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020 Oct 19;15(10):e0240561
45. Deng Y, Cai H, Zhai W, Wei M, Li M, Li M. Dexmedetomidine Combined With Ropivacaine in Femoral Nerve Block: a Randomized Double Blind Prospective Study. *Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery*. 2018; 18(10):865–7.
46. Pan L, Shen W, Xu X, Ren Z, Shao J. Effects of dexmedetomidine applied in different methods on post-operative analgesia in patients with total knee arthroplasty. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*. 2017; 036(006):353–6
47. Wang X, Wang J, Mu D, Wang D. Dexmedetomidine combined with ropivacaine for continuous femoral nerve block improved postoperative sleep quality in elderly patients after total knee arthroplasty. *Zhon-ghua yi xue za zhi*. 2018; 98(10):728–32
48. Yang X, Kang W, Xiong W, Lu D, Zhou Z, Chen X, et al. The Effect Of Dexmedetomidine As Adjuvant To Ropivacaine 0.1% For Femoral Nerve Block On Strength Of Quadriceps Muscle In Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Journal of pain research*. 2019; 12:3355–63
49. Zhao X, Zhang E, Bai X, Cheng Z, Jia P, Li Y, et al. Ultrasound-Guided Continuous Femoral Nerve Block with Dexmedetomidine Combined with Low Concentrations of Ropivacaine for Postoperative Analgesia in Elderly Knee Arthroplasty. *Medical principles and practice: international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. 2019; 28(5):457–62
50. Andersen JH, Grevstad U, Siegel H, Dahl JB, Mathiesen O, Jaeger P[58] . Does dexmedetomidine have a perineural mechanism of action when used as an adjuvant to ropivacaine? A paired, blinded, randomized trial in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2017;126(1):66-73

51. Goyal R, Mittal G, Yadav AK, Sethi R, Chattopadhyay A[6] . Adductor canal block for postoperative analgesia after simultaneous bilateral total knee replacement: A randomised controlled trial to study the effect of addition of dexmedetomidine to ropivacaine. *Indian J Anaesth.* 2017;61(11):903-09.
52. Wang C, Ding Y, Han A, et al. Adding dexmedetomidine to ropivacaine for lumbar plexus and sciatic nerve block for amputation of lower limb in high-risk patient-a case report. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8:14184–14187.
53. Helal SM, Eskandr AM, Gaballah KM, Gaarour IS[59] . Effects of perineural administration of dexmedetomidine in combination with bupivacaine in a femoral-sciatic nerve block. *Saudi J Anaesth.* 2016;10(1):18-24.
54. Hu X, Li J, Zhou R, Wang Q, Xia F, Halaszynski T, et al. Dexmedetomidine added to local anaesthetic mixture of lidocaine and ropivacaine enhances onset and prolongs duration of a popliteal approach to sciatic nerve blockade. *Clin Ther.* 2017;39(1):89-97.e1.
55. Kamhawy G, El-Lilly A, Yakout M. Dexmedetomidine as an adjuvant to bupivacaine on combined posterior lumbar plexus and sciatic nerve blocks, is it effective? ?, *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2019; 35:1, 49-56
56. Lu Y, Sun J, Zhuang X, Lv G, Li Y, Wang H, et al. Perineural dexmedetomidine as an adjuvant reduces the median effective concentration of lidocaine for obturator nerve blocking: a double-blinded randomized controlled trial. *PLoS One.* 2016;11(6):e0158226
57. Rancourt MP, Albert NT, Cote M, Letourneau DR, Bernard PM. Posterior tibial nerve sensory blockade duration prolonged by adding dexmedetomidine to ropivacaine. *Anaesth Analg.* 2012;115(4):958-62.
58. Dutta V, Kumar B, Jayant A, Mishra AK. Effect of continuous paravertebral dexmedetomidine administration on intraoperative anaesthetic drug requirement and post-thoracotomy pain syndrome after thoracotomy: a randomized controlled trial. *J Cardiothorac Vasc Anaesth.* 2017;31(1):159-65
59. Xu J, Yang X, Hu X, Chen X, Zhang J, Wang Y . Multilevel thoracic paravertebral block using ropivacaine with/without dexmedetomidine in video-assisted thoracoscopic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anaesth.* 2018;32(1):318-24
60. Hassan ME, Mahran E. Evaluation of the role of dexmedetomidine in improvement of the analgesic profile of thoracic paravertebral block in thoracic surgeries: A randomised prospective clinical trial. *Indian J Anaesth.* 2017;61(10):826-31
61. Mohta M, Kalra B, Sethi AK, Kaur N. Efficacy of dexmedetomidine as an adjuvant in paravertebral block in breast cancer surgery. *J Anaesth.* 2016;30(2):252-60.

62. Wang K, Wang L, Yang T, Mao Q, Wang Z, Chen L. Dexmedetomidine combined with local anesthetics in thoracic paravertebral block. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* (2018) 97:46(e13164)
63. Jin LJ, Wen LY, Zhang YL, et al. Thoracic paravertebral regional anesthesia for pain relief in patients with breast cancer surgery. *Medicine* 2017;96:e8107.
64. Mohamed SA, Fares KM, Mohamed AA, et al. Dexmedetomidine as an adjunctive analgesic with bupivacaine in paravertebral analgesia for breast cancer surgery. *Pain Physician* 2014;17:E589–98.
65. Sinha S, Mukherjee M, Chatterjee S, et al. Comparative study of analgesic efficacy of ropivacaine with ropivacaine plus dexmedetomidine for paravertebral block in unilateral renal surgery. *Anaesth Pain Intensive Care* 2012;16:38–42.
66. Niraj G, Scarle A, Mathews M, et al. Analgesic efficacy of ultrasound-guided transverses abdominis plane block in patients undergoing open appendectomy. *Br J Anaesth* 2009;103:601-5
67. Neethirajan SGR, Karada S, Parameswari A. Efficacy of dexmedetomidine as an adjuvant to bupivacaine in ultrasound-guided transverse abdominis plane block for laparoscopic appendectomy: a randomized controlled study. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2020;48(5):364-70
68. Almarakbi WA, Kaki AM. Addition of dexmedetomidine to bupivacaine in transverses abdominis plane block potentiates post-operative pain relief among abdominal hysterectomy patients: a prospective randomized controlled trial. *Saudi J Anaesth* 2014;8:161-6
69. Luan H, Zhang X, Feng J, Zhu P, Li J, Zhao Z. Effect of dexmedetomidine added to ropivacaine on ultrasound-guided transversus abdominis plane block for postoperative analgesia after abdominal hysterectomy surgery: a prospective randomized controlled trial. *Minerva Anesthesiol.* 2016;82(9):981-88.
70. Sinha A, Jayaraman L, Punhani D, Chowbery P. Transversus abdominis plane block for pain relief in patients undergoing endoscopic repair of abdominal wall hernia: A comparative randomized double blind prospective study. *J Minim Access Surg* 2018;14: 197-201
71. Ramya-Parameswari R, Udayakumar P. Comparison of efficacy of bupivacaine with dexmedetomidine versus bupivacaine alone for transverses abdominis plane block for post-operative analgesia in patients undergoing elective caesarean section *J Obstet Gynaecol India* 2018;68:98-103
72. Xu L, Hu Z, Shen J, McQuillan PM . Efficacy of US-guided transversus abdominis plane block and rectus sheath block with ropivacaine and dexmedetomidine in elderly high-risk patients. *Minerva Anesthesiol.* 2018;84(1):18-24

73. Sun Q, Liu S, Wu H, et al. Dexmedetomidine as an adjuvant to local anesthetics in transverses abdominis plane block. A systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain* 2019 Apr;35(4):375-384
74. Nie L, Qiu Q, Zhang Q, et al. Effect of ropivacaine combined with dexmedetomidine for transversus abdominis plane block after cesarean section. *Fujian Med J.* 2017;39:29–32.
75. Hu X, Xiao F. Effects of adding dexmedetomidine to levobupivacaine on transversus abdominis plane block. *Chin J New Drugs Clin Rem.* 2017;36:279–282
76. Zhai M, Li J, Gu H, et al. Effect of ultrasound guided subcostal transverses abdominis plane block with dexmedetomidine mixed ropivacaine in related living kidney transplantation donor. *J Clin Anesthesiol.* 2016;32:441–444
77. Li L, Zheng T, Zheng X, et al. Ultrasound-guided transverses abdominis plane block with dexmedetomidine. *J Trauma Emerg .* 2017;5:68–71.
78. Zhou Y, Qian J, Xue L, et al. Effect of ultrasound-guided subcostal transverses abdominis plane block with dexmedetomidine after laparoscopic radical operation on colon. *Chin J Rehabil Theory Pract.* 2014;20:1171–1174.
79. Fang Z, Bao H, Si Y. Application of dexmedetomidine mixed with ropovacaine for transversus abdominis plane block in patients undergoing hysterectomy. *Jiangsu Med J.* 2016;42:2454–2457
80. Lan F, Wang T. Evaluation on the postoperative analgesic effect of dexmedetomidine combined with ropivacaine for ultrasound. *Beijing Med J.* 2016;38:39–42
81. Ding W, Li W, Zeng X, et al. Effect of adding dexmedetomidine to ropivacaine on ultrasound-guided dual transverses abdominis plane block after gastrectomy. *J Gastrointest Surg.* 2017;21:936–946.
82. Xiao F, Liu L, Xu W, et al. Dexmedetomidine can extend the duration of analgesia of levobupivacaine in transversus abdominis plane block: a prospective randomized controlled trial. *Int J Clin Exp Med.* 2017;10:14954–14960.
83. Aksu R, Patmano G, Biçer C, et al. Efficiency of bupivacaine and association with dexmedetomidine in transversus abdominis plane block ultrasound guided in postoperative pain of abdominal surgery. *Rev Bras Anesthesiol.* 2018;68:49–56
84. Mishra M, Mishra SP, Singh SP. Ultrasound-guided transverses abdominis plane block: what are the benefits of adding dexmedetomidine to ropivacaine. *Saudi J Anaesth.* 2017;11:58–61
85. Zhou Q, Xu F, Li L, et al. Effects of different dosage of dexmedetomidine combined with ropivacaine for transverses abdominis plane block in Laparoscopic Radical Operation on patients with colon cancer. *J Pract Med.* 2016;32:4108–4110.

86. Wu J, Peng J, He Q, et al. Application effects of ultrasound-guided transversus abdominis plane blocks with local anesthetics and Dexmedetomidine in patients with gynecological laparotomy. *Chin Med Herald*. 2017;14:62–65.
87. Zhang L, Yuan J, Li J, et al. Postoperative analgesia of Ropivacaine combined Dexmedetomidine for transverses abdominis plane block in laparoscopic surgery. *China J Endosc*. 2017;23:16–20
88. Lang S, Wu F, Liu X. Dexmedetomidine added to ropivacaine extends the duration of transversus abdominis plane blocks when compared with ropivacaine alone. *J Ningxia Univ*. 2017; 39:1137–1139
89. Chen M, Hou T, Chen P, et al. Observation on the time-effect of dexmedetomidine combined with ropivacaine for transverses abdominis plane block. *Chin J Mod Drug Appl*. 2017;11:87–89
90. Brummett CM, Norat MA, Palmisano JM, Lydic R. Perineural administration of dexmedetomidine in combination with bupivacaine enhances sensory and motor blockade in sciatic nerve block without inducing neurotoxicity in rat. *Anesthesiology* 2008; 109:502–511.
91. Brummett CM, Padda AK, Amodeo FS, et al. Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine causes a dose-dependent increase in the duration of thermal antinociception in sciatic nerve block in rat. *Anesthesiology* 2009;111:1111–1119.
92. Wang H-L, Zhang G-Y, Dai W-X, et al. Dose dependent neurotoxicity caused by the addition of perineural dexmedetomidine to ropivacaine for continuous femoral nerve block in rabbits. *J Int Med Res* 2019;47(6):2562-70
93. Yu ZY, Geng J, Li ZQ et al. Dexmedetomidine enhances ropivacaine induced sciatic nerve injury in diabetic rats. *Br J Anaesth* 2019;122(1):141-9
94. Kim B, Choi J, Baek S, Lee D. Effects of intraneural injection of dexmedetomidine in combination with ropivacaine in rat sciatic nerve block. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43(4):378-84
95. Memari E, Hosseinian M-A, Mirkheshri A, et al. Comparison of histopathological effects of perineural administration of bupivacaine and bupivacaine-dexmedetomidine in rat sciatic nerve. *Exp Toxicol Pathol* 2016;68(10):559-64
96. Tufek A, Kaya S, Tokgoz O, et al. The protective effect of dexmedetomidine on bupivacaine-induced sciatic nerve inflammation is mediated by mast cells. *Clin Invest Med* 2013; 36:E95–102.
97. Huang Y, Lu Y, Zhang L, et al. Perineural dexmedetomidine attenuates inflammation in rat sciatic nerve via the NF- κ B pathway. *Int J Molec Sci* 2014; 15:4049–4059.