

Adiuwanty w blokadach nerwów obwodowych – aktualny stan wiedzy

Wojciech Gola, Marek Zając, Adam Cugowski

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Specjalistyczny im. św. Łukasza w Końskich, Polska

Abstract

Regional anaesthetic techniques are an indispensable element of acute and postoperative pain management. The benefits of regional blocks are particularly noticeable in trauma and orthopaedic, joint reconstruction or thoracic surgical procedures. Depending on the local anaesthetic (LA) used, the duration of analgesia is limited to a maximum of 12–16 hours. There are several methods affecting the prolongation of analgesia, e.g. continuous techniques with catheters, liposomal forms of LAs or adjuvants. Due to numerous limitations and problems associated with the use of continuous techniques, lack of approval or availability of liposomal LAs, the optimal measure to prolong the duration of postoperative analgesia is the use of adjuvants. The present study aims to collect and systematise the current knowledge about the most common adjuvants used for nerve / plexus blockades and segmental intravenous anaesthesia.

Key words: adjuvants, regional blocks, segmental intravenous anaesthesia.

Anestezjologia Intensywna Terapia
2020; 52, 4: 325–332

Otrzymano: 11.05.2020,
zaakceptowano: 16.06.2020

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Wojciech Gola, Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Specjalistyczny im. św. Łukasza w Końskich, ul. Gimnazjalna 41B, 26-200 Końskie, Polska, e-mail: golawojtek@gmail.com

Techniki anestezjologii regionalnej są istotnym elementem uśmierzania bólu ostrego i pooperacyjnego [1]. Po okołonerkowej depozycji środka miejscowo znieczulającego dochodzi do odwracalnej blokady kanałów sodowych oraz czasowego zahamowania przewodzenia bodźców nocycetywnych. Blokowanie przewodnictwa nerwowego odbywa się na zasadzie „wszystko albo nic”, co czyni techniki znieczulenia regionalnego najbardziej skuteczną formą analgezji. Korzyści z zastosowania technik analgezji regionalnej są szczególnie zauważalne w przypadku zabiegów chirurgii urazowo-ortopedycznej, chirurgii rekonstrukcyjnej dużych stawów czy chirurgii klatki piersiowej (tabela 1) [2].

W zależności od zastosowanego środka miejscowo znieczulającego (ŚMZ) czas uzyskanej analgezji ograniczony jest maksymalnie do 12–16 godzin. W przypadku większości planowych zabiegów (wykonywanych zwykle między godz. 8:00 a 15:00) koniec działania blokady następuje najczęściej w godzinach późnowieczornych bądź nocnych [3, 4]. W nocy na większości oddziałów jest mniejsza obsada personelu medycznego mogącego odpowiednio szybko reagować na zgłaszane przez pacjenta dolegliwości bólowe, co może skutkować brakiem kontroli bólu. Imperatywem w terapii bólu pooperacyjnego jest zapewnienie pacjentowi optymalnej analgezji oraz komfortu, szczególnie w okresie największego nasilenia dolegliwości, czyli w pierwszej dobie pooperacyjnej, łącznie z godzinami nocnymi.

Dlatego też w praktyce klinicznej wykorzystywanych jest wiele technik mających na celu wydłużenie standardowej analgezji po okołonerkowej depozycji ŚMZ. Do technik tych zalicza się:

- zastosowanie ciągłej blokady nerwu/splotu z następczą infuzją środka miejscowo znieczulającego,
- wykorzystanie form liposomalnych środków miejscowo znieczulających,
- dożylna bądź okołonerkowa podaż adiuwantów.

Ciągłe blokady nerwów obwodowych w praktyce klinicznej stosowane są wieloaspektowo. Pomimo wielu zalet, istnieje również wiele czynników znacząco ograniczających ich rutynowe wykorzystanie (tabela 2) [5–7]. Do ograniczeń zalicza się, poza problemami organizacyjnymi czy logistycznymi związanymi z opieką i nadzorem, przede wszystkim duży

TABELA 1. Korzyści z zastosowania technik znieczulenia regionalnego w chirurgii urazowo-ortopedycznej

lepsz kontrola bólu
krótszy czas hospitalizacji
zmniejszenie kosztów leczenia
zmniejszenie chorobowości i śmiertelności okołoperacyjnej
poprawa funkcji operowanego stawu
zmniejszenie ryzyka infekcji miejsca operowanego
zmniejszenie konieczności transfuzji krwi homologicznej
zmniejszona częstość rozwoju przetrwałego bólu pooperacyjnego
zwiększenie satysfakcji pacjenta

TABELA 2. Problemy związane ze stosowaniem ciągłych blokad nerwów obwodowych

problemy organizacyjno-logistyczne
możliwa migracja/spontaniczna dyslokacja cewnika
wyciek ŚMZ wzdłuż kanału cewnika
problemy ze sprzętem – dysfunkcje pomp infuzyjnych
zakażenia odcewnikowe
powikłania neurologiczne
większa dobowa dawka ŚMZ
ryzyko ogólnoustrojowej toksyczności ŚMZ (<i>local anesthetic systemic toxicity</i> – LAST)

TABELA 3. Podział adiuwantów

Stare	Nowe
adrenalina wodorowęglan sodu klonidyna buprenorfina tramadol ketamina midazolam	deksametazon deksmedetomidyna

odsetek niepowodzenia blokady ciągłej. Przyczyny niepowodzeń blokad ciągłych można podzielić na pierwotne i wtórne. W pierwszej grupie znajdują się przede wszystkim czynniki związane z trudnościami w trakcie implantacji zestawu do blokady ciągłej. W drugiej grupie wyróżnia się przyczyny mające wpływ na funkcjonowanie prawidłowo już założonego zestawu: dyslokacja bądź spontaniczna migracja cewnika, a także wycieki ŚMZ wzdłuż kanału roboczego cewnika. Wtórne czynniki stanowią podstawową przyczynę niepowodzenia blokad ciągłych. Według aktualnego piśmiennictwa spontaniczna migracja czy wyciek ŚMZ zdarza się w 30–40% prawidłowo implementowanych zestawów [5, 6]. Ważnym elementem wpływającym na skuteczność infuzji ciągłej jest konieczność prawidłowego działania pompy. Należy też pamiętać o ryzyku ogólnoustrojowej toksyczności środków znieczulenia miejscowego, która może wystąpić w trakcie ich ciągłej okołonerwowej infuzji.

Wykorzystanie form liposomalnych ŚMZ ograniczają kwestie rejestracyjne, dostępność oraz cena, dlatego też nie jest to rutynowa metoda wykorzystywana w celu wydłużenia blokady obwodowej. Obecnie bupiwakaina liposomalna nie ma rejestracji w krajach Unii Europejskiej. W USA została dopuszczona do znieczulenia nasiękowego oraz wyłącznie do blokady splotu ramiennego z dostępu między mięśniami pochyłymi [8, 9].

Kolejną metodą wykorzystywaną w celu wydłużenia blokady regionalnej jest dożylna bądź okołonerwowe zastosowanie adiuwantów. W piśmien-

nictwie można znaleźć arbitralny podział leków wydłużających czas blokady obwodowej na stare i nowe adiuwanty (tabela 3). Do starych adiuwantów zalicza się m.in. adrenalinę, wodorowęglan sodu, klonidynę, buprenorfinę, tramadol, midazolam oraz siarczan magnezu, z kolei w grupie nowych adiuwantów wymieniane są deksametazon oraz deksmedetomidyna.

ADRENALINA

Adrenalina to jeden z najdłużej wykorzystywanych w praktyce klinicznej adiuwantów. Podana okołonerwowo nie działa bezpośrednio na przewodnictwo nerwowe, natomiast powoduje zmniejszenie wchłaniania ŚMZ do naczyń krwionośnych, w wyniku czego wydłuża się czas kontaktu ŚMZ z włóknami nerwowymi. Stosowana jest najczęściej w dawce 2,5–5 $\mu\text{g mL}^{-1}$ roztworu ŚMZ. Wydłużenie blokady po okołonerwowej depozycji adrenaliny waha się od 33 do 100 minut (średnio 60 minut) [10]. Adrenalina jako adiuwant jest względnie bezpiecznym lekiem. W badaniach na szczurach nie wykazano zwiększenia odsetka ani histologicznego, ani funkcjonalnego uszkodzenia nerwów po podaniu okołonerwowym mieszaniny lidokainy z adrenaliną [11]. Należy jednak pamiętać, że adrenalina może potęgować naczynioskurczowy efekt, zwłaszcza w odniesieniu do długo działających ŚMZ, wydłużając tym samym toksyczny wpływ ŚMZ na aksony [12, 13]. Jest to szczególnie ważne w przypadku pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami ukrwienia nerwów, np. w cukrzycy [14].

Dodatek adrenaliny do ŚMZ jest stosowany głównie jako wyznacznik donaczyniowej podaży ŚMZ. Adrenalina jest także substancją ograniczającą dystrybucję ŚMZ do kompartmentu centralnego, zmniejszając tym samym ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowej toksyczności środków miejscowo znieczulających [12, 15]. Z uwagi na znikomy efekt wydłużenia czasu trwania blokady adrenalina wykorzystywana jest obecnie zasadniczo jako adiuwant poprawiający profil bezpieczeństwa ŚMZ oraz wyznacznik niezamierzonej donaczyniowej podaży ŚMZ.

WODOROWĘGLAN SODU

Wodorowęglan sodu (NaHCO_3^-) jest stosowany w celu przyspieszenia wystąpienia blokady. Mechanizm działania polega na zwiększaniu pH roztworu i tym samym ułatwieniu dysocjacji ŚMZ do formy zasadowej, która jest rozpuszczalna w tłuszczach oraz dyfunduje do wnętrza włókna nerwowego, gdzie następuje ponowna jonizacja i odwracalna blokada kanałów sodowych. Zastosowanie wodorowęglanu jako adiuwantu nie powoduje wydłużenia czasu trwania analgezji, a jedynie może skrócić czas do jej wystąpienia [16]. Najczęstszym problemem

związanym z zastosowaniem NaHCO_3^- w roztworze jest precypitacja ŚMZ. Aby tego uniknąć, należy pamiętać o odpowiedniej dawce adiuwantu w roztworze [16]. Dla lidokainy standardowa dawka powinna wynosić 1 mL NaHCO_3^- na 10 mL ŚMZ, w przypadku bupiwakainy – 0,1 mL NaHCO_3^- na 10 mL ŚMZ. Nie udowodniono efektu klinicznego dla połączenia wodorowęglan–ropiwakaina [18].

AGONIŚCI RECEPTORÓW α -2 ADRENERGICZNYCH (KLONIDYNA, DEKSMEDETOMIDYNA)

Agoniści receptorów α -2 adrenergicznych to grupa leków wykazująca efekt sedatywny oraz przeciwbólowy. W praktyce klinicznej wykorzystywane są szczególnie dwie substancje z tej grupy – klonidyna oraz deksmedetomidyna, charakteryzujące się różną wybiórczością wiązania z receptorami α -1 i α -2.

Klonidyna była pierwotnie stosowana jako lek przeciwnadciśnieniowy. Charakteryzuje się dużo mniejszą selektywnością w stosunku do receptorów α -2 w porównaniu z deksmedetomidyną.

Deksmedetomidyna jest S-enancjomerem wykorzystywanej głównie w weterynarii medetomidyny. Cechuje się dużo większą wybiórczością w stosunku do receptorów α -2 adrenergicznych (α -2 : α -1 = 1600 : 1), co czyni ją praktycznie czystym agonistą tej subpopulacji receptorów. Dla porównania selektywność klonidyny do receptorów α -2 adrenergicznych w stosunku do α -1 adrenergicznych to tylko 200 : 1 [19].

Za efekt kliniczny po dożylnym podaniu agonistów receptorów α -2 adrenergicznych odpowiedzialny jest ich wpływ zarówno na obwodowe, jak i ośrodkowe receptory α -2. Działanie sedatywne związane jest z pobudzeniem receptorów znajdujących się w miejscu sinawym w pniu mózgu, efekt przeciwbólowy natomiast ze stymulacją receptorów położonych w korzeniu grzbietowym rdzenia kręgowego, co powoduje hamowanie wydzielania substancji pobudzających – substancji P, oraz glutaminy [20]. Do typowych działań niepożądanych w tej grupie należą hipotensja oraz bradykardia [20–22].

W warunkach fizjologicznych nie obserwuje się ekspresji receptorów α -2 w aksonach nerwów obwodowych [23]. Z tego względu klonidyna oraz deksmedetomidyna po podaniu okołonerwowej, jako dodatek do ŚMZ, wydłużają czas analgezji w wielokierunkowym i bardzo złożonym mechanizmie – zarówno przez bezpośrednie działanie na nerw obwodowy, jak i przez wpływ ośrodkowy [20]. Bezpośrednie działanie na włókna obwodowe wynika m.in. z właściwości zbliżonych do ŚMZ oraz z hamowania potencjału czynnościowego we włóknach typu C, jak również hiperpolaryzacji wiążącej się z aktywacją dokomórkowego prądu kationowego (działanie na kanały jonowe zależne od cyklicznych

nukleotydów – CNG channels (cyclic nucleotide-gated channels) [20]. W przypadku klonidyny sugeruje się także wpływ na ograniczenie centralnej redstrybucji ŚMZ poprzez wazokonstrykcję mediowaną pobudzeniem receptorów α -1 adrenergicznych [24].

Klonidyna

Jako dodatek do średnio i długo działających ŚMZ klonidyna w dawce 150 μg wydłuża czas analgezji w przedziale 74–169 minut (średnio 122 minuty) [20]. Po okołonerwowej podaży istotnie zwiększa się jednak ryzyko wystąpienia epizodów hipotensji, bradykardii, jak również nadmiernej sedacji pacjenta [21, 22]. Ponadto w badaniach na modelu zwierzęcym zaobserwowano większy potencjał neurotoksyczności po połączeniu klonidyny z ropiwakainą w porównaniu z ropiwakainą [25].

Deksmedetomidyna

Deksmedetomidyna zastosowana okołonerwowo łącznie z ŚMZ w dawce 50–60 μg powoduje wydłużenie czasu analgezji od 5 do 7 godzin (średnio 6 godzin) [26]. Częściej występują jednak epizody hipotensji oraz bradykardii [26–28]. W dawce 0,5 $\mu\text{g kg}^{-1}$ zarówno po podaniu okołonerwowym, jak i dożylnym lek ten wykazuje podobny profil działania pod względem wydłużenia czasu analgezji [28]. W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano neuroprotektoryjne działanie podanej okołonerwowo deksmedetomidyny. Dodatek tego adiuwantu do ropiwakainy prawie dwukrotnie zmniejsza neurotoksyczność ŚMZ [29].

OPIOIDY JAKO ADIUWANTY W BLOKADACH NERWÓW OBWODOWYCH

Stan zapalny indukuje ekspresję receptorów opioidowych w obwodowych włóknach nerwowych oraz na komórkach odpowiedzi immunologicznej. Dodatkowo dochodzi do uwalniania znacznej ilości endogennych opioidów, co ma na celu zrównoważenie i wyciszenie wzmożonego procesu nocycypcji indukowanej przez stan zapalny. Wywołana urazem i stanem zapalnym zdolność do ekspresji receptorów opioidowych oraz produkcji przez układ immunologiczny endogennych opioidów jest procesem opóźnionym w czasie i zajmuje zwykle do 96 godzin od urazu [30]. Po zadziałaniu urazu na tkankę nerwową w zwoju rdzeniowym korzenia grzbietowego (*dorsal root ganglion* – DRG) dochodzi do wzmożonej produkcji receptorów opioidowych, a następnie ich aksonalnego transportu w mikrotubulach w kierunku obwodowych zakończeń nerwowych, gdzie ulegają wbudowaniu w błonę włókna nerwowego.

Na przestrzeni lat prowadzono liczne badania mające na celu określenie korzyści płynących z oko-

łonerwowej podaży opioidów jako adiuwantów do ŚMZ, nadal jednak niezmiernie trudne jest określenie, czy efekt przeciwbólowy po podaży okołonerwowej opioidów jest wynikiem ich wpływu tylko na obwodowe receptory opioidowe czy też jest działaniem ośrodkowym, zachodzącym po redystrybucji leku do kompartmentu centralnego. Wyjaśnienie tego problemu jest niezwykle istotne z klinicznego punktu widzenia. Czysty efekt obwodowy opioidu, poza poprawą antynocycypcji, wiązałyby się także ze zmniejszeniem wielu działań niepożądanych tej grupy leków. W przeciwnym przypadku, przy współistnieniu w dużej mierze wpływu centralnego, podaż okołonerwowa nie byłaby uzasadniona klinicznie. Analiza badań i doniesień na temat skuteczności i korzyści płynących z okołonerwowej podaży opioidów przynosi niejednoznaczne wyniki, co nie pozwala obecnie na rekomendowanie takiej formy podaży tych leków [31, 32].

Do wyjątków należy buprenorfina, w przypadku której udowodniono wydłużenie czasu trwania analgezji po jej okołonerwowym zdeponowaniu w połączeniu ze ŚMZ.

Buprenorfina

Buprenorfina jest częściowym agonistą receptorów opioidowych typu μ . Cechuje ją duże powinowactwo receptorowe oraz lipofilność, która pozwala na łatwe jej przenikanie przez błonę neuronalną. Zastosowana okołonerwowo w dawce 0,1–0,3 mg jako dodatek do ŚMZ wydłuża czas analgezji od 6,44 do 10,85 godziny (średnio 8,5 godziny) [33, 34]. Efektu takiego nie obserwuje się w przypadku blokady z zastosowaniem samego ŚMZ oraz podaży buprenorfiny systemowo, co wskazuje jednoznacznie na obwodowy mechanizm działania leku. Należy jednak pamiętać, że okołonerwowa podaż buprenorfiny wywołuje pooperacyjne nudności i wymioty (*postoperative nausea and vomiting* – PONV), co znacząco ogranicza zastosowanie tego adiuwantu w praktyce klinicznej [33].

TABELA 4. Mechanizmy odpowiedzialne za wydłużenie czasu trwania blokady po zastosowaniu deksametazonu

zmniejszenie aktywności nocyceptywnej włókien C (bezpośredni efekt na receptor glikokortykoidowy)
inhibicja kanałów potasowych
miejscowy efekt wazokonstrykcyjny
ogólnoustrojowy efekt przeciwzapalny
agonistyczny wpływ na ośrodkowe receptory α -2-adrenergiczne
podtrzymywanie hyperpolaryzacji włókien nerwowych na obwodzie
blokowanie transmisji synaptycznej
zmniejszenie okołonerwowego stanu zapalnego

Kortykosteroidy (deksametazon)

Mechanizm odpowiedzialny za wydłużenie czasu trwania blokady po zastosowaniu deksametazonu jako adiuwantu do ŚMZ jest wielokierunkowy i bardzo złożony (tabela 4) [35, 36]. Deksametazon w dawce 4 mg podany okołonerwowo wraz z ŚMZ wydłuża działanie krótko i średnio-długo działających ŚMZ o 3–5 godzin (średnio 4 godziny) oraz długo działających ŚMZ o 7–9 godzin (średnio 8 godzin) [37]. Stwierdzono, że zwiększenie dawki deksametazonu nie powoduje istotnej statystycznie różnicy w działaniu [38]. Ponadto, poza wydłużeniem czasu analgezji, użycie deksametazonu skraca czas od iniekcji do momentu rozwinięcia się blokady [27], a także, co zaobserwowano w badaniach na modelach zwierzęcych, wykazuje działanie protekcyjne na komórki nerwowe [39]. Warto jednak zauważyć, że po dodaniu deksametazonu do ropiwakainy krystalizuje on w roztworze, co stwarza potencjalne niebezpieczeństwo dla pacjenta i to połączenie nie powinno być stosowane w praktyce klinicznej (takiej reakcji nie zaobserwowano w przypadku lidokainy i bupiwakainy) [40]. Jak pokazują aktualne badania, dożylna podaż deksametazonu równoważy efekt w postaci wydłużenia analgezji, jak dla podaży okołonerwowej [41]. W przypadku drogi dożylna optymalny efekt w postaci wydłużenia analgezji uzyskuje się, podając go w dawce 0,1–0,2 mg kg^{-1} na godzinę przed zabiegiem chirurgicznym [1]. Istotną korzyścią jest również zmniejszenie częstości występowania PONV [42]. Udowodniono także, że zastosowanie deksametazonu przed indukcją znieczulenia ogólnego istotnie zmniejsza zapotrzebowanie pacjenta na opioidy, zarówno śród-, jak i pooperacyjne [1, 43, 44]. U pacjentów, u których dożylny deksametazon był stosowany w celu wydłużenia czasu blokady obwodowej lub jako koanalgetyk, nie zaobserwowano zwiększenia odsetka powikłań neurologicznych, infekcji czy wydłużenia czasu gojenia się rany, a jedynie niewielkie, przejściowe, nieistotne klinicznie zwiększenie glikemii [27]. Pewnym ograniczeniem przedoperacyjnego dożylnego podawania deksametazonu może być częste występowanie (50–70%) silnego, piekącego bólu krocza, szczególnie przy szybkim podaniu leku w małej objętości. Można temu zapobiec, rozcieńczając lek w 50 mL 0,9% NaCl i podając we wlewie dożylnym trwającym 10–15 minut [1, 43, 44].

Tramadol

Tramadol należy do słabych agonistów receptorów typu MOR. Hamując wpływa na wychwyt zwrotny noradrenaliny oraz stymuluje wydzielanie serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym [45]. Zarówno noradrenalina, jak i serotonina są niezwykle ważnymi substancjami w zstępującym

układzie antynocycyptywnym rdzenia kręgowego. Tramadol jako adiuwant do ŚMZ wykorzystywano w znieczuleniu zewnątrzoponowym, jak również w blokadach nerwów i splotów [46, 47]. Obecnie, z uwagi na sprzeczne doniesienia co do skuteczności okołonerwowej podaży tramadolu, nie zaleca się wykorzystywania tego adiuwantu w rutynowej praktyce klinicznej [48, 49].

Ketamina

Ketamina to antagonist receptoru NMDA (receptor *N*-metylo-*D*-asparaginowy). Nieznacznie tylko wydłuża blokadę nerwów obwodowych. Z uwagi na częste występowanie działań niepożądanych, takich jak halucynacje, zawroty głowy, nudności i wymioty, obecnie nie rekomenduje się okołonerwowej podaży tego leku [49, 50].

Midazolam

Midazolam – rozpuszczalna w wodzie benzydiazepina – jest pośrednim agonistą receptora dla kwasu γ -aminobutyrowego. Badany jako adiuwant do znieczulenia podpajęczynówkowego i zewnątrzoponowego nie jest dopuszczony do stosowania okołonerwowego z uwagi na neurotoksyczność i brak istotnych klinicznie dowodów na wydłużenie czasu działania ŚMZ [49, 51].

ADIUWANTY STOSOWANE W ODCINKOWYM ZNIECZULENIU DOŻYLNYM

Odcinkowe znieczulenie dożylne (*intravenous regional anaesthesia* – IVRA) po raz pierwszy zostało opisane w 1908 r. przez ojca anestezjologii regionalnej Augusta Biera [52]. Ta stosunkowo prosta i bezpieczna technika znieczulenia wykorzystywana jest najczęściej do drobnych i krótkich zabiegów w obrębie tkanek miękkich przedramienia oraz ręki, dużo rzadziej w przypadku zabiegów w obrębie podudzia czy stopy. Innym wskazaniem dla wykonania IVRA jest terapia kompleksowego zespołu bólu regionalnego (*complex regional pain syndrome* – CRPS) [53].

W celu optymalizacji analgezji, zwiększenia tolerancji opaski uciskowej oraz wydłużenia analgezji pooperacyjnej można rozważyć zastosowanie adiuwantu podanego dożylnie wraz z ŚMZ. Na przestrzeni lat wykorzystywano z tego powodu wiele różnych substancji, m.in. opioidy, agonistów receptorów α -2 adrenergicznych, środki zwiotczające mięśnie poprzecznie prążkowane, neostygmine, leki alkalinizujące (NaHCO_3^-), niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz kortykosteroidy [17].

Najwięcej dowodów i doniesień naukowych wspiera zastosowanie jako adiuwantu w IVRA niesteroidowych leków przeciwzapalnych, szczególnie ketorolaku – dodanie go w dawce 20 mg do lidokainy znacząco poprawia tolerancję opaski uciskowej,

a także wydłuża czas analgezji pooperacyjnej bez indukowania istotnych działań niepożądanych [54, 55].

W przypadku dodatku opioidu (fentanylu, sufentanylu, morfiny) jako adiuwantu w IVRA większość badań nie potwierdza poprawy efektu przeciwbólowego, dlatego też nie rekomenduje się ich stosowania [56]. Dodatek tramadolu w dawce 50–100 mg do 0,5% roztworu lidokainy przyspiesza wystąpienie blokady czuciowej oraz zwiększa tolerancję opaski uciskowej [57]. Zastosowanie tramadolu jako adiuwantu w IVRA ogranicza intensywny ból w trakcie iniekcji oraz pojawiające się zmiany skórne w postaci pokrzywki w miejscu wstrzyknięcia mieszaniny ŚMZ z tramadolem [57].

Badania dotyczące zastosowanie agonistów receptorów α -2 adrenergicznych jako dodatku do roztworu 0,5% lidokainy mogą wskazywać na poprawę tolerancji opaski uciskowej oraz analgezji pooperacyjnej. Podanie deksmedetomidyny w dawce $0,5 \mu\text{g kg}^{-1}$ z 0,5% roztworem lidokainy przyspiesza wystąpienie blokady czuciowej oraz motorycznej, a także zwiększa tolerancję opaski uciskowej oraz poprawę analgezji, jak również wydłuża czas tolerancji utrzymywania opaski [58]. Podobnych efektów nie zanotowano po zastosowaniu klonidyny ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$). Ponadto w tej grupie zaobserwowano znaczące zmniejszenie ciśnienia tętniczego po zwolnieniu opaski uciskowej [59].

Środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe mogą stanowić dodatek do ŚMZ w IVRA, stosowany w celu uzyskania blokady motorycznej, koniecznej w przypadku zabiegów kostnych. W praktyce klinicznej najczęściej używane są niepolaryzujące środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, tj. atrakurium, pankuronium oraz miwakurium [60, 61].

Jednym ze wskazań do wykonania IVRA jest również terapia kompleksowego zespołu bólu regionalnego. Z uwagi na patofizjologię tej jednostki chorobowej stosuje się adiuwanty o potencjale chemicznej sympatektomii. Są to substancje z grupy leków hamujących pozazwojowe neurony adrenergiczne i magazynowanie noradrenaliny w pęcherzykach synaptycznych (guanetydyna, rezerpina) oraz hamujące wydzielanie noradrenaliny, np. bretylium. Badania kliniczne nad zastosowaniem guanetydyny w CRPS nie wykazały ewidentnych korzyści w porównaniu z placebo [62]. W przypadku bretylium znacznie zmniejsza się nasilenie dolegliwości bólowych oraz poprawia się ukrwienie kończyny [53].

PODSUMOWANIE

Z uwagi na liczne ograniczenia i problemy związane z zastosowaniem ciągłych technik blokad nerwów i splotów bezpiecznym sposobem wydłużenia

TABELA 5. Najczęściej stosowane adiuwanty – podsumowanie

Adiuwant	Dawka okołonerwowa	Średnie przedłużenie działania blokady (godziny)	Działania uboczne
adrenalina	2,5–5 µg ml ⁻¹	1	–
klonidyna	150 µg	2	hipotensja bradykardia sedacja
buprenorfina	0,1–0,3 mg	9	PONV
deksmedetomidyna	50–60 µg	5	hipotensja bradykardia sedacja
deksametazon	4 mg	8	niewielkie zwiększenie glikemii

PONV (*postoperative nausea and vomiting*) – pooperacyjne nudności i wymioty

czasu analgezji pooperacyjnej jest wykorzystanie adiuwantów – zarówno w podaży dożylniej, jak i okołonerwowej (tabela 5). Najbardziej optymalny efekt kliniczny przy najlepszym profilu bezpieczeństwa wykazuje deksametazon. Podaż okołonerwowa w dawce 4 mg oraz dożylna (na godzinę przed zabiegiem) w dawce 0,1–0,2 mg kg⁻¹ są równoważne i w przypadku blokady z wykorzystaniem długo działającego ŚMZ wydłużają czas analgezji o średnio 8 godzin. Zapewnia to pacjentowi komfort i optymalną kontrolę bólu praktycznie przez całą pierwszą dobę pooperacyjną, włączając godziny nocne. Dodatkową korzyścią po dożylnym zastosowaniu deksametazonu jest zmniejszenie częstości występowania pooperacyjnych nudności i wymiotów. Decydując się na podaż okołonerwową adiuwantu, należy mieć na uwadze to, że żaden z omawianych w niniejszym opracowaniu leków (poza adrenaliną) nie został zarejestrowany do podaży okołonerwowej i wszystkie będą stosowane *off label* – poza wskazaniami wymienionymi w charakterystyce produktu leczniczego. Trzeba także pamiętać, że okołonerwowo możemy podać jedynie lek bez konserwantów. Z uwagi na to, a także biorąc pod uwagę skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa autorzy tego opracowania rekomendują deksametazon podawany drogą dożylną jako adiuwant z wyboru w przypadku blokad nerwów i splotów nerwowych. W przypadku IVRA adiuwantami z wyboru pozostają niesteroidowe leki przeciwzapalne, których dodatek do lidokainy wydłuża czas tolerancji opaski uciskowej oraz przedłuża analgezję pooperacyjną bez indukowania działań niepożądanych. Przedstawicielem tej grupy, o najlepiej udokumentowanym działaniu w IVRA, jest ketorolak. Niestety w Polsce jest on niedostępny.

PODZIĘKOWANIA

1. Źródła finansowania: brak.

2. Konflikt interesów: brak.

PIŚMIENNICTWO

- Misiólek H, Zajaczkowska R, Daszkiewicz A, et al. Postoperative pain management – 2018 consensus statement of the Section of Regional Anaesthesia and Pain Therapy of the Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy, the Polish Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the Polish Association for the Study of Pain and the National Consultant in Anaesthesiology and Intensive Therapy. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2018; 50: 173-199. doi: 10.5603/AIT.2018.0026.
- Kopp SL, Børglum J, Buvanendran A, et al. Anesthesia and analgesia practice pathway options for total knee arthroplasty: an evidence-based review by the American and European Societies of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Reg Anesth Pain Med* 2017; 42: 683-697. doi: 10.1097/AAP.0000000000000673.
- Gadsden J, Hadzic A, Gandhi K, et al. The effect of mixing 1.5% mepivacaine and 0.5% bupivacaine on duration of analgesia and latency of block onset in ultrasound-guided interscalene block. *Anesth Analg* 2011; 112: 471-476. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182042f7f.
- Fredrickson MJ, Abeysekera A, White R. Randomized study of the effect of local anesthetic volume and concentration on the duration of peripheral nerve blockade. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37: 495-501. doi: 10.1097/AAP.0b013e3182580fd0.
- Salinas FV. Location, location, location: continuous peripheral nerve blocks and stimulating catheters. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 79-82. doi: 10.1053/rapm.2003.50033.
- Ilfeld BM. Continuous peripheral nerve blocks: a review of the published evidence. *Anesth Analg* 2011; 113: 904-925. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182285e01.
- Salviz EA, Xu D, Frulla A, et al. Continuous interscalene block in patients having outpatient rotator cuff repair surgery: a prospective randomized trial. *Anesth Analg* 2013; 117: 1485-92. doi: 10.1213/01.ane.0000436607.40643.0a.
- Vandepitte C, Kuroda M, Witvrouw R, et al. Addition of liposome bupivacaine to bupivacaine HCl versus bupivacaine HCl alone for interscalene brachial plexus block in patients having major shoulder surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2017; 42: 334-341. doi: 10.1097/AAP.0000000000000560.
- Abildgaard JT, Lonergan KT, Tolan SJ, et al. Liposomal bupivacaine versus indwelling interscalene nerve block for postoperative pain control in shoulder arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *J Shoulder Elbow Surg* 2017; 26: 1175-1181. doi: 10.1016/j.jse.2017.03.012.
- Tschopp C, Tramèr MR, Schneider A, Zaarour M, Elia N. Benefit and harm of adding epinephrine to a local anesthetic for neuraxial and locoregional anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analyses. *Anesth Analg* 2018; 127: 228-239. doi: 10.1213/ANE.00000000000003417.
- Komatsu T, Takenami T, Nara Y, et al. Epinephrine administered with lidocaine solution does not worsen intrathecal lidocaine neurotoxicity in rats. *Reg Anesth Pain Med* 2013; 38: 140-144. doi: 10.1097/AAP.0b013e318279499d.
- Partridge BL. The effects of local anesthetics and epinephrine on rat sciatic nerve blood flow. *Anesthesiology* 1991; 75: 243-250. doi: 10.1097/0000542-199108000-00012.
- Palmer GM, Cairns BE, Berkes SL, Dunning PS, Taylor GA, Berde CB. The effects of lidocaine and adrenergic agonists on rat sciatic nerve and skeletal muscle blood. *Anesth Analg* 2002; 95: 1080-1086. doi: 10.2147/ira.s203569.
- Pietraszek P. Regional anaesthesia induced peripheral nerve injury. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2018; 50: 367-377. doi: 10.5603/AIT.2018.0049.
- Neal JM, Barrington MJ, Fettiplace MR, et al. The third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine practice advisory on local anesthetic systemic toxicity: executive summary 2017. *Reg Anesth Pain Med* 2018; 43: 113-123. doi: 10.1097/AAP.0000000000000720.
- Capogna G, Celleno D, Laudano D, Giunta F. Alkalinization of local anesthetics. Which block, which local anesthetic? *Reg Anesth* 1995; 20: 369-377.
- Hadzic A. *Textbook of Regional Anesthesia and acute pain management*, 1st Edition. NY: McGraw-Hill Medical, New York 2006; 137-138.

18. Ramos G, Pereira E, Simonetti MP. Does alkalization of 0.75% ropivacaine promote a lumbar epidural block of higher quality? *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26: 357-62. doi.org/10.1053/rapm.2001.24257.
19. Su F, Hammer GB. Dexmedetomidine: pediatric pharmacology, clinical uses and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10: 55-66. doi: 10.1517/14740338.2010.512609.
20. Pöpping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramèr MR. Clonidine as an adjuvant to local anesthetics for peripheral nerve and plexus blocks: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2009; 111: 406-415. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181aae897.
21. Beaussier M, Weickmans H, Abdelhalim Z, Lienhart A. Inguinal herniorrhaphy under monitored anesthesia care with ilioinguinal-iliohypogastric block: The impact of adding clonidine to ropivacaine. *Anesth Analg* 2005; 101: 1659-62. doi: 10.1213/01.ANE.0000184046.64631.50.
22. Bernard JM, Macaire P. Dose-range effects of clonidine added to lidocaine for brachial plexus block. *Anesthesiology* 1997; 87: 277-284. doi: 10.1097/0000542-199708000-00014.
23. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. Alpha(2)-adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology* 1996; 85: 655-674. doi: 10.1097/0000542-199609000-00026.
24. Eisenach JC, Gebhart GF. Intrathecal amitriptyline. Antinociceptive interactions with intravenous morphine and intrathecal clonidine, neostigmine, and carbamylcholine in rats. *Anesthesiology* 1995; 83: 1036-1045. doi: 10.1097/0000542-199511000-00017.
25. Williams BA, Hough KA, Tsui BY, Ibinson JW, Gold MS, Gebhart GF. Neurotoxicity of adjuvants used in perineural anesthesia and analgesia in comparison with ropivacaine. *Reg Anesth Pain Med* 2011; 36: 225-230. doi: 10.1097/AAP.0b013e3182176f70.
26. Abdallah FW, Brull R. Facilitatory effects of perineural dexmedetomidine on neuronal and peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013; 110: 915-925. doi: 10.1093/bja/aet066.
27. Albrecht E, Vorobeichik L, Jacot-Guillarmod A, Fournier N, Abdallah FW. Dexamethasone is superior to dexmedetomidine as a perineural adjunct for supraclavicular brachial plexus block: systematic review and indirect meta-analysis. *Anesth Analg* 2019; 128: 543-554. doi: 10.1213/ANE.0000000000003860.
28. Abdallah FW, Dwyer T, Chan VW, et al. IV and perineural dexmedetomidine similarly prolong the duration of analgesia after interscalene brachial plexus block: a randomized, three-arm, triple-masked, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2016; 124: 683-695. doi: 10.1097/ALN.0000000000000983.
29. Kim BS, Choi JH, Baek SH, Lee DH. Effects of intraneural injection of dexmedetomidine in combination with ropivacaine in rat sciatic nerve block. *Reg Anesth Pain Med* 2018; 43: 378-384. doi: 10.1097/AAP.0000000000000745.
30. Mousa SA, Zhang Q, Sitte N, Ji R, Stein C. beta-Endorphin-containing memory-cells and mu-opioid receptors undergo transport to peripheral inflamed tissue. *J Neuroimmunol* 2001; 115: 71-78. doi: 10.1016/s0165-5728(01)00271-5.
31. Picard PR, Tramèr MR, McQuay HJ, Moore RA. Analgesic efficacy of peripheral opioids (all except intra-articular): a qualitative systematic review of randomised controlled trials. *Pain* 1997; 72: 309-318. doi: 10.1016/s0304-3959(97)00040-7.
32. Murphy DB, McCartney CJ, Chan VW. Novel analgesic adjuncts for brachial plexus block: a systematic review. *Anesth Analg* 2000; 90: 1122-1128. doi: 10.1097/0000539-200005000-00023.
33. Schnabel A, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM, Meyer-Frießem CH. Efficacy and safety of buprenorphine in peripheral nerve blocks: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34: 576-586. doi: 10.1097/EJA.0000000000000628.
34. Candido KD, Winnie AP, Ghaleb AH, Fattouh MW, Franco CD. Buprenorphine added to the local anesthetic for axillary brachial plexus block prolongs postoperative analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 162-167. doi: 10.1053/rapm.2002.30671.
35. Johansson A, Hao J, Sjolund B. Local corticosteroid application blocks transmission in normal nociceptive C-fibres. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 335-338. doi: 10.1111/j.1399-6576.1990.tb03097.x.
36. Knight JB, Schott NJ, Kentor ML, Williams BA. Neurotoxicity of common peripheral nerve block adjuvants. *Curr Opin in Anaesthesiol* 2015; 28: 598-604. doi: 10.1097/ACO.0000000000000222.
37. Heesen M, Klimek M, Imberger G, Hoeks SE, Rossaint R, Straube S. Co-administration of dexamethasone with peripheral nerve block: intravenous vs perineural application: systematic review, meta-analysis, meta-regression and trial-sequential analysis. *Br J Anaesth* 2018; 120: 212-227. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.062.
38. Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Optimal dose of perineural dexamethasone to prolong analgesia after brachial plexus blockade: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2018; 126: 270-279. doi: 10.1213/ANE.0000000000002488.
39. Ma R, Wang X, Lu C, et al. Dexamethasone attenuated bupivacaine-induced neuron injury in vitro through a threonine-serine protein kinase B-dependent mechanism. *Neuroscience* 2010; 5: 67: 329-342. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.12.049.
40. Watkins TW, Dupre S, Couchner JR. Ropivacaine and dexamethasone: a potentially dangerous combination for therapeutic pain injections. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2015; 59: 571-577. doi: 10.1111/1754-9485.12333.
41. Desmet M, Braems H, Reynvoet M, et al. I.V. and perineural dexamethasone are equivalent in increasing the analgesic duration of a single-shot interscalene block with ropivacaine for shoulder surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Br J Anaesth* 2013; 111: 445-452. doi: 10.1093/bja/aet109.
42. Ho CM, Wu HL, Ho ST, Wang JJ. Dexamethasone prevents postoperative nausea and vomiting: benefit versus risk. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2011; 49: 100-104. doi: 10.1016/j.aat.2011.06.002.
43. De Oliveira GS Jr, Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2011; 115: 575-588. doi: 10.1097/ALN.0b013e31822a24c2.
44. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib AS. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013; 110: 191-200. doi: 10.1093/bja/aes431.
45. Wilder-Smith CH, Wilder-Smith OH, Farschtschian M, Naji P. Preoperative adjuvant epidural tramadol: the effect of different doses on postoperative analgesia and pain processing. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 299-305. doi: 10.1111/j.1399-6576.1998.tb04920.x.
46. Mannion S, O'Callaghan S, Murphy DB, Shorten GD. Tramadol as adjunct to psoas compartment block with levobupivacaine 0.5%: a randomized double-blinded study. *Br J Anaesth* 2005; 94: 352-356. doi: 10.1093/bja/aei057.
47. Baraka A, Jabbour S, Ghabash M, et al. A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1993; 40: 308-313. doi: 10.1007/BF03009627.
48. Sarsu S, Mizrak A, Karakurum GJ. Tramadol use for axillary brachial plexus blockade. *Surg Res* 2011; 165: e23-27. doi: 10.1016/j.jss.2010.09.032.
49. Swain A, Nag DS, Sahu S, Samaddar DP. Adjuvants to local anesthetics: Current understanding and future trends. *World J Clin Cases* 2017; 5: 307-323. doi: 10.12998/wjcc.v5.i8.307.
50. Lee IO, Kim WK, Kong MH, et al. No enhancement of sensory and motor blockade by ketamine added to ropivacaine interscalene brachial plexus blockade. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 821-826. doi: 10.1034/j.1399-6576.2002.460711.x.
51. Kirksey MA, Haskins SC, Cheng J, Liu SS. Local anesthetic peripheral nerve block adjuvants for prolongation of analgesia: a systematic qualitative review. *PLoS One* 2015; 10: e0137312. doi: 10.1371/journal.pone.0137312.
52. Bier A. Übereinen neun weg localanaesthesia an den gliedmassen zu erzeugen. *Arch Klin Chir* 1908; 86: 1007-1016.
53. Lee F, Shoemaker JK, McQuillan PM, et al. Effects of forearm Bier block with bretylium on the hemodynamic and metabolic responses to handgrip. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: 586-593. doi: 10.1152/ajpheart.2000.279.2.H586.
54. Reuben SS, Steinberg RB, Kreitzer JM, Duprat KM. Intravenous regional anesthesia using lidocaine and ketorolac. *Anesth Analg* 1995; 81: 110-113. doi: 10.1097/0000539-199507000-00022.
55. Seyfi S, Banihashem N, Bijani A, Hajian-Taliki K, Daghmehchi M, Caspian J. Analgesic effects of lidocaine-ketorolac compared to lidocaine alone for intravenous regional anesthesia. *Intern Med* 2018; 9: 32-37. doi: 10.22088/cjim.9.1.32.
56. Armstrong P, Power I, Wildsmith JA. Addition of fentanyl to prilocaine for intravenous regional anaesthesia. *Anaesthesia* 1991; 46: 278-280. doi: 10.1111/j.1365-2044.1991.tb11496.x.
57. Acalovschi I, Cristea T, Margarit S, Gavrus R. Tramadol added to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg* 2001; 92: 209-214. doi: 10.1097/0000539-200101000-00040.
58. Memiş D, Turan A, Karamanlioğlu B, Pamukçu Z, Kurt I. Adding dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 98: 835-840. doi: 10.1213/01.ane.0000100680.77978.66.
59. Kleinschmidt S, Stöckl W, Wilhelm W, Larsen R. The addition of clonidine to prilocaine for intravenous regional anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14: 40-46. doi: 10.1046/j.1365-2346.1997.00063.x.

60. Kurt, N, Kurt I, Aygünes B, Oral H, Tulunay M. Effects of adding alfentanil or atracurium to lidocaine solution for intravenous regional anaesthesia. *Eur J of Anaesthesiol* 2002; 19: 522-525. doi: 10.1017/s0265021502000856.
61. Elhakim M, Sadek RA. Addition of atracurium to lidocaine for intravenous regional anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 542-544. doi: 10.1111/j.1399-6576.1994.tb03948.x.
62. Ramamurthy S, Hoffman J. Intravenous regional guanethidine in the treatment of reflex sympathetic dystrophy/causalgia: a randomized, double-blind study. Guanethidine Study Group. *Anesth Analg* 1995; 81: 718-723. doi: 10.1097/00000539-199510000-00011.