

# Pre-emptive Αναλγησία

ΓΕΩΡΓΙΑ ΑΝΙΣΟΓΛΟΥ-ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΔΟΥ

## Εισαγωγή

Ο όρος pre-emptive αναλγησία (PA), σημαίνει ότι η παρέμβαση για αναλγησία που γίνεται πριν το επώδυνο ερέθισμα, εμποδίζει ή ελαττώνει τον επακόλουθο πόνο<sup>1</sup>. Ο σκοπός της παρέμβασης αυτής, είναι να εμποδίσουμε τον νωτιαίο μυελό να φθάσει σε μια υπερευαίσθητη κατάσταση, στην οποία όταν βρεθεί, απαντά υπερβολικά στα κεντρομόλα ερεθίσματα<sup>2</sup>. Η αναλγησία που γίνεται πριν το επώδυνο ερέθισμα, είναι πιο αποτελεσματική από την ίδια αναλγησία που γίνεται μετά το επώδυνο ερέθισμα<sup>3</sup> και αυτό ισχύει και σε πόνο βραχείας διάρκειας (nociceptive pain) και σε πόνο μεγάλης διάρκειας (neuropathic pain)<sup>4</sup>.

Η PA θεωρείται ότι εμποδίζει ή ελαττώνει την ανάπτυξη οποιασδήποτε “μνήμης” του επώδυνου ερεθίσματος στο νευρικό σύστημα. Αυτή η παρεμπόδιση ή η ελαττώση της μνήμης του πόνου, πιστεύεται ότι μπορεί να ελαττώσει τις μεταγενέστερες αναλγητικές απαιτήσεις<sup>5</sup>.

Ο πόνος μετά την εγχείρηση θεωρείται και από τους ασθενείς αλλά και από τους γιατρούς και τους νοσηλεύτες, ότι είναι μια φυσιολογική κατάσταση<sup>6</sup>. Η συνήθης αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου, με διακεκομμένη χορήγηση αναλγητικού όταν πονά ο άρρωστος, συνήθως είναι ανεπαρκής<sup>7</sup>. Η ανεπάρκεια αυτή έγινε κατανοητή την περασμένη δεκαετία και έτσι αναπτύχθηκαν νέες τεχνικές για την αντιμετώπιση του οξέως μετεγχειρητικού πόνου, όπως η συνεχής επισκληρίδιος αναλγησία και η PCA<sup>8</sup> (Patient Controlled Analgesia). Επί πλέον βελτιώθηκαν οι γνώσεις μας για τους μηχανισμούς που προκαλούν οξύ πόνο και έτσι μπορεί να εφαρμοσθεί μια αναλγησία όχι εμπειρική, αλλά βασισμένη στη γνώση, με σκοπό να διακόψει τους μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση του κλινικού πόνου (clinical pain).

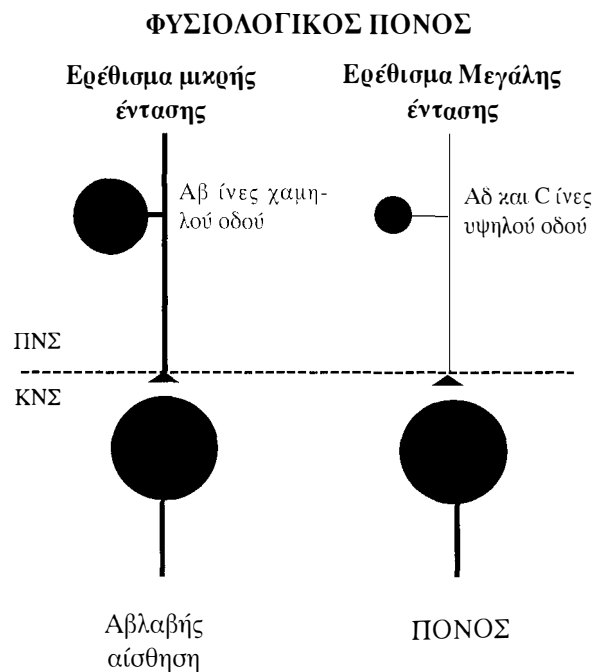
Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας της μετατραυματικής υπερευαίσθησίας στον πόνο, οδήγησε στην PA.

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΤΑΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΤΟΝ ΠΟΝΟ

Ο πόνος που δοκιμάζουμε καθημερινά, όταν εκπιθέμεθα σε επιβλαβή ερεθίσματα - ο φυσιολογικός πόνος (physiologic pain) - ποιοτικά είναι διαφορετικός από τον

κλινικό πόνο (clinical pain), που δοκιμάζουμε μετά από τραυματισμό ιστών ή νευρών<sup>9</sup>.

Ο φυσιολογικός πόνος έχει έναν υψηλό ουδό, είναι εντοπισμένος και παροδικός. Είναι μια φυσιολογική αίσθηση και λειτουργεί σαν προστατευτικό σύστημα. Μας πληροφορεί για την ύπαρξη ενός δυνητικά επιβλαβούς ερεθίσματος. Οι πρωτοπαθείς αισθητικοί νευρώνες είναι λειτουργικά εξειδικευμένοι και ανάλογα με την ένταση του ερεθίσματος ενεργοποιούνται, είτε οι Αβ ίνες χαμηλού ουδού -με ερεθίσματα μικρής έντασης- και έχουν σαν αποτέλεσμα αβλαβείς αισθήσεις, είτε οι Αδ και C ίνες υψηλού ουδού -με ερεθίσματα μεγάλης έντασης- και έχουν σαν αποτέλεσμα την αίσθηση του πόνου (Εικόνα 1).

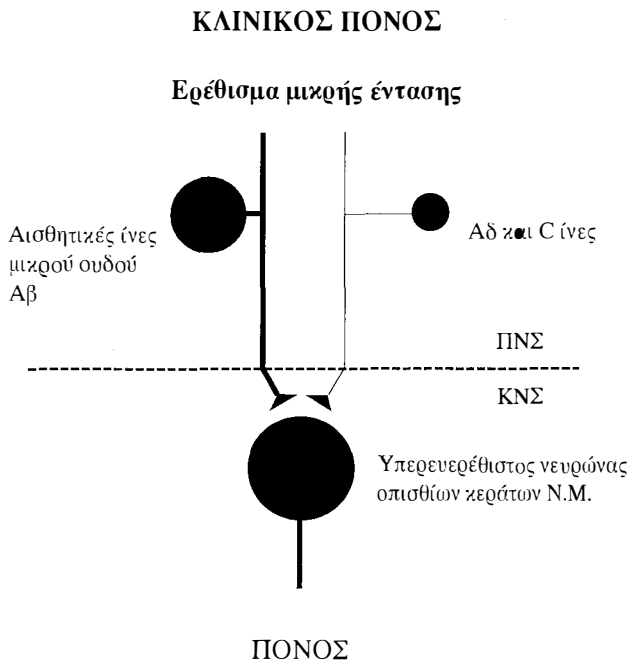


Εικόνα 1

Ο κλινικός πόνος, διακρίνεται στον φλεγμονώδη και τον νευροπαθητικό πόνο (neuropathic). Ο φλεγμονώδης έχει σχέση με βλάβη περιφερικών ιστών π.χ. ο πόνος από εγχείρηση. Ο νευροπαθητικός πόνος έχει σχέση με βλάβη του νευρικού συστήματος.

Στον κλινικό πόνο αλλάζει η ευαισθησία και υπάρχει:

- α) *Αλλοδυνία* (allodynia), δηλαδή παρατηρείται πόνος με ερέθισμα πολύ μικρής έντασης, τέτοιο που με φυσιολογικές συνθήκες ποτέ δε θα προκαλούσε πόνο.
- β) *Υπεραλγσία*, (hyperalgesia), δηλαδή υπερβολική απάντηση στο επώδυνο ερέθισμα.
- γ) *Δευτεροπαθής υπεραλγσία*, δηλαδή επέκταση της υπερευαισθησίας σε μη τραυματισμένους ιστούς<sup>9</sup> (Εικόνα 2).



Εικόνα 2: Στον κλινικό πόνο συμβαίνουν περιφερικές και κεντρικές μεταβολές με αποτέλεσμα μικρής έντασης ερέθισμα να προκαλεί πόνο.

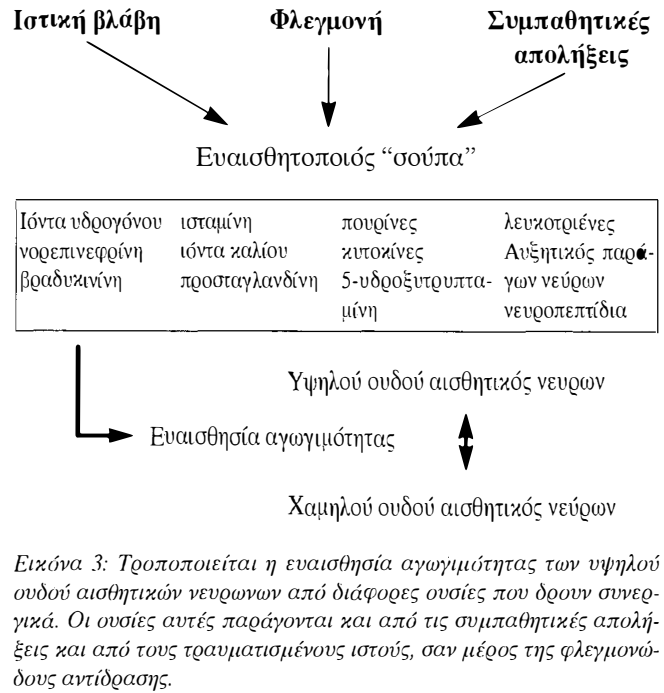
Αυτές οι αλλαγές της ευαισθησίας στον φλεγμονώδη πόνο γίνονται με 2 μηχανισμούς:

**1. Με την περιφερική ευαισθητοποίηση.** (peripheral sensitization). Ελαττώνεται ο ουδός των αισθητικών περιφερικών άκρων και αυξάνεται η ευαισθησία αγωγιμότητας (transduction sensitivity) των πρωτοπαθών αισθητικών νευρώνων υψηλού ουδού, όταν αυτοί εκτίθενται σε φλεγμονώδεις ουσίες ή σε άλλα χημικά που ελευθερώνονται μετά από ιστική βλάβη<sup>10</sup>. (Εικόνα 3).

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDS) προκαλούν αναλγησία, αδρανοποιώντας το ένζυμο κυκλοοξυγενάση, συνεπώς αδρανοποιώντας την παραγωγή προσταγλανδινών και εμποδίζοντας την περιφερική ευαισθητοποίηση<sup>11</sup>.

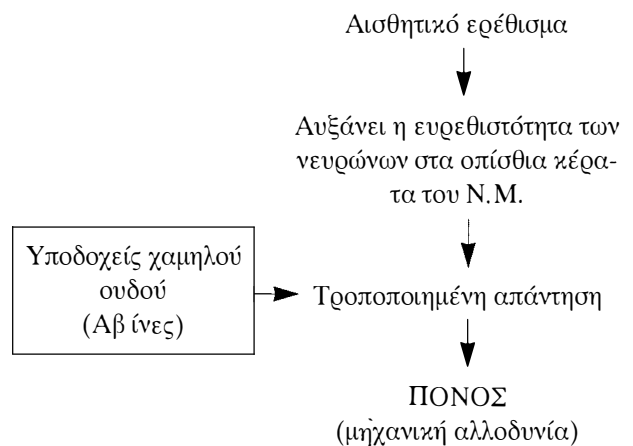
**2. Με την κεντρική ευαισθητοποίηση** (central sensitization). Με αυτήν αυξάνει η ευερεθιστότητα των νευρώνων στον Ν.Μ., που προκαλείται από κεντρομόλα αισθητι-

**ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ**



Εικόνα 3: Τροποποιείται η ευαισθησία αγωγιμότητας των υψηλού ουδού αισθητικών νευρων από διάφορες ουσίες που δρουν συνεργικά. Οι ουσίες αυτές παράγονται και από τις συμπαθητικές απολήξεις και από τους τραυματισμένους ιστούς, σαν μέρος της φλεγμονώδους αντίδρασης.

**ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ**



Εικόνα 4: Το αισθητικό ερέθισμα προκαλεί πόνο και άμεσα αλλά και έμμεσα προκαλώντας μία υπεردιεγερσιμότητα στον Ν.Μ.

κά ερεθίσματα, τροποποιείται η αισθητική πορεία στο ΚΝΣ και έτσι προκαλείται πόνος από ερεθίσματα που υπό κανονικές συνθήκες ποτέ δεν θα προκαλούσαν πόνο (Εικόνα 4).

Και οι δύο αυτές μεταβολές, έχουν σαν αποτέλεσμα την μετατραυματική υπερευαισθησία στον πόνο που έχουμε μετεγχειρητικά και η οποία εκδηλώνεται σαν μια αυξημένη απάντηση στα επώδυνα ερεθίσματα αφ' ενός και με

ελάττωση του ουδού του πόνου αφ' ετέρου και στην περιοχή του τραυματισμού και στους γύρω μη τραυματισμένους ιστούς. Δηλαδή μετά από βλάβη των ιστών κατά την εγχείρηση, δημιουργούνται αισθητικά σήματα, τα οποία προκαλούν μια παρατεταμένη κατάσταση αυξημένης ευερεθιστότητας στο ΚΝΣ.

Η διαφορά της περιφερικής και της κεντρικής ευαισθητοποίησης είναι η εξής: Με την περιφερική ευαισθητοποίηση, ευαισθητοποιούνται οι Αδ και C ίνες υψηλού ουδού και προκαλείται πόνος από ερεθίσματα μικρής έντασης, ενώ με την κεντρική ευαισθητοποίηση, μεταβάλλεται η αισθητική πορεία στο Ν.Μ και προκαλείται πόνος από τις Αβ αισθητικές ίνες χαμηλού ουδού που φυσιολογικά δεν θα προκαλούσαν πόνο<sup>12</sup>.

Δηλαδή στον κλινικό πόνο υπάρχει μια παθολογική υπερευαισθησία, που προκαλείται και από κεντρικές και από περιφερικές μεταβολές, με αποτέλεσμα να προκαλούν πόνο, τα ερεθίσματα μικρής έντασης που κανονικά δεν προκαλούν πόνο.

**ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ**

Είναι όλες οι μεταβολές που γίνονται στους νευρώνες του Ν.Μ στο υποδεκτικό πεδίο (receptive field), μετά επίδραση περιφερικών επώδυνων ερεθισμάτων (nociceptive inputs)<sup>10</sup>. Έτσι:

- 1) Αυξάνεται η έκταση του υποδεκτικού πεδίου στο Ν.Μ.<sup>13,14</sup> (receptive field plasticity).
- 2) Αυξάνεται το μέγεθος και η διάρκεια της απάντησης σε ερεθίσματα μικρής έντασης.
- 3) Ελαττώνεται ο ουδός των νευρώνων που βρίσκονται στα οπίσθια κέρατα του Ν.Μ. Αυτή η διευκόλυνση (facilitation) μπορεί να είναι παρατεταμένη και εξαρτάται από το ερέθισμα και από το είδος των αισθητικών νευρώνων που ενεργοποιούνται<sup>9</sup>.

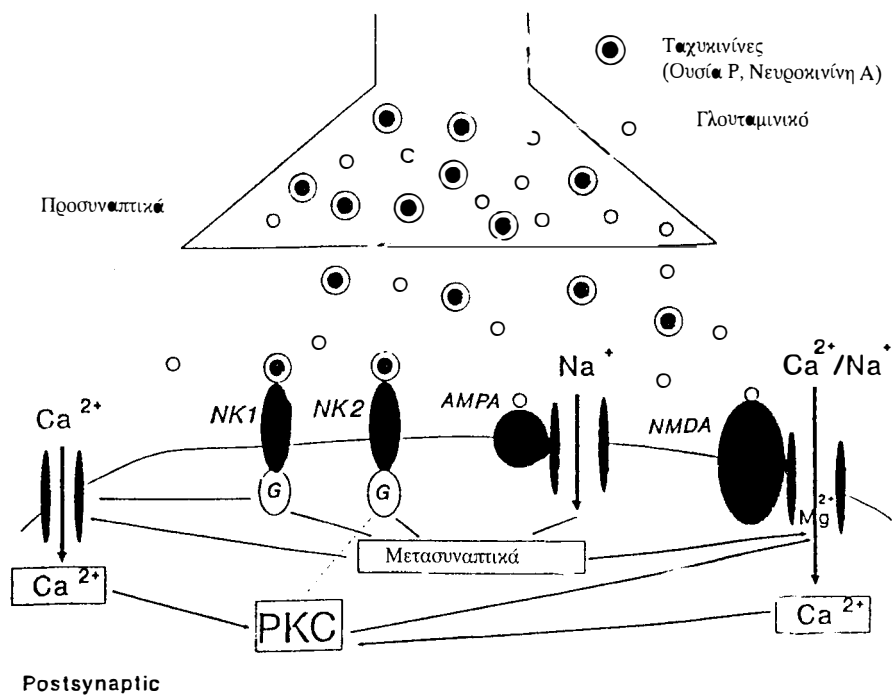
**Κυτταρικοί μηχανισμοί της κεντρικής ευαισθητοποίησης**

Στα οπίσθια κέρατα του Ν.Μ., οι απολήξεις των Αδ και C ιών, απελευθερώνουν γλουταμινικό οξύ (glutamate) που είναι διεγερτικός νευροδιαβιβαστής και νευροπεπτίδια ιδίως τις ταχυκινίνες (ουσία Ρ και νευροκινίνη Α) (εικόνα 5). Στην μετασυναπτική

μεμβράνη υπάρχουν

- α) Υποδοχείς του α-αμινο-3 υδροξυ-5 μεθυλ-4-ισοξαζολε-προπιονικού οξέως (AMPA).
- β) Υποδοχείς του Ν-μεθυλ-D-ασπαρτικού οξέως (NMDA) που ενεργοποιούνται από το γλουταμινικό οξύ.
- γ) Υποδοχείς για τις ταχυκινίνες, που ενεργοποιούνται από την ουσία Ρ και από την νευροκινίνη Α<sup>15</sup>. Οι υποδοχείς NMDA είναι κοντά στους διαύλους ιόντων Ca<sup>2+</sup> και Na<sup>+</sup> και σε φυσιολογικές συνθήκες (σε κατάσταση ηρεμίας) δεσμεύονται από ιόντα Mg<sup>2+</sup>. Όταν ενεργοποιούνται οι υποδοχείς αυτοί από τις ουσίες που προαναφέρθηκαν, εισέρχεται Ca<sup>2+</sup> και Na<sup>+</sup> δια των διαύλων μέσα στον νευρώνα, παράγεται νιτρικό οξείδιο (NO) (εικόνα 6) που ενεργοποιεί την ευδιάλυτη γουανυλική κυκλάση (GC-S) με αποτέλεσμα αύξηση του cGMP και αλλαγές που άμεσα εκδηλώνονται σαν υπεραλγησία, διευκόλυνση ή επέκταση του υποδεικτικού πεδίου<sup>16</sup>.

Οι ταχυκινίνες, δεσμεύονται στους υποδοχείς των νευροκινινών NK<sub>1</sub> και NK<sub>2</sub> (εικόνα 5), ενεργοποιούν την πρωτεϊνική κινάση C (PKC) η οποία ελαττώνει τον αποκλεισμό του Mg<sup>2+</sup> και έμμεσα προκαλούν και αυτές εκπόλωση<sup>17</sup>. Ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων και των υποδοχέων των ταχυκινινικών εμποδίζουν την κεντρική ευαισθητοποίηση, επομένως και τον μετατραυματικό πόνο<sup>18</sup>. Ακόμη είναι πιθανόν φάρμακα που επεμβαίνουν στην παραγωγή και στις ενέργειες του NO να χρησιμοποιηθούν σαν νέα αναλγητικά.



Εικόνα 5: Σχηματική απεικόνιση των νευροδιαβιβαστών και των κυτταρικών μηχανισμών που προκαλούν την κεντρική ευαισθητοποίηση.

### Εφαρμογές της κεντρικής ευαισθητοποίησης στην αντιμετώπιση του πόνου.

Από όλα όσα αναφέρθηκαν, φαίνεται ότι με την επίδραση των επώδυνων ερεθισμάτων, γίνονται κυτταρικές μεταβολές και τροποποιείται η λειτουργία των κεντρικών νευρώνων. Αν γίνουν αυτές οι κυτταρικές μεταβολές και προηγηθεί η κεντρική ευαισθητοποίηση, αυτή δεν περιορίζεται με την εκ των υστέρων εφαρμογή τοπικού αναισθητικού στην περιφέρεια, στην εκλυτική περιοχή (μεταθεραπεία). Αν προηγηθεί η χορήγηση τοπικού αναισθητικού (προθεραπεία), αυτή είναι πιο αποτελεσματική στην ελάττωση του πόνου.

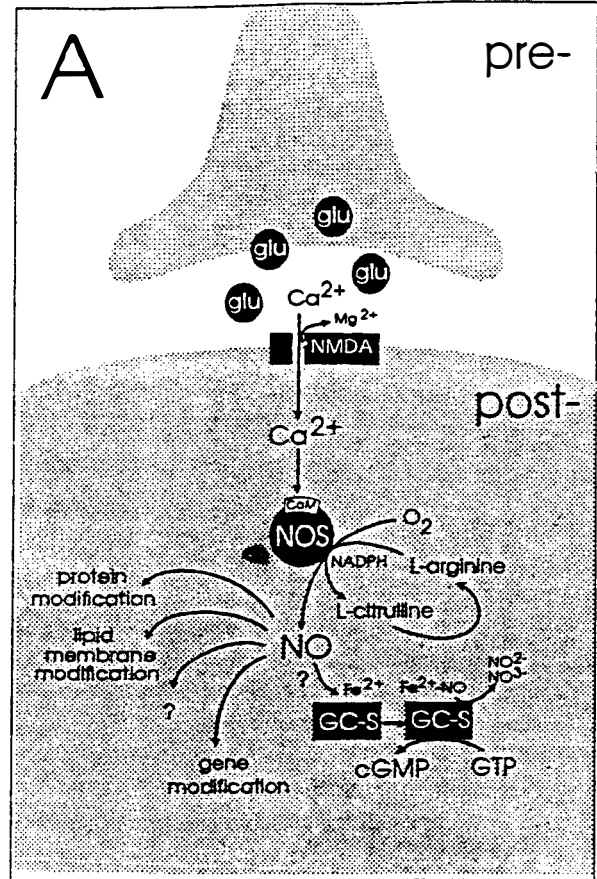
Πράγματι από πειραματικές μελέτες, όπως είναι η δοκιμασία φορμαλίνης, φαίνεται ότι ο οξύς πόνος ή η υπερερευρεθιστότητα των νευρώνων των οπισθίων κεράτων του N.M. ελαττώνεται, αν εμποδίσουμε τα κεντρομόλα ερεθίσματα να φθασουν στον N.M. Η υποδόρια χορήγηση φορμαλίνης στο πέλμα πειραματόζωων, προκαλεί δύο εξάρσεις του επώδυνου ερεθίσματος. Οι παρεμβάσεις για αναλγησία μπορεί να γίνουν σε διάφορους χρόνους σε σχέση με τη χορήγηση φορμαλίνης και έτσι συγκρίνεται η αναλγησία που γίνεται πριν την χορήγηση φορμαλίνης με την αναλγησία μετά την χορήγηση της φορμαλίνης. Έτσι με ενδορραχιαία χορήγηση οπιοειδών πριν τη χορήγηση της φορμαλίνης παρατηρείται 70% μεγαλύτερη αδρανοποίηση της απάντησης των C ινών σε σχέση με την ίδια ενδορραχιαία χορήγηση που έγινε μετά την ένεση της φορμαλίνης<sup>3,19</sup>.

Οι ίδιες επιδράσεις είναι λιγότερο αποτελεσματικές όταν εφαρμόζονται μετά τον τραυματισμό<sup>20</sup> αν και υπάρχει μία μελέτη η οποία έδειξε ότι η ραχιαία αναλγησία που έγινε 5 min μετά τον τραυματισμό ήταν αποτελεσματική<sup>21</sup>.

Σε ανθρώπους η διήθηση της περιοχής της τομής με τοπικό αναισθητικό πριν την εγχείρηση, είχε μεγαλύτερης διάρκειας δράσης αναλγησία από το ίδιο το τοπικό αναισθητικό που χορηγήθηκε μετά την εγχείρηση<sup>22</sup>.

Τα οπιοειδή που χορηγούνται συστηματικά, δρουν και προσυναπτικά, διευκολύνουν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών και μετασυναπτικά. Προκαλούν υπερπόλωση των μεμβρανών των οπισθίων κεράτων του N.M. Έτσι αναμένεται ότι η χορήγησή τους εμποδίζει την εκπόλωση, επομένως και την κεντρική ευαισθητοποίηση. Πράγματι η κεντρική ευαισθητοποίηση εμποδίζεται με μικρή δόση μορφίνης όταν χορηγείται προληπτικά, αν όμως αυτή εγκατασταθεί, απαιτούνται μεγάλες δόσεις μορφίνης για να κατασταλεί<sup>7</sup>.

Όλα αυτά οδήγησαν σε μια σειρά από μελέτες για να ελεγχθεί αν, η προεγχειρητική περιοχική αναλγησία ή η προνάρκωση με οπιοειδή, μπορούν να προλάβουν (preempt) τον πόνο, εμποδίζοντας την εγκατάσταση της κεντρικής ευαισθητοποίησης.

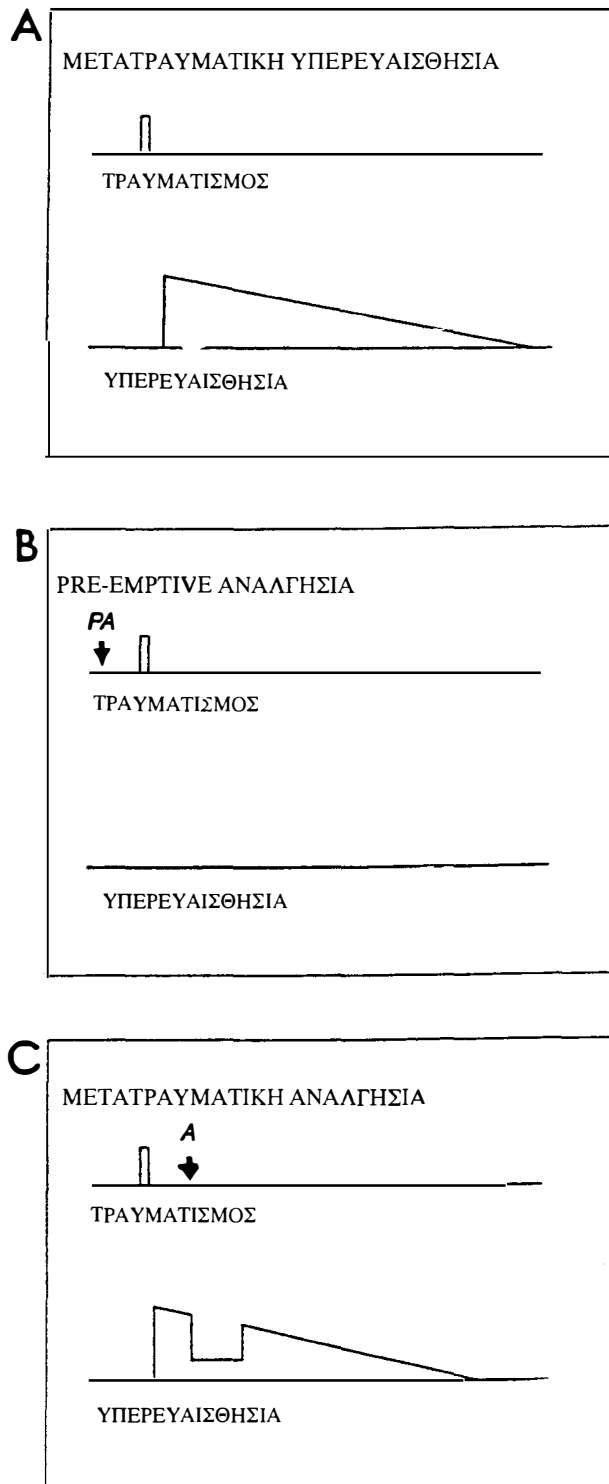


Εικόνα 6: Ενεργοποίηση του NMDA υποδοχέα από το γλουταμινικό - είσοδος Ca<sup>2+</sup> ενεργοποίηση της συνθετάσης του NO (NOS) και παραγωγή NO από τη L-αργινίνη και μοριακό οξυγόνο παρουσία NaDPH.

### Διάρκεια της κεντρικής ευαισθητοποίησης

Η διάρκεια της κεντρικής ευαισθητοποίησης σε πειραματικές μελέτες, φαίνεται ότι εξαρτάται από το είδος των ερεθισμάτων. Έτσι ερεθισμός των αισθητικών ινών του δέρματος με ηλεκτρικό ερέθισμα που διαρκεί 20 sec, προκαλεί κεντρική ευαισθητοποίηση που διαρκεί αρκετά λεπτά, ενώ ερεθισμός των αισθητικών ινών μυών για 20 sec προκαλεί κεντρική ευαισθητοποίηση διάρκειας πάνω από μία ώρα<sup>23</sup>. Η κατάσταση όμως είναι διαφορετική σε εγχείρηση γιατί το ερέθισμα δεν είναι παροδικό. Η κεντρική ευαισθητοποίηση μπορεί να προκληθεί όχι μόνο κατά τη διάρκεια της εγχείρησης αλλά και κατά την μετεγχειρητική περίοδο από την φλεγμονή και υπεραλγησία που υπάρχει στην περιοχή του τραύματος.

Δεν έχει διευκρινισθεί η ποσότητα και το είδος των ερεθισμάτων που απαιτούνται για να αρχίσει η κεντρική ευαισθητοποίηση, πόσο ακριβώς διαρκεί αυτή και αν περισσότερα ερεθίσματα θα προκαλέσουν επιδράσεις μεγαλύτερης διάρκειας. Είναι όμως βέβαιο ότι επώδυνα ερεθίσματα μικρής διάρκειας μπορούν να προκαλέσουν κεντρική



Εικόνα 7: Σχήμα μετατραυματικής υπερευαισθησίας και εφαρμογής αναλγησίας πριν ή μετά τον τραυματισμό.

ευαισθητοποίηση, η οποία διαρκεί 10-200 φορές περισσότερο από τη διάρκεια του αρχικού ερεθίσματος<sup>10</sup>.

### ΣΧΗΜΑΤΑ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ Ρ.Α.

Στην εικόνα 7 φαίνεται ένα απλό σχήμα μετατραυματικής υπερευαισθησίας και εφαρμογής αναλγησίας πριν ή μετά τον τραυματισμό.

Ο τραυματισμός ξεκινά την κεντρική ευαισθητοποίηση στον Ν.Μ. με αποτέλεσμα μια υπερευαισθησία η οποία διαρκεί περισσότερο από τον τραυματισμό (Α). Η ΡΑ, π.χ. η χρησιμοποίηση τοπικών αναισθητικών στην περιοχή του τραύματος θα εμποδίσει την εγκατάσταση υπερευαισθησίας, δεσμεύοντας τα ερεθίσματα που θα προκαλέσουν την κεντρική ευαισθητοποίηση (Β). Η αναλγησία μετά τον τραυματισμό, θα έχει ελαττωμένη δράση, γιατί έχει ήδη εγκατασταθεί η κεντρική ευαισθητοποίηση (Γ).

Αυτή είναι η θεωρητική βάση, πάνω στην οποία στηρίζονται διάφορες εργασίες που ερευνούν την ισχύ της ΡΑ για τον μετεγχειρητικό πόνο.

Στην πράξη όμως είναι διαφορετικά τα πράγματα. Μετά την εγχείρηση, έχουμε 2 φάσεις ερεθισμάτων. Η πρώτη προέρχεται από τα ερεθίσματα της τραυματισμένης περιοχής την ώρα της εγχείρησης και η δεύτερη είναι αποτέλεσμα της φλεγμονώδους αντίδρασης των τραυματισμένων ιστών, λόγω της οποίας απελευθερώνονται διάφορες ουσίες και γίνεται μετεγχειρητικά, στην περίοδο της επώλωσης (εικόνα 8).

Η εγχείρηση προκαλεί επώδυνα ερεθίσματα και κεντρική ευαισθητοποίηση όχι μόνο κατά την διάρκεια της (1η φάση) αλλά και μετά (2η φάση κεντρικής ευαισθητοποίησης) και αυτά είναι αποτέλεσμα της φλεγμονώδους απόκρισης των ιστών. Αυτή η 2η φάση συντηρεί την κατάσταση υπερευαισθησίας (Α εικόνα 8).

Αν πριν την εγχείρηση γίνει περιοχική αναισθησία, αυτή εμποδίζει την 1η φάση των ερεθισμάτων και προλαμβάνει την 1η φάση της μετεγχειρητικής υπερευαισθησίας. Δεν εμποδίζει όμως την κεντρική ευαισθητοποίηση της 2ης φάσης που είναι αποτέλεσμα της φλεγμονώδους 2ης φάσης. Βέβαια αυτή έχει καλύτερο αποτέλεσμα (Β εικόνα 8) από μια απλή μετεγχειρητική αναλγησία (Γ εικόνα 8).

Η καλύτερη ποιοτικά αναλγησία είναι εκείνη που δρα συνεχώς και στην 1η φάση κατά την διάρκεια της εγχείρησης (προεγχειρητική περιοχική αναισθησία ή προνάρκωση με οπιοειδή) και στην 2η φάση μετεγχειρητικά (π.χ. οπιοειδή ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη) (Δ εικόνα 8). Αυτή είναι μια μορφή συνεχούς ΡΑ που συνεχώς προλαμβάνει την εγκατάσταση της κεντρικής ευαισθητοποίησης.

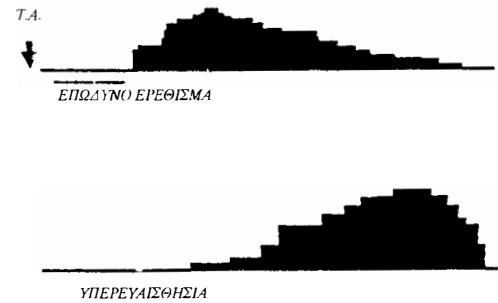
### ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ PRE-EMPTIVE ΑΝΑΛΓΗΣΙΑΣ

Η τεχνική της Pre-emptive αναλγησίας είναι πολύ πρόσφατη. Υπάρχουν διάφορες εργασίες που έγιναν από το 1988 και μετά. Αυτές μπορούν να ταξινομηθούν σε 3 κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία είναι οι εργασίες στις οποί-

## Α. ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΓΧΕΙΡΗΣΗ



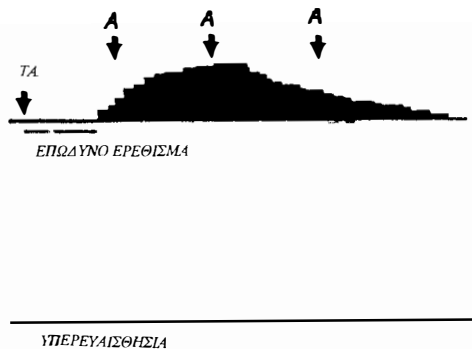
## Β. ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΓΧΕΙΡΗΣΗ



## Γ. ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΓΧΕΙΡΗΣΗ



## Δ. ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΓΧΕΙΡΗΣΗ



Εικόνα 8: Σχήμα το οποίο δείχνει γιατί μια απλή ΡΑ, μπορεί να είναι ανεπαρκής στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου.

ες συγκρίνονται 2 ομάδες ασθενών στις οποίες στην μία ομάδα γίνεται προεγχειρητική χορήγηση αναλγησίας ενώ στην άλλη ομάδα δεν χορηγείται αναλγησία (πίνακας 1).

Στη δεύτερη κατηγορία, η αναλγησία γίνεται στη μια

ομάδα ασθενών προεγχειρητικά και στην άλλη ομάδα μετεγχειρητικά (πίνακας 2). Στην τρίτη κατηγορία γίνεται συνεχής χορήγηση αναλγητικών, τα οποία αρχίζουν προεγχειρητικά (πίνακας 3). Τα φάρμακα που χρησιμοποιού-

### ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΚΑΜΜΙΑ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ

#### Α. Τοπική διήθηση με τοπικά αναισθητικά

1. Σε αμυγδαλεκτομές<sup>26</sup>
2. Σε βουβωνοκλήλη<sup>27</sup>
3. Σε ορθοπεδικές επεμβάσεις<sup>28</sup>

#### Β. Υπαραχνοειδής χορήγηση τοπικών αναισθητικών

1. Σε βουβωνοκλήλη<sup>27</sup>
2. Σε ορθοπεδικές επεμβάσεις<sup>29</sup>

#### Γ. Χορήγηση οπιοειδών σαν προνάρκωση

1. Σε ορθοπεδικές επεμβάσεις<sup>28</sup>
2. Σε εγχειρήσεις για χήλη<sup>30</sup>  
μεσοσπονδυλίου δίσκου

#### Δ. Συστηματική χορήγηση NSAIDS

1. Σε οδοντιατρικές επεμβάσεις<sup>24,31</sup>
2. Σε βουβωνοκλήλη<sup>32</sup>

#### Ε. Συνδυασμοί θεραπειών

1. Τοπική διήθηση τραύματος και επισκληρίδιος χορήγηση τοπικού αναισθητικού και μορφίνης σε επεμβάσεις άνω κοιλίας<sup>33</sup>
2. Μορφίνη iv, ινδομεθακίνη από το ορθό και τοπική διήθηση σε θωρακοτομές<sup>34</sup>.
3. Τοπική διήθηση και υπαραχνοειδής χορήγηση λιδοκαΐνης σε βουβωνοκλήλη<sup>35</sup>.

## ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

### A. Τοπική διήθηση με τοπικά αναισθητικά

1. Σε βουβωνοκίλη<sup>36,37</sup>

### B. Ενδορραχιαία χορήγηση τοπικών αναισθητικών

1. Σε εγχειρήσεις άνω κοιλίας<sup>38</sup>
2. Σε εγχειρήσεις κάτω κοιλίας<sup>39</sup>
3. Σε βουβωνοκίλη και ορχεοπιξία σε παιδιά<sup>40</sup>
4. Σε θωρακοτομές<sup>41</sup>

#### Πίνακας 2

νται είναι τοπικά αναισθητικά, οπιοειδή, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Αυτά τα φάρμακα χορηγούνται τοπικά, επισκληριδίως, υπαρχνοειδώς ή συστηματικά, μόνα τους ή σε συνδυασμό.

Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων στις εργασίες αυτές γίνεται με την VAS (visual analogue scale), με την συνολική δόση του αναλγητικού μετεγχειρητικά και με τον χρόνο που μεσολαβεί μέχρι την πρώτη απαίτηση για αναλγησία.

Αναφέρεται ότι αρκετές από τις εργασίες αυτές δεν

## ΣΥΝΕΧΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΩΝ ΜΕ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

### A. Τοπική διήθηση με τοπικά αναισθητικά

1. Σε αρθροπλαστικές γόνατος<sup>42</sup>

### B. Συστηματική χορήγηση οπιοειδών

1. Fentanyl στο δέρμα (patch) σε κοιλιακές υστερεκτομές<sup>43</sup> και σε άλλες γυναικολογικές επεμβάσεις<sup>44</sup>

### Γ. Συστηματική χορήγηση NSAIDS

1. Πιροξικάμης σε αρθροπλαστικές ισχίου<sup>45</sup>
2. Ινδομεθακίνης σε υστερεκτομή<sup>46</sup>
3. Ινδομεθακίνης σε ορθοπεδικές επεμβάσεις<sup>47,48</sup>
4. Ινδομεθακίνης σε επεμβάσεις στην ΣΣ<sup>25</sup>
5. Ibuprofen σε γυναικολογικές επεμβάσεις<sup>49</sup>

### Δ. Συνδυασμοί αναλγησίας

1. Επισκληριδίδια χορήγηση βουπιβακαΐνης και διαμορφίνης σε επεμβάσεις κοιλίας<sup>50</sup>
2. Επισκληριδίδια χορήγηση βουπιβακαΐνης και μορφίνης σε επεμβάσεις άνω κοιλίας<sup>51</sup>
3. Πιροξικάμη, βουπιβακαΐνη και μορφίνη σε επεμβάσεις στο ορθό<sup>52</sup>

#### Πίνακας 3

έχουν γίνει με σωστό σχεδιασμό<sup>19</sup>. Αυτές αποδεικνύουν ότι μία αναλγητική παρέμβαση πριν την εγχείρηση, είναι πιο αποτελεσματική από καμμία παρέμβαση και αυτό σημαίνει ότι είναι καλή η ΡΑ<sup>24,25,26</sup>. Βέβαια ένα τέτοιο πρωτόκολλο, δείχνει ότι αυτή η παρέμβαση είναι καλή, αλλά δεν αποδεικνύει αν υπερτερεί ή όχι από κάποια άλλη. Ο σωστός σχεδιασμός γίνεται σύμφωνα με αυτόν που περιγράφεται στην εικόνα 8. Ακόμη συγγέεται η ολική αναλγησία (total analgesia) που γίνεται με σύγχρονο χορήγηση τριών ειδών αναλγητικών (οπιοειδών, τοπικών αναισθητικών και NSAIDs) με την ΡΑ. Η διαφορά τους είναι ο χρόνος εφαρμογής (timing) και πρέπει να συγκριθεί η επέμβαση για αναλγησία που γίνεται πριν και μετά την έναρξη του επώδυνου ερεθίσματος.

Τέλος υπάρχει λάθος στην εκτίμηση των αποτελεσμάτων. Στις διάφορες εργασίες εκτιμάται ο χρόνος για πρώτη αναλγησία (TFA) (Time first analgesia) μετά από διάφορες αναλγητικές παρεμβάσεις (προανάγκωση με οπιοειδή, αποκλεισμός με τοπικά αναισθητικά ή και τα δύο) ο οποίος βρίσκεται αυξημένος. Αυτή η εκτίμηση όμως δεν είναι επαρκής, γιατί μπορεί να εμφανισθεί πόνος αφού περάσει η δράση των αναλγητικών. Το σωστό είναι να εκτιμηθούν οι συνολικές αναλγητικές απαιτήσεις μάλλον παρά η TFA.

#### Εκτίμηση των αποτελεσμάτων των εργασιών

Η προεγχειρητική περιοχική αναισθησία η οποία γίνεται με νευρικό αποκλεισμό ή με τοπική διήθηση, προκαλεί αναλγησία, που διαρκεί περισσότερο από την συνήθη διάρκεια του νευρικού αποκλεισμού. Σε σχέση με τις ομάδες που δεν πήραν καθόλου περιοχική αναισθησία (η αναισθησία έγινε σ' αυτές με εισπνεόμενα αναισθητικά) παρατηρήθηκε λιγότερος πόνος και χρειάστηκαν μικρότερες ποσότητες αναλγητικών μετεγχειρητικά και σε αμυγδαλεκτομές<sup>26</sup> και σε ορθοπεδικές επεμβάσεις και σε βουβωνοκίλες<sup>28</sup>.

Η τοπική διήθηση με τοπικό αναισθητικό πριν την τομή ή είχε καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την τοπική διήθηση που έγινε μετά την τομή<sup>36</sup> (ελαττώθηκε η συνολική δόση αναλγησίας και αυξήθηκε ο χρόνος που ζητήθηκε η πρώτη αναλγησία) ή είχε τουλάχιστον την ίδια επίδραση<sup>37</sup> πιθανώς γιατί και οι δύο ομάδες διεγχειρητικά έπαιρναν Fentanyl και είχαν πολύ λίγο πόνος μετεγχειρητικά και επομένως δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ τους.

Η τοπική διήθηση νευρικών οδών είναι πιο αποτελεσματική στην ελάττωση του μετεγχειρητικού πόνου σε σχέση με την υπαρχνοειδή ή επισκληριδίδια χορήγηση τοπικών αναισθητικών<sup>27</sup>.

Η τοπική διήθηση με τοπικά αναισθητικά δεν έχει επίδραση στη μεταβολική stress απάντηση, ίσως γιατί δεν αποκλείει πλήρως τις νευρικές ίνες στους τραυματισμέ-

νους ιστούς.

Η μικρής διάρκειας επισκληρίδιος ή η υπαραχνοειδής αναισθησία δεν εμποδίζει τον μετεγχειρητικό πόνο. Πρέπει να συμπληρώνεται είτε με τοπική διήθηση πριν την τομή, ή με χορήγηση οπιοειδών σαν προνάρκωση.<sup>35</sup>

Όταν γίνεται τοπική διήθηση με τοπικό αναισθητικό προεγχειρητικά, η αναλγησία οφείλεται σε παρεμπόδιση και της περιφερικής και της κεντρικής ευαισθητοποίησης.<sup>29</sup>

Τα τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίων δρουν με 2 τρόπους: α) προκαλούν νευρικό αποκλεισμό και β) έχουν αντιφλεγμονώδη δράση μεγάλης διάρκειας.<sup>54</sup>

**Η προεγχειρητική χορήγηση οπιοειδών** είτε σαν προνάρκωση<sup>28,30</sup> είτε επισκληρίδιως<sup>41</sup> δείχνει ότι τα οπιοειδή μπορούν να εμποδίσουν την κεντρική ευαισθητοποίηση και να προκαλέσουν PA, αλλά πρέπει να εκτιμηθεί το άριστο όσον αφορά το φάρμακο, τη δόση, την οδό και το χρόνο χορήγησης. Αυτά εμποδίζουν την κεντρική και περιφερική ευαισθητοποίηση.<sup>55</sup> Σε άλλες εργασίες δεν βρέθηκε διαφορά στις αναλγητικές απαιτήσεις σε δύο ομάδες ασθενών που πήραν επισκληρίδιως βουπιβακαΐνη και μορφίνη πριν και μετά την εγχείρηση<sup>38,40</sup>. Δεν είχε σημασία δηλαδή ο χρόνος χορήγησης (Timing). Ίσως δεν καταργήθηκε η κεντρική ευαισθητοποίηση από ανεπαρκή αποκλεισμό ερεθισμάτων.<sup>38</sup>

Η χορήγηση μικρής δόσης μορφίνης i.v. (10 mg) πριν την εγχειρητική τομή, εμποδίζει την κεντρική ευαισθητοποίηση κατά την εγχείρηση, ελαττώνει τον μετεγχειρητικό πόνο, τις αναλγητικές απαιτήσεις και την δευτεροπαθή υπεραλγησία, καλύτερα από την ίδια δόση που δίδεται μετεγχειρητικά.

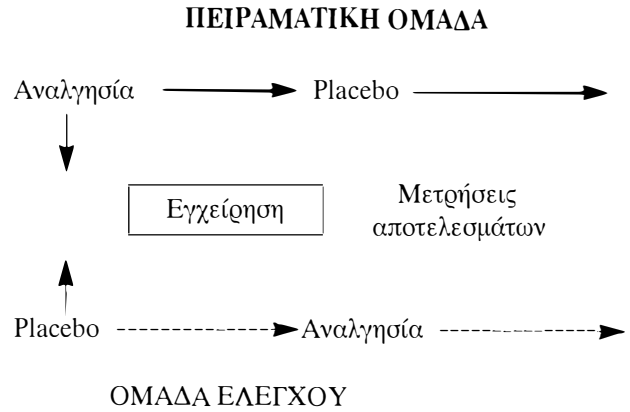
Ακόμη η χορήγηση Fentanyl επισκληρίδιως πριν την τομή, είχε καλύτερα αποτελέσματα, από την ίδια δόση που δόθηκε 15 min μετά την τομή.<sup>41</sup>

**Η προεγχειρητική χορήγηση NSAIDS** ελαττώνει τον μετεγχειρητικό πόνο σε εγχειρήσεις κοιλίας<sup>49</sup> και σε λαπαροσκοπικές επεμβάσεις<sup>57</sup>. Αυτά εμποδίζουν και την περιφερική και την κεντρική ευαισθητοποίηση.<sup>58</sup>

**Ο συνδυασμός διαφόρων αναλγητικών θεραπειών** όπως τοπική διήθηση, επισκληρίδιος χορήγηση τοπικών αναισθητικών και οπιοειδών, η συστηματική χορήγηση οπιοειδών, NSAIDS, προκαλούν ικανοποιητική μετεγχειρητική αναλγησία σε σχέση με τις ομάδες που δεν πήραν<sup>34</sup>. Πρέπει όμως να υπολογίζουμε και τους κινδύνους ανεπιθυμητών ενεργειών από την χρήση συνδυασμένων θεραπειών.

Βρέθηκε ότι η κεταμίνη (ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων) και το Fentanyl πριν την τομή, ελαττώνουν την μετεγχειρητική υπαραλγησία.<sup>59</sup>

Η κεντρική ευαισθητοποίηση εμποδίζεται με όλα τα προαναφερθέντα φάρμακα, όχι όμως και με τα εισπνεόμενα αναισθητικά, όπως ισοφλουράνιο, αλοθάνιο, ενφλουράνιο<sup>60</sup>, μεθοξυφλουράνιο<sup>61</sup>. Για να επιτευχθεί αυτό πρέπει η MAC-FAC<sup>62</sup> (αναισθητικό επίπεδο που απαιτείται



Εικόνα 9. Πρωτόκολλο για έλεγχο της PA<sup>9</sup>

για να εμποδισθεί η μετατραυματική διευκόλυνση) να ξεπεράσει το MAC-BAR<sup>62</sup> (αναισθητικό επίπεδο που καταστέλλονται οι απαιτήσεις από το ΑΝΣ) και αυτό δεν μπορεί να επιτευχθεί μόνο με τα εισπνεόμενα, ενώ επιτυγχάνεται με την προεγχειρητική χορήγηση οπιοειδών.<sup>62</sup>

### Εκτίμηση της Pre-emptive αναλγησίας

Οι εργασίες που υπάρχουν μέχρι τώρα δεν ξεκαθαρίζουν αν πράγματι αυτή είναι καλή τεχνική και αν έχει πλεονεκτήματα στον ήδη εγκατεστημένο πόνο αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτό είναι πιθανόν.

Με την PA, εμποδίζεται η κεντρική ευαισθητοποίηση, χωρίς να επηρεάζονται οι μηχανισμοί του φυσιολογικού πόνου. Έτσι οι άρρωστοι δεν έχουν πλήρη αναλγησία και μπορούν να αναγνωρισθούν εύκολα οι επιπλοκές της εγχείρησης, πράγμα που δεν γίνεται με την συνεχή επισκληρίδιο τεχνική<sup>63</sup>.

Η αναλγητική αυτή τεχνική είναι γενικά εκλυστική έχει όμως κινδύνους, όπως αιμορραγία από το ΓΕΣ με τα NSAIDS, αναπνευστική καταστολή με τα οπιοειδή, υπόταση με τα τοπικά αναισθητικά καθώς και βλάβη των νεύρων ή νευροτοξικότητα<sup>64</sup>. Με τους εξής τρόπους ελαττώνονται οι κίνδυνοι και αυξάνεται η αναλγησία.

1. Με τη χρησιμοποίηση συνδυασμού διαφόρων αναλγητικών (τοπικά αναισθητικά, οπιοειδή, NSAIDS) που δρουν σε διαφορετικές περιοχές, ώστε να προκαλείται μια ισορροπημένη αναλγησία<sup>52</sup> (balanced analgesia).
2. Με την χρησιμοποίηση αναλγητικών που δρουν συνεργικά (έχουν καλύτερη δράση όταν χορηγούνται συγχρόνως, παρά χωριστά) π.χ. τοπικών αναισθητικών και οπιοειδών<sup>65</sup>, βουπιβακαΐνη μαζί με κεταμίνη<sup>66</sup>, μορφίνη και ketorolac<sup>67</sup>.

Με την κατανόηση των μηχανισμών του πόνου ανοίγονται νέες δυνατότητες για την PA. Αναφέρθηκε ότι η κεντρική ευαισθητοποίηση γίνεται, επειδή ενεργοποιούνται οι NMDA υποδοχείς στον Ν. Μυελό<sup>68</sup>. Έτσι ένα είδος



ΡΑ θα είναι:

Η χρήση (Α) **ανταγωνιστών των NMDA υποδοχέων** και πράγματι αυτό διαπιστώθηκε πειραματικά<sup>18</sup>.

Αυτοί εμποδίζουν την κεντρική ευαισθητοποίηση και την ελαττώνουν αν έχει ήδη εγκατασταθεί<sup>18</sup>. Δυστυχώς τέτοιοι ανταγωνιστές στον άνθρωπο έχουν ψυχοτρόπο δράση. Ο μόνος ανταγωνιστής του NMDA υποδοχέων που χρησιμοποιείται σε ανθρώπους είναι η κεταμίνη, η οποία έχει βραδεία δράση και δυσάρεστες επιδράσεις. Η επισκληρίδιος χορήγηση κεταμίνης προκαλεί παρατεταμένη αναλγησία<sup>66</sup>. Στόχος είναι να βρεθούν, ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες, που να χορηγούνται επισκληρίδιως και να μην έχουν συστηματικές επιδράσεις. Ο ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων CPP (3-[2-carboxy piperazin - 4 - yl] propyl-I-phosphonic οξύ), έχει χρησιμοποιηθεί πειραματικά για αναλγησία<sup>69</sup>.

(Β) Η **χρήση ανταγωνιστών** των υποδοχέων των νευροπεπτιδίων.

(Γ) Αναλγητική δράση έχει και η χορήγηση **μεγάλων δόσεων Mg<sup>++</sup>** που αποκλείει τους NMDA υποδοχείς.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο μετεγχειρητικός πόνος είναι μια δυσάρεστη εμπειρία που έχει πολλές ανεπιθύμητες επιδράσεις. Η πρόληψη του πόνου πρέπει να είναι ένας από τους στόχους της περιεγχειρητικής φροντίδας. Για να εμποδισθεί εγχειρητικά η παθολογική υπερευαισθησία και να έχουμε επαρκή αναλγησία, πρέπει να εμποδίσουμε ή να ελαττώσουμε την ενεργοποίηση των κεντρικών νευρώνων, από το πλήθος των ερεθισμάτων της εγχείρησης, που μπορούν να προκαλέσουν κεντρική ευαισθητοποίηση, ακόμη και αν αυτή έχει εμποδισθεί στην εγχείρηση.

Το ιδεώδες θα ήταν, όλοι άρρωστοι μετεγχειρητικώς να εμφανίζουν ελάχιστη δυσπραγία και αυτό είναι δυνατόν

να επιτευχθεί. Η ΡΑ μπορεί να έχει παρατεταμένη επίδραση, μεγαλύτερη από την απλή αναλγητική δράση των φαρμάκων. Η προεγχειρητική χορήγηση αναλγητικών μπορεί να προκαλέσει αναλγησία μεγάλης διάρκειας που δυνατόν να φθάσει τις 7-10 ημέρες μετεγχειρητικά<sup>71</sup>. Για να είναι πολύ αποτελεσματική η ΡΑ, μπορεί να χρειασθεί να γίνει, μέχρι να σταματήσει η γένεση ερεθισμάτων, τα οποία δυνητικά μπορούν να ξαναξεκινήσουν μια κεντρική ευαισθητοποίηση, σαν αποτέλεσμα μιας φυσιολογικής επούλωσης.

Έτσι το καλύτερο σχήμα αντιμετώπισης του πόνου είναι εκείνο που εφαρμόζεται προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά για να προλάβει την εγκατάσταση της κεντρικής ευαισθητοποίησης και μετά την εγχείρηση. Ο στόχος μιας τέτοιας θεραπείας είναι, να ελαττωθεί η δυσφορία του ασθενούς απ' ενός, απ' ετέρου όμως να μην επηρεασθούν οι φυσιολογικοί αισθητικοί μηχανισμοί του πόνου, ώστε αυτοί να συνεχίσουν να λειτουργούν σαν πρώιμο προειδοποιητικό σημείο.

Η pre-emptive αναλγησία μπορεί να γίνει στην περιφέρεια, κατά μήκος των αισθητικών νευρών και σε κεντρικούς νευρώνες, χρησιμοποιώντας οπιοειδή, τοπικά αναισθητικά, NSAIDS μόνα ή σε συνδυασμό συνεχώς ή διακεκομμένα. Μπορούν να εφαρμοσθούν διαφορα σχήματα, σε διάφορους χρόνους σε σχέση με την εγχείρηση. Τα αναλγητικά φάρμακα χορηγούνται σε τέτοια δόση και για τόσο χρονικό διάστημα μέχρις ότου ο άρρωστος δηλώσει ότι αισθάνεται άνετα<sup>71</sup>.

Το σημαντικό με την ΡΑ στην αντιμετώπιση του πόνου είναι ότι χρησιμοποιούμε γνωστές τεχνικές αλλά αλλάζουμε τον χρόνο και την διάρκεια που τις εφαρμόζουμε.

Το ερώτημα βέβαια που παραμένει είναι αν η ΡΑ έχει θέση σε κάθε πόνο ή περιορίζεται μόνο στον μετεγχειρητικό.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McQuay HJ. Do pre-emptive treatments provide better pain control? Highlights in Regional Anaesthesia and pain therapy. 1993 167-168.
2. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. Nature 1983 306: 686-688.
3. Dickenson AH, Sullivan AF. Subcutaneous formalin-induced activity of dorsal horn neurones in the rat: differential response to an intrathecal opiate administered pre or post formalin. Pain 1987: 30: 349-360.
4. Selze Z, Beilin BZ, Ginzburg R, Paran Y, Shimko T. The role of injury discharge in the induction of neuropathic pain behavior in rats. Pain 1991; 46: 327-336.
5. Mc Quay HJ, Dickenson AH. Implications of nervous system plasticity for pain management. Anaesthesia 1990 45: 101-102.
6. Lavies N, Hart L, Rouseffell B, Runcimann W. Identification of patient, medical and nursing staff attitudes to post operative opioid analgesia: stage 1 of a longitudinal study of postoperative pain. Pain 1992; 48: 313-9.
7. Kuhn A, Cooke K, Collins M, et al. Perceptions of pain relief after surgery. Br. Med. J. 1990 300: 1687-90.
8. Wheathley RI, Madej TH, Jackson IJB, Hunter D. The first year's experience of an acute pain service. Br J. Anaesth. 1991; 67: 353-9.
9. Woolf CJ. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. British Journal of Anaesthesia 1989 63 139-

- 146.
10. Woolf J C, Chong Mun-Seug. Pre-emptive analgesia Treating postoperative Pain by preventing the establishment of Central Sensitization. *Anesth Analg.* 1993; 77: 362-72.
  11. Dahl JB, Kehlet H. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe post-operative pain *Br J. Anaesthesia* 1991; 66: 703-12.
  12. Vallbo AB, Olsson KA, Westberg K-G, Clark FJ. Microstimulation of single tactile afferents from the human hand: sensory attributes related to unit type and properties of receptive fields. *Brain* 1987; 107: 727-49.
  13. Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD, McMahon SB. Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent inputs. *Nature* 1987 325: 151-3.
  14. Hylden JLK, Nahim RL, Traub AJ, Dubner R. Expansion of receptive fields of spinal lamina I projection neurons in rats with unilateral adjuvant-induced inflammation. The contribution of dorsal horn mechanism. *Pain* 1989; 37: 229-43.
  15. Nagy I, Maggi CA, Dray A, et al. The role of neurokinin and N-methyl-D-aspartate- receptors in synaptic transmission.
  16. Meller ST, Gebhart GF, Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain* 1993 52: 127-136.
  17. Chen L, Huang L-YM. Protein kinase C reduces Mg<sup>2+</sup> block of NMDA-receptor channels as a mechanism of modulation. *Nature* 1992; 356: 521-523.
  18. Woolf CJ, Thompson SWN. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1990; 44 293-9.
  19. McQuay H.J. Pre-emptive analgesia. Editorial. *Br. Journal of Anaesthesia* 1992. 69 1-3.
  - 20.Coderre TJ, Vaccarino AL, Melzack R. Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection. *Brain Research* 1990 535: 155-158.
  21. Coderre TJ, Melzack R. Cutaneous hyperalgesia: contribution of the peripheral and central nervous systems to the increase in pain sensitivity after injury. *Brain Research* 1987; 404: 95-106.
  22. Dahl J.B., Kehlet H. The value of preemptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *British Journal of Anaesthesia* 1993; 70: 434-439.
  23. Woolf CJ, Wall PD. The relative effectiveness of C primary afferent fibres of different origins in evoking a prolonged facilitation of the flexor reflex in the rat. *J Neurosci* 1986; 6: 1433-43.
  24. Hutchison GL, Crofts SL, Gray IG Preoperative piroxicam for postoperative analgesia in dental surgery *Br. J. Anaesth* 1990 65: 500-3.
  25. Mc Glew IG, Angliss DB, Gee GJ, Rutherford A, Wood AT. A comparison of rectal indomethacin with placebo for pain relief following spinal surgery. *Anaesthesia and Intensive Care* 1991; 19: 40-45.
  26. Jeleles JA, Reilly JS, Gutierrez JF, Bradley El Kissin I. The effect of pre-incisional infiltration of tonsils with bupivacaine on the pain following tonsillectomy under general anesthesia. *Pain* 1991 47: 305-308.
  27. Tverskoy M, Cozacor C, Ayache M et al. Postoperative pain after inguinal herniorrhaphy with different types of anaesthesia. *Anesth.* 1990; 70: 29-35.
  28. McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Postoperative orthopaedic pain the effect of opiate premedication and local anaesthetic blocks. *Pain* 1988; 33: 291-5.
  29. Heard S, Edwards WT, Ferrar D, et al. Analgesic effects of intraarticular bupivacaine or morphine after arthroscopic knee surgery: a randomized prospective doubleblind study. *Anesth Analg.* 1992; 74: 822-6.
  30. Kiss J. Killan M. Does opiate premedication influence postoperative analgesia? A prospective study. *Pain* 1992. 48: 157-8.
  31. Campbell WI, Kendrick R. Intravenous diclofenac sodium. Does its administration before operations suppress postoperative pain. *Anaesthesia* 1990; 45: 783-6.
  32. Dueholm S, Forrest M, Hyorts N-S, Lerigh E. Pain relief following herniotomy: a double-blind randomized comparison between naproxen and placebo. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 391-4.
  33. Mogensen T, Bartholdy J, Sperling K et al. Preoperative infiltration of the incisional area enhances postoperative analgesia to a combined low-dose epidural bupivacaine and morphine regime after upper abdominal surgery. *Reg. Anesth.* 1992; 17 (35 suppl.): 74.
  34. Kavanagh B, Katz J, Sandler A, et al. Is postoperative pain reduced by preoperative multi-modal nociceptive blockade? A randomized, double-blind, placebo controlled study. *Can J Anesth* 1992; 39: A76.
  35. Buggedo GJ, Carcamo CR, Mertens RA et al. Preoperative percutaneous iliogastral and iliohypogastric nerve block with 0,5% bupivacaine for postherniorrhaphy pain management in adults. *Reg. Anaesth.* 1990; 15: 130-3.
  36. Ejlersen E, Andersen HB, Eliassen K, Mogensen T. A comparison between preincisional and postincisional lidocaine infiltration and postoperative pain *Anest. Analg.* 1992; 74: 495-8.
  37. Dierking GW, Dahl JB, Kanstrup J et al. Effect of pre

- vs postoperative inguinal field block on postoperative pain after herniorrhaphy *Br J. Anaesth.* 1992; 68: 344-8.
38. Dahl J, Hansen B, Hjorts N, Erichsen C, Moniche S, Kehlet H. Influence of timing on the effect of continuous extradural analgesia with bupivacaine and morphine after major abdominal surgery. *Anaesth.* 1992; 69: 4-8.
39. Pryle B, Vanner R, Enriquez N, Reynolds F. Can pre-emptive lumbar epidural blockade reduce postoperative pain following lower abdominal surgery? *Anaesthesia* 1993. Vol 48, 120-123.
40. Rice LJ, Pudimat MA, Hannallah RS. Timing of caudal block placement in relation to surgery does not affect duration of postoperative analgesic in pediatric ambulatory patients. *Can J. Anesth.* 1990; 37: 429-31.
41. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN et al. Preemptive analgesia: Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 1992; 77: 439-46.
42. Edwards ND, Wright EM. Continuous low-dose 3-in-nerve blockade for postoperative pain relief.
43. Sandler AN, Baxter AD, Norman P, et al. Double blind placebo-controlled trial of transdermal fentanyl for post-hysterectomy analgesia. *Anesthesiology* 1991; 75: A707.
44. Sevarino FB, Naulty JS, Sinatra RS et al. The efficacy of two doses of transdermal fentanyl as assessed by IV PCA morphine for postoperative analgesia following intra-abdominal gynecological surgery. *Anesthesiology* 1991; 75: A706.
45. Serpell MG, Thomson MF. Comparison of piroxicam with placebo in the management of pain after total hip replacement. *Br J. Anaesth* 1989; 63: 354-6.
46. Engel C, Lund B, Kristensen S, et al. Indomethacin as an analgesic after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 489-501.
47. Taivainen T, Hiller A, Rosenberg PH, Neuvonen P. The effect of continuous intravenous indomethacin infusion on bleeding time and postoperative pain in patients undergoing emergency surgery of the lower extremities. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 58-60.
48. Nissen J, Jensen KA, Öhström JK. Indomethacin in the management of postoperative pain. *Br. J. Anesth* 1992; 69: 304-6.
49. Owen J, Glavin RJ, Shaw NA. Ibuprofen in the management of postoperative pain. *Br. J. Anaesth* 1986; 58: 1371-5.
50. Lee A, Simpson D, Whitfield A, Scott DB. Postoperative analgesia by continuous extradural infusion of bupivacaine and diamorphine. *Br. J. Anesth* 1988; 60: 845-50.
51. Scott NB, Mogensen T, Bilger D et al. Continuous thoracic extradural 0,5% bupivacaine with or without morphine: effect on quality of blockade, lung function and the surgical stress response. *Br. J. Anaesth* 1989; 62: 253-7.
52. Dahl JB, Rosenberg J, Dirkes WE, et al. Prevention of postoperative pain by balanced analgesia *Br J. Anaesth* 1990; 64: 518-20.
53. Johansson B, Glise H., Hallerbäck B, Dalman P, Kristoffersson A. Preoperative local infiltration with Ropivacaine for postoperative Pain Relief after cholecystectomy. *Anesth. Analg* 1994; 78: 210-14.
54. Mc Gregor RR, Thorner RE, Wright DM. Lidocaine inhibits granulocyte adherences and prevents delivery to inflammatory sites. *Blood* 1980; 56: 203-9.
55. Stein C, Comisel K, Haimer IE, et al. Analgetic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. *N. Engl. J Med* 1991; 325: 1123-29.
56. Richmond C, Broubey LM, Woolf CJ. Preoperative morphine pre-empts postoperative pain. *Lancet* 1993 vol 342 July 10 73-75.
57. Rosenblum M, Weller RS, Conard PL, et al. Ibuprofen provides longer lasting analgesia than fentanyl after laparoscopic surgery. *Anaesth Analg.* 1991; 73: 250-4.
58. Malmgren AB, Yaksh TL. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science* 1992; 257: 1276-9.
59. Tverskoy M, OZ Y, Isakson A, et al. Pre-emptive effect of Fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth. Analg.* 1994; 78: 205-9.
60. Pearce RA, Stringer JL, Rothman EW. Effect of volatile anesthetics on synaptic transmission in the rat hippocampus. *Anesthesiology* 71: 591-598 1989.
61. Maciver MB, Tauck DL, Kendig JJ: General anesthetic modification of synaptic facilitation and long-term potentiation in hippocampus. *Br. J. Anaesth.* 1989 62: 301-310.
62. Abram S., Yaksh T. Morphine but not inhalation Anesthesia, blocks Post-injury facilitation. *Anesthesiology* 78: 713-721 1993.
63. Cullen M, Staren ED, El-Ganzouri A et al. Continuous epidural infusion for analgesia after major abdominal operations. A randomized, prospective double-blind study. *Surgery* 1985; 98 (4): 718-26.
64. Champers WA. Editorial Peripheral nerve damage and regional anaesthesia. *Br. J. Anaesth* 1992; 69: 429-30.
65. Hjortsö N-C, Lund C, Mogensen T et al. Epidural morphine improves pain relief and maintains sensory analgesia during continuous epidural bupivacaine after abdominal surgery. *Anaesth Analg.* 1986; 85: 1033-6.
66. Naqib M, Sharif AMY, Seraj M, et al. Ketamine for

- caudal analgesia in children: comparison with caudal bupivacaine *Br.J. Anaesth* 1991; 67: 559-64.
67. Burns JW, Aitken HA, Bullingham RES, et al. Double-blind comparison of the morphine sparing effect of continuous and intermittent i.m administration of ketorolac *Br. J. Anaesth* 1991; 67: 235-8.
68. Godhr T. Jr, Kristensen JD. The NMDA receptor antagonist CPP abolishes neurogenic "wind-up pain" after intrathecal administration in humans. *Reg. Anesth* 1992; 17 (Suppl 35)/82.
69. Kristensen JD, Svensson B, Gordh T. The NMDA receptor antagonist 3-[2-carboxy piperazin-4-yl] propyl-1-phosphonic acid [CPP]. An experimental antinociceptive and neurotoxicological study. *Regional Anaesthesia* 1992; 17:12.
70. Wilder Smith O, Hoffmann A, Borgeat A, Rifat A. Fentanyl or magnesium analgesic supplementation of anesthesia: effect on postoperative analgesic requirements. *Anesthesiology* 1992; 77: A 208.
71. Bridenbaugh P. Preemptive Analgesia - Is it clinically Relevant. *Anesth Analg* 1994; 78-203-4.
-