

NEOPIOIDNI ADJUVANSI U REGIONALNOJ ANESTEZIJI

Livija Šakić^{1,2}, Višnja Neseć Adam^{1,2}, Dinko Tonković^{3,4}, Mladen Bušić^{1,2}

¹Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Cara Hadrijana 10E, HR-31000 Osijek, Hrvatska

²Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Sveti Duh 64, HR-10000 Zagreb, Hrvatska

³Katedra za anesteziologiju i reanimaciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, HR-10000 Zagreb, Hrvatska

⁴Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, HR-10000 Zagreb, Hrvatska

Autor za dopisivanje: doc. dr. sc. Višnja Neseć Adam, prim. dr. med.
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Sveti Duh 64, HR-10000 Zagreb, Hrvatska
Adresa e-pošte: visnja.neseć@hotmail.com

Pregledni članak

Primljeno: 5. studenoga 2015. Prihvaćeno: 21. siječnja 2016.

Sažetak

Neki lijekovi upotrijebljeni u kombinaciji s lokalnim anestheticima mogu ubrzati nastup djelovanja živčanoga bloka, produljiti trajanje bloka ili smanjiti toksičnost. Međutim, loše odabrani ili nepotrebni adjuvantni lijekovi mogu imati neželjene učinke te izložiti bolesnika nepotrebim rizicima. Ovo je pregledni članak o neopioidnim adjuvansima u neuraksijalnoj anesteziji i blokovima perifernih živaca koji se upotrebljavaju u kliničkoj praksi: vazokonstriktori, klonidin, antagonisti NMDA receptora, midazolam, glukokortikoidi, nesteroidni protuupalni lijekovi i neostigmin. Opisani su mehanizam i mjesto djelovanja svakoga od njih. Slijedi rasprava o eksperimentalnim i kliničkim podacima objavljenima u literaturi.

Ključne riječi: Adjuvansi, farmakološki – terapijska primjena; Regionalna anestezija – neželjena djelovanja, metode; Epinephrine – neželjena djelovanja, farmakologija, terapijska primjena; Klonidin – neželjena djelovanja, farmakologija, terapijska primjena; Receptori, N-metil-D-aspartat - antagonisti i inhibitori; Nesteroidni protuupalni lijekovi – terapijska primjena

Uvod

Adjuvansi su kombinacija više lijekova koji u kompatibilnim i stabilnim koncentracijama mogu stvoriti reverzibilni živčani blok bez dugotrajnoga motornog ili senzornog deficita i bez ozljede živčanoga ili dorzalnoga ganglija (1,2). Prijedlog regionalne primjene opioida kao učinkovitoga analgetika datira još iz sredine 19. stoljeća, kada je morfij ubrizgavan perineuralno. Godinama nakon toga vjerovalo se da je mjesto djelovanja opioida samo u mozgu. Intratekalna primjena opioida u literaturi prvi je put opisana 1901. godine, a epiduralna primjena morfija 1979. godine (3). Sedamdesetih godina prošloga stoljeća u literaturi se pojavljuju spoznaje o postojanju specifičnih opioidnih receptora u leđnoj moždini i segmentalna distribucija opioidne analgezije. Analget-

ski učinak neuraksijalne primjene opioida samih ili kao adjuvansa lokalnome anestetiku, dokazana je kod akutne poslijeoperacijske boli, poroda, u pedijatriji te kod karcinomske boli (4).

Osim morfija, velik broj različitih opioida i drugih adjuvansa uvedeni su u kliničku praksu kako bi se poboljšala učinkovitost neuraksijalne / regionalne analgezije, uključujući antagoniste NMDA (engl. *N-methyl-D-aspartate*) receptora (ketamin), agoniste GABA (engl. *gamma-aminobutyric acid*) receptora (midazolam), adrenergičke agoniste (klonidin, adrenalin), inhibitore COX (engl. *cyclooxygenase*), (ketorolak), inhibitore acetilkolinesteraze (neostigmin) te glukokortikoide (5). Ovaj pregled o neopioidnim adjuvansima temelji se na člancima objavljenima u literaturi.

Neopioidna pomoćna sredstva (adjuvansi)

Vazokonstriktori

Pretpostavljalo se da je primarni mehanizam djelovanja adrenalina smanjenje klirensa lijeka iz epiduralnoga prostora lokalnom vazokonstrikcijom. Smanjeni klirens nije jedino moguće objašnjenje za smanjenu vršnu koncentraciju lokalnoga anestetika u plazmi. To može biti rezultat epinefrinom inducirana povećanja klirensa u plazmi ili povećanja volumena distribucije. Nerazumno bi bilo očekivati da klirens u plazmi može biti povišen zbog brže ispostave lijeka u jetra i bubrege jer sistem- ska apsorpcija adrenalina iz epiduralnoga prostora stvara značajan porast minutnoga volumena. Prema Bernardsu, međutim, ekvivalentna doza intramuskularnoga epinefrina nije imala učinka na farmakokinetiku bilo kojega ispitivanog lijeka u plazmi (6).

Budući da su učinci adrenalina na krvni protok ovisni o koncentraciji, bilo bi očekivano da će adrenalin smanjiti dotok krvi u tkiva u kojima je prisutan u visokim koncentracijama (vazokonstrikcija) i povećati protok u tkivima u kojima je prisutan u niskim koncentracijama (vazodilatacija). Pritom se ne bi trebala povući izravna usporedba između ponašanja lokalnih anestetika i opioida u epiduralnome prostoru jer lokalni anestetici, za razliku od opioida, mogu povećati lokalnu prokrvljenost i time povećati vlastitu eliminaciju. Ta sposobnost može objasniti zašto su farmakokinetički učinci adrenalina s lokalnim anestheticima dramatičniji od njihova učinka s opioidima. Nakon infiltracije lokalnih anestetika u tkivo, krvne se žile dilatiraju (prokain > prilokain), rezultirajući povećanjem lokalnoga protoka, što može dovesti do većega stupnja apsorpcije lokalnoga anestetika u cirkulaciju. S druge strane, neki od lokalnih anestetika (koka- in, mepivakain, ropivakain) izazivaju vazokonstrikciju u kliničkoj praksi. Dodavanje vazokonstriktora (na primjer, adrenalina) može dodatno smanjiti koncentraciju tih lokalnih anestetika u plazmi, dopuštajući tako primjenu viših koncentracija lokalnoga anestetika.

Trajanje djelovanja lokalnoga anestetika promjenjivo je, ovisno o primijenjenome sredstvu. Lokalni anestetici s kraćim djelovanjem (lidokain i prokain) pokazuju veći stupanj produljenja s dodatkom 1:200 000 adrenalina u usporedbi s lokalnim anestheticima dugoga djelovanja (na primjer, ropivakain). Dodatkom adrenalina također se dolazi do bržega nastupa regionalnoga bloka, ali i povećanja dubine bloka.

Förster je u svojoj studiji ispitivao poboljšava li dodat- tak 4 µg/mL adrenalina učinkovitost ropivakain-fentanil lumbalnu epiduralnu analgeziju (engl. *lumbar epidural*

analgesia - LEA) nakon totalne artroplastike koljena (7). Kao dio multimodalnoga liječenja boli, epiduralna primjena adrenalina (od 12 do 32 g/h) nije poboljšala LEA-u nakon totalne artroplastike koljena. Međutim, u drugim se studijama adrenalin kao adjuvans u torakalnoj epiduralnoj analgeziji pokazao korisnim.

Drugo je viđenje da je klirens hidrofilnih lijekova iz epiduralnoga prostora drugačiji od klirensa lipofilnih lijekova te da adrenalin ima različit učinak na klirens obaju. Adrenalin ne može postići dovoljno visoku koncentraciju u masti epiduralnoga prostora da bi izazvao vazokonstrikciju. Baš naprotiv, zbog svoje je hidrofilnosti prisutan u relativno niskim koncentracijama u masti epiduralnoga prostora pa uzrokuje vazodilataciju putem α_2 -adrenergičkih receptora.

Činjenica je također da adrenalin u spinalnome prostoru ima analgetski učinak upravo aktivacijom α_2 -adrenergičkih receptora.

Klonidin

Klonidin kao središnji α_2 -adrenergički agonist također inhibira nociceptivne impulse aktivirajući α_2 -adrenoceptore u dorzalnim rogovima kralježnične moždine. Ta vrsta receptora nalazi se na primarnim aferentnim krajevima (i na perifernim i spinalnim završecima), na neuronima superficijalne lamine kralježnične moždine i moždanoga debla u nekoliko jezgara uključenih u nastanak analgezije. Klonidin kao adjuvans lokalnome anestetiku pojačava i produljuje senzornu i pojačava motoričku blokadu kod epiduralnoga ili perifernoga živčanog bloka (8). Pretpostavlja se da takav blok nastaje tako da klonidin blokira provođenje putem C i A-delta vlakana povećavajući propusnost kalija u neuronima izoliranim *in vitro* te time intenzivira provođenje bloka. Drugo, klonidin uzrokuje lokalnu vazokonstrikciju u kliničkim uvjetima, reducirajući tako vaskularni unos lokalnoga anestetika iz okolnih neuralnih struktura. α_2 -adrenergični agonisti također pojačavaju analgetski učinak intraspinalnih opioida presinaptičkim i postsinaptičkim interakcijama unutar leđne moždine. Neuraksijalna primjena klonidina ujedno ima lokalni učinak na simpatičke živce u leđnoj moždini. Intratekalna klinička primjena klonidina otežana je zbog brojnih neželjenih djelovanja kao što su sedacija, bradikardija i hipotenzija, dok, primjerice, dodatak do 150 µg klonidina plexus bloku produžuje analgetski učinak bez povećanja popratnih učinaka. Wolf je u svojoj eksperimentalnoj studiji dokazao da klonidin suprimira akcijske potencijale dorzalnih rogova spinalnih neurona i time doprinosi analgeziji u lokalnoj anesteziji (9).

Dobrydnjov je u svojoj dvostruko slijepoj randomiziranoj studiji ispitivao dodatak klonidina lokalnome anestetiku za vrijeme kombinirane spinalne i epiduralne anestezije kod artroplastike kuka. Niske doze intratekalno primijenjenoga klonidina pružaju bolju kvalitetu anestezije i dugotrajniju analgeziju (10). Epiduralna primjena kombinacije klonidin-ropivakain rezultirala je kvalitetnijom poslijeoperativnom analgezijom, ali je bila povezana s umjerenim padom krvnoga tlaka. Također, intratekalna primjena bupivakaina s klonidinom 15 µg kod kombinirane spinalno-epiduralne anestezije pružila je bolju kvalitetu anestezije i dugotrajniju analgeziju nego sam bupivakain. Potrebne su dodatne dozom ovisne studije kako bi se pronašle najučinkovitije doze u odnosu na neželjena djelovanja. Dodatak 1 µg/kg klonidina bupivakainu u spinalnoj anesteziji produljuje trajanje senzornoga bloka za 30 min i poslijeoperativnu analgeziju za 120 minuta bez teških štetnih učinaka (11). Bhatnagar i suradnici zaključili su da se rabeći klonidin kao adjuvans bupivakainu za kontinuirani paravertebralni blok smanjuje bol nakon torakotomija, no hipotenzija i sedacija kao neželjena djelovanja otežavaju kliničku primjenu. Studija nije isključila eventualnu sistemsku apsorpciju klonidina kod primjene bloka (12). Malo se zna o farmakokinetici lokalnih anestetika i analgetika kao adjuvansa nakon paravertebralne blokade. Farmakokinetički podaci mogu pomoći razlikovati lokalno ili sistemsko mjesto djelovanja. Burlacu je evaluirao farmakokinetiku niske doze levobupivakaina, fentanila i klonidina nakon paravertebralne anestezije za operaciju dojke (13). U toj su studiji bolesnice primile neopioidnu opću anesteziju te poslijeoperativno klonidin pumpom za analgeziju koju kontrolira pacijent (engl. *Patient-controlled analgesia* - PCA). U zaključku, nakon paravertebralne bolus infuzije fentanila i klonidina u paravertebralnome bloku, koncentracije C_{pmax} bile su manje od efektivnih koncentracija tih lijekova kada se sustavno primjenjuju. Zbog toga možemo pretpostaviti da se njihov mehanizam akcije barem djelomično može pripisati lokalnome učinku, ali to nije dokazano.

U kvalitativnome sustavnom pregledu literature prema McCartneyju postavljeno je pitanje treba li dodavati klonidin lokalnome anestetiku za periferne živčane blokove (14). Od 27 pregledanih studija samo je pet uključivalo sistemsku kontrolnu grupu. Pregledano je 1 385 bolesnika. Doza klonidina varirala je od 30 do 300 µg. Ukupno 15 studija podržava uporabu klonidina kao adjuvansa perifernim živčanim blokovima, dok preostalih 12 studija ne uspijeva dokazati korisnost. Na temelju kvalitativne analize može se zaključiti da klonidin produljuje analgeziju kada se dodaje srednjedjelujućim lokalnim anestheticima (mepivakain i lidokain) za neke periferne živčane blokove (engl. *single-shot* na aksilarnim i peri-

bulbarnim živčanim blokovima). Nuspojave su ograničene u dozama do 150 µg. Također se može zaključiti da nedostaje dokaza za uporabu klonidina kao adjuvansa lokalnome anestetiku kod kontinuiranih katetera te su potrebna daljnja istraživanja za periferni analgetski učinak klonidina.

Uključivanje sistemske kontrolne skupine važno je za određivanje ima li klonidin periferni ili sistemski učinak. Tri od pet studija podržavaju mišljenje da klonidin ima čisto periferni analgetski učinak. Huang je u svojoj nasumičnoj studiji dokazao da je 1 µg/mL optimalna epiduralna koncentracija klonidina u otopini s morfijem i ropivakainom kod poslijeoperativne anestezije nakon totalne artroplastike koljena. Ta se kombinacija pokazala odličnom analgezijom u prva 72 sata nakon operacije te nije povezana sa značajnijom hipotenzijom i sedacijom. Klonidin pojačava motornu i senzornu blokadu lokalnih anestetika te je učinak prolongacije senzornoga bloka očito ovisan o dozi (15). Međutim, ranije istraživanje pokazalo je da dodavanje klonidina lokalnome anestetiku kod kontinuiranoga femoralnog bloka može odgoditi oporavak motorne funkcije. Intratekalna primjena klonidina uz lokalni anestetik produljuje trajanje motornoga bloka, poboljšava unutaroperativnu analgeziju, odgađa regresiju senzornoga bloka te vrijeme uzimanja analgetika. Najistaknutiji je neželjeni učinak unutaroperacijska hipotenzija (16).

Antagonisti NMDA receptora

L-glutamat vjerojatno je najvažniji ekscitacijski neurotransmiter u središnjemu živčanom sustavu. Blokajući NMDA podtip glutamatnoga receptora smanjuje aferentnu stimulaciju kralježnične moždine i time blokira prijenos boli. Primarni razlog za ograničenu uporabu antagonista NMDA receptora kao poslijeoperacijskih analgetika jest taj što u djelotvornim dozama izazivaju cerebralne štetne učinke, kao što su halucinacije. Magnezijev ion prvi je identificiran kao inhibitor NMDA receptora u kralježničnoj moždini. Ketamin izaziva centralnu antinocicepciju istim mehanizmom, ali može i poboljšati analgeziju različitim drugim mehanizmima, kao što su interakcija sa spinalnim opioidnim receptorima, α₂-adrenoreceptorima, kolinergičkim i serotoninergičnim sustavom. Intratekalna je primjena velikih doza ketamina za ljude potencijalno neurotoksična. Epiduralna primjena ketamina, bez konzervansa, kao dodatka opioidnoj epiduralnoj analgeziji, poboljšava kvalitetu anestezije bez povećanja neželjenih djelovanja.

Mješavina magnezija s prilokainom za aksilarni blok izrazito produljuje senzorni i motorni blok, bez neželjenih djelovanja (17). Antinociceptivni učinak magnezija

prije svega temelji se na regulaciji ulaska kalcija u stanice i antagonizmu NMDA receptora. Značajna razlika u trajanju senzornoga bloka pojavila se unutar 100 mg i 150 mg magnezija u perineuralnim skupinama ljudskih i životinjskih uzoraka.

Dodatkom magnezija lidokainu u intravenskoj regionalnoj anesteziji (engl. *intravenous regional analgesia* - IVRA) dolazi do smanjenja potrošnje fentanila unutar operacijski i boli povezane s Tourniquetom. Također je skraćen nastup djelovanja, produljen senzorni i motorički blok te poboljšana kvaliteta anestezije s produljenom potrebom za analgezijom. Bol prilikom ubrizgavanja najupečatljivije je neželjeno djelovanje. Autori studije zaključili su da je dodatak magnezija u IVRA-u učinkovit, no naglasili su važnost obavljanja daljnjih istraživanja prije rutinske upotrebe (18).

Narang je zaključio slično dodajući magnezijev sulfat lidokainu u IVRA-u za vrijeme operacije gornjih udova, prilikom čega u njegovu istraživanju nije primijećena značajna bol prilikom ubrizgavanja magnezijeva sulfata (19).

Midazolam

Intratekalnom primjenom midazolama postiže se spinalno posredovana (segmentalna) analgezija vezanjem na benzodiazepinske receptore koji čine dio tipičnoga benzodiazepinskoga GABA receptorskog kompleksa u dorzalnim rogovima kralježnične moždine. Intratekalno dodavanje midazolama (bez konzervansa) može potencirati antinociceptivno djelovanje agensa poput morfija kao direktnih agonista na kapa i delta opioidne receptore u kralježničnoj moždini. Značajan sinergistički učinak eksperimentalno je dokazan nakon intratekalne primjene kombinacije midazolama i klonidina. Dodavanjem midazolama u mješavinu bupivakaina i klonidina primijenjeno intratekalno pojačava se analgetski učinak bez promjene u trajanju motorne blokade (20).

U metaanalizi 13 nasumičnih kliničkih studija, Ho i suradnici su na temelju dostupnih podataka zaključili da intratekalna primjena midazolama poboljšava kvalitetu perioperacijske analgezije te smanjuje mučninu i povraćanje prilikom carskoga reza (21).

Glukokortikoidi

Intratekalna primjena steroida upotrebljava se i za liječenje meningitisa, kronične limfocitne leukemije i sistemskoga eritematoznog lupusa središnjega živčanog sustava (22). Dodatak deksametazona ropivakainu u dozi od 8 mg ne uzrokuje veću neurotoksičnost od sa-

moga ropivakaina (23). Toksičnost kortikosteroida može biti povezana s pomoćnim tvarima, veličinom čestica i vehikulumom u formulacijama lijeka, a deksametazon natrij fosfat čini se sigurnim (24). Akutna upala prilikom ozljede tkiva ima važnu ulogu u formiranju kirurške boli, prilikom čega glukokortikoidi mogu biti korisni zbog protuupalnoga djelovanja. Studije u kojima je rabljen deksametazon za poslijeoperativnu analgeziju pokazale su pozitivne rezultate uglavnom kod operacija koje uključuju veliku traumu tkiva. Kada se doda u otopinu intravenskih blokova regionalnih živaca, deksametazon smanjuje bol u prva 24 sata nakon operacija na ruci. Bigat i suradnici dokazali su da doza od 8 mg deksametazona dodana lidokainu kod IVRA-e produljuje senzornu i motornu blokadu te kasnije potrebe za analgeticima (25). U studiji od 60 bolesnika dodatak od 8 mg deksametazona lidokainu za aksilarni blok rezultirao je značajnim produljenjem senzornoga i motoričkoga bloka, prilikom čega promjena u nastupu bloka nije zamijećena (26). Osim toga, kortikosteroidi imaju dugu povijest sigurne primjene u epiduralnome prostoru za liječenje radikularne boli te je deksametazon često istraživao kao adjuvans u kombinaciji s lokalnim anestetikom, primijenjen epiduralno (27). Prema najnovijim objavljenim studijama, kombinacija deksametazona s lokalnim anestetikima produljuje trajanje regionalne analgezije (28).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID)

Nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* – NSAID) inhibiraju produkciju prostaglandina iz arahidonske kiseline u fosfolipidnim membranama. Rezultat je smanjenje aferentnih nociceptivnih signala koji nastaju na operacijskome polju. Kliničke studije pokazale su pojačan analgetski učinak NSAID-a koncentriranih periferno u odnosu na sistemsku primjenu istoga lijeka. To bi značilo pretežno periferno područje djelovanja. Koncentracija doze NSAID-a na operacijskome polju, bilo kao dio IVRA-e ili infiltracijom rane, može dovesti do dugotrajnije analgezije u odnosu na istu dozu koja se daje parenteralno. Dostupna su istraživanja epiduralne primjene indometacina, intraartikularne primjene ketorolaka i tenoksikama. Međutim, nedostatak tih studija jest nepostojanje placebo skupina ili sistemskih kontrolnih skupina.

Neostigmin

Intratekalna primjena inhibitora acetilkolinesteraze neostigmina izaziva analgeziju, ali uzrokuje štetne učinke – motornu blokadu, vrtoglavicu, bradikardiju, mučninu ili povraćanje. Bolji analgetski učinak nastaje zbog povećane koncentracije acetilkolina i posljedično djelovanja na muskarinske i presinaptičke nikotinske receptore po-

ticanjem proizvodnje dušikovoga oksida i oslobađanjem GAMA-e, a sve to u kolinergičkim interneuronima dorsalnog roga kralježnične moždine u blizini opioidnih i adrenergijskih mjesta. Stoga se prilikom upotrebe kombinacije kolinergika i alfa adrenergika može očekivati bolja analgezija s nuspojavama povezanima isključivo s dozom pojedinačnoga lijeka. Neostigmin primjenjivan u epiduralnoj anesteziji, intravenskoj regionalnoj anesteziji ili kao intraartikularna blokada skraćuje nastup bloka, prolongira senzorni i motorni blok te produljuje vrijeme potrebe za analgeticima. Međutim, trenutačno ne postoji dovoljno podataka o dodavanju neostigmina u regionalnoj anesteziji.

LITERATURA

- Williams BA, Butt MT, Zeller JR, Coffee S, Pippi MA. Multimodal perineural analgesia with combined bupivacaine-clonidine-buprenorphine-dexamethasone: safe in vivo and chemically compatible in solution. *Pain Med.* 2015;16(1):186-98.
- Bailard NS, Ortiz J, Flores RA. Additives to local anesthetics for peripheral nerve blocks: evidence, limitations, and recommendations. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(5):373-85.
- Brill S, Gurman GM, Fisher A. A history of neuraxial administration of local analgesics and opioids. *Eur J Anaesthesiol.* 2003;20(9):682-9.
- Weller RS, Butterworth J. Opioids as local anesthetic adjuvants for peripheral nerve block. *Tech Reg Anesth Pain Manag.* 2004;8(3):123-8.
- Buvanendran A, Kroin JS. Useful adjuvants for postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007;21(1):31-49.
- Bernards CM, Shen DD, Sterling ES, Adkins JE, Risler L, Phillips B, i sur. Epidural, cerebrospinal fluid, and plasma pharmacokinetics of epidural opioids (part 2): effect of epinephrine. *Anesthesiology.* 2003;99(2):466-75.
- Förster JG, Lumme HM, Palkama VJ, Rosenberg PH, Pitkänen MT. Epinephrine 4 microg/mL added to a low-dose mixture of ropivacaine and fentanyl for lumbar epidural analgesia after total knee arthroplasty. *Anesth Analg.* 2008;106(1):301-4.
- Elia N, Culebras X, Mazza C, Schiffer E, Tramér MR. Clonidine as an adjuvant to intrathecal local anesthetics for surgery: systematic review of randomized trials. *Reg Anesth Pain Med.* 2008;33(2):159-67.
- Wolff M, Heugel P, Hempelmann G, Scholz A, Mühling J, Olschewski A. Clonidine reduces the excitability of spinal dorsal horn neurones. *Br J Anaesth.* 2007;98(3):353-61.
- Dobrydnjov I, Axelsson K, Gupta A, Lundin A, Holmström B, Granath B. Improved analgesia with clonidine when added to local anesthetic during combined spinal-epidural anesthesia for hip arthroplasty: a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(4):538-45.
- Kaabachi O, Zarghouni A, Ouzeni R, Abdelaziz AB, Chattaoui O, Kokki H. Clonidine 1 microg/kg is a safe and effective adjuvant to plain bupivacaine in spinal anesthesia in adolescents. *Anesth Analg.* 2007;105(2):516-9.
- Bhatnagar S, Mishra S, Madhurima S, Gurjar M, Mondal AS. Clonidine as an analgesic adjuvant to continuous paravertebral bupivacaine for post-thoracotomy pain. *Anaesth Intensive Care.* 2006;34(5):586-91.
- Burlacu CL, Frizelle HP, Moriarty DC, Buggy DJ. Pharmacokinetics of levobupivacaine, fentanyl, and clonidine after administration in thoracic paravertebral analgesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2007;32(2):136-45.
- McCartney CJ, Duggan E, Apatu E. Should we add clonidine to local anesthetic for peripheral nerve blockade? A qualitative systematic review of the literature. *Reg Anesth Pain Med.* 2007;32(4):330-8.
- Huang YS, Lin LC, Huh BK, Sheen MJ, Yeh CC, Wong CS, i sur. Epidural clonidine for postoperative pain after total knee arthroplasty: a dose-response study. *Anesth Analg.* 2007;104(5):1230-5.
- Gunduz A, Bilir A, Gulec S. Magnesium added to prilocaine prolongs the duration of axillary plexus block. *Reg Anesth Pain Med.* 2006;31(3):233-6.
- Turan A, Memiş D, Karamanliolu B, Güler T, Pamukçu Z. Intravenous regional anesthesia using lidocaine and magnesium. *Anesth Analg.* 2005;100(4):1189-92.
- Narang S, Dali JS, Agarwal M, Garg R. Evaluation of the efficacy of magnesium sulphate as an adjuvant to lignocaine for intravenous regional anaesthesia for upper limb surgery. *Anaesth Intensive Care.* 2008;36(6):840-4.
- Bousofara M, Carlés M, Raucoules-Aimé M, Sellam MR, Horn JL. Effects of intrathecal midazolam on postoperative analgesia when added to a bupivacaine-clonidine mixture. *Reg Anesth Pain Med.* 2006;31(6):501-5.
- Ho KM, Ismail H. Use of intrathecal midazolam to improve perioperative analgesia: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care.* 2008;36(3):365-73.
- Dong Y, Zhang X, Tang F, Tian X, Zhao Y, Zhang F. Intrathecal injection with methotrexate plus dexamethasone in the treatment of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Chin Med J (Engl).* 2001;114(7):764-6.
- 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(3):225-30.
- Benzon HT, Chew TL, McCarthy RJ, Benzon HA, Walega DR. Comparison of the particle sizes of different steroids and the effect of dilution: a review of the relative neurotoxicities of the steroids. *Anesthesiology.* 2007;106(2):331-8.
- Bigat Z, Boztug N, Hadimioglu N, Cete N, Coskunfirat N, Ertok E. Does dexamethasone improve the quality of intravenous regional anesthesia and analgesia? A randomized, controlled clinical study. *Anesth Analg.* 2006;102(2):605-9.
- Movafegh A, Razazian M, Hajimaohamadi F, Meysamie A. Dexamethasone added to lidocaine prolongs axillary brachial plexus blockade. *Anesth Analg.* 2006;102(1):2637.
- Rados I, Sakic Zdravcevic K, Hrgovic Z. PainDETECT questionnaire and lumbar epidural steroid injection for chronic radiculopathy. *Eur Neurol.* 2013;69(1):27-32.
- Huynh TM, Marret E, Bonnet F. Combination of dexamethasone and local anaesthetic solution in peripheral nerve blocks: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32(11):751-8.

NON-OPIOID ADJUVANTS IN REGIONAL ANESTHESIA**Livija Šakić^{1,2}, Višnja Neseck Adam^{1,2}, Dinko Tonković^{3,4}, Mladen Bušić^{1,2}**

¹Faculty of Medicine, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Cara Hadrijana 10E, HR-31000 Osijek, Croatia

²Department of Anaesthesiology, Reanimation and Intensive Care, "Sveti Duh" University Hospital, Sveti Duh 64, HR-10000 Zagreb, Croatia

³Chair of Anesthesiology and Resuscitation, School of Medicine of University of Zagreb, Šalata 3, HR-10000 Zagreb, Croatia

⁴Department of Anesthesiology and ICU, University Hospital Centre Zagreb, Kišpatičeva 12, HR-10000 Zagreb, Croatia

Abstract

Some medications used in combination with local anaesthetics can hasten the onset of nerve block, prolong block duration or reduce toxicity. On the other hand, poorly selected or unnecessary additives may not have the desired effect and may even expose patients to unnecessary risks. This is a review article on non-opioid adjuvants to neuraxial anaesthesia and peripheral nerve blocks used in clinical practice: vasoconstrictors, clonidine, NMDA antagonists, midazolam, glucocorticoids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and neostigmine. Mechanism and site of action of each of them is described. It is followed by a discussion of experimental and clinical data published in literature.

Key words: Adjuvants, pharmaceutical – therapeutic use; Anesthesia, conduction – adverse effects, methods; Epinephrine - adverse effects, pharmacology, therapeutic use; Clonidine – adverse effects, pharmacology, therapeutic use; Receptors, N-methyl-D-aspartate – antagonists and inhibitors; Anti-inflammatory agents, non-steroidal – therapeutic use