

# 局麻药佐剂在区域麻醉中的应用进展

马世豪<sup>1</sup>, 阿良德<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学临床医学院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年8月19日; 录用日期: 2023年9月14日; 发布日期: 2023年9月20日

## 摘要

区域麻醉可以提供更安全的围术期体验, 减少阿片类药物的使用, 减轻疼痛, 同时将副作用降至最低。在超声的引导下麻醉医生可将局麻药物精确地注射至目标周围神经的位置。由于局部麻醉药的不同, 镇痛时间颇有差异, 除药物选择可延长镇痛的方法有几种, 如导管持续技术、酯类局麻药和佐剂等, 由于导管持续技术有许多局限性和问题, 酯类局麻药缺乏批准或可用性, 延长术后镇痛持续时间的最佳措施是使用佐剂。在鞘内和硬膜外麻醉中添加佐剂是公认的, 用来延长局部麻醉作用并增强周围神经阻滞的效果。这些佐剂有许多种类如阿片类药物、 $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动剂和类固醇类药物等, 这些佐剂用于提高麻醉和止痛的质量。这篇文章描述了各种佐剂在区域麻醉中的应用进展。

## 关键词

局麻药佐剂, 区域麻醉

# Application Progress of Local Anesthesia Adjuvants in Regional Anesthesia

Shihao Ma<sup>1</sup>, Liangde A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Medicine School, Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Aug. 19<sup>th</sup>, 2023; accepted: Sep. 14<sup>th</sup>, 2023; published: Sep. 20<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Regional anesthesia can provide a safer perioperative experience, reduce the use of opioids, reduce pain, and minimize side effects. Under the guidance of ultrasound, the anesthesiologist can accurately inject the local anesthetic into the position of the target's peripheral nerve. Due to the

difference of local anesthetics, the analgesic time is quite different. There are several methods to prolong the analgesia, such as catheter persistence technique, ester local anesthetics and adjuvants, etc. Due to the lack of approval or availability of ester local anesthetics, the best way to prolong the duration of postoperative analgesia is to use adjuvants. The addition of adjuvant to intrathecal and epidural anesthesia is recognized to prolong the effect of local anesthesia and enhance the effect of peripheral nerve block. There are many kinds of adjuvants, such as opioids,  $\alpha$ -2 agonists and steroids, which are used to improve the quality of anesthesia and pain relief. This article describes the progress in the application of various adjuvants in regional anesthesia.

## Keywords

Local Anesthetic Adjuvant, Regional Anesthesia

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 阿片类药物

阿片类药物最常被用作周围麻醉和神经轴麻醉的辅助剂, 并取得了不同程度的成功, 但阿片类药物的使用往往受到副作用的限制, 包括瘙痒、恶心和呼吸抑制[1]。阿片类药物通过传入感觉神经元的超极化来增强局麻药的止痛效果[1]。

### 1.1. 吗啡

吗啡已经被许多不同的用途和年龄组的神经轴阻滞研究。鞘内和硬膜外注射吗啡已经成功地用于各种手术, 包括产科和骨科。因为吗啡是亲水性的, 所以它的扩散范围更广。这增加了阻滞面积, 也增加了呼吸抑制的风险[1]。上述不良影响限制了它的使用。鞘内吗啡的剂量范围为 100~200 mg, 而硬膜外吗啡的剂量范围通常为 1~5 mg [1]。在一项对骶管内注射吗啡的儿科研究中, 它揭示了长达 12 h 的止痛效果, 剂量从每公斤 30~50 mg [2]。许多研究评估了吗啡在周围神经阻滞中的使用, 但没有证据证明它比静脉或肌肉内给药更有益。在周围神经阻滞中添加吗啡也会受到类似于神经轴向给药的副作用的限制。目前, 不建议在周围神经阻滞中使用辅助性吗啡[3]。

### 1.2. 芬太尼类

与鞘内吗啡相比, 鞘内注射芬太尼的剂量范围为 10~25 mg, 已被证明可以延长神经轴阻滞时间和改善感觉阻滞, 而且副作用较小[1]。硬膜外给芬太尼已经使用了几十年, 当与局麻药联合使用时, 可以很好地缓解疼痛。当局麻药与芬太尼联合使用时, 其止痛效果比单独用药更好。与单独使用较少的药物相比, 联合使用的副作用也较少[4], 单独使用硬膜外芬太尼引起节段性镇痛的最低剂量为 10 mg; 然而, 关于与局部麻醉药联合使用时的“阈值”尚不清楚[5]。芬太尼用于周围神经阻滞的证据尚不确定。一项研究确实表明, 它与布比卡因联合使用可以有效延长麻醉持续时间[6]。芬太尼的使用与较高的镇静、高碳酸血症和心动过缓的发生率相关[3]。目前的建议不支持神经周围芬太尼的常规使用。

鞘内注射舒芬太尼在 5 mg 剂量下作为局部麻醉的辅助药物有效; 然而, 副作用发生率较低, 特别是瘙痒, 剂量在 1.5 mg 左右[7]。鞘内舒芬太尼也被有效地用作硬膜外佐剂, 剂量为 0.75~1 mg/mL [1]。0.3% 罗比卡因用于硬膜外麻醉时, 舒芬太尼的最佳剂量为 0.75 mg/mL [7]。关于舒芬太尼与局麻药联合用于周

围神经阻滞的证据有限且不确定。在一项臂丛神经阻滞的研究中, 在布比卡因和利多卡因混合液中加入 0.2 mg/kg 的舒芬太尼可成功镇痛 24 h, 而仅用局麻药则为 11 h [8]。相反, 另一项研究观察了在甲哌卡因中加入 2、5 或 10  $\mu$ g 舒芬太尼的腋窝阻滞。这项研究表明, 舒芬太尼不会加速麻醉起效, 也不会延长麻醉持续时间。然而, 它与较高的副作用发生率有关[9]。

### 1.3. 氢吗啡酮

氢吗啡酮是局麻药的有效鞘内止痛佐剂。鞘内剂量为 100 mg。硬膜外氢吗啡与局麻药联合使用的剂量也有 500~600 mg [1]。

### 1.4. 丁丙诺啡

丁丙诺啡是另一种被广泛研究的阿片类药物, 作为局麻药的添加剂。鞘内注射丁丙诺啡 75~100 mg 是局麻药的有效佐剂。它可用于硬膜外给药, 剂量为 150~300 mg [1]。研究最多的是作为周围神经阻滞的佐剂。在 300 mg 的剂量下, 它已被证明是延长阻滞持续时间的有效佐剂[1]。在一项研究中, 丁丙诺啡与利多卡因和布比卡因联合使用。与单纯局部麻醉剂相比, 它的阻滞时间从 11.5 h 延长到 20 h [8]。丁丙诺啡在多项其他研究中持续表现出阻滞延长[3]。在 2017 年的一项随机对照试验中, 丁丙诺啡被添加到罗哌卡因中用于股神经阻滞。这项研究的结果表明丁丙诺啡并没有延长这些患者的止痛时间[10]。外周注射丁丙诺啡与 PONV (术后恶心呕吐) 的风险较高相关。在使用外周丁丙诺啡时, 建议使用抗感染预防药物, 对于有 PONV 病史的患者最好避免使用[3]。在一项关于局麻药与丁丙诺啡联合使用时的神经毒性的研究中, 在临床使用的剂量下, 丁丙诺啡对罗哌卡因的神经毒性没有影响; 然而, 当大鼠暴露于高浓度的丁丙诺啡 24 h 时, 出现显著的细胞凋亡[11]。

### 1.5. 曲马多

曲马多是一种弱阿片受体激动剂, 被研究认为是神经轴和外周局部麻醉药的佐剂。当它作为鞘内佐剂在 10~50 mg 的剂量范围内给药时, 已经有不同程度的成功[1]。对于各种类型的患者, 包括产科和腹部外科患者, 当与硬膜外局部麻醉剂联合使用时, 它一直是一种很好的止痛辅助药物。硬膜外曲马多的剂量为 1~2 mg/kg [1]。它没有像吗啡那样的呼吸抑制作用。然而, 它仍然与恶心和呕吐的副作用有关。在 Kirksey 等人进行的一项综述中, 曲马多在延长阻滞时间方面显示出不同程度的成功。与利多卡因、肾上腺素合用时, 阻断时间延长最大为 160 min。目前不推荐常规使用曲马多作为佐剂[1]。

## 2. $\alpha$ 肾上腺素受体激动剂

$\alpha$ -2 肾上腺素受体激动剂是一组具有镇静和镇痛作用的药物。临床常用的是可乐定和右美托咪定, 它们的特点是与  $\alpha$ -1 和  $\alpha$ -2 受体的结合选择性不同。可乐定主要用作降压药。与右美托咪定相比, 它对  $\alpha$ -2 受体的选择性要低得多。在生理条件下, 周围神经轴突中没有  $\alpha$ -2 受体的表达[12]。因此在神经周围复合  $\alpha$ -2 肾上腺素受体激动剂后, 它们以一种多方向和极其复杂的机制延长镇痛时间, 这既是通过直接作用于周围神经, 也是通过中枢影响[13]。除其他外, 对周围纤维的直接作用源于与局麻类似的特性和对 C 型纤维中动作电位形成的抑制, 以及与激活细胞内阳离子电流相关的超极化(作用于环核苷酸门控阳离子通道[13])。

### 2.1. 右美托咪定

右美托咪定是一种同时具有止痛和镇静作用的  $\alpha$ -2 激动剂, 其选择性是可乐定的 7 倍。右美托咪定与局麻药合用 50~60  $\mu$ g 可使镇痛持续时间由 5 h 延长至 7 h (平均为 6 h) [14]。然而, 低血压和心动过缓

的发生率更高[15]。在 0.5 ug/kg 的剂量下, 在神经和静脉给药后, 右美托咪定在延长止痛方面表现出类似的作用[16]。最近, 刘等人进行了一项前瞻性双盲随机对照试验, 研究了右旋美托咪定与布比卡因在脊髓中的应用。他们比较了鞘内注射布比卡因加 5 mg 右旋美托咪定的治疗组和不注射右旋美托咪定的对照组。研究结果与延长治疗组的止痛持续时间相关, 没有观察到明显的不良反应[6]。一项荟萃分析回顾了 848 名患者的 14 项临床研究, 以比较在锁骨上臂丛神经阻滞中加用局麻药时右美托咪定和可乐定的疗效。研究发现, 右美托咪定使感觉和运动阻滞的持续时间延长了 1.2 倍( $p < 0.00001$ ) [7] [8]。Andersen 等人的另一项研究比较了神经给药与静脉给药。虽然两种途径的右美托咪定都能延长罗比卡因的持续时间, 但神经周围给药比全身给药更有效。使用右美托咪定的安全性考虑包括低血压和或心动过缓的可能性[17]。在糖尿病神经病变患者中, 神经周围右美托咪定是否具有神经毒性也存在一些争论, 然而在确定真正的病因之前, 还需要做更多的研究[9]。在动物模型中的研究表明, 外周给药右美托咪定具有神经保护作用。在罗比卡因中加入这种药物几乎可以使局麻药的神经毒性减半[18]。

## 2.2. 可乐定

使用可乐定时,  $\alpha$ -1 肾上腺素能受体介导的血管收缩也减少了局麻药的中枢重新分布[19]。可乐定作为中长效脂质局麻药的补充, 150 ug 剂量的可乐定可增加 74~169 min (平均 122 min) 的镇痛持续时间。然而, 在神经周围注射可乐定后, 低血压、心动过缓以及过度镇静的风险显著增加[20] [21]。此外, 在动物模型研究中, 与单独使用罗比卡因相比, 可乐定和罗哌卡因联合应用后神经毒性的可能性更大。

## 3. 类固醇类激素

地塞米松是一种长效的合成皮质类固醇, 具有广泛的生理作用。这些包括但不限于免疫抑制和抗炎特性, 主要是通过抑制环氧化酶 2 来阻止细胞因子的释放。最近为更好地了解其在补充区域麻醉药方面的作用, 有了很多的研究。地塞米松作为一种佐剂与几种不同的周围神经阻滞相结合已经进行了研究, 包括腹横、臂丛、踝部和椎旁阻滞[22]。几项研究表明了良好的结果, 如较低的疼痛评分, 术后阿片类药物的使用减少, 恶心和呕吐发生率降低[19]。一项包含 24 个随机对照试验(RCT)和 2751 名患者的 2011 荟萃分析显示, 静脉补充剂量大于 0.1 mg/kg 的地塞米松可减轻术后疼痛[23]。最近的一项随机对照试验着眼于在乳房手术中全身应用地塞米松联合椎旁阻滞。与未接受全身给药的对照组相比, 接受地塞米松静脉注射的患者术后 12 h 的疼痛减轻效果显著[24]。与单纯局部麻醉相比, 神经周围注射地塞米松也显示出更好的止痛效果。一项 Meta 分析回顾了 9 个随机对照试验, 在横断腹部平面阻滞中, 神经周补充地塞米松与术后 2、6 和 12 h 疼痛评分降低相关[25]。疼痛评分的降低与术后阿片类药物使用量减少有很好的相关性。De Oliveira 等人进行的一项荟萃分析发现, 静脉注射剂量超过 1 mg/kg 会导致疼痛评分降低和阿片类药物使用。另一项荟萃分析包括 A. Prabhakar 等人 45 项研究和 5796 名患者显示, 接受单次 1.25~20 mg 静脉注射地塞米松的患者术后 2 h 和 24 h 阿片类药物的使用量显著减少[26]。然而, 有一些研究表明, 术后阿片类药物的使用量要么增加了, 要么没有变化。一项前瞻性、随机、双盲临床试验, 观察了 110 例上肢骨科手术患者。对照组给予利多卡因 2 mg/kg 的 40 ml 溶液, 干预组给予利多卡因 2 mg/kg + 地塞米松 8 mg 的 40 ml 溶液。结果显示, 干预组比对照组使用更多的阿片类药物[27]。最近的另一项随机临床试验观察了 52 例剖宫产后静脉注射 8 mg 地塞米松, 发现术后 24 h 阿片类药物的使用没有减少[28]。值得注意的是, 这两个随机临床试验都受到样本大小和区域技术质量潜在变异性的限制。全身类固醇作为止吐剂的使用在文献中已经得到了很好的证实, 并在常规麻醉实践中被常规使用。有趣的是, 神经周围给药也被证明可以减少术后恶心和呕吐的发生率。最近一项对涉及 575 名患者的 9 项随机临床试验的荟萃分析观察到, 地塞米松用于横腹平面(TAP)阻滞可减少术后恶心和呕吐[1]。皮质类固醇

的潜在不良反应包括免疫抑制、感染风险增加、伤口愈合受阻和高血糖。几项研究已经观察了地塞米松作为区域麻醉的辅助治疗是否也会导致同样的不良反应。两个大型荟萃分析发现, 与对照组相比, 治疗组的感染率或伤口愈合没有差异。使用皮质类固醇引起的高血糖仍然存在争议, 一些文献表明风险增加, 而另一些文献则没有变化。Tien 等人专门研究了地塞米松在糖尿病患者和非糖尿病患者中的辅助使用[1]。虽然术后血糖水平有所升高, 但两组患者的预后在临床上没有显著差异[26]。

#### 4. 新斯的明

在脊髓中, 乙酰胆碱是参与脊髓镇痛的主要神经递质。新斯的明通过抑制 M1 和 M2 受体到背角 1、2 和 3 层的传入疼痛冲动, 并被认为通过在脊髓中释放一氧化氮来增强镇痛作用[29] [30]。鞘内注射新斯的明有剂量依赖性的并发症, 如恶心、呕吐、镇静、肌肉无力, 有时还会出现暂时性肌腱反射减少。在超过 100 毫克的剂量下, 新斯的明单独对人类和动物产生止痛作用, 但与剂量相关的恶心和呕吐限制了它的使用[31] [32] [33] [34]。

与新斯的明神经轴向给药相关的恶心被认为与通过脑脊液向脑干扩散有关, 对标准止吐药物不起作用。鞘内注射新斯的明对阿片类药物诱导的镇痛有增强作用[35]。用于引起恶心和呕吐的多模式疼痛治疗的鞘内新斯的明剂量一直是 10 mg 或更高。一项小型研究表明, 2.5 或 5 mg 新斯的明与吗啡联合使用可产生 8 h 的镇痛效果, 证明吗啡的镇痛作用增强, 而不良反应的发生率没有增加[36]。最近, 鞘内注射 1 毫克新斯的明联合芬太尼和布比卡因用于全膝关节置换术的镇痛效果增强[37]。鞘内注射低剂量新斯的明可能具有增强阿片类药物的止痛作用, 但需要进行更大规模的随机对照试验, 以评估胆碱能副作用的益处和频率。很少有研究关注新斯的明对周围神经阻滞的影响。由于副作用发生率高, 神经毒性的不确定性, 以及缺乏显示的止痛效果, 新斯的明不推荐作为周围神经阻滞辅助剂。

#### 5. 非甾体类抗炎药(NSAIDs)

NSAIDs 通过抑制 COX-1 和/或 COX-2 来限制下游细胞因子的释放。到目前为止, 已经进行了有限的研究来确定它们在区域麻醉中的用途。对于 NSAIDs 是否具有神经毒性, 动物模型得出了相互矛盾的结果[38] [39]。NSAIDs 在该地区的人体试验寥寥无几。一项小型研究联合使用利多卡因和右旋酮洛芬或扑热息痛作为静脉局部麻醉的辅助剂。他们发现, 与对照组相比, 这两种药物组合都缩短了起效时间, 延长了感觉和运动阻滞的持续时间。右旋酮洛芬与扑热息痛无显著差异。这项研究受到样本大小以及这些药物通过静脉途径的潜在全身交叉止痛效果的限制[40]。关于 NSAIDs 在区域麻醉中的有效性和安全性仍然存在许多问题, 并不推荐使用 NSAIDs,

#### 6. NMDA (N-甲基-D-天冬氨酸)受体拮抗剂

NMDA 受体是谷氨酸门控的阳离子通道, 具有钙离子高通透性, 在全身有许多重要的作用[41]。它们对中枢神经系统的发育、呼吸驱动的启动、急性和慢性疼痛生理学以及记忆、学习和神经可塑性的基础过程都是至关重要的。目前有两种类型的 NMDA 受体拮抗剂包括氯胺酮和镁。

##### 6.1. 氯胺酮

氯胺酮作为局麻药的辅助剂已在产科患者、矫形外科手术和前列腺手术中进行了研究。鞘内和硬膜外氯胺酮都被证明能加速运动和感觉阻滞的发生, 但它也缩短了运动阻滞的持续时间, 因此对日间手术患者有很大的优势。氯胺酮用于尾麻, 剂量为 0.5 mg/kg, 已被证明可延长镇痛持续时间, 且无明显不良反应[1]。然而, 它与幻觉、嗜睡和恶心的发生率高相关, 目前不推荐将其用作周围神经阻滞的辅助[3]到目前为止, 有关神经周围氯胺酮用于区域麻醉的数据非常有限。氯胺酮的不良反应包括幻觉、记忆缺陷、

惊恐发作、恶心、呕吐、嗜睡、交感神经刺激和心脏抑制[42]。

## 6.2. 硫酸镁

硫酸镁对 NMDA 受体通道的阻断有助于降低周围神经的兴奋性, 同时也有助于局麻药提高痛觉纤维兴奋的阈值, 具有作为佐剂的潜在优点。硫酸镁已被证明可以增强利多卡因在 AB 纤维中的作用, 但在 C 纤维中并未增强。由于镁与局麻药的协同作用, 镁作为周围神经阻滞的佐剂主要来延长镇痛时间[1]。几项研究已经证明, 在股神经阻滞、斜角间阻滞和腋窝阻滞中, 含镁的周围神经阻滞具有长期效应, 辅助剂引起的不良反应有限[43]当组织学观察时, 服用镁的患者表现出神经毒性; 然而, 一项对四项临床研究的荟萃分析显示, 只有一项轻微的神经系统临床事件包括长期头痛[44]。硫酸镁已被证明在治疗剂量下是安全的, 通常有很大的安全边际。在给药前需要考虑肾功能, 以避免因排泄不足而产生的毒性。潜在的不良反应包括潮红、低血压、血管扩张和嗜睡。数据还表明, 剂量超过 150 mg 可能与恶心和呕吐的风险更高有关[45]。在推荐常规神经周给药之前, 需要进行更多关于潜在神经毒性的研究。

## 7. 咪达唑仑

咪达唑仑是一种水溶性的苯二氮卓类药物, 通过在硬膜外和鞘内间接激动 GABA-A 受体而显示出延长镇痛效果, 但在外周仅产生轻微的 GABA-A 伤害性阻断[43]。由于其不良反应, 其提供止痛和增强局部麻醉的能力一直存在争议。在动物研究中, 鞘内和硬膜外给予咪达唑仑可引起不可逆转的感觉神经毒性[46]。然而, 在人体试验中, 它没有显示出显著的神经系统或泌尿系统不良反应[47]。在神经周围咪达唑仑被常规用作区域佐剂之前, 需要进行更多的研究和更大规模的随机对照研究。

## 8. 肾上腺素

肾上腺素是区域麻醉中使用最广泛、最久的局麻药佐剂。在局麻药中添加肾上腺素被证实可以延长阻滞时间, 但只在利多卡因和甲哌卡因中显示出来[3], 在布比卡因和罗哌卡因添加肾上腺素并没有显示任何延长麻醉持续时间的证据[45]。肾上腺素是一种相对安全的药物, 在大鼠神经周围注射利多卡因和肾上腺素混合物的研究中, 并没有引起组织或功能性神经损伤的百分比增加[48]。然而, 应该记住, 肾上腺素可能会增强血管收缩效应, 特别是与长效局麻药有关的效应, 从而延长局麻药对轴突的毒性效应[49][50]。这对于先前存在血液供应障碍的患者尤其重要, 例如糖尿病[51]。

## 9. 碳酸氢钠

碳酸氢钠用作佐剂理论上是通过碱化局部麻醉药, 从而使更多的局部麻醉药以其结合的形式存在。在非电离状态下, 药物更容易穿过脂质细胞膜, 阻止神经元去极化, 可以加速阻滞起效, 并增加各种局部麻醉药的阻断深度。不幸的是, 证明这一理论的证据并不一致[43]。局部麻醉剂溶液的 pH 值随其制造方式而变化, 目前还没有确定需要多少碱化才能产生预期的结果[52]。使用碳酸氢钠作为佐剂并不能延长止痛持续时间, 而只能缩短止痛发生的时间[53]。碳酸氢钠用作佐剂最常见的问题是会产生沉淀, 如布比卡因和罗比卡因, 此外, 碳酸氢钠尚未被批准作为局麻药的碱化剂用于临床, 因此应谨慎使用。

## 10. 腺苷

添加内源性腺苷或其类似物作为佐剂最初被推测是通过作用于中枢神经系统(CNS)中的腺苷受体来实现止痛[54]。此外, 腺苷显示了抗伤害性作用, 在脊髓中没有神经毒性的迹象。然而, 这种无副作用的止痛效果仅限于鞘内动物研究。当人类外周注射腺苷作为局部麻醉剂的辅助剂时, 感觉或运动阻滞的时间、术后第一次疼痛感觉的时间和第一次止痛剂的时间没有变化[55]。目前, 不推荐将腺苷作为任何外周

给药的局部麻醉剂的佐剂。

## 11. 结论

在围手术期麻醉医师需要熟悉区域麻醉技术和使用的药物。在目前的研究中, 我们回顾了最常用的区域麻醉辅助药物。在推荐常规使用之前, 一些佐剂显然需要更多的循证数据。然而, 正如这篇文章所证明的那样, 目前许多佐剂已经得到了广泛的研究, 并有良好的数据支持它们成为局部麻醉药佐剂。佐剂的加入有助于提高患者的安全性, 增加患者的满意度, 增强临床疗效。未来的研究和最佳实践技术最终将有助于标准化区域麻醉辅助剂在临床实践中提供神经阻滞的作用。

## 参考文献

- [1] Swain, A., Nag, D.S., Sahu, S. and Samaddar, D.P. (2017) Adjuvants to Local Anesthetics: Current Understanding and Future Trends. *World Journal of Clinical Cases*, **5**, 307-323. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v5.i8.307>
- [2] Baduni, N., Sanwal, M.K. and Vajifdar, H. and Agarwala, R. (2016) Postoperative Analgesia in Children: A Comparison of Three Different Doses of Caudal Epidural Morphine. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, **32**, 220-223. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.182106>
- [3] Kirksey, M.A., Haskins, S.C., Cheng, J. and Liu, S.S. (2015) Local Anesthetic Peripheral Nerve Block Adjuvants for Prolongation of Analgesia: A Systematic Qualitative Review. *PLOS ONE*, **10**, e0137312. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137312>
- [4] Liu, S.S., Carpenter, R.L. and Neal, J.M. (1995) Epidural Anaesthesia and Analgesia: Their Role in Postoperative Outcome. *Anesthesiology*, **82**, 1474-1506. <https://doi.org/10.1097/0000542-199506000-00019>
- [5] George, M.J. (2006) The Site of Action of Epidurally Administered Opioids and Its Relevance to Postoperative Pain Management. *Anaesthesia*, **61**, 659-664. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2006.04713.x>
- [6] Karakaya, D., Buyukgoz, F., Baris, S., et al. (2001) Addition of Fentanyl to Bupivacaine Prolongs Anesthesia and Analgesia in Axillary Brachial Plexus Block. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, **26**, 434-438. <https://doi.org/10.1053/rapm.2001.24675>
- [7] Maciejewski, D. (2012) Sufentanil in Anaesthesiology and Intensive Therapy. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, **44**, 35-41
- [8] Bazin, J.E., Massoni, C., Bruelle, P., et al. (1997) The Addition of Opioids to Local Anaesthetics in Brachial Plexus Block: The Comparative Effects of Morphine, Buprenorphine and Sufentanil. *Anaesthesia*, **52**, 858-862. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1997.174-az0311.x>
- [9] Bouaziz, H., Kinirons, B.P., Macalous, D., et al. (2000) Sufentanil Does Not Prolong the Duration of Analgesia in a Mepivacaine Brachial Plexus Block: A Dose Response Study. *Anesthesia & Analgesia*, **90**, 383-387. <https://doi.org/10.1097/0000539-200002000-00027>
- [10] van Beek, R., Zonneveldt, H.J., van der Ploeg, T., et al. (2017) In Patients Undergoing Fast Track Total Knee Arthroplasty, Addition of Buprenorphine to a Femoral Nerve Block Has No Clinical Advantage: A Prospective, Double-Blinded, Randomized, Placebo Controlled Trial. *Medicine*, **96**, e7393. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007393>
- [11] Elia, N., Culebras, X., Mazza, C., Schiffer, E. and Tramèr, M.R. (2008) Clonidine as an Adjuvant to Intrathecal Local Anesthetics for Surgery: Systematic Review of Randomized Trials. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, **33**, 159-167. <https://doi.org/10.1097/00115550-200803000-00011>
- [12] Eisenach, J.C., De Kock, M. and Klimscha, W. (1996)  $\alpha^2$ -Adrenergic Agonists for Regional Anesthesia: A Clinical Review of Clonidine (1984-1995). *Anesthesiology*, **85**, 655-674. <https://doi.org/10.1097/0000542-199609000-00026>
- [13] Pöpping, D.M., Elia, N., Marret, E., Wenk, M. and Tramèr, M.R. (2009) Clonidine as an Adjuvant to Local Anesthetics for Peripheral Nerve and Plexus Blocks: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Anesthesiology*, **111**, 406-415. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181aae897>
- [14] Abdallah, F.W. and Brull, R. (2013) Facilitatory Effects of Perineural Dexmedetomidine on Neuraxial and Peripheral Nerve Block: A Systematic Review and Meta-Analysis. *British Journal of Anaesthesia*, **110**, 915-925. <https://doi.org/10.1093/bja/aet066>
- [15] Albrecht, E., Vorobeichik, L., Jacot-Guillarmod, A., Fournier, N. and Abdallah, F.W. (2019) Dexamethasone is Superior to Dexmedetomidine as a Perineural Adjunct for Supraclavicular Brachial Plexus Block: Systematic Review and Indirect Meta-Analysis. *Anesthesia & Analgesia*, **128**, 543-554. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003860>
- [16] Abdallah, F.W., Dwyer, T., Chan, V.W., et al. (2016) IV and Perineural Dexmedetomidine Similarly Prolong the Du-

- ration of Analgesia after Interscalene Brachial Plexus Block: A Randomized, Three-Arm, Triple-Masked, Placebo-Controlled Trial. *Anesthesiology*, **124**, 683-695. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000983>
- [17] Chang, A. and White, B.A. (2018) Peripheral Nerve Blocks. In: *StatPearls*, StatPearls Publishing, Treasure Island.
- [18] Kim, B.-S., Choi, J.-H., Baek, S.-H. and Lee, D.-H. (2018) Effects of Intraneural Injection of Dexmedetomidine in Combination with Ropivacaine in Rat Sciatic Nerve Block. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, **43**, 378-384. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000745>
- [19] Eisenach, J.C. and Gebhart, G.F. (1995) Intrathecal Amitriptyline: Antinociceptive Interactions with Intravenous Morphine and Intrathecal Clonidine, Neostigmine, and Carbamylcholine in Rats. *Anesthesiology*, **83**, 1036-1045. <https://doi.org/10.1097/00000542-199511000-00017>
- [20] Beaussier, M., Weickmans, H., Abdelhalim, Z. and Lienhart, A. (2005) Inguinal Herniorrhaphy under Monitored Anesthesia Care with Ilioinguinal-Iliohypogastric Block: The Impact of Adding Clonidine to Ropivacaine. *Anesthesia & Analgesia*, **101**, 1659-1662. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000184046.64631.50>
- [21] Bernard, J.-M. and Macaire, P. (1997) Dose-Range Effects of Clonidine Added to Lidocaine for Brachial Plexus Block. *Anesthesiology*, **87**, 277-284. <https://doi.org/10.1097/00000542-199708000-00014>
- [22] Pardo Jr., M.C. and Miller, R.D. (2011) Basics of Anesthesia. 6th Edition, Elsevier, Amsterdam.
- [23] Alakkad, H., Naeeni, A., Chan, V.W.S., et al. (2015) Infection Related to Ultrasound-Guided Single-Injection Peripheral Nerve Blockade: A Decade of Experience at Toronto Western Hospital. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, **40**, 82-84. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000181>
- [24] Barrington, M.J. and Kluger, R. (2013) Ultrasound Guidance Reduces the Risk of Local Anesthetic Systemic Toxicity Following Peripheral Nerve Blockade. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, **38**, 289-299. <https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e318292669b>
- [25] Horlocker, T.T., Vandermeulen, E., Kopp, S.L., et al. (2018) Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, **43**, 263-309. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000763>
- [26] Rubin, D.S., Matsumoto, M.M., Weinberg, G. and Roth, S. (2018) Local Anesthetic Systemic Toxicity in Total Joint Arthroplasty: Incidence and Risk Factors in the United States from the National Inpatient Sample 1998-2013. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, **43**, 131-137. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000684>
- [27] Neal, J.M., Woodward, C.M. and Harrison, T.K. (2018) The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2017 Version. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, **43**, 150-153. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000726>
- [28] Mulroy, M.F., Weller, R.S. and Liguori, G.A. (2014) A Checklist for Performing Regional Nerve Blocks. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, **39**, 195-199. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000075>
- [29] Li, D.-P., Chen, S.-R., Pan, Y.-Z., Levey, A.I. and Pan, H.-L. (2002) Role of Presynaptic Muscarinic and GABA<sub>B</sub> Receptors in Spinal Glutamate Release and Cholinergic Analgesia in Rats. *Journal of Physiology*, **543**, 807-818. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.020644>
- [30] Lee, J.W., Kim, M.K., Shin, Y.S. and Koo, B.N. (2007) The Analgesic Effect of Single Dose of Intrathecal Magnesium Sulfate. *Korean Journal of Anesthesiology*, **52**, S72-S76. <https://doi.org/10.4097/kjae.2007.52.6.S72>
- [31] Hood, D.D., Eisenach, J.C. and Tuttle, R. (1995) Phase I Safety Assessment of Intrathecal Neostigmine Methylsulfate in Humans. *Anesthesiology*, **82**, 331-343. <https://doi.org/10.1097/00000542-199502000-00003>
- [32] Bouaziz, H., Tong, C. and Eisenach, J.C. (1995) Postoperative Analgesia from Intrathecal Neostigmine in Sheep. *Anesthesia & Analgesia*, **80**, 1140-1144. <https://doi.org/10.1213/00000539-199506000-00012>
- [33] Hood, D.D., Mallak, K.A., Eisenach, J.C. and Tong, C. (1996) Interaction between Intrathecal Neostigmine and Epidural Clonidine in Human Volunteers. *Anesthesiology*, **85**, 315-325. <https://doi.org/10.1097/00000542-199608000-00013>
- [34] Eisenach, J.C., Hood, D.D. and Curry, R. (1997) Phase I Human Safety Assessment of Intrathecal Neostigmine Containing Methyl- and Propylparabens. *Anesthesia & Analgesia*, **85**, 842-846. <https://doi.org/10.1213/00000539-199710000-00024>
- [35] Lauretti, G.R., Reis, M.P., Prado, W.A., et al. (1996) Dose-Response Study of Intrathecal Morphine Versus Intrathecal Neostigmine, Their Combination, or Placebo for Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Anterior and Posterior Vaginoplasty. *Anesthesia & Analgesia*, **82**, 1182-1187. <https://doi.org/10.1097/00000539-199606000-00014>
- [36] Almeida, R.A., Lauretti, G.R. and Mattos, A.L. (2003) Antinociceptive Effect of Low-Dose Intrathecal Neostigmine Combined with Intrathecal Morphine following Gynecologic Surgery. *Anesthesiology*, **98**, 495-498. <https://doi.org/10.1097/00000542-200302000-00031>
- [37] Jain, A., Jain, K. and Bhardawaj, N. (2012) Analgesic Efficacy of Low-Dose Intrathecal Neostigmine in Combination



- with Fentanyl and Bupivacaine for Total Knee Replacement Surgery. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, **28**, 486-490. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.101927>
- [38] Akdogan, A. and Eroglu, A. (2014) Comparison of the Effect of Lidocaine Adding Dexketoprofen and Paracetamol in Intravenous Regional Anesthesia. *BioMed Research International*, **2014**, Article ID: 938108. <https://doi.org/10.1155/2014/938108>
- [39] Koyyalamudi, V., Sen, S., Patil, S., *et al.* (2017) Adjuvant Agents in Regional Anesthesia in the Ambulatory Setting. *Current Pain and Headache Reports*, **21**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0604-1>
- [40] Marri, S.R. (2012) Adjuvant Agents in Regional Anaesthesia. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, **13**, 559-562. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2012.08.018>
- [41] Bujalska-Zadrozny, M., Tatariewicz, J., Kulik, K., Filip, M. and Naruszewicz, M. (2017) Magnesium Enhances Opioid-Induced Analgesia—What We Have Learnt in the Past Decades? *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **99**, 113-127. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.11.020>
- [42] Niesters, M., Martini, C. and Dahan, A. (2014) Ketamine for Chronic Pain: Risks and Benefits. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **77**, 357-367. <https://doi.org/10.1111/bcp.12094>
- [43] Bailard, N.S., Ortiz, J. and Flores, R.A. (2014) Additives to Local Anesthetics for Peripheral Nerve Blocks: Evidence, Limitations, and Recommendations. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **71**, 373-385. <https://doi.org/10.2146/ajhp130336>
- [44] Albrecht, E., Kirkham, K.R., Liu, S.S. and Brull, R. (2013) The Analgesic Efficacy and Safety of Neuraxial Magnesium Sulphate: A Quantitative Review. *Anaesthesia*, **68**, 190-202. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2012.07337.x>
- [45] Brummett, C. and Williams, B. (2011) Additives to Local Anesthetics for Peripheral Nerve Blockade. *International Anesthesiology Clinics*, **49**, 104-116. <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e31820e4a49>
- [46] Yilmaz, E., Hough, K., Gebhart, G., *et al.* (2014) Mechanisms Underlying Midazolam-Induced Peripheral Nerve Block and Neurotoxicity. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, **39**, 525-533. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000176>
- [47] Tucker, A.P., Lai, C., Nadeson, R., *et al.* (2004) Intrathecal Midazolam I: A Cohort Study Investigating Safety. *Anesthesia & Analgesia*, **98**, 1512-1520. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000087075.14589.F5>
- [48] Komatsu, T., Takenami, T., Nara, Y., *et al.* (2013) Epinephrine Administered with Lidocaine Solution Does Not Worsen Intrathecal Lidocaine Neurotoxicity in Rats. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, **38**, 140-144. <https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e318279499d>
- [49] Partridge, B.L. (1991) The Effects of Local Anesthetics and Epinephrine on Rat Sciatic Nerve Blood Flow. *Anesthesiology*, **75**, 243-250. <https://doi.org/10.1097/0000542-199108000-00012>
- [50] Palmer, G.M., Cairns, B.E., Berkes, S.L., Dunning, P.S., Taylor, G.A. and Berde, C.B. (2002) The Effects of Lidocaine and Adrenergic Agonists on Rat Sciatic Nerve and Skeletal Muscle Blood Flow *in Vivo*. *Anesthesia & Analgesia*, **95**, 1080-1086. <https://doi.org/10.1213/00005539-200210000-00054>
- [51] Pietraszek, P. (2018) Regional Anaesthesia Induced Peripheral Nerve Injury. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, **50**, 367-377. <https://doi.org/10.5603/AIT.2018.0049>
- [52] Sinnott, C.J., Garfffield, J.M., Thalhammer, J.G. and Strichartz, G.R. (2000) Addition of Sodium Bicarbonate to Lidocaine Decreases the Duration of Peripheral Nerve Block in the Rat. *Anesthesiology*, **93**, 1045-1052. <https://doi.org/10.1097/0000542-200010000-00028>
- [53] Capogna, G., Celleno, D., Laudano, D. and Giunta, F. (1995) Alkalinization of Local Anesthetics. Which Block, Which Local Anesthetic? *Regional Anesthesia*, **20**, 369-377.
- [54] Rane, K., Karlsten, R., Sollevi, A., Gordh Jr., T. and Svensson, B.A. (1999) Spinal Cord Morphology after Chronic Intrathecal Administration of Adenosine in the Rat. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **43**, 1035-1040. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.1999.431011.x>  
<https://kundoc.com/pdf-spinal-cord-morphology-and-antinociception-after-chronic-intrathecaladministrat.html>
- [55] Apan, A., Basar, H., Ozcan, S. and Buyukkocak, U. (2003) Combination of Adenosine with Prilocaine and Lignocaine for Brachial Plexus Block Does not Prolong Postoperative Analgesia. *Anaesthesia and Intensive Care*, **31**, 648-652. <https://doi.org/10.1177/0310057X0303100606>