

Φάρμακα που Δρουν στο Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα

ΦΡΙΕΟΣ ΤΑΧΙΑΣ, ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΠΕΤΡΟΥ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φυσιολογία του οργανισμού διατηρείται από μια σύνθετη ισορροπία ορμονικών συστημάτων και νευρικών κυκλωμάτων. Η εκούσια κινητικότητα προγραμματίζεται και ελέγχεται μέσω εντολών από τον εγκεφαλικό φλοιό, ενώ η δραστηριότητα του νευρικού συστήματος που δεν υπόκειται σε βουλητικό έλεγχο από το άτομο, ασκείται υποσυνείδητα και συντονίζεται από τον υποθάλαμο και αντανακλαστικούς μηχανισμούς. Αυτό το τμήμα του νευρικού συστήματος που δεν υπόκειται σε βουλητικό έλεγχο, συνιστά το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ) και σκοπό έχει την διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού. Αποτελείται από το **συμπαθητικό νευρικό σύστημα**, που προετοιμάζει τον οργανισμό για απάντηση στο stress και το **παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα**, που μετριάζει την υπερβολική αντίδραση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Πρακτικά όμως το συμπαθητικό νευρικό σύστημα ηγεμονεύει το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα στη αποστολή του για διατήρηση της επιβίωσης. Ο πόνος, ένας σημαντικός αμυντικός μηχανισμός σε περίπτωση σοβαρής διαταραχής της ανατομικής κυρίως ακεραιότητας του σώματος, “εξυπηρετείται” (τα νευρικά του δυναμικά άγονται κεντρομόλα και οι αντιδράσεις που προκαλεί επιστρέφουν στα περιφερικά όργανα και ιστούς) από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Τα ενδογενή οπιοειδή έχει αποδειχθεί ότι επιδρούν στο αυτόνομο νευρικό σύστημα ενώ πάλι, η διέγερση ορισμένων αδρενεργικών υποδοχέων αποδεικνύεται ότι μειώνει τις αναισθητικές ανάγκες και επαυξάνει το αναλγητικό αποτέλεσμα των αναλγητικών φαρμάκων. Διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος, είτε ανατομικές είτε λειτουργικές, επηρεάζουν σοβαρά τους αναισθητικούς χειρισμούς. Με την ευρεία έννοια του όρου, η χορήγηση αναισθησίας ισοδυναμεί με φαρμακολογικό έλεγχο του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Στο κείμενο που ακολουθεί παρουσιάζονται στοιχεία της φυσιολογίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε συνδυασμό με τις επιδράσεις των αναισθη-

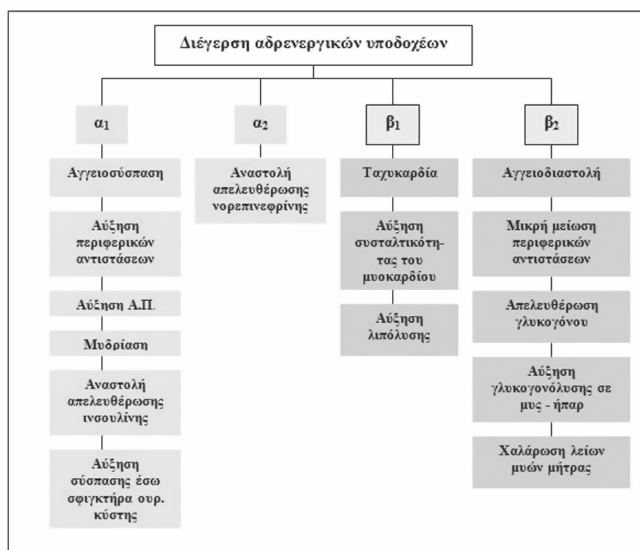
σιολογικών φαρμάκων στην λειτουργία του και πληροφορίες που αφορούν τους διεγέρτες και τους αναστολείς των α , β αδρενεργικών υποδοχέων και των αναστολέων των διαύλων ασβεστίου.

Α. ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

Οι αδρενεργικοί υποδοχείς χωρίζονται ανάλογα με την θέση τους σε προσυναπτικούς και μετασυναπτικούς. Η δομή τους είναι παρόμοια μεταξύ τους, όπως και των υποδοχέων των οπιοειδών, της ντοπαμίνης, της αδενοσίνης και της σεροτονίνης. Διακρίνουμε τεσσάρων ειδών υποδοχείς με επιμέρους υποδιαίρεσεις έκαστος:

• α_1 αδρενεργικοί υποδοχείς

Οι α_1 αδρενεργικοί υποδοχείς κατατάσσονται σε 4 κατηγορίες: α_{1A} , α_{1B} , α_{1C} , α_{1D} . Εκτός των περιφερικών αγγείων με μετασυναπτική εντόπιση στις αρτηρίες και εξωσυναπτική εντόπιση στις φλέβες, οι α_1 υποδοχείς επικρατούν στις νεφρικές και μεσεντέριες αρτηρίες και στα επικάρδια στεφανιαία αγγεία, ενώ ανευρίσκονται και στο φυσιολογικό μυοκαρδιακό ιστό. Ιδιαίτερα έντονη είναι η παρουσία τους και στα μεγάλα αγγειακά στελέχη (αορτή, πνευμονική αρτηρία, μεσεντέριες και στεφανιαίες αρτηρίες). Η ενεργοποίηση των υποδοχέων α_1 επιφέρει αγγειοσύσπαση, αύξηση της δύναμης συστολής του μυοκαρδίου, αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, μυδρίαση, αναστολή απελευθέρωσης της ινσουλίνης (δυσχερέστερος έλεγχος σακχάρου) και αύξηση της σύσπασης του έσω σφιγκτήρα της ουροδόχου κύστης (Σχήμα 1). Επομένως, η διέγερση ή ο αποκλεισμός τους επηρεάζει σημαντικά την αιματική ροή. Σημειώνεται ότι με διέγερση των α_1 ισχυρή αγγειοσύσπαση προκαλείται σε αθηρωματικά και όχι σε φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία. Οι δε α_{1B} και οι α_{1C} υποδοχείς είναι αυτοί που προκαλούν αγγειοσύσπαση ως αντίδραση στις φυσικές κατεχολαμίνες. Η βύθιση των α_1 αδρενεργικών υποδοχέων απαιτεί περίοδο



Σχήμα 1. Δράσεις προκαλούμενες από διέγερση των αδρενεργικών υποδοχέων

τουλάχιστον 3 ημερών συνεχούς διέγερσης. Η υποξία του μυοκαρδίου και η ισχαιμία είναι καταστάσεις που αυξάνουν τον πληθυσμό των α_1 υποδοχέων, ωστόσο η αύξηση αυτή αναστρέφεται πλήρως μόλις εκλείψει η ισχαιμία (η αύξηση των β_1 δεν αναστρέφεται).

• α_2 αδρενεργικοί υποδοχείς

Ανευρίσκονται τόσο στο κεντρικό όσο και στο περιφερικό νευρικό σύστημα, αλλά και σε άλλους ιστούς. Έχουν αναγνωριστέ επιμέρους κατηγορίες τους (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , α_{2D}), και στο κεντρικό νευρικό σύστημα η διέγερσή τους έχει ανασταλτική δράση στην έκλυση νορεπινεφρίνης (NE) (Σχήμα 1), ενώ η αναστολή τους προκαλεί σημαντική συμπαθητική διέγερση. Στο περιφερικό αγγειακό δίκτυο, η αναστολή τους σημειώνει άλλοτε αγγειοσυσπαστική και άλλοτε αγγειοδιασταλτική δράση.

• β_1 αδρενεργικοί υποδοχείς

Ανευρίσκονται στο μυοκάρδιο και διέγερσή τους επιφέρει ταχυκαρδία, αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, ενώ ευοδώνεται και τη λιπόλυση (Σχήμα 1). Οι διεγερσιμοί β_1 υποδοχείς είναι απαραίτητοι για την εκδήλωση της προγύμνασης των εισπνεόμενων αναισθητικών φαρμάκων, ενώ η ισχαιμική προγύμναση δεν προαπαιτεί την πλήρη διεγερσιμότητα των β_1 υποδοχέων. Εμβύθισή τους μπορεί να επέλθει ακόμη και μέσα σε 15 λεπτά διαρκούς διέγερσης.

• β_2 αδρενεργικοί υποδοχείς

Ανευρίσκονται στις λείες μυϊκές ίνες και τους σκελετικούς

μυς. Διέγερσή τους προκαλεί αγγειοδιαστολή, μικρή μείωση στις περιφερικές αντιστάσεις, χαλάρωση των λείων μυών της μήτρας, αυξημένη γλυκογονόλυση στο ήπαρ και τους μυς, αυξημένη απελευθέρωση ινσουλίνης και γλυκόγνου, καθώς επίσης και βρογχοδιαστολή (Σχήμα 1). Σε υπερτασικούς διαβητικούς ασθενείς, η χρήση αναστολέων β_2 (αλλά και α_1 και β_1) αποκαθιστά την ευαισθησία στην ινσουλίνη, την τιμή της αιμοσφαιρίνης A1c και μειώνει σημαντικά τη μικρολευκωματιναμία, με αποτέλεσμα τη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας. Παρατεταμένη διέγερσή τους δεν επιφέρει σημαντική εμβύθιση, όπως συμβαίνει με τους β_1 υποδοχείς.

B. Ντοπαμινεργικοί υποδοχείς.

Οι ντοπαμινεργικοί υποδοχείς διακρίνονται σε DA_1 και DA_2 με ειδικό φυσιολογικό διεγέρτη την ντοπαμίνη, πρόδρομη ουσία της νορεπινεφρίνης. Εντοπίζονται κυρίως στις νεφρικές αρτηρίες, τις στεφανιαίες, μεσεντέριες και εγκεφαλικές αρτηρίες και την χημειοευαίσθητη ζώνη του εγκεφάλου (DA_2). Η διέγερση των DA_1 προκαλεί αγγειοδιαστολή και η δράση τους στις νεφρικές αρτηρίες οδηγεί σε αύξηση της αποβολής νατρίου και ύδατος. Οι DA_2 εντοπίζονται προσυναπτικά στα αγγεία και προκαλούν αγγειοδιαστολή. Λόγω της εντόπισης των DA_2 υποδοχέων στην χημειοευαίσθητη ζώνη, αλλά και σε άλλες εγκεφαλικές δομές έξω από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, η έντονη διέγερσή τους προκαλεί ναυτία, έμετο και διέγερση.

ΔΙΕΓΕΡΤΕΣ ΤΩΝ ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΚΑΙ ΝΤΟΠΑΜΙΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Οι διεγέρτες των αδρενεργικών και ντοπαμινεργικών υποδοχέων είναι οι ενδογενείς και συνθετικές κατεχολαμίνες και τα συμπαθομιμητικά φάρμακα τα οποία διεγείρουν μεν τους υποδοχείς αυτούς, αλλά δε διαθέτουν το δακτύλιο των κατεχολαμινών στην χημική τους δομή. Μεταβολές των πλάγιων αλύσεων των κατεχολαμινών οδηγούν σε εκλεκτική τους σύνδεση με ορισμένους μόνο αδρενεργικούς υποδοχείς ή τουλάχιστον με καθ' υπερβολή σύνδεσή τους με αυτούς. Μια επιπλέον υποδιαίρεσή τους ανάλογα με την εκλεκτικότητά τους στην διέγερση συγκεκριμένων υποδοχέων, τους διαχωρίζει σε μη εκλεκτικούς και εκλεκτικούς διεγέρτες.

I. ΜΗ ΕΚΛΕΚΤΙΚΟΙ ΔΙΕΓΕΡΤΕΣ

Ia. Ενδογενείς κατεχολαμίνες

Επινεφρίνη (Adrenaline): Έχει δράση τόσο στους β_1 και β_2 όσο και στους α υποδοχείς (Πίνακας 1). Προκαλεί αύ-

Επινεφρίνη		
Δοσολογία	α δράση	β δράση
>10 µg / min	+	-
2-10 µg / min	+	+
1-2 µg / min	-	+

Πίνακας 1: Δοσοεξαρτώμενη δράση επινεφρίνης

ξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου (β_1 , θετική ινότροπη δράση) και αύξηση του καρδιακού ρυθμού (β_1 , θετική χρονότροπη δράση), αυξάνοντας έτσι την καρδιακή παροχή. Προκαλεί, επίσης, αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης με ταυτόχρονη μικρή μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, με αποτέλεσμα την τελική αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης. Στο αναπνευστικό σύστημα προκαλεί ισχυρή βρογχοδιαστολή, αυξάνοντας τον αναπνεύσιμο όγκο και μειώνοντας τις αναπνευστικές αντιστάσεις. Λόγω ακόμη της μειωμένης απελευθέρωσης ινσουλίνης και της αυξημένης γλυκογονόλυσης (β_2 δράση), προκαλεί υπεργλυκαιμία. Τέλος, αυξάνει τη διάρκεια δράσης των τοπικών αναισθητικών φαρμάκων, μέσω της τοπικής αγγειοσυσπασσης που προκαλεί, εμποδίζοντας το τοπικό αναισθητικό να εισαχθεί νωρίτερα στην κυκλοφορία και να μεταβολιστεί (Γράφημα 1). Χορηγείται ενδο-

φλέβια ή ενδοτραχειακά είτε σε bolus χορήγηση είτε σε νεφελοποιητή. Σε περίπτωση αλλεργικών αντιδράσεων ενδείκνυται επίσης η υποδόρια χορήγηση. Η δοσολογία της περιγράφεται στον πίνακα 2.

Νορεπινεφρίνη (Noradrenaline, Levophed): Η νορεπινεφρίνη έχει δράση τόσο στους α υποδοχείς όσο και στους β_1 υποδοχείς, ενώ πρακτικά δε διεγείρει τους β_2 υποδοχείς (Γράφημα 1). Προκαλεί έντονη αγγειοσυσπασση και με τον τρόπο αυτό αυξάνει τις περιφερικές αντιστάσεις (α_1 δράση). Στο νεφρό, μειώνει την αιματική ροή. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 3 λεπτά. Χορηγείται σε περιπτώσεις με υπόταση και χαμηλή καρδιακή παροχή, όπου είναι επιθυμητή η αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων παράλληλα με ινότροπη υποστήριξη. Κλασική ένδειξη για την χρήση της είναι το σηπτικό shock. Ενδείκνυται επίσης σαν προσωρινό μέτρο για την διατήρηση της πίεσης διήθησης των ιστών σε περίπτωση υποβολαιμίας μέχρι την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου. Η δοσολογία χορήγησης της νορεπινεφρίνης περιγράφεται στον πίνακα 2.

Ντοπαμίνη (Dopamine): Η ντοπαμίνη είναι μεταβολική πρόδρομος ουσία της νορεπινεφρίνης και έχει δράση και στους DA_1 και DA_2 υποδοχείς, αλλά είναι σε θέση να διεγείρει και τους α - και τους β - υποδοχείς. Η δράση της είναι άμεση αλλά και έμμεση, μέσω της απελευθέρωσης νορεπι-

Φαρμακευτική Ουσία	Δοσολογία IV	Δοσοεξαρτώμενη έγχυση			Δοσολογία σε παιδιά
		1-2 µg/min: β δράση	2-10 µg/min: α & β δράση	>10 µg/min: α δράση	
Επινεφρίνη	10-50 µg bolus	1-2 µg/min: β δράση	2-10 µg/min: α & β δράση	>10 µg/min: α δράση	5-15 µg/kg και έγχυση 1µg/kg
Νορεπινεφρίνη	Αρχικά 1-2 µg/min, έπειτα: 8-12 µg/min ή 0,02-0,2 µg/kg/min				0,2-0,6 µg/kg/min
Ντοπαμίνη	Συνήθεις δόσεις: 1-20 µg/min	1-3 µg/kg/min: διουρητική	4-10 µg/kg/min: β δράση	>10 µg/kg/min: α δράση	2-20 µg/kg/min
Ισοπροτερενόλη	Αρχικά: 0,05 µg/kg/min, έπειτα: 0,5-20 µg/min				0,05-0,5 µg/kg/min
Ντοπιουταμίνη	2-20 µg/kg/min				0,5-20 µg/kg/min
Φαινυλεφρίνη	bolus 50-200 µg	10-500 µg/min			1 µg/kg bolus
Εφεδρίνη	2,5-5 mg bolus	25-50 mg IM			0,2-2 µg/kg/min IV 0,5-0,75 mg/kg/4-6h IM
Κλονιδίνη	5 µg/kg (προνάρκωση) & 0,5-4 µg/kg (διεγχειρητικά)	2-7 µg/kg/h			1-2 µg/kg bolus 0,18-3,16 µg/kg/h
Κλονιδίνη Επισκληρίδια	2-12 µg/kg	20 µg/h			0,15µg/kg/h

Πίνακας 2: Δοσολογία φαρμακευτικών ουσιών



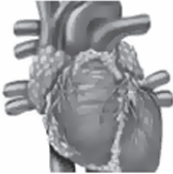

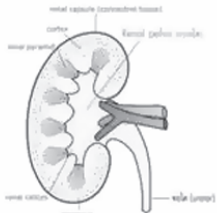
Γράφημα 1. Συγκριτικές δράσεις αδρενεργικών υποδοχέων

νεφρίνης από τις νευρικές απολήξεις. Έχει και ινότροπη και χρονοτρόπο δράση στους β_1 υποδοχείς της καρδιάς, ενώ σε πολύ υψηλές δόσεις προκαλεί αγγειοσύσπαση ενεργοποιώντας τους α - υποδοχείς των αγγείων (Γράφημα 1). Με την ενεργοποίηση των ντοπαμινεργικών υποδοχέων ενισχύει επίσης την αιματική ροή στους νεφρούς και τα άλλα σπλάχνα, έχοντας - σε χαμηλές δόσεις - δράση διουρητική (Σχήμα 2). Οι ντοπαμινεργικοί υποδοχείς από την άλλη, δεν επηρεάζονται από φάρμακα που αποκλείουν α - και β - υποδοχείς. Επομένως, η ντοπαμίνη είναι κλινικά χρήσιμη στην καταπληξία (shock), όπου η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα θα μπορούσε να βλάψει τη νεφρική λειτουργία και προτιμάται έναντι της νορεπινεφρίνης. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προσωρινό όμως μέτρο στην υποβολαιμία για να διατηρήσει την πίεση διήθησης των ιστών, μέχρι την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου. Ακόμη, ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της χαμηλής καρδιακής παροχής προκαλούμενης από τη δράση αναισθητικών φαρμάκων και την υπόταση της περιοχικής αναισθησίας (ραχιαίας και επισκληρίδιας). Χορηγείται μόνον ενδοφλέβια από κεντρική πάντα γραμμή, εκτός εξαι-

ρητικά επειγουσών περιπτώσεων, όπου μπορεί να χορηγηθεί και από περιφερική φλεβική γραμμή. Η δοσολογία χορήγησης της ντοπαμίνης περιγράφεται στον πίνακα 2.

Ιβ. Συνθετικές κατεχολαμίνες

Ισοπροτενερόλη (Isuprel): Είναι μία αμέσως δρώσα συνθετική κατεχολαμίνη με ισχυρή β_1 - κι β_2 - δράση, ισχυρότερη από αυτή της επινεφρίνης, χωρίς όμως καμία επίδραση στους α - υποδοχείς. Προκαλεί έντονη διέγερση της καρδιάς μέσω αύξησης της συσταλτικότητας και της συχνότητας συστολής. Στους πνεύμονες προκαλεί μία ταχεία και έντονη βρογχοδιαστολή. Χορηγείται σε περιπτώσεις βραδυκαρδίας που δεν απαντά στην ατροπίνη. Ακόμη, όταν χρειάζεται ινότροπη υποστήριξη χωρίς να προβληματίζει η προκαλούμενη ταχυκαρδία, όπως παιδιατρικοί ασθενείς με σταθερό όγκο παλμού, μετά από εκτομή ανευρύσματος της ΑΡ κοιλίας (με μικρό και σταθερό όγκο παλμού), σε απονευρωμένη καρδιά (μετά από μεταμόσχευση), πνευμονική υπέρταση, δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, κολποκοιλιακός αποκλεισμός (σε πλήρη αποκλεισμό με ιδιοκοιλιακό ρυθμό χρησιμοποιείται σαν "γέφυρα" μέχρι την τοποθέ-

Δοσοεξαρτώμενη δράση ντοπαμίνης			
μg / kg / min	Διουρητική	β δράση	Αγγειοσυσπαστική
>10			
3-10			
1-2			

Σχήμα 2. Δοσοεξαρτώμενη δράση ντοπαμίνης

τηση του προσωρινού βηματοδότη). Σε αποκλεισμούς τύπου Mobitz II χρειάζεται προσοχή, καθώς η χρήση της μπορεί να επιδεινώσει τον αποκλεισμό. Δίδεται επίσης σε βρογχόσπασμο, καθώς ανακουφίζει ταχέως από ένα οξύ επεισόδιο άσθματος, όταν λαμβάνεται μέσω εισπνοών και σε δηλητηρίαση από β αναστολείς. Η δοσολογία χορήγησης της ισοπροτενερόλης περιγράφεται στον πίνακα 2.

Ντομπουταμίνη (Inotrex, Dobutan): Έχει κυρίως δράση στους β_1 - και λιγότερο στους β_2 - υποδοχείς. Αυξάνει έτσι τη συσταλτικότητα της καρδιάς και την καρδιακή παροχή, με μικρή επίδραση στα αγγεία (Γράφημα 1). Δεν έχει έμμεση αδρενεργική δράση και έτσι η αποτελεσματικότητά της δεν εξαρτάται από τα αποθέματα ακετυλοχολίνης στις νευρικές απολήξεις. Χορηγείται σε έγχυση σε ρυθμό 2-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ σε περιπτώσεις χαμηλής καρδιακής παροχής με αυξημένες περιφερικές ή πνευμονικές αντιστάσεις. Κλασικά παραδείγματα αποτελούν το καρδιογενές shock από βαριά ανεπάρκεια της αριστεράς κοιλίας με χαμηλό καρδιακό δείκτη και χωρίς σοβαρή μείωση της αρτηριακής πίεσης, σύνδρομα χαμηλής καρδιακής παροχής μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ή μετά από δηλητηρίαση από β αναστολείς. Η δοσολογία χορήγησης της ντομπουταμίνης περιγράφεται στον πίνακα 2.

Ιγ. Συμπαθομιμητικά φάρμακα

Φαινυλεφρίνη (Phenylephrine, Neo-synephrine): Ασκει

κυρίως δράση στους α_1 - και λιγότερο στους α_2 - υποδοχείς, ενώ δεν έχει καμία επίδραση στους β - υποδοχείς. Προκαλεί επομένως αγγειοσύσπαση, ανεβάζοντας και τη συστολική και τη διαστολική πίεση (Γράφημα 1). Δε δρα στο ίδιο το μυοκάρδιο, αλλά παρεντερική της χορήγηση προκαλεί ανταντακλαστική βραδυκαρδία. Χορηγείται σε καταστάσεις με χαμηλές περιφερικές αντιστάσεις, όπως σε σήψη και σε υπερδοσολογία αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων, σε υπόταση που συνοδεύεται από μυοκαρδιακή καταστολή λόγω χαμηλής διαστολικής πίεσης αιμάτωσης του καρδιακού μυ και τέλος, για την ανάταξη υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας, με πρόκληση ανταντακλαστικής βραδυκαρδίας μετά από απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η δοσολογία χορήγησης της φαινυλεφρίνης περιγράφεται στον πίνακα 2.

Εφεδρίνη (Ephedrine): Πρόκειται για αδρενεργική ουσία μικτής δράσης. Απελευθερώνει την αποθηκευμένη νορεπινεφρίνη από τις νευρικές απολήξεις, αλλά διεγείρει επίσης τους α_1 - και τους β - υποδοχείς. Ανεβάζει τη συστολική και τη διαστολική αρτηριακή πίεση, προκαλεί και βρογχοδιαστολή, οι δράσεις όμως αυτές είναι μέτριας έντασης και σίγουρα ηπιότερες από τη δράση της επινεφρίνης ή της ισοπροτενερόλης (Γράφημα 1). Ενισχύει τη συσταλτικότητα των σκελετικών μυών και βελτιώνει την κινητική λειτουργία σε βαριά μυασθένεια. Στο κεντρικό νευρικό σύστημα αυξάνει την εγρήγορση, μειώνει την κόπωση και εμποδίζει τον ύπνο. Στην αναισθησιολογία χρησιμοποιεί-

ται σε καταστάσεις με χαμηλές περιφερικές αντιστάσεις και επηρεασμένη καρδιακή παροχή, υπόταση που οφείλεται σε μυοκαρδιακή καταστολή από αναισθητικά φάρμακα ή περιοχική αναισθησία (ραχιαία ή επισκληρίδιος) και σαν προσωρινή λύση μέχρι την προετοιμασία κάποιου άλλου αγγειοδραστικού παράγοντα. Είναι το φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση της υπότασης κατά την αναισθησία σε μαιευτικές επεμβάσεις καθώς, λόγω της ελαφράς β δράσης της, δεν επηρεάζει αρνητικά την αιμάτωση του μυομητρίου. Χορηγείται ενδοφλέβια από περιφερική φλεβική γραμμή ή ενδομυϊκά. Η δοσολογία χορήγησης της εφεδρίνης περιγράφεται στον πίνακα 2.

II. ΕΚΛΕΚΤΙΚΟΙ ΔΙΕΓΕΡΤΕΣ

IIα. α₂ διεγέρτες

Οι α₂ διεγέρτες προκαλούν καταστολή στο ΚΝΣ με δράση κυρίως στην περιοχή του υπομέλανα πυρήνα. Έχουν ικανοποιητική αγχολυτική δράση και καταστέλλουν τις κρίσεις πανικού στις συνήθεις κλινικές δόσεις, μεγάλες όμως δόσεις μπορεί να προκαλέσουν κρίση άγχους λόγω διέγερσης των α₁ υποδοχέων. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η ισχυρή αναλγητική τους δράση, που συγκρίνεται με εκείνη της μορφίνης σε πειραματικά μοντέλα και δεν αναστρέφεται με ναλοξόνη. Εντυπωσιακή είναι και η δυνατότητα των α₂ αγωνιστών να μειώνουν τις αναισθητικές ανάγκες, μέχρι και να προκαλούν αναισθησία (**δεξμεντομιδίνη, Dexdor**). Μειώνουν την ενδοφθάλμια πίεση, αλλά και προλαμβάνουν την αύξησή της κατά την λαρυγγοσκόπηση και διασωλήνωση της τραχείας. Στο καρδιαγγειακό σύστημα μπορεί να προκαλέσουν βραδυκαρδία με δράση στους προσυναπτικούς α₂ υποδοχείς, αναστολή της απελευθέρωσης νορεπινεφρίνης στην συναπτική σχισμή και αγγειοσύσπαση σε όλο το αγγειακό δίκτυο με δράση στους μετασυναπτικούς α₂ υποδοχείς. Προκαλούν επίσης κεντρικής αιτιολογίας βραδυκαρδία και υπόταση. Η επίδρασή τους στην εγκεφαλική κυκλοφορία συνίσταται σε μείωση της αιματικής εγκεφαλικής ροής. Στο αναπνευστικό σύστημα προκαλούν ελαφρά αναπνευστική καταστολή, μικρότερη από εκείνη των οπιοειδών και έχει ήδη αποδειχθεί ικανοποιητική βρογχοδιασταλτική δράση, όταν χορηγούνται με νεφελοποιητή. Στο ενδοκρινικό σύστημα έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν αναστολή της στεροειδογένεσης και της έκκρισης αυξητικής ορμόνης. Επίσης, καταστέλλουν την συμπαθητική απάντηση στο stress τόσο του ΚΝΣ όσο και των επινεφριδίων. Στο γαστρεντερικό σύστημα έχει παρατηρηθεί μείωση της παραγωγής σιέλου και αντιδιαρροϊκή δράση με αναστολή της έκκρισης ιόντων και νερού στο παχύ έντερο. Στους νεφρούς οι α₂ διεγέρτες έχουν διουρητική δράση, πιθανώς από αναστολή της έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH), αντα-

γωνισμό της δράσης της στα νεφρικά σωληνάκια, αύξηση της σπειραματικής διήθησης και πιθανώς αύξηση της απελευθέρωσης του κολπικού νατριουρητηρικού παράγοντα (ANF). Εκπρόσωπός τους η **κλονιδίνη (Catapresan)**. Πρόκειται για έναν α₂ αγωνιστή, που ελαττώνει την κεντρική αδρενεργική εκφόρτιση. Χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία ήπιας ως μέτριας υπέρτασης που δεν έχει ανταποκριθεί επαρκώς σε θεραπεία μόνο με διουρητικά. Δε μειώνει τη νεφρική αιματική ροή ή τη σπειραματική διήθηση και έτσι είναι χρήσιμη σε υπέρταση που επιπλέκεται με νεφρική νόσο. Επειδή προκαλεί κατακράτηση νατρίου και ύδατος, συνήθως η χορήγηση της συνδυάζεται με κάποιο διουρητικό. Σε συνδυασμό με βενζοδιαζεπίνες, χρησιμοποιείται στην προνάρκωση, καθώς μειώνει τις ανάγκες σε οπιοειδή για την διασωλήνωση της τραχείας (φαιτανύλη κατά 45%, σουφαιτανύλη κατά 40%). Διεγχειρητικά επιτυγχάνεται σημαντική μείωση των απαιτήσεων σε αναισθητικά (θειοπεντάλη, προποφόλη, δροπεριδόλη) ακόμη και σε ακραίες ηλικίες (παιδιατρικούς και γηριατρικούς ασθενείς). Η δοσολογία χορήγησης της κλονιδίνης περιγράφεται στον πίνακα 2. Η ενδορραχιαία και επισκληρίδιος χορήγηση α₂ διεγερτών επαυξάνει την αναλγησία από τοπικά αναισθητικά και οπιοειδή τόσο για την διεγχειρητική και μετεγχειρητική αντιμετώπιση του πόνου όσο και για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου των καρκινοπαθών. Επίσης, η χρήση τους έχει επεκταθεί και στην αντιμετώπιση: της αρρυθμογένεσης από τοξικές δόσεις βουπιβακαίνης, της υπεραλγησίας της ανατανακλαστικής συμπαθητικής δυστροφίας, του μετεγχειρητικού ρίγους, του συνδρόμου απόσυρσης από ναρκωτικά, αλκοόλη, βενζοδιαζεπίνες και νικοτίνη.

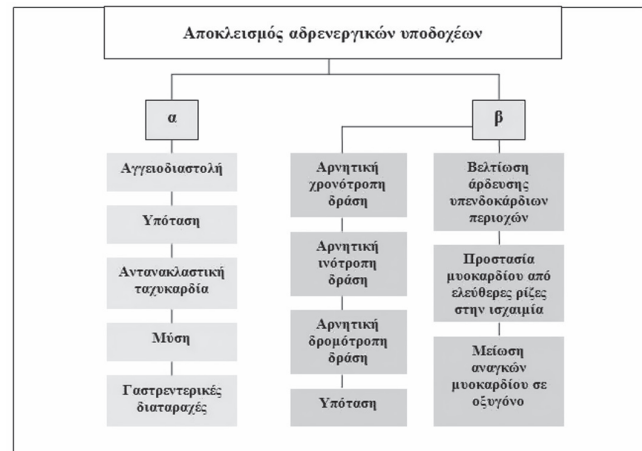
IIα. β₂ διεγέρτες

Στους εκλεκτικούς β₂ διεγέρτες ανήκουν φάρμακα κυρίως βρογχοδιασταλτικά και ορισμένα που χρησιμοποιούνται στην μαιευτική (μεταπροτερενόλη, τερβουταλίνη, αλμπουτερόλη, μπιτολτερόλη, ισοεθαρίνη, ριτοδρίνη). **Βρογχοδιασταλτικά φάρμακα:** Το πρωταρχικό πρόβλημα των μη εκλεκτικών β- διεγερτών ήταν η πρόκληση σοβαρής ταχυκαρδίας εξαιτίας της β₁ δράσης τους. Οι εκλεκτικοί β₂ διεγέρτες δεν έχουν επίδραση στους β₁ υποδοχείς στις κλινικά χρησιμοποιούμενες δόσεις. Σε μεγαλύτερες όμως δόσεις χάνεται η εκλεκτικότητά τους και προκαλούν σημαντική ταχυκαρδία και αρρυθμίες. Έτσι, με μοριακές τροποποιήσεις, παρασκευάστηκαν ουσίες οι οποίες έχουν μεγάλη χημική συγγένεια με τους β₂ υποδοχείς. Η χορήγησή τους με εισπνοή έδωσε την δυνατότητα να επιτυγχάνεται το απαιτούμενο φαρμακολογικό αποτέλεσμα με την χρήση μικρών δόσεων, που δεν απορροφούνται σε μεγάλες ποσότητες από το βρογχικό επιθήλιο για να μεταβο-

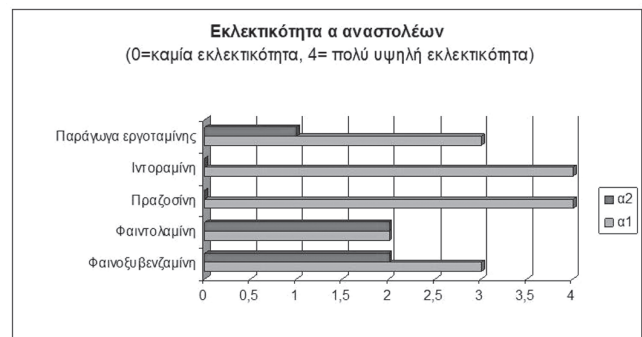
λισθούν και έτσι παρατείνεται σημαντικά η δράση τους σε σχέση με την ενδοφλέβια ή ΡΟ χορήγηση. Η χορήγηση με εισπνοή επιτυγχάνει κλινικά αποτελέσματα σε ελάχιστα λεπτά της ώρας, εξαρτάται όμως από την διάμετρο των σταγονιδίων, αλλά και την εισπνευστική ροή που επιτυγχάνει ο ασθενής, τον αναπνεόμενο όγκο κατά αναπνοή, τη διάρκεια συγκράτησης της αναπνοής που μπορεί να επιτύχει και, φυσικά, τη διάμετρο των αεραγωγών. Η τερβουταλίνη και η σαλβουταμόλη χρησιμοποιούνται για την οξεία αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου αλλά και για χρόνια χρήση, ενώ η μεταπροτερενόλη μόνο για χρόνια χρήση. **Ριτοδρίνη**: Μαζί με τη φεντορόλη χρησιμοποιούνται στη μαιευτική ως τοκολυτικά, αφού προκαλούν χάλαση των λείων μυϊκών ινών του μυομητρίου. Έτσι, χορηγούνται για αναστολή πρόωρου τοκετού, αναστολή ωδινών και αντιμετώπιση υπερτονίας της μήτρας.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ α- ΚΑΙ β- ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Αναστολείς των α υποδοχέων: Κοινό χαρακτηριστικό τους αποτελεί το γεγονός ότι το φαρμακευτικό τους αποτέλεσμα εξαρτάται από το βαθμό της συμπαθητικής διέγερσης τη στιγμή της χορήγησης. Προκαλούν αγγειοδιαστολή, υπόταση, αντανακλαστική ταχυκαρδία (ανάλογα με το φάρμακο), μύση (που εξαρτάται από τον παρασυμπαθητικό τόνο) και κάποιες γαστρεντερικές διαταραχές (Σχήμα 3). Φάρμακα, όπως η πραζοσίνη και η ιντοραμίνη έχουν υψηλότερη α1 εκλεκτικότητα και δεν προκαλούν ταχυκαρδία. Μειώνουν τις περιφερικές αντιστάσεις και την αρτηριακή πίεση, προκαλώντας ελάχιστες μεταβολές στην καρδιακή παροχή, τη νεφρική αιματική ροή και τη σπειραματική διήθηση. Η φαινοξυβενζαμίνη είναι μη εκλεκτικός α- αναστολέας με διάρκεια δράσης 24 ώρες και ένδειξη το φαιοχρωμοκύττωμα. Η φαιντολαμίνη έχει μικρή διάρκεια δράσης (10-15 λεπτά IV) και χορηγείται για την αντιμετώπιση υπερτασικής κρίσης και την αντιμετώπιση απειλούμενης δερματικής νέκρωσης μετά από εξαγγείωση επινεφρίνης ή θειοπεντάλης. Προκαλεί και έκκριση νορεπινεφρίνης με μάλλον ανεπιθύμητη συμπαθητική διέγερση (ταχυκαρδία). Τέλος, τα παράγωγα της εργοταμίνης, τα αρχαιότερα φάρμακα με κλινικά χρήσιμη δράση α- αναστολέα, προκαλούν αγγειοσύσπαση και τονική σύσπαση των λείων μυϊκών ινών. χρησιμοποιούνται στην ημικρανία και για την επιτάχυνση του τοκετού. Ένα από τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας, η διυδροεργοταμίνη, έχει δράση α₁ αναστολέα με μικρή επίδραση στον τόνο του μυομητρίου και των αγγείων (Γράφημα 2).



Σχήμα 3. Δράσεις αποκλειστών στους αδρενεργικούς υποδοχείς



Γράφημα 2. Συγκριτική εκλεκτικότητα α αναστολέων

Αναστολείς των β υποδοχέων: Χωρίς αμφιβολία οι β αναστολείς είναι τα πλέον συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Παρά την καλή απορρόφηση των περισσότερων β αναστολέων από τον γαστρεντερικό σωλήνα, το ποσοστό του αποσπώμενου φαρμάκου μετά την δίοδο από το ήπαρ είναι απρόβλεπτο και έτσι υπάρχουν τεράστιες διαφορές στην βιοδιαθεσιμότητά τους ανά φάρμακο και ανά ασθενή. Αυτή η ιδιαιτερότητα προκαλεί και τις πολύ μεγάλες διαφορές στην δοσολογία μεταξύ των ΡΟ μορφών και των ενδοφλέβιων μορφών. Η νεφρική λειτουργία επηρεάζει τη φαρμακοκινητική των υδατοδιαλυτών μόνο ουσιών. Η πρώτη γενιά των β αναστολέων (προπρανολόλη) ήταν μη εκλεκτικοί αναστολείς (β₁ και β₂). Η δεύτερη γενιά (ατενολόλη, μετοπρολόλη) είχε σχετική μικρή έως μέτρια καρδιο-εκλεκτικότητα σε μικρές δόσεις. Σε μεγαλύτερες όμως δόσεις μετατρέπονταν σε μη εκλεκτικούς αναστολείς. Η τρίτη γενιά έχει επιπλέον αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες κυρίως μέσω της β₂ ενδογενούς συμπαθομιμητικής δραστηριότητας, που επιφέρει άμεσα χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων.

α) Μη εκλεκτικοί β- αναστολείς: Προπρανολόλη (Inderal):

Φάρμακο με αρνητική χρονότροπη, δρομότροπη και ινότροπη δράση, ιδιαίτερα όταν ο συμπαθητικός τόνος ηρεμίας είναι αυξημένος (Σχήμα 3). Η αρνητική χρονότροπη δι-αρκει περισσότερο από την αρνητική ινότροπη δράση. Σε επιρρεπείς ασθενείς προκαλεί βρογχόσπασμο μέσω της β₂ αναστολής. Στους νεφρούς προκαλεί αυξημένη κατακράτηση νατρίου. Χρησιμοποιείται στην υπέρταση (μειώνει καρδιακή παροχή και αρτηριακή πίεση), στο γλαύκωμα, την ημικρανία, τη στηθάγχη, το έμφραγμα μυοκαρδίου. Η δόση των β αναστολέων διακόπτεται μόνο σταδιακά. **Τιμολόλη (Lithimole, Temserin):** Είναι πιο δραστικός β αποκλειστής, χρησιμοποιείται τοπικά για τη θεραπεία του γλαυκώματος και συστηματικά για τη θεραπεία της υπέρτασης. Συστηματική απορρόφησή της μετά από οφθαλμική χρήση προκαλεί υπόταση και βραδυκαρδία ανθεκτική στην ατροπίνη.

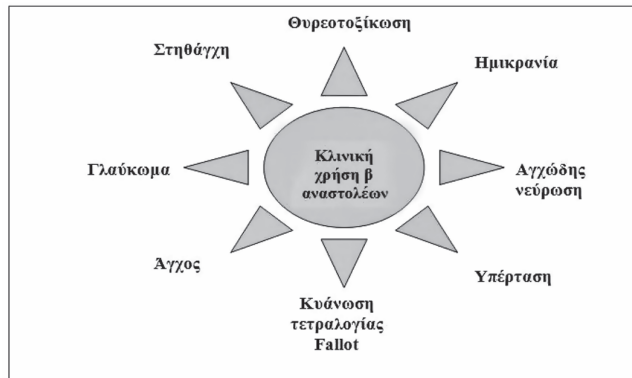
β) Καρδιοεκλεκτικοί β- αναστολείς: Προτιμούνται σε καπνιστές, σε ασθενείς με χρόνια άσθμα, χρόνια πνευμονοπάθεια, αγγειοπάθεια και ισσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη. Η καρδιοεκλεκτικότητα των φαρμάκων ποικίλλει και πρακτικά κανένας β-αποκλειστής δεν είναι ασφαλής σε ασθενή με βρογχικό άσθμα. Μια ειδική περίπτωση καρδιοεκλεκτικού β₁ αναστολέα αποτελεί η **εσμολόλη (Brevibloc, Esmocard)**. Αποτελεί ουσιαστικά, τον β αναστολέα των αναισθησιολόγων για την αντιμετώπιση της συμπαθητικής διέγερσης κατά την διασωλήνωση της τραχείας ή από άλλα επώδυνα ερεθίσματα. Ανάλογη χρήση έχει και σε περίπτωση θυρεοτοξικής κρίσης ή κατά τον διεγχειρητικό χειρισμό ασθενών με φαιοχρωμοκύττωμα. Το μόριό της έχει την μοναδική ικανότητα να υδρολύεται από τις εστεράσες του πλάσματος, με αποτέλεσμα ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα να είναι μόνο 9-10 λεπτά. Η καρδιοεκλεκτικότητα οδηγεί σε μικρότερη πιθανότητα βρογχόσπασμου από β₂ αναστολή. Αλλά ακόμα και αν συμβεί βρογχόσπασμος, θα αναστραφεί γρήγορα αφού η κλινική δράση του φαρμάκου δεν θα αργήσει να παρέλθει. Έχει αποδειχθεί καλύτερη επιλογή από την λιδοκαΐνη ή την φαιντανύλη για την αντιμετώπιση της ταχυκαρδίας και της υπέρτασης κατά την διασωλήνωση. Μεγάλες δόσεις (200 mg) επιτυγχάνουν μείωση της διάρκειας των σπασμών κατά την ηλεκτροθεραπεία ψυχιατρικών ασθενών. Η χορήγηση εσμολόλης σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη αγωγή με β αναστολείς δεν προκαλεί επιπλέον αρνητική ινότροπη δράση, όταν όμως χορηγηθεί σε ασθενείς με αντιρροπιστική ταχυκαρδία από υποοξαιμία, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή καρδιακή ανεπάρκεια, μπορεί να προκαλέσει θανατηφόρο υπόταση. Όταν απαιτείται περισσότερο μακρόχρονη χρήση β₁ αναστολέα περιεγ-

χειρητικά, ίσως είναι καλύτερα να χρησιμοποιείται η μετοπρολόλη σε παρεντερική χορήγηση.

γ) β αναστολείς με αγγειοδιασταλτική δράση

Πρόκειται για β αναστολείς που διαθέτουν και ενδογενή συμπαθομιμητική δράση (I.S.A.) μειώνοντας έτσι λιγότερο την καρδιακή παροχή και την καρδιακή συχνότητα. Η **πινδολόλη (Visken, Viskaldix)** είναι ο β αναστολέας με την ισχυρότερη I.S.A. και καμιά καρδιοεκλεκτικότητα (αντίθετα υπερέχει η β₂ δράση). Η **σελιπρολόλη (Selectol)** είναι σχεδόν β₂ διεγέρτης. Η **ακεμπουτόλη** έχει ελάχιστη I.S.A. και δύσκολα ξεχωρίζει από την μετοπρολόλη. Έχει όμως ενεργούς μεταβολίτες (διακετόλη), που προκαλούν πρακτικά τεράστια παράταση της κλινικής της διάρκειας δράσης. Η επίδραση των β αναστολέων με I.S.A. στην καρδιακή συχνότητα εξαρτάται από τον συμπαθητικό τόνο ηρεμίας και την εκλεκτικότητα του αναστολέα. Έτσι, αν ο συμπαθητικός τόνος σε ηρεμία είναι σχετικά αυξημένος, ένας β αναστολέας με β₁ I.S.A. θα προκαλέσει μείωση του καρδιακού ρυθμού. Αντίθετα, αν ο συμπαθητικός τόνος είναι σχετικά μειωμένος, η λήψη ενός β αναστολέα με β₁ I.S.A. θα έχει σαν αποτέλεσμα η καρδιακή συχνότητα είτε να παραμείνει αμετάβλητη, είτε να αυξηθεί. Όταν η I.S.A. είναι ισχυρή, το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα χάνεται και επικρατεί η δράση διεγέρτη των β υποδοχέων με θετική ινότροπη δράση (**ξαμοτερόλη**). Όταν υπάρχει βρογχόσπασμος, με τη χρήση ενός β αναστολέα με έντονη I.S.A. όπως η πινδολόλη, πιθανώς αναστρέφεται η σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων, που προκαλεί η αναστολή των β₂ υποδοχέων. Όμως, παραμένει καλύτερη επιλογή η χρήση ενός καρδιοεκλεκτικού αναστολέα, καθώς ένας μη εκλεκτικός αναστολέας μηδενίζει το αποτέλεσμα της σαλβουταμόλης ή της τερβουταλίνης στις λείες μυϊκές ίνες των βρόγχων. Πρέπει βέβαια να διευκρινιστεί ότι και η I.S.A. μπορεί να είναι εκλεκτική είτε στους β₁, είτε στους β₂ υποδοχείς, είτε να μην είναι εκλεκτική και να διεγείρει ισότιμα και τους δυο τύπους υποδοχέων. Η I.S.A. μπορεί να είναι ευεργετική στους υπερτασικούς ασθενείς, γιατί προκαλεί αγγειοδιαστολή, όπως και στους γηριατρικούς ασθενείς, των οποίων η αδυναμία μπορεί να οφείλεται σε ελαττωμένη καρδιακή παροχή. Σε ασθενείς όμως με στεφανιαία ανεπάρκεια, είναι προτιμότερη η μείωση της καρδιακής συχνότητας και η I.S.A. μπορεί να αποδειχθεί επιβλαβής. Ακόμη η I.S.A. μπορεί να είναι υπεύθυνη για διαταραχές του ύπνου καθώς μπορεί να προκαλέσει διέγερση του ΚΝΣ κατά την νύχτα, όταν ο συμπαθητικός τόνος είναι μειωμένος.

Κλινική χρήση και ανεπιθύμητες ενέργειες των β αναστολέων.



Σχήμα 4. Κλινική χρήση β αναστολέων

Παρότι η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος αποβλέπει στην επιβίωση του ατόμου σε περίοδο stress, υπάρχουν πολλές περιπτώσεις, όπου αυτή η διέγερση είναι πια βλαπτική για την λειτουργία των οργάνων του σώματος και η χρήση των β αναστολέων είναι αποδεδειγμένα θεραπευτική (Σχήμα 4).

Ανεπιθύμητες ενέργειες β αναστολέων

Καρδιαγγειακό σύστημα: Η βραδυκαρδία μπορεί να φτάσει μέχρι κολποκοιλιακό αποκλεισμό, η αρνητική ινότροπη δράση μπορεί να προβληματίσει σε ασθενείς με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια. Υπάρχει πάντα ο κίνδυνος αυξημένης υπερτασικής δράσης των ενδογενών κατεχολαμινών, καθώς η αναστολή της β_2 αγγειοδιαστολής από τους β αναστολείς επιτρέπει έντονη αγγειοσύσπαση, μέσω των α υποδοχέων. Τέλος, η περιφερική αγγειοσύσπαση εκδηλώνεται με κρύα άκρα.

Αναπνευστικό σύστημα: Το πιο σημαντικό πρόβλημα των μη εκλεκτικών β αναστολέων είναι η αύξηση των αντιστάσεων των αεραγωγών από β_2 αναστολή, κυρίως σε ασθενείς με χρόνια πνευμονοπάθεια.

Μεταβολισμός και ηλεκτρολύτες: Οι β αναστολείς προκαλούν επιβράδυνση της γλυκογονόλυσης με κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας, κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς και μάλιστα χωρίς την προειδοποιητική ταχυκαρδία, αφού υπάρχει β_1 αναστολή.

Αλληλεπίδραση με αναισθητικά φάρμακα: Μπορεί να επιτείνει την αρνητική ινότροπη δράση των αναισθητικών φαρμάκων.

Κεντρικό Νευρικό Σύστημα: Οι λιποδιαλυτοί β αναστολείς, περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και προκαλούν αίσθημα κόπωσης και λήθαργο, ειδικά σε μεγάλες δόσεις.

Επίδραση στο έμβρυο: Επειδή διέρχονται το πλακούντα έχουν ανάλογα αποτελέσματα και στο έμβρυο με πιο σημαντικά την βραδυκαρδία, την υπόταση και την υπογλυκαιμία.

Υπερευαισθησία μετά από απότομη διακοπή: Η προκαλούμενη “άνοδος” των β υποδοχέων μετά από χρόνια χρήση των αποκλειστών τους, δημιουργεί συνθήκες υπερβολικής απάντησης στις φυσικές κατεχολαμίνες, όταν διακοπεί αιφνίδια η λήψη των β αναστολέων. Πρόκειται για κατάσταση υπερδυναμικής κυκλοφορίας, που απαιτεί την εκ νέου χρήση β αναστολέων και την προοδευτική τους διακοπή, όταν κρίνεται ότι δεν χρειάζεται πλέον θεραπεία

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ (Ca^{++})

Οι αναστολείς ασβεστίου αναστέλλουν την σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και σε λιγότερο βαθμό του μυοκαρδίου και των σκελετικών μυών. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι λείες μυϊκές ίνες των αγγείων εξαρτώνται σημαντικά (περίπου 10 φορές περισσότερο από τις μυοκαρδιακές ίνες) από το εξωκυττάριο Ca^{++} για να επιτύχουν την σύσπασή τους, ενώ οι μυϊκές ίνες του μυοκαρδίου και των σκελετικών μυών εξαρτώνται κύρια από την ανακύκλωση του ενδοκυττάριου Ca^{++} . Έτσι, φαρμακολογικά είναι δυνατόν να επιτυγχάνεται χάλαση των περιφερικών αγγείων χωρίς σημαντική αρνητική ινότροπη δράση στο μυοκάρδιο και ακόμη περισσότερο χωρίς καμιά επίδραση στην συσταλτικότητα των σκελετικών μυών. Θεωρητικά, θα αναμενόταν μια αντανακλαστική αύξηση του συμπαθητικού τόνου με β_1 διέγερση ως απάντηση στην περιφερική αγγειοδιαστολή των αναστολέων Ca^{++} , που θα αντιστάθμιζε την αρνητική ινότροπη δράση τους. Πρακτικά όμως σε ασθενείς με σημαντική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από μια τέτοια αντιρρόπηση, η ευαισθησία των τασσοϋποδοχέων πάσχει σημαντικά, ώστε δεν εμφανίζεται τέτοια αντιρροπιστική τάση. Φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι η βεραπαμίλη (Isoptin), η νιφεδιπίνη (Adalat, Macorel, Glorip, Coracten), η διλτιαζέμη (Tildiem, Dipen, Cardil), η νικαρδιπίνη, η νιμοδιπίνη (Nimodil). Καταστάσεις που οι ουσίες έχουν κλινική εφαρμογή είναι η ιδιοπαθής υπέρταση (προτιμώνται σκευάσματα με περισσότερη αγγειοδιασταλτική και μικρότερη αρνητική ινότροπη δράση), οι υπερκοιλιακές ταχυαρρυθμίες, ο σπασμός των στεφανιαίων αρτηριών και ο αγγειόσπασμος των εγκεφαλικών αγγείων. Παρότι μπορεί να εμφανιστούν διάφορες αλληλεπιδράσεις με πολλά φάρμακα που χρησιμοποιούνται κατά την αναισθησία, η χρήση των αναστολέων Ca^{++} δεν πρέπει να διακόπτεται προεγχειρητικά. Η καταστολή του μυοκαρδίου και η περιφερική αγγειοδιαστολή που προκαλούν τα πτητικά αναισθητικά (διαταράσσουν την διακίνηση του Ca^{++} μέσω των μεμβρανών) μπορεί να επιταθούν από την χρήση αναστολέων διαύλων Ca^{++} . Πρακτικά δεν έχουν αναφερθεί σημαντικές κλινικές διαταραχές, εκτός αν

πρόκειται για ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια. Το ίδιο ισχύει και για συνδυασμούς αναστολέων Ca^{++} και β αναστολέων κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Οι αναστολείς Ca^{++} επιτείνουν την δράση των μυοχαλαρωτικών (αποπολωτικών και μη αποπολωτικών) και δυσχεραίνουν την αναστροφή της μυοχάλασης, καθώς διαταράσσεται η απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στην τελική κινητική πλάκα.

ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΓΧΥΣΕΩΝ

Προφυλάξεις στην παρασκευή και χορήγηση διαλυμάτων

Η διατήρηση των φυσικών, χημικών και φαρμακολογικών ιδιοτήτων των φαρμάκων αποτελεί πρώτη μέριμνα κάθε επαγγελματία υγείας και, ασφαλώς, μία από τις κύριες φροντίδες του νοσηλευτή αναισθησιολογίας, που ξεκινά από την κατάλληλη αποθήκευσή τους και φτάνει μέχρι και τη χορήγησή τους. Ο κύριος στόχος είναι η διατήρηση

της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των φαρμάκων, δεδομένου ότι, εάν οι συνθήκες δεν είναι κατάλληλες, η δραστηριότητα των φαρμάκων ενδέχεται να μειωθεί, αλλά και να επηρεαστεί δυσμενώς η ασφάλειά τους λόγω της τοξικότητας των προϊόντων αποικοδόμησης. Μία κατηγορία φαρμάκων που χρειάζονται ιδιαίτερο χειρισμό είναι τα φωτοευαίσθητα φάρμακα, αυτά δηλαδή που δεν πρέπει να έλθουν σε επαφή με το φως από τη στιγμή της παρασκευής τους στο εργοστάσιο μέχρι και τη χορήγησή τους. Στον πίνακα 3 απεικονίζονται μερικά από τα φάρμακα αυτά, καθώς και οι ιδιαίτερες προφυλάξεις στο χειρισμό τους.

Δοσολογία φαρμάκων χορηγούμενων με συσκευές έγχυσης

Η δοσολογία των φαρμάκων που χορηγούνται με συσκευές έγχυσης είναι μείζονος σημασίας. Ο αρχικός καθορισμός της δοσολογίας, αλλά και οι μεταβαλλόμενες ανάγκες του ασθενή, που προκύπτουν από τη συνεχή αξιολόγηση του αιμοδυναμικού του προφίλ, αποτελούν πρώτη φροντίδα του αναισθησιολόγου, αλλά και του

Φωτοευαίσθητα φαρμακευτικά σκευάσματα		
Δραστική Ουσία	Διάλυση	Παρατήρηση
Επινεφρίνη		Απορρίπτεται αν το χρώμα είναι κιτρινίζον
Ντομπουταμίνη	Χορηγείται αμέσως	Ροζ χρωματισμός δε σημαίνει αλλοίωση δράσης
Ντοπαμίνη		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Απορρίπτεται αν υπάρξει χρωματισμός ▪ Σταθερή για 36h στο φως
Νιτροπρωσσικό*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Προστασία από το φως ▪ Σταθερό για 4h έκθεσης στο φως ▪ Σταθερό για 24h προστατευμένο από φως 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Απορρίπτεται αν το χρώμα είναι βαθύ πορτοκαλί ή καφέ ή μπλε ▪ Δε χορηγείται αν είναι θολερό ή υπάρχει ίζημα
Νιτρογλυκερίνη*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Προστασία από το φως αν η έγχυση ξεπερνά σε διάρκεια τις 2h 	
Προπρανολόλη		Δε χορηγείται αν υπάρχει χρωματισμός ή θολερότητα

Πίνακας 3: Φωτοευαίσθητα φαρμακευτικά σκευάσματα.

*Με την ευκαιρία αναφοράς σε φωτοευαίσθητα φάρμακα, γίνεται αναφορά και σε φωτοευαίσθητα σκευάσματα που δεν αποτελούν φάρμακα του Α.Ν.Σ., ωστόσο απαιτούν ιδιαίτερο χειρισμό (νιτροπρωσσικό, νιτρογλυκερίνη, προπρανολόλη). Επιπρόσθετα, σε ό,τι αφορά τη νιτρογλυκερίνη, πρέπει να αποφεύγονται τόσο οι πολύ υψηλές όσο και οι πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις. Οι πολύ μικρές αραιώσεις δημιουργούν πυκνά διαλύματα με κίνδυνο αιμοδυναμικής αστάθειας, λόγω των χαμηλών ρυθμών έγχυσης. Αντίθετα, μεγάλες αραιώσεις οδηγούν σε διαλύματα χαμηλότερης συγκέντρωσης, όπου η πιθανότητα μεγάλη ποσότητα του φαρμάκου να απορροφηθεί από τα τοιχώματα της συσκευής έγχυσης αυξάνει.

σύγχρονου νοσηλευτή αναισθησιολογίας. Στον πίνακα 4 αποτυπώνονται οι δοσολογίες ινότροπων και αγγειοσπαστικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην καρδιοχειρουργική αναισθησία τόσο στο χειρουργείο όσο και στην καρδιοχειρουργική μονάδα.

Παρασκευή των διαλυμάτων

• Ετοιμάζοντας μία νέα έγχυση:

Ο εξοπλισμός που θα χρειαστούμε προκειμένου να ετοιμάσουμε μία νέα έγχυση φαρμάκου, περιλαμβάνει:

- την καρτέλα φαρμάκων του ασθενή
- αμπούλες με το φάρμακο που θα χορηγήσουμε
- περιέκτη με το συνταγογραφούμενο διάλυμα
- ετικέτα σήμανσης
- ρουχισμό προστασίας, σύμφωνα με την πολιτική του νοσοκομείου
- μάκτρο εμποτισμένο σε διάλυμα 2% χλωρεξιδίνης ή 70% αλκοόλης
- σύριγγα των 50ml και βελόνα εύρους 25G για την αναρρόφηση του διαλύτη και 21G ή μικρότερη για την αναρρόφηση του φαρμάκου
- σύριγγα μεγέθους ανάλογου της ποσότητας φαρμάκου που θα χορηγήσουμε
- Συσκευή έγχυσης
- καθαρό δίσκο όπου θα τοποθετηθεί η έτοιμη σύριγγα με το φάρμακο

Απαραίτητο είναι σε κάθε έγχυση να τηρούνται όλες οι διεθνώς προβλεπόμενες διαδικασίες αναφορικά με την ταυτοποίηση του ασθενή, την ενυπόγραφη συνταγογράφηση που περιλαμβάνει το είδος του φαρμάκου, το ακριβές διαλυτικό μέσο -συμβατό με το φαρμακευτικό σκεύασμα-, τη συνιστώμενη οδό χορήγησης, το ρυθμό και το χρόνο χορήγησης. Ελέγχουμε, επίσης, το όνομα του φαρμάκου, τις ημερομηνίες λήξης των φαρμάκων και των διαλυτών, την ακεραιότητα των συσκευασιών, βεβαιωνόμαστε για το σωστό τρόπο φύλαξης και αποθήκευσης και εξασφαλίζουμε την απουσία θολερότητας, ιζημάτων, δυσχρωματισμού και σωματιδίων εντός του χορηγούμενου σκευάσματος πριν τη χορήγησή του.

Μετατροπή της έγχυσης ινότροπων και αγγειοσπαστικών φαρμάκων από χιλιοστόλιτρα ανά ώρα (ml/h) σε μικρογραμμάρια ανά λεπτό (μg/min) ή σε μικρογραμμάρια ανά κιλό βάρους σώματος (Β.Σ.) το λεπτό (μg/kg/min)

Διαδικασία

1. Μετατρέπουμε τη δόση του ινότροπου ή του αγγειοσπαστικού φαρμάκου σε μικρογραμμάρια (μg) : πχ

$$50\text{mg} \times 1000 = 50000 \text{ μg}$$

2. Διαιρούμε τη δόση του φαρμάκου σε μg με το συνολικό όγκο του διαλύματος, ώστε να υπολογίζουμε την αραιώση σε μg/ml: πχ $50000\text{μg}/50\text{ml} = 1000 \text{ μg/ml}$

3. Πολλαπλασιάζουμε τα μg/ml με τον παρόντα ρυθμό έγχυσης, ώστε να υπολογίζουμε την αραιώση σε μg/h: πχ $(1000 \text{ μg/ml}) \times (5\text{ml/h}) = 5000 \text{ μg/h}$

4. Διαιρούμε τα μg/h με το 60 για να υπολογίζουμε την αραιώση σε μg/min: πχ $5000/60 = 83,3 \text{ μg/min}$

5. Διαιρούμε τα μg/min με το ΒΣ του ασθενή: πχ $83,3/83 = 1\text{μg/kg/min}$

Μετατροπή της έγχυσης ινότροπων και αγγειοσπαστικών φαρμάκων από μικρογραμμάρια ανά λεπτό (μg/min) σε χιλιοστόλιτρα ανά ώρα σε (ml/h)

Διαδικασία

1. Μετατρέπουμε τη δόση του ινότροπου ή του αγγειοσπαστικού φαρμάκου σε μικρογραμμάρια (μg) : πχ $50\text{mg} \times 1000 = 50000 \text{ μg}$

2. Διαιρούμε τη δόση του φαρμάκου σε μg με το συνολικό όγκο του διαλύματος, ώστε να υπολογίζουμε την αραιώση σε μg/ml: πχ $50000\text{μg}/50\text{ml} = 1000 \text{ μg/ml}$

3. Πολλαπλασιάζουμε τα απαιτούμενα μg/min με το 60 για τον υπολογισμό των απαιτούμενων μg/h: πχ $100 \text{ μg/min} \times 60 = 6000 \text{ μg/h}$

4. Διαιρούμε τα απαιτούμενα μg/h με τα υπολογισμένα μg/ml για να διαμορφώσουμε τον απαιτούμενο ρυθμό έγχυσης σε ml/h: πχ $(6000 \text{ μg/h}) / (1000 \text{ μg/ml}) = 6 \text{ ml/h}$

Αντικατάσταση αντλιών ινότροπων και αγγειοσπαστικών φαρμάκων

Τα ινότροπα φάρμακα, όπως επίσης και τα αγγειοσπαστικά, είναι φάρμακα υψηλού ρίσκου εξαιτίας της άμεσης επίδρασής τους στο καρδιαγγειακό σύστημα και της σύντομης διάρκειας δράσης τους. Έτσι, αν χορηγηθούν εσφαλμένα, μπορούν να έχουν σοβαρότατες συνέπειες για τον ασθενή. Οι συνεχείς εγχύσεις των φαρμάκων αυτών είναι απαραίτητο να διασφαλίζουν τη σταθερή συγκέντρωσή τους στο πλάσμα. Ωστόσο, αυτό στην καθημερινή πράξη μπορεί να αποτελεί ζητούμενο, εάν οι εγχύσεις πρέπει να αλλάζουν πχ κατά τη μεταφορά του ασθενή από το χειρουργείο στην εντατική μονάδα και αντίστροφα, με πιθανό αποτέλεσμα τη διακεκομμένη ροή του φαρμάκου και την αιμοδυναμική αστάθεια. Η ασφαλής χορήγηση ινότροπων και αγγειοσπαστικών φαρμάκων είναι αυτή που θα μειώσει τον αριθμό των δυσμενών επιπτώσεων που συνδέονται με τη διαδικασία μετάβασης, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της φροντίδας του ασθενούς. Υπάρχουν δύο μέθοδοι αντικατάστασης των εγχύσεων με αντλία:

α) η μέθοδος ταχείας αντικατάστασης και β) η μέθοδος “piggybacking”

α) Ταχεία αντικατάσταση αντλίας σύριγγας διατηρώντας την ίδια συγκέντρωση φαρμάκου

Προκειμένου να αντικαταστήσουμε ταχέως μία αντλία έγχυσης διατηρώντας την ίδια συγκέντρωση φαρμάκου, είναι απαραίτητο να προβούμε στις κάτωθι διεργασίες:

1. Αρχικά, έχουμε πάντοτε στο νου μας την επιμελή τήρηση όλων των κανόνων ασηψίας, λαμβάνοντας όλα εκείνα τα απαραίτητα μέτρα που προαναφέρθηκαν ώστε να άρουμε κάθε πιθανότητα επιμόλυνσης.
2. Ετοιμάζουμε το νέο διάλυμα με το φάρμακο αντικατάστασης στην ίδια διάλυση και το τοποθετούμε στη νέα αντλία.
3. Αφαιρούμε το καπάκι της κενής διόδου στην τρίοδο συσκευή (three-way) και το απολυμαίνουμε με διάλυμα 2% χλωρεξιδίνης ή 70% αλκοόλης, επιτρέποντάς το να στεγνώσει.
4. Ενεργοποιούμε τη νέα αντλία αφού φροντίσουμε να έχει πληρωθεί η συσκευή έγχυσης μέχρι το απώτερο άκρο της.
5. Με την αρχική έγχυση ακόμη να «τρέχει», διαμορφώνουμε το νέο ρυθμό έγχυσης, ίδιο με τον τρέχοντα ρυθμό και πιέζουμε «εκκίνηση» (start).
6. Συνδέουμε το νέο σετ χορήγησης στην τρίοδο συσκευή και τη στρίβουμε ώστε να αποκλειστεί η προηγούμενη συσκευή αντλίας και να ενεργοποιηθεί η νέα.
7. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να παρακολουθείται η αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενή (monitoring) καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας.
8. Αν δεν υπάρξουν προβλήματα, απενεργοποιούμε την παλιά αντλία χορήγησης του φαρμάκου.
9. Απορρίπτουμε ό,τι χρησιμοποιήθηκε σύμφωνα με την πολιτική του νοσοκομείου.
10. Καταγράφουμε τη διαδικασία ενημερώνοντας το διάγραμμα του ασθενή.

β) Μέθοδος “piggybacking”

Πρόκειται ουσιαστικά για μία μέθοδο με την οποία διατηρούμε ταυτόχρονη σταδιακά σταθμιζόμενη έγχυση, με τρόπο που το άθροισμα των δύο εγχύσεων να είναι ίδιο με την αρχική έγχυση. Οι δύο εγχύσεις χορηγούνται δηλαδή μαζί, με ταυτόχρονη τιτλοποίηση σε αντίθετες κατευθύνσεις, έτσι ώστε η σταδιακή μείωση του ρυθμού της αρχικής αντλίας έγχυσης να συνοδεύεται από σταδιακή όμοια προοδευτική αύξηση του ρυθμού στη νέα έγχυση, έως ότου μία και μόνο αντλία, η νέα αντλία, να χορηγεί το φάρμακο. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να παρακολουθείται -και εδώ- η αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενή (monitoring) καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας.

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν αμιγώς είτε τη μία μέθοδο είτε την άλλη. Η επιλογή της μεθόδου «ταχείας αντικατάστασης» επιχειρηματολογείται ως η πιο γρήγορη, πιο εύκολη και πιο οικονομικά αποδοτική μέθοδος, διατηρώντας παράλληλα και αιμοδυναμική σταθερότητα. Επιπλέον, δεν διακινδυνεύεται η χορήγηση υψηλότερων δόσεων ινóτροπων. Όταν όμως απαιτείται αλλαγή της συγκέντρωσης του φαρμάκου (ή αλλαγή του φαρμάκου), η ενδεικνυόμενη τεχνική είναι η τεχνική “piggybacking”. Πρέπει, ωστόσο, να έχουμε πάντοτε στο νου ότι για κάποιο διάστημα θα εξακολουθεί να υπάρχει η αρχική συγκέντρωση του φαρμάκου στον κεντρικό φλεβικό καθετήρα, με αναπόφευκτη τη χρονική επιμήκυνση της πρότερης επίδρασης. Για να αποφευχθεί αυτό, ενδείκνυται το νέο φάρμακο να εγχύεται σε διαφορετικό αυλό από εκείνον του αντικαθιστούμενου φαρμάκου και να καθαρίζεται με αναρρόφηση ο αυλός του αντικαθιστούμενου φαρμάκου.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wong KC. Autonomic receptors: clinical implications. In: IARS Review Course Lectures, IARS, 1996; 139-44 (suppl to: Anaesth Analg).
2. Wood M. Adrenergic mechanisms of drugs. Current Opinion in Anaesthesiology 1995; 1: 95-100.
3. Hines R. New cardiostimulant agents. In: ASA Refresher Courses in Anesthesiology, ASA, 1994; 12: 153-68.
4. Schwinn D.A. Cardiovascular pharmacology. In: IARS Review Course Lectures, IARS 1994; 152-64. (suppl to: Anaesth Analg).
5. Merin R.G. Autonomic nervous system pharmacology. In Miller R.D.: Anesthesia. Churchill Livingstone, 3rd edition, 1990; 14: 471-504.
6. Sánchez-Quiles I, Nájera-Pérez M.D., Espuny-Miró A., Titos-Arcos J.C., Review of the Stability of Photosensitive Medications. Farmacia Hospitalaria 2011; 35: 204-15.
7. Mallet J., Albarran W. J., Richardson A. Critical Care Manual of Clinical Procedures and Competencies. Wiley-Blackwell, June 2013.