

# Ανταγωνισμός της Μυοχάλασης Αντιχολινεστεράσες

ANNA ZAPALIOY

Δεν έχουν περάσει πολλά χρόνια από τότε που οι αναισθησιολόγοι ή οι αδελφές των αναισθησιολογικών τμημάτων προετοιμάζαν πάντοτε εκτός από τα φάρμακα της αναισθησίας, και τα "αντίδοτα" δηλαδή την νεοστιγμίνη και την ατροπίνη. Η χορήγηση των "αντιδότων" στο τέλος της εγχείρησης ήταν πάντα μέρος της ανάνηψης από την αναισθησία και την μυοχάλαση. Μερικές φορές μάλιστα γινόταν με υπερβολικό ζήλο, ανυπομονησία και κεκτημένη ταχύτητα ακόμη κι όταν δεν είχε χορηγηθεί μη αποπολωτικό μυοχαλαρωτικό!. Αντίθετα σήμερα υπάρχει η τάση, ιδιαίτερα στους νεότερους αναισθησιολόγους να μη χορηγούν αντίδοτα. Αυτή η απόφαση όμως προϋποθέτει σχολαστικό έλεγχο του αρρώστου γιατί είναι αποκλειστική ευθύνη του αναισθησιολόγου που χορήγησε το μυοχαλαρωτικό, να εξασφαλίσει στη συνέχεια τη σωστή νευρομυϊκή λειτουργία του ασθενούς του, ώστε αυτός να μπορεί όχι μόνο να αναπνέει ικανοποιητικά, αλλά να προστατεύει τις αεροφόρους οδούς του, να κινεί τα μέλη του, τα μάτια του και να μπορεί να μιλήσει.

Παρά την εξέλιξη των μεθόδων ελέγχου της μυοχάλασης και την χρήση νέων αντιχολινεστερασών, το ποσοστό των ασθενών με υπολειπόμενη μυοχάλαση ( $TOFR \leq 0,7$ ) στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο είναι, ακόμη και σε πρόσφατες μελέτες, ανησυχητικά υψηλό (20-50%) μετά από μυοχαλαρωτικά μεγάλης διάρκειας δράσης. Με την χρήση των νεότερων ενδιάμεσης διάρκειας μυοχαλαρωτικών το ποσοστό αυτό βρέθηκε μικρότερο και μάλιστα κάτω από 10%<sup>1,2</sup>. Η ανεπαρκής εκτίμηση της υπολειπόμενης μυοχάλασης όμως, όσο κι αν μας ενθαρρύνουν τα νεότερα μυοχαλαρωτικά, συνδέεται με αυξημένο ποσοστό μετεγχειρητικών επιπλοκών, ακόμη και θανάτων στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο<sup>3,4</sup>. Η ευθύνη του αναισθησιολόγου για την εξασφάλιση της

ακέραιης νευρομυϊκής λειτουργίας του ασθενούς του μετεγχειρητικά, ξεκινά από τη γνώση της φαρμακοκινητικής του μυοχαλαρωτικού που θα επιλέξει. Η δόση και ο τρόπος που θα το χορηγήσει και η παρακολούθηση της μυοχάλασης σε όλη τη διάρκεια της εγχείρησης έχουν επίσης πολύ μεγάλη σημασία γιατί πρέπει να εξασφαλίζονται ικανοποιητικές συνθήκες για τον χειρουργό, αλλά συγχρόνως να αποφεύγεται η άσκοπη υπερδοσολογία. Η υπολειπόμενη μυοχάλαση δικαιολογείται μόνο στη φάση της ανάνηψης από την αναισθησία και όσο βρισκόμαστε δίπλα στον άρρωστο. Δεν δικαιολογείται όμως ο αναισθησιολόγος που εγκαταλείπει τον άρρωστο του με μοναδικό κριτήριο ότι "αναπνέει ικανοποιητικά".

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ ΤΗΣ ΜΥΟΧΑΛΑΣΗΣ<sup>5</sup>

Η επάνοδος της νευρομυϊκής λειτουργίας μετά τη χορήγηση ενός μη αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού αρχίζει αυτόματα καθώς απομακρύνεται το μυοχαλαρωτικό από τους νικοτινικούς υποδοχείς στη νευρομυϊκή σύναψη, όταν ελαττωθεί η συγκέντρωσή του στο πλάσμα. Αυτό γίνεται στη φάση της αποβολής, ανάλογα με την φαρμακοκινητική του. Ο νευροδιαβιβαστής ακετυλοχολίνη και το μη αποπολωτικό μυοχαλαρωτικό βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία καθώς ανταγωνίζονται για τις ίδιες θέσεις σύνδεσης με τους υποδοχείς. Κάθε τι που θα αυξήσει τη συγκέντρωση της ακετυλοχολίνης ή θα ελαττώσει τη συγκέντρωση του μυοχαλαρωτικού στη συναπτική σχισμή, θα ευνοήσει την αναστροφή.

Οι αντιχολινεστεράσες, όπως θα αναφερθεί παρακάτω, αυξάνουν τη συγκέντρωση της ακετυλοχολίνης στη συναπτική σχισμή, με αποτέλεσμα αυτή να αντικαθιστά τα μόρια του μυοχαλαρωτικού στους υποδο-

χείς και να τα απομακρύνει έτσι στο πλάσμα. Η απομάκρυνση του μυοχαλαρωτικού δημιουργεί συνεχώς μια "κλίση συγκέντρωσης" που διευκολύνει τη μεταφορά όλο και περισσότερων μορίων μακριά από τη νευρομυϊκή σύναψη. Εάν όμως η συγκέντρωση του μυοχαλαρωτικού στο πλάσμα είναι υψηλή, αυτή η "κλίση" θα είναι μικρή και ο ανταγωνισμός δύσκολος. Αυτό συμβαίνει π.χ. όταν επιχειρηθεί αναστροφή αμέσως μετά τη χορήγηση του μυοχαλαρωτικού. Όσο μεγαλύτερος είναι ο χρόνος από τη χορήγησή του, τόσο πιο πετυχημένη είναι η αναστροφή γιατί υπάρχει ήδη κάποιος βαθμός αυτόματης ανάνηψης.

Επομένως η ανάνηψη από τη μυοχάλαση είναι μια λειτουργία που εξαρτάται κυρίως από τη φαρμακοκινητική του μυοχαλαρωτικού και απλώς διευκολύνεται από την αντιχολινεστεράση. Ένα "βαθύ" block ακόμη και με ατρακούριο δεν αναστρέφεται με νεοστιγμίνη παρά μόνο αν η συγκέντρωσή του στο πλάσμα πέσει σε ένα επίπεδο που θα μπορεί να προκαλέσει "κλίση συγκέντρωσης" και απομάκρυνση των μορίων του από τους υποδοχείς.

#### ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ ΤΗΣ ΜΥΟΧΑΛΑΣΗΣ

Όταν χρησιμοποιούμε μυοχαλαρωτικά στη διάρκεια της αναισθησίας, υπάρχουν ορισμένα σημαντικά σημεία που πρέπει πάντα να θυμόμαστε και για τη φάση της εγκατάστασης αλλά κυρίως για τη φάση της αναστροφής της μυοχάλασης:

Το ένα είναι ότι στη νευρομυϊκή σύναψη υπάρχει ένα περιθώριο ασφάλειας έτσι ώστε να χρειάζεται να καταληφθεί περίπου το 75% των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης και μετά να επηρεασθεί η νευρομυϊκή μετάδοσή. Όταν καταληφθεί το 90% των υποδοχέων η νευρομυϊκή μεταβίβαση καταργείται πλήρως, ακόμη και σε πολύ χαμηλές συχνότητες<sup>5</sup>. Επομένως η ανίχνευση της έκπτωσης της νευρομυϊκής μετάδοσης (Fade) με τον νευροδιεγέρτη μπορεί να γίνει μόνο σε μικρά όρια κατάληψης των υποδοχέων (75-90%). Έτσι, στη φάση της ανάνηψης ένας άρρωστος που φαίνεται ότι ανάνηψε μπορεί να έχει ακόμη πολλούς υποδοχείς του κατελιημμένου και επομένως τα περιθώρια ασφαλείας του να μην είναι πολύ μεγάλα.

Ένα άλλο πολύ σημαντικό σημείο είναι ότι "όλοι οι μύες δεν είναι ίδιοι"<sup>7</sup>, όσον αφορά την ευαισθησία τους στα μυοχαλαρωτικά και το χρόνο εγκατάστασης και αποδρομής της μυοχάλασης. Από το 1980 είναι

γνωστό ότι και τα αποπολωτικά και τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά έχουν μεγαλύτερη επίδραση στους περιφερικούς παρά στους αναπνευστικούς μύες<sup>8</sup>. Το διάφραγμα χρειάζεται 1,5-2 φορές περισσότερο μυοχαλαρωτικό από τον προσαγωγό του αντίχειρα για τον ίδιο βαθμό μυοχάλασης, και ανάνηπτε γρηγορότερα. Πώς εξηγείται όμως το γεγονός ότι συχνά στο τέλος της εγχείρησης ενώ ο προσαγωγός του αντίχειρα δείχνει να έχει ανάνηψε πλήρως, ο άρρωστος δεν αναπνέει ικανοποιητικά; Η πιθανή απάντηση είναι ότι οι μεσοπλεύριοι και οι άλλοι επικουρικοί αναπνευστικοί μύες είναι πιο ευαίσθητοι από το διάφραγμα αλλά και από τον προσαγωγό του αντίχειρα στα μυοχαλαρωτικά<sup>8</sup>. Μια άλλη πιθανή εξήγηση είναι η μεγαλύτερη ευαισθησία των μυών των ανωτέρων αναπνευστικών οδών, σε σχέση με τους περιφερικούς μύες<sup>9</sup>. Υπάρχουν πρόσφατες μελέτες σε υγιείς εθελοντές που δείχνουν ότι οι μασητήρες που έχουν σημαντικό ρόλο στην βατότητα των αεραγωγών επειδή συγκρατούν την κάτω γνάθο, είναι πιο ευαίσθητοι από τον προσαγωγό του αντίχειρα στο πανκουρόνιο<sup>10</sup>. Ακόμη, πολύ μεγάλη ευαισθησία στα μυοχαλαρωτικά έχουν οι μύες άνωθεν του υοειδούς που είναι υπεύθυνοι για την ανύψωση του υοειδούς και του λάρυγγα στη διάρκεια της κατάποσης<sup>11</sup>. Αυτό σημαίνει ότι και στη φάση του "προκουραρισμού" αλλά και στη φάση της ανάνηψης από τη μυοχάλαση, υπάρχει θεωρητικά ο κίνδυνος της εισρόφησης.

Στις διάφορες ομάδες μυών όμως, διαφέρει και ο χρόνος εγκατάστασης και η διάρκεια του νευρομυϊκού αποκλεισμού. Πιο γρήγορα εγκαθίσταται η μυοχάλαση στο διάφραγμα, στους μασητήρες και στους μύες του λάρυγγα παρά στον προσαγωγό του αντίχειρα και στο γενειουοειδή μυ<sup>12</sup>. Αυτό σημαίνει ότι η παρακολούθηση της μυοχάλασης στον προσαγωγό του αντίχειρα μπορεί να οδηγήσει σε λάθος εκτίμηση για την κατάσταση της μυοχάλασης στο λάρυγγα ή στους αναπνευστικούς μύες. Για παράδειγμα, η έναρξη της δράσης του βεκουρόνιου στους λαρυγγικούς μύες είναι τόσο γρήγορη ώστε η ανάνηψή τους αρχίζει πριν ολοκληρωθεί η χάλαση του προσαγωγού του αντίχειρα.

Όλα αυτά που αναφέρθηκαν παρ' όλο που έχουν μεγάλη σημασία για τη φάση της εγκατάστασης και της αποδρομής της μυοχάλασης, γεννούν ένα εύλογο ερώτημα. Αφού η δράση των μυοχαλαρωτικών είναι διαφορετική στις διάφορες μυϊκές ομάδες, γιατί επι-

μένουμε να ελέγχουμε τον προσαγωγό του αντίχειρα; Τις απαντήσεις τις δίνουν οι Donati και Bevan<sup>7</sup>: Το ωλένιο νεύρο είναι προσιτό, και το χέρι στη διάρκεια της εγχείρησης μπορούμε να το ελέγχουμε. Ακόμη, η κατάσταση της μυοχάλασης του προσαγωγού του αντίχειρα αντιπροσωπεύει ικανοποιητικά την μυοχάλαση που ζητούν οι χειρουργοί, αφού συνήθως δεν παραπονούνται όταν ο λόγος TOF είναι 0. Ενώ όμως ο έλεγχος TOF στον προσαγωγό του αντίχειρα είναι καλός δείκτης κατά την διάρκεια της εγχείρησης, μετά από αυτά που αναφέρθηκαν, είναι σαφές ότι δεν είναι ακριβής για τις συνθήκες διασωλήνωσης και κυρίως για την ανάνηψη από τη μυοχάλαση. Μυϊκή αδυναμία στους αναπνευστικούς και τους μύες των ανωτέρων αεροφόρων οδών μπορεί να υπάρχει ακόμη και με πλήρη ανάνηψη του προσαγωγού του αντίχειρα, πολύ περισσότερο μάλιστα όταν υπάρχει σ' αυτόν κάποιος βαθμός υπολειπόμενης μυοχάλασης. Το συμπέρασμα επομένως είναι, ότι εάν ανιχνεύουμε κάποιου βαθμού μυοχάλαση στους περιφερικούς μύες, πρέπει να αμφιβάλουμε για την ικανότητα του αρρώστου να προστατεύσει τους αεραγωγούς τους, και να μην τον αποδιασωληνώνουμε μέχρι η ανάνηψη από τη μυοχάλαση να είναι πλήρης.

## ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΜΥΟΧΑΛΑΣΗΣ ΣΤΗ ΦΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ

### A. Απαντήσεις στην περιφερική νευρική διέγερση

Οι μέθοδοι αυτές έχουν σημασία γιατί ακόμη και στη φάση της ανάνηψης από τη μυοχάλαση δεν απαιτούν τη συνεργασία του αρρώστου. Εκτιμάται η απάντηση του μυός (συνήθως του προσαγωγού του αντίχειρα), μετά την ηλεκτρική διέγερση του κινητικού νεύρου που τον νευρώνει (του ωλένιου), με τη βοήθεια του νευροδιεγέρτη<sup>13</sup>.

Ο πιο απλός τρόπος εφαρμογής αυτής της διέγερσης είναι η απλή μεμονωμένη διέγερση (single stimulus, ss) διάρκειας λιγότερο από 0,5 msec και έντασης τουλάχιστον 50mA (συχνότητα μικρότερη από 0,1 Hz). Για να εκτιμηθεί μ' αυτόν τον τρόπο όμως ο βαθμός της υπολειπόμενης μυοχάλασης, πρέπει να έχουν ληφθεί τιμές ελέγχου.

Η εφαρμογή τετανικής διέγερσης > 50Hz είναι πιο ευαίσθητος τρόπος ελέγχου, γιατί όταν υπάρχει υπολειπόμενη μυοχάλαση παρατηρείται "τετανική έκπτωση". Όμως η τετανική διέγερση τροποποιεί την απάν-

τηση του μυός σε μία επόμενη διέγερση, ενώ σε συχνότητα μεγαλύτερη από 100 HZ μπορεί να υπάρχει "έκπτωση" ακόμη και απουσία μυοχάλασης, ιδιαίτερα όταν έχουν χορηγηθεί πτητικά αναισθητικά.

Η σειρά των τεσσάρων διεγέρσεων (train of four) είναι 4 υπερμέγιστες διεγέρσεις με μεσοδιαστήματα 0,5sec σε χρόνο 2 sec. Είναι πιο ευαίσθητη μέθοδος, ιδιαίτερα για μικρού βαθμού νευρομυϊκό αποκλεισμό και δεν απαιτεί τιμές ελέγχου πριν από τη μυοχάλαση. Ο πιο απλός τρόπος παρακολούθησης της υπολειπόμενης μυοχάλασης με τη μέθοδο TOF γίνεται μετρώντας τον αριθμό των απαντήσεων. Ο πίνακας 1 που ακολουθεί δεν είναι απόλυτα ακριβής είναι όμως ενδεικτικός και χρήσιμος για τη φάση της αναστροφής της μυοχάλασης, αφού πρέπει στη φάση αυτή ο άρρωστος να έχει ήδη "ελαφρύ" ή "μέτριο" νευρομυϊκό αποκλεισμό<sup>5</sup>.

Αριθμός T4	% Νευρομυϊκός αποκλεισμός (ss)	Κλινική κατάσταση
0	100	Πλήρης παράλυση
1	90-99	Πολύ βαθύ block
2	80-90	βαθύ block
3	75-80	Μέτριο block
4 (fade)	5-75	Ελαφρύ block
4 (no fade)	<5	Ανάνηψη (πλήρης:)

Πίνακας 1.

Σχέση του αριθμού των απαντήσεων στη δοκιμασία TOF με την κλινική κατάσταση του αρρώστου.

Στη φάση της αποδρομής της μυοχάλασης, όταν πρέπει να αποφασίσουμε για τη χορήγηση ή όχι αντιδότην, ελέγχουμε τη σχέση της τέταρτης προς την πρώτη απάντηση (TOFR=T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>). Σχέση T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> μεγαλύτερη από 0,7 είναι ένδειξη ικανοποιητικής επανάκτησης της νευρομυϊκής λειτουργίας.

Η εκτίμηση της υπολειπόμενης μυοχάλασης με την μέθοδο TOF είναι απλή αλλά όχι τόσο ακριβής, όταν στηρίζομαστε μόνο στην όραση και την αφή μας<sup>14</sup>. Μόνο λίγοι πεπειραμένοι αναισθησιολόγοι μπορούν να διακρίνουν με το μάτι ή το χέρι τους μια έκπτωση μικρότερη από 0,5 και αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία

για την εκτίμηση της υπολειπόμενης μυοχάλασης στη φάση της ανάνηψης. Έτσι μικρού βαθμού blocks περνάνε συχνά απαρατήρητα και επομένως όταν θεωρούμε τις 4 απαντήσεις ίσες μεταξύ τους, είναι καλύτερα να αμφιβάλουμε και να χρησιμοποιούμε κι άλλους τρόπους ελέγχου.

Το double burst stimulation (DBS) είναι μια μέθοδος που επινοήθηκε από τον Engback για να αντιμετωπισθούν οι δυσκολίες στην κλινική εκτίμηση του train of four fade<sup>15</sup>. Πρόκειται για δύο μικρές τετανικές διεγέρσεις 50Hz, μεταξύ των οποίων μεσολαβεί διάστημα 0,75sec. Η μέθοδος αποδείχθηκε ακριβής σε 96% των περιπτώσεων με TOFR <0,5, σε 60% με TOFR = 0,5-0,6 και σε 44% με TOFR = 0,6-0,7. Το DBS αποτελεί εξέλιξη στην παρακολούθηση του TOF αλλά δεν εγγυάται πάντα TOFR >0,7.

Η παρακολούθηση πάντως της νευρομυϊκής δραστηριότητας σε κάποιο περιφερικό νεύρο, σήμερα περιπλέκεται από τη γνώση ότι οι σκελετικοί μύες έχουν, όπως αναφέρθηκε, διαφορετικό βαθμό ευαισθησίας στα μυοχαλαρωτικά. Σ' αυτόν τον τομέα χρειάζεται να γίνουν πολλές μελέτες. Προς το παρόν πρέπει να είμαστε προσεκτικοί και επιφυλακτικοί όταν ελέγχουμε με τον νευροδιεγέρτη περιφερικούς μύες και να έχουμε πάντα στο νου ότι δεν βρίσκονται απαραίτητα στην ίδια κατάσταση και οι μύες των αεραγωγών.

## **B. Κλινική εκτίμηση της υπολειπομένης μυοχάλασης**

Είναι λάθος να πιστεύουμε ότι ο άρρωστος που μπορεί να αναπνέει μόνος του μέσα από τον τραχειοσωλήνα και διατηρεί φυσιολογικό PaCO<sub>2</sub> ή EtCO<sub>2</sub>, έχει ανανήψει από την μυοχάλαση και μπορεί να αποδιασωληνωθεί.

Κατ' αρχήν πολύ μεγάλη σημασία για την εκτίμηση της υπολειπόμενης μυοχάλασης έχει η προσεκτική παρατήρηση του αρρώστου. Ο άρρωστος με μυοχάλαση δεν μπορεί συνήθως να κάνει κινήσεις αντίθετες με τη βαρύτητα όπως για παράδειγμα να σηκώσει το χέρι του για να πιάσει τον τραχειοσωλήνα, ούτε είναι σε θέση να κάνει συγχρονισμένες κινήσεις κοιλιάζ-θώρακα όταν αναπνέει. Δυστυχώς όμως αυτές οι κλινικές παρατηρήσεις δεν αποτελούν αντικειμενικούς δείκτες. Από το 1961 οι Dam και Guldman πρότειναν ότι η ικανότητα του αρρώστου να σηκώσει το κεφάλι του είναι αξιολογος δείκτης επανάκτησης της

μυϊκής του ισχύος<sup>16</sup>. Η πρότασή τους επιβεβαιώθηκε σε πολλές μελέτες και σήμερα θεωρούμε ότι ένας άρρωστος που μπορεί να σηκώσει το κεφάλι του και να το κρατήσει για 5sec, μπορεί να αναπνεύσει ικανοποιητικά και έχει TOFR >0,7 ή 0,8<sup>17</sup>.

Ένας επίσης πολύ σημαντικός δείκτης είναι η ικανότητα του αρρώστου να σφίξει το χέρι μας, ιδιαίτερα εάν έχει γίνει έλεγχος της δυνατότητας αυτής πριν να πάρει ο άρρωστος μυοχάλαση<sup>18</sup>. Πολλοί αναισθησιολόγοι προτιμούν να ελέγχουν την δυνατότητα του αρρώστου να σηκώσει ή να σφίξει το χέρι, παρά να σηκώσει το κεφάλι του γιατί συχνά το να κρατήσει ένας άρρωστος το κεφάλι του για 5sec είναι δύσκολο όταν δεν νιώθει άνετα, κοιμάται ή πονάει.

Στα μικρά παιδιά ένα σημείο επανάκτησης της μυϊκής ισχύος είναι η ικανότητα να σηκώσουν το πόδι τους<sup>19</sup>.

Σε αρρώστους που συνεργάζονται μπορούμε να ελέγξουμε την ζωτική χωρητικότητα (12-15ml/kg), ενώ σ' αυτούς που δεν συνεργάζονται γιατί κοιμούνται αλλά αναπνέουν ήρεμα χωρίς να πονούν, τον αναπνεόμενο όγκο (5-6 ml/kg), τον κατά λεπτό όγκο (70-80 ml/kg), το PaCO<sub>2</sub>, το EtCO<sub>2</sub> και την MIP. Η MIP (maximum inspiratory pressure, μέγιστη εισπνευστική πίεση) ή NIF (Negative inspiratory force, αρνητική εισπνευστική δύναμη) έχει φυσιολογική τιμή -80, -90. Τιμή -30cm H<sub>2</sub>O θεωρείται αποδεκτή ενώ τιμή MIP -50 δείχνει επαρκή ανάνηψη από τη μυοχάλαση. Η δοκιμασία για τον έλεγχο της MIP γίνεται ως εξής: Ένα μανόμετρο, κατά προτίμηση βαθμονομημένο σε cmH<sub>2</sub>O, συνδέεται με τον τραχειοσωλήνα του αρρώστου μέσω ενός συνδετικού ανοικτού στο πλάι, ώστε να μπορεί να αναπνέει ελεύθερα. Στο τέλος της εκπνοής ο αναισθησιολόγος κλείνει με το χέρι του το άνοιγμα και συγχρόνως δίνει εντολή στον ασθενή να πάρει βαθειά αναπνοή (εάν δεν συνεργάζεται, αλλά αναπνέει αυτόματα, πάλι θα κάνει προσπάθεια να αναπνεύσει). Η πίεση που αναπτύσσεται με την κάθοδο του διαφράγματος και την σύσπαση των μεσοπλευρίων μυών μεταφέρεται στις κυψελίδες και τους αεραγωγούς. Καθώς δεν υπάρχει είσοδος αέρα, το μανόμετρο μετράει αυτή την αρνητική πίεση στους αεραγωγούς που στην ουσία εξαρτάται από τη δύναμη των εισπνευστικών μυών. Πριν την εφαρμογή της δοκιμασίας για τον έλεγχο της MIP, ο άρρωστος πρέπει να οξυγονώνεται.

Μετά την αφαίρεση του τραχειοσωλήνα, στους ασθενείς που μπορούν να συνεργασθούν και να υπα-

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ	ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ	ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ
<b>A. ΑΕΡΙΣΜΟΥ</b>		
-Αναπνεόμενος όγκος -Κατά λεπτόν αερισμός  -Τελοεκπνευστικό CO <sub>2</sub> -Ζωτική χωρητικότητα -MIP	Ποσοτική μέτρηση Δείκτης επαρκούς αερισμού  Ποσοτική μέτρηση Δείκτης επανόδου μυικής ισχύος Ποσοτικός δείκτης Μπορεί να ελεγχθεί σε ασθενείς που δεν συνεργάζονται	Συχνά χαμηλός μετά την αναισθησία Δεν υποδηλώνει και επαναφορά μυικής ισχύος Συχνά χαμηλό μετά την αναισθησία Απαιτεί τη συνεργασία του ασθενούς Ο έλεγχος πρέπει να γίνεται μέσω του τραχειοσωλήνα ή καλά εφαρμοσμένης μάσκας
<b>B. ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ</b>		
-Κατάποση -Βγάξει γλώσσα -Πλησιάζει τα δόντια του ή τα σφίγγει	Ενδείξεις ότι μπορεί να αντιδράσει σε κίνδυνο απόφραξης των αεραγωγών του	Μη ποσοτικοί δείκτες Ο άρρωστος πρέπει να έχει αποδιασωληνωθεί
<b>Γ. ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΝ ΜΥΩΝ</b>		
* Ανύψωση του κεφαλιού για 5 sec  - Σήκωμα του ποδιού  - Σφίξιμο του χεριού	Αξιόπιστος δείκτης Σχετίζεται με την μυική ισχύ του διαφράγματος και των αεραγωγών  Αξιόπιστος δείκτης ιδιαίτερα σε παιδιά  Δοκιμασία εύκολη ακόμη και για άρρωστο που δε συνεργάζεται καλά.	Απαιτείται συνεργασία του ασθενούς  Στους ενήλικες απαιτείται η συνεργασία  Απαιτείται συνεργασία Εκτιμάται μόνο σαν πολύ, λίγο ή καθόλου σφίξιμο.

Πίνακας 2.

Κλινικός έλεγχος της υπολειπόμενης μυοχάλασης.

κούσουν σε παραγγέλματα, πρέπει να ελέγχεται η ικανότητά τους να εκτελέσουν κινήσεις με τις οποίες προστατεύονται οι αεραγωγοί, όπως να καταπιούν, να βγάλουν έξω τη γλώσσα και να σφίξουν τα δόντια.

Σε μια πρόσφατη εργασία του Pavlin<sup>21</sup> εκτιμήθηκε η σχέση της MIP με τη ζωτική χωρητικότητα, τη δυνατότητα του αρρώστου να σηκώσει το κεφάλι του, να σφίξει το χέρι, να σηκώσει το πόδι του, να καταπιεί, να σφίξει τα δόντια και να κρατά ανυψωμένη τη γνάθο του. Η μελέτη έγινε σε 6 υγιείς εθελοντές που πήραν σταδιακά d-τουβοκουραρίνη μέχρι να πέσει η MIP από την τιμή ελέγχου -90, στην τιμή -20 cm H<sub>2</sub>O. Σε τιμή MIP -25, κανένας εξεταζόμενος δεν μπορούσε να καταπιεί, ούτε να σφίξει το χέρι του εξεταστού. Η ζωτική χωρητικότητα ήταν 40% της τιμής ελέγχου,

ενώ ο αναπνεόμενος όγκος και το τελοεκπνευστικό διοξείδιο ήταν φυσιολογικά όταν υποστηριζόταν το σαγόνι του εξεταζόμενου. Τα πρώτα test που επηρεάστηκαν ήταν η ανύψωση του κεφαλιού και του ποδιού. Τα συμπεράσματα του Pavlin είναι ότι οι μύες που προστατεύουν τους αεραγωγούς είναι πιο ευαίσθητοι από τους αναπνευστικούς μύες στα μυοχαλαρωτικά και ότι μια τιμή MIP -25 δεν είναι ασφαλές κριτήριο για την αποδιασωλήνωση, ενώ η ικανότητα του αρρώστου να κρατήσει το κεφάλι του για 5 sec δείχνει ότι έχει αρκετή δύναμη για να αναπνεύσει, να διατηρήσει ανοικτές τις αεροφόρους οδούς του και να τις προστατεύσει από την εισρόφηση.

Όλα τα test που περιγράφηκαν και που φαίνονται στον πίνακα 2 είναι πάρα πολύ χρήσιμα για τον έλεγ-

χο της επαναφοράς της μυϊκής ισχύος. Ο Pavlin θεωρεί πιο αξιόπιστα την MIP και την δυνατότητα του αρρώστου να κρατήσει το κεφάλι του για 5 sec, ενώ προτείνει ότι δεν πρέπει να παραλείπεται να ελέγχεται μετά την αποδιασωλήνωση η δυνατότητα του αρρώστου να μπορεί να προστατεύσει τους αεραγωγούς του<sup>20</sup>. Δυστυχώς όμως, τα κλινικά μας κριτήρια δεν είναι πάντοτε σωστά κι όταν καταλήγουμε μόνο μ' αυτά ότι ένας άρρωστος δεν έχει μυοχάλαση δεν σημαίνει πάντα ότι έχει TOFR < 0,7<sup>22</sup>. Ο πιο σωστός και ασφαλής τρόπος ελέγχου ενός ασθενούς στη φάση της ανάνηψης από την μυοχάλαση είναι ο έλεγχος κάποιου περιφερικού νεύρου με τον νευροδιεγέρτη, σε συνδυασμό με την εφαρμογή όσο το δυνατόν περισσότερων κλινικών δοκιμασιών. Πιστεύεται πάντως ότι ένας άρρωστος που έχει TOFR > 0,8 και μπορεί να σηκώσει το κεφάλι του για 5sec, είναι μάλλον σε θέση να προστατεύσει τους αεραγωγούς τους.

## ΑΝΤΙΧΟΛΙΝΕΣΤΕΡΑΣΕΣ

Οι αντιχολινεστεράσες είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση και τη θεραπεία της μυασθένειας και της νόσου του Alzheimer.

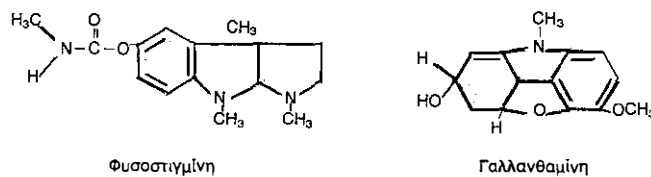
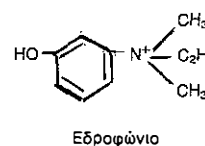
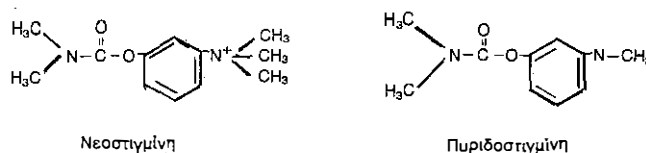
Στους αναισθησιολόγους είναι περισσότερο γνωστά σαν ανταγωνιστές των μυοχαλαρωτικών επειδή μιμούνται έμμεσα την ακετυλοχολίνη. Η ιδιότητά τους αυτή έγινε γνωστή στα τέλη του προηγούμενου αιώνα πριν ακόμη χρησιμοποιηθούν τα μυοχαλαρωτικά στην αναισθησία, όταν χορηγήθηκε φυσοστιγμίνη σε σκύλο που είχε πάρει κουράριο για να μελετηθεί ο περισταλισμός του εντέρου του<sup>23</sup>. Οι ερευνητές παρατήρησαν μετά τη χορήγηση της φυσοστιγμίνης, αύξηση της κινητικότητας του εντέρου του πειραματοζώου, αλλά και έναρξη αναπνευστικών κινήσεων.

Οι αντιχολινεστεράσες μπορούν να διακριθούν σε δύο ομάδες:<sup>24</sup> Στην πρώτη ομάδα ανήκουν αυτές που αναστέλλουν προσωρινά την ακετυλοχολινεστεράση, ενώ στη δεύτερη αυτές που την ανενεργοποιούν μόνιμα (οργανοφωσφορικοί εστέρες). Στις αντιχολινεστεράσες της πρώτης ομάδας, διακρίνουμε αυτές που χρησιμοποιούνται κυρίως για τον ανταγωνισμό της μυοχάλασης δηλαδή τη νεοστιγμίνη, την πυριδοστιγμίνη και το εδροφώνιο, και αυτές που δρουν και στο ΚΝΣ όπως η φυσοστιγμίνη, η γαλλαθαμίνη και οι αμινοπυριδίνες (4-αμινοπυριδίνη και 3,4-διαμινοπυριδίνη).

## Μηχανισμοί δράσης των αντιχολινεστερασών

Υπάρχουν διαφορές στον τρόπο με τον οποίο δρουν οι αντιχολινεστεράσες στον ανταγωνισμό της μυοχάλασης<sup>25</sup>. Η κύρια δράση τους όμως είναι η αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης, δηλαδή του ενζύμου που διασπά την ακετυλοχολίνη υδρολύοντας την σε χολίνη και οξεϊκό οξύ.

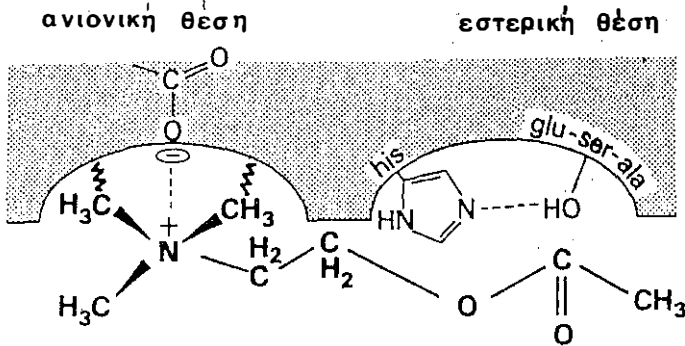
Η ακετυλοχολινεστεράση<sup>26</sup> είναι μία πολυμερής ένωση με μοριακό βάρος 260.000. Η μοριακή της δομή χαρακτηρίζεται σαν "σφαιρική" ή "ασύμμετρη" και διαθέτει δύο ενεργείς θέσεις σύνδεσης: την ανιονική που έλκει θετικά φορτισμένες πλευρές και την εστερική στην οποία η σύνδεση ολοκληρώνεται. Οι ενώσεις που συνδέονται με την ακετυλοχολινεστεράση όπως η ακετυλοχολίνη και οι αντιχολινεστεράσες διακρίνονται ανάλογα με τον τρόπο σύνδεσης μ' αυτήν, σε οξεομεταφέρουσες (ακετυλοχολίνη, νεοστιγμίνη, πυριδοστιγμίνη, φυσοστιγμίνη) και προσθετικές (εδροφώνιο). Ο τρόπος σύνδεσης εξαρτάται από τη μοριακή δομή των ενώσεων. Το εδροφώνιο είναι αλκοόλη ενώ η ακετυλοχολίνη, η νεοστιγμίνη, η πυριδοστιγμίνη και η φυσοστιγμίνη είναι εστέρες.



Μοριακή δομή αντιχολινεστερασών

Η νεοστιγμίνη, η πυριδοστιγμίνη, η φυσοστιγμίνη και η ακετυλοχολίνη σχηματίζουν με την ανιονική θέση της ακετυλοχολινεστεράσης ηλεκτροστατικό δεσμό αλλά η σύνδεση αυτή ολοκληρώνεται και σταθεροποιείται στην εστερική θέση του ενζύμου σαν

καρβαμυλικός εστερικός δεσμός. (Σχ. 1). Οι δεσμοί της ακετυλοχολινεστεράσης με τις οξεομεταφέρουσες αντιχολινεστεράσες είναι σταθεροί και υδρολύονται αργά σε σχέση με τον δεσμό ακετυλοχολινεστεράσης-ακετυλοχολίνης. Οι ενώσεις που προέρχονται από την υδρόλυση του συμπλόκου αντιχολινεστεράση-ακετυλοχολινεστεράση έχουν ασθενείς αντιχολινεστερασικές ιδιότητες.



Σχήμα 1.  
Σύνδεση των αντιχολινεστερασών με την ακετυλοχολινεστεράση

Οι προσθετικοί αναστολείς όπως το εδροφώνιο, δημιουργούν με την ανιονική θέση της ακετυλοχολινεστεράσης ηλεκτροστατικό δεσμό και με την εστερική θέση, απλό δεσμό  $H^+$ . Η σύνδεση αυτή δεν είναι σταθερή και εύκολα καταστρέφεται. Καθώς όμως το εδροφώνιο δεν αλλάζει μοριακή δομή στη σύνδεσή του με την ακετυλοχολινεστεράση, μπορεί να ξανασυνδεθεί μ' αυτήν.

Η αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης δεν είναι ο μοναδικός τρόπος με τον οποίο δρουν οι αντιχολινεστεράσες στην αναστροφή της μυοχάλασης. Σε προσυναπτικό επίπεδο πιστεύεται ότι αυξάνουν την κινητοποίηση και των απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης από τις νευρικές απολήξεις<sup>27</sup>. Αυτός ο μηχανισμός δράσης ισχύει κυρίως για το εδροφώνιο αλλά και για την 4-αμινοπυριδίνη<sup>28</sup>. Η αύξηση της απελευθέρωσης της ακετυλοχολίνης οφείλεται πιθανότατα στην επιβράδυνση της εξόδου του  $K^+$ , και την αύξηση της εισόδου του  $Ca^{++}$ , με αποτέλεσμα μεγαλύτερη μετακίνηση των κυστιδίων της ακετυλοχολίνης. Σε προσυναπτικό επίπεδο επίσης σαν ανταγωνιστές των μυοχαλαρωτικών, οι αντιχολινεστεράσες μπορεί να επεμβαίνουν και στην προσυναπτική δράση που έχουν τα μυοχαλαρωτικά να ελαττώνουν τα αποθέματα της ακετυλοχολίνης. Η ατροπίνη<sup>29</sup> και η αδρεναλίνη<sup>30</sup> βρέθηκε ότι αυξάνουν την προσυναπτική δράση των αντιχολινεστερασών και την ικανότητά τους να αναστρέφουν τη μυοχάλαση.

Σε μετασυναπτικό επίπεδο οι αντιχολινεστεράσες έχουν δράση παρόμοια με τη δράση της ακετυλοχολίνης προκαλώντας εκπόλωση στους μετασυναπτικούς υποδοχείς<sup>28</sup>. Η δράση αυτή των αντιχολινεστερασών μετασυναπτικά δεν οφείλεται στην αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης αλλά στην επίδρασή τους στους ιοντικούς διαύλους που ενεργοποιεί η ακετυλοχολίνη, με αποτέλεσμα ελάττωση του απαραίτητου για την διάνοξη τους χρόνου. Σε μεγαλύτερες όμως συγκεντρώσεις από αυτές που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, οι αντιχολινεστεράσες και ιδιαίτερα η νεοστιγμίνη, προκαλούν νευρομυϊκό αποκλεισμό ο οποίος αναστρέφεται με μικρές δόσεις μη αποπλωτικού μυοχαλαρωτικού<sup>31,32</sup>. Η δράση αυτή της νεοστιγμίνης οφείλεται στο ότι η υπερεπάρκεια ακετυλοχολίνης που προκαλεί έχει σαν αποτέλεσμα απευαισθητοποίηση της τελικής κινητικής πλάκας ή οποία μετά από παρατεταμένη επαφή με την ακετυλοχολίνη δεν αντιδρά πια σ' αυτήν. Πάντως ο κίνδυνος να προκαλέσει η νεοστιγμίνη νευρομυϊκό αποκλεισμό, εάν δοθεί μετά από πλήρη ανάνηψη από την μυοχάλαση, είναι μάλλον θεωρητικός. Στην πράξη η δόση της νεοστιγμίνης που δίνουμε για τον ανταγωνισμό είναι αρκετά μικρή (2,5-3mg) και δεν προκαλεί μυϊκή αδυναμία, γιατί η πλήρης απομάκρυνση του μυοχαλαρωτικού από τη νευρομυϊκή σύναψη συμβαίνει αρκετό χρόνο μετά την ανάνηψη από τη μυοχάλαση.

#### ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΧΟΛΙΝΕΣΤΕΡΑΣΩΝ

Η φαρμακοκινητική συμπεριφορά των αντιχολινεστερασών μελετήθηκε με μεθόδους αερίου και υγρής χρωματογραφίας. Οι μελέτες έγιναν σε ενήλικες που είχαν πάρει γενική αναισθησία και είχαν φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία. Η συλλογή των δειγμάτων αίματος γινόταν για τέσσερεις ώρες μετά την χορήγηση της νεοστιγμίνης, της πυριδοστιγμίνης και του εδροφωνίου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι τρεις αντιχολινεστεράσες έχουν παρόμοια φαρμακοκινητική συμπεριφορά<sup>33</sup>.

Μετά μια bolus δόση οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της νεοστιγμίνης, πυριδοστιγμίνης και εδροφωνίου, φθάνουν σε μια μέγιστη τιμή και στη συνέχεια ελαττώνονται απότομα τα πρώτα 5-10min. Ο όγκος κατανομής τους είναι 0,7-1,1 L/kg δηλαδή πολύ μεγάλος και η ημιπερίοδος ζωής τους 60-120 min (Πίνακας 3). Η Clearance των φαρμάκων αυτών είναι μεγάλη 8-10

ml/kg/min. Σε αρρώστους όμως με νεφρική ανεπάρκεια όπου η clearance ελαττώνεται σημαντικά, η ημιπερίοδος ζωής τους μπορεί να διπλασιαστεί<sup>34</sup>. Αυτό είναι μια δικλείδα ασφαλείας για τους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που έχουν πάρει μυοχαλαρωτικά, εφόσον βέβαια έχει γίνει επιτυχής αναστροφή.

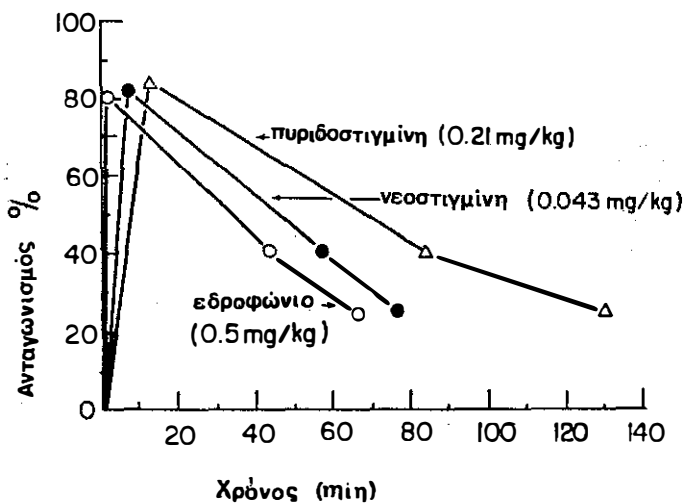
Φάρμακο	t 1/2β (min)	V <sub>βss</sub> (L/Kg)	Cl (ml/Kg/min)
Νεοστιγμίνη	77±47	0,7±0,2	9,2±2,6
Εδροφώνιο	110±34	1,1±0,2	9,6±2,7
Πυριδοστιγμίνη	112±12	1,1±0,3	8,6±1,7

Πίνακας 3.

Κύρια φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά των αντιχολινεστερασών (σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία)

### Έναρξη και διάρκεια δράσης (Σχ. 2)

Οι τρεις αντιχολινεστεράσες νεοστιγμίνη, πυριδοστιγμίνη και εδροφώνιο έχουν διαφορετικούς χρόνους έναρξης δράσης (Σχ. 2). Το εδροφώνιο 1-2min, η νεοστιγμίνη 3-7min, και η πυριδοστιγμίνη 12-16min. Η διαφορά αυτή στο χρόνο έναρξης της δράσης τους δεν οφείλεται σε διαφορές στην φαρμακοκινητική τους αλλά στον διαφορετικό τρόπο δράσης τους<sup>35</sup>.



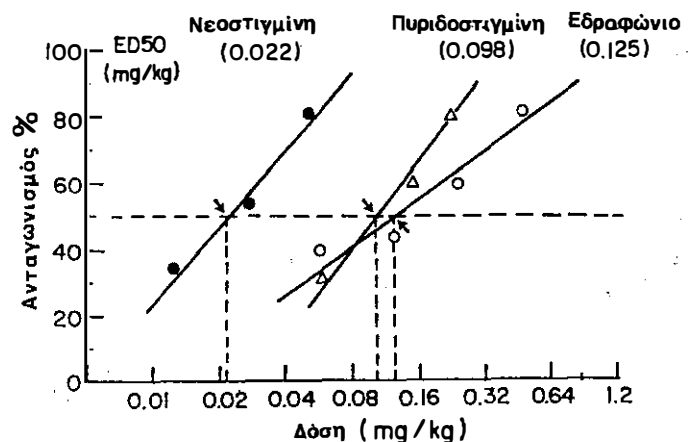
Σχήμα 2.

Έναρξη και διάρκεια δράσης των αντιχολινεστερασών (Cronnelly: Kinetics of anticholinesterases. Clinics in Anaesthesiology 1985, Vol 3: 315-328).

Η διάρκεια δράσης της νεοστιγμίνης και του εδροφώνιου είναι 60-80min ενώ της πυριδοστιγμίνης που είναι 40% μεγαλύτερη, φθάνει μέχρι 130min<sup>35,36</sup>. Η

πυριδοστιγμίνη επομένως μπορεί να είναι πιο χρήσιμη από τη νεοστιγμίνη ή το εδροφώνιο στον ανταγωνισμό των μακράς διάρκειας μυοχαλαρωτικών. Πυριδοστιγμίνη από το στόμα χρησιμοποιείται από παλιά στη θεραπεία της μυασθένειας ενώ στο μέλλον μπορεί να είναι χρήσιμη στους στρατιώτες σε περίπτωση χημικού πολέμου<sup>37</sup>. (Οι οργανοφωσφορικοί εστέρες αδρανοποιούν την ακετυλοχολινεστεράση μόνιμα. Εάν έχει προηγηθεί όμως χορήγηση πυριδοστιγμίνης τότε το σύμπλοκο πυριδοστιγμίνη-ακετυλοχολινεστεράση είναι ανθεκτικό στην επίδραση των οργανοφωσφορικών ενώσεων).

Στο σχήμα 3 φαίνεται ότι οι δόσεις των τριών αντιχολινεστερασών, που απαιτούνται για να προκληθεί ίδιου βαθμού ανταγωνισμός στην μυοχάλαση, δεν είναι ίδιες δηλαδή τα φάρμακα δεν έχουν την ίδια ισχύ<sup>38</sup>. Η ED<sub>50</sub> (δόση που χρειάζεται για 50% ανταγωνισμό) είναι πενταπλάσια για την πυριδοστιγμίνη και εξαπλάσια για το εδροφώνιο, σε σχέση με τη νεοστιγμίνη. Οι καμπύλες δόσης-απάντησης στο σχήμα 3 για την νεοστιγμίνη και την πυριδοστιγμίνη είναι παράλληλες κι αυτό σημαίνει ότι για να προκληθεί ίδιου βαθμού ανταγωνισμός χρειάζεται πάντα πενταπλάσια δόση πυριδοστιγμίνης σε σχέση με τη νεοστιγμίνη. Αντίθετα η καμπύλη του εδροφώνιου δεν είναι παράλληλη με τις άλλες δύο. Αυτό σημαίνει ότι μικρές δόσεις εδροφώνιου μπορούν να προκαλέσουν μικρού βαθμού ανταγωνισμό, αλλά για ανταγωνισμό 80-100% χρειάζεται τουλάχιστον δεκαπλάσια δόση



Σχήμα 3.

Η ισχύς των αντιχολινεστερασών (Cronnelly: Kinetics of anticholinesterases Clinics in Anaesthesiology 1985, Vol 3: 315-328)



σε σχέση με τη νεοστιγμίνη. Έτσι για "βαθύ" block το εδροφώνιο δεν συνιστάται, ενώ η νεοστιγμίνη πλεονεκτεί. Αντίθετα σε αποκλεισμό μικρού βαθμού πλεονεκτεί το εδροφώνιο γιατί είναι εξίσου αποτελεσματικό με την νεοστιγμίνη ενώ συγχρόνως έχει το πλεονέκτημα της ταχύτερης έναρξης δράσης και λιγότερες μουσκαρινικές επιδράσεις. Ένας λόγος που δεν χρησιμοποιήθηκε από την αρχή εδροφώνιο στην αναστροφή της μυοχάλασης ήταν ότι δεν θεωρήθηκε δραστικό, και πράγματι σε μικρές δόσεις δεν είναι. Μια μεγάλη δόση όμως 0,5mg/Kg δηλ. περίπου 35mg ισοδυναμεί με 3 mg νεοστιγμίνης (0,04mg/kg) και 15 mg πυριδοστιγμίνης (0,2 mg/Kg). Η διαφορά στην ισχύ των φαρμάκων δεν είναι αποτέλεσμα των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων τους, αλλά του μηχανισμού δράσης.

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΜΥΟΧΑΛΑΣΗΣ

### 1. Η ένταση του νευρομυϊκού αποκλεισμού

Ο βαθμός της υπολειπόμενης μυοχάλασης την στιγμή που χορηγούνται οι αντιχολινεστεράσες επηρεάζει ιδιαίτερα τη δράση τους. Σε πολλές μελέτες που αφορούσαν το πανκουρόνιο, την d-τουβοκουραρίνη, το ατρακούριο, το βεκουρόνιο και το δοξακούριο, φάνηκε ότι ο χρόνος ανάνηψης από τη μυοχάλαση, ήταν πολύ μεγάλος μετά τη χορήγηση νεοστιγμίνης, όταν τη στιγμή του ανταγωνισμού το  $T_1$  ήταν <10-20% της τιμής ελέγχου<sup>39,40</sup>. Αντίθετα όταν το  $T_1$  ήταν μεγαλύτερο από 20% τότε το block αναστράφηκε γρήγορα. Βαθύς νευρομυϊκός αποκλεισμός αναστρέφεται ευκολότερα με νεοστιγμίνη ενώ μικρότερος αναστρέφεται εύκολα με οποιαδήποτε από τις τρεις αντιχολινεστεράσες.

Οι δόσεις με τις οποίες πρέπει να χορηγούνται οι αντιχολινεστεράσες ανάλογα με το βαθμό του νευρομυϊκού αποκλεισμού, φαίνονται στον πίνακα 4<sup>41</sup>. Εάν

οι μέγιστες δόσεις δεν αποδειχθούν αποτελεσματικές, δεν πρέπει να χορηγείται επιπλέον αντιχολινεστεράση γιατί τότε απλά και μόνο, αυξάνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειές της.

Ένα θέμα που έχει απασχολήσει πολύ τους αναισθησιολόγους, είναι εάν η χορήγηση των ανταγωνιστών της μυοχάλασης πρέπει να γίνεται σε μία η περισσότερες διαιρεμένες δόσεις (priming).

Οι Naguid και Abdulatif βρήκαν ότι ο χρόνος ανάνηψης από τη μυοχάλαση ελαττώθηκε όταν το εδροφώνιο ή η νεοστιγμίνη δόθηκαν σε διαιρεμένες δόσεις: Μία πρώτη δόση (εδροφώνιο 0,2mg/kg ή νεοστιγμίνη 0,012 mg/kg) όταν το  $T_1$  είχε φθάσει το 10% της τιμής ελέγχου, και μία δεύτερη δόση 3 min μετά<sup>42</sup>. Η συνολική δόση ήταν 1mg/kg για το εδροφώνιο και 0,05 mg/kg για την νεοστιγμίνη. Οι Donati και Szabados δεν βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο χρόνο ανάνηψης με τις διαιρεμένες δόσεις<sup>43</sup>.

### 2. Το είδος του μυοχαλαρωτικού που χορηγήθηκε

Η νεοστιγμίνη είναι το ίδιο δραστική στην αναστροφή όλων των μυοχαλαρωτικών εκτός από τη γαλλαμίνη όπου η αναστροφή είναι πιο αργή<sup>44</sup>. Η δράση των αντιχολινεστερασών μοιάζει ενισχυμένη στα μυοχαλαρωτικά μέσης διάρκειας δράσης πράγμα που οφείλεται όμως στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες αυτών των μυοχαλαρωτικών, και όχι των αντιχολινεστερασών<sup>45</sup>.

Έχουν συζητηθεί επίσης, διαφορές στο χρόνο ανάνηψης από την μυοχάλαση μετά από bolus ή συνεχή στάγδην χορήγηση των μυοχαλαρωτικών. Η ανάνηψη μετά από συνεχή στάγδην έγχυση ατρακούριου, βεκουρόνιου και πανκουρόνιου είναι πιο αργή σε σχέση με την bolus χορήγηση<sup>46</sup>. Η νεοστιγμίνη πλεονεκτεί του εδροφονίου για τον ανταγωνισμό νευρομυϊκού αποκλεισμού που γίνεται με συνεχή στάγδην έγχυση μυοχαλαρωτικού.

ΒΑΘΟΣ BLOCK	$T_1$	Νεοστιγμίνη (μg/kg)	Πυριδοστιγμίνη (μg/Kg)	Εδροφώνιο (μg/Kg)
Ελαφρύ	4	25	100	500
Μέτριο	2-3	50	200	1000
Βαθύ	0-1	75	300	Δεν συνιστάται

Πίνακας 4. Συνιστώμενες δόσεις αντιχολινεστερασών για τον ανταγωνισμό, ανάλογα με το βαθμό του αποκλεισμού.

### 3. Η ηλικία

Η αυτόματη ανάνηψη από τη μυοχάλαση, είναι πιο γρήγορη σε βρέφη και παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες. Στα βρέφη όμως, λόγω του μεγάλου όγκου κατανομής των φαρμάκων, η ανάνηψη είναι πιο αργή σε σχέση με τα μεγαλύτερα παιδιά. Οι δόσεις της νεοστιγμίνης που χρειάζονται για τον ανταγωνισμό σε βρέφη και παιδιά είναι κατά 33-50% μικρότερες σε σχέση με τους ενήλικες<sup>47</sup>. Σε μια μελέτη όπου παρακολουθούσαν τη νευρομυϊκή δραστηριότητα σε παιδιά κατά την άφιξή τους στο θάλαμο ανάνηψης μετά από αναισθησία και μυοχάλαση, δεν διαπιστώθηκε μυϊκή αδυναμία<sup>48</sup>. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με μεγάλο αριθμό μελετών σε ενήλικες στο θάλαμο ανάνηψης, όπου διαπιστώνεται μεγάλος βαθμός υπολειπόμενης μυοχάλασης μετά τη λήψη μυοχαλαρωτικών<sup>1,2,3</sup>.

Στους ηλικιωμένους η διάρκεια δράσης των μη αποπλωτικών μυοχαλαρωτικών παρατείνεται λόγω διαταραχών στην ηπατική και νεφρική τους λειτουργία. Ανάλογα όμως παρατείνεται και η δράση της νεοστιγμίνης<sup>49</sup>. Έτσι ο χρόνος ανάνηψης από τη μυοχάλαση δεν διαφέρει μεταξύ νέων και ηλικιωμένων ατόμων, όταν η αντιχολινεστεράση χορηγηθεί σε ίδιου βαθμού νευρομυϊκό αποκλεισμό. Επειδή όμως η αυτόματη ανάνηψη από τη μυοχάλαση είναι πιο αργή στους ηλικιωμένους, οι απαιτήσεις σε νεοστιγμίνη είναι μεγαλύτερες σε σχέση με τους νεότερους ενήλικες<sup>50</sup>.

### 4. Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα<sup>51</sup>

Πολλά φάρμακα έχει αποδειχθεί ότι ενισχύουν τη δράση των μη αποπλωτικών μυοχαλαρωτικών και είναι γνωστή η αδυναμία των αντιχολινεστερασών να δράσουν όταν το block οφείλεται σε αλληλεπίδραση του μυοχαλαρωτικού με τα φάρμακα αυτά. Τέτοια φάρμακα είναι τα πηκτικά αναισθητικά, τα αντιαρρυθμικά, τα τοπικά αναισθητικά, οι αναστολείς Ca, τα αντιβιοτικά, τα ανοσοκατασταλτικά και διάφορα άλλα.

### 5. Οξεοβασική ισορροπία

Μελέτες σε ζώα και ανθρώπους έδειξαν ότι ο "επανακουρισμός" ή ο ανθεκτικός στη νεοστιγμίνη κουραρισμός ιδιαίτερα σε επιβαρυσμένους ασθενείς, δεν είναι παρά η αδυναμία της νεοστιγμίνης να δράσει σε

αναπνευστική οξέωση, μεταβολική αλκάλωση και σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως υποκαλιαιμία, υπασβεστιαίμια και υπομαγνησισαίμια<sup>52</sup>.

### 6. Νεφρική ανεπάρκεια

Σε αρρώστους με νεφρική ανεπάρκεια η clearance για τις αντιχολινεστεράσες είναι ελαττωμένη και μάλιστα σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι για τα μυοχαλαρωτικά. Έτσι η ημιπερίοδος ζωής των αντιχολινεστερασών είναι μεγαλύτερη από αυτή των μυοχαλαρωτικών και "επανακουραρισμός" δεν μπορεί να συμβεί<sup>53</sup>. Η παράταση της μυοχάλασης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια οφείλεται συνήθως σε κακό ανταγωνισμό ή σε ανθεκτικό block λόγω αλληλεπίδρασης των μυοχαλαρωτικών με αντιβιοτικά, διουρητικά ή άλλα φάρμακα που συχνά παίρνουν οι νεφροπαθείς.

### 7. Μυασθένεια Gravis, Μυοτονία

Συνήθως τα μυοχαλαρωτικά αποφεύγονται σε αρρώστους με μυασθένεια. Τελευταία έχει χρησιμοποιηθεί ατρακούριο και βεκουρόνιο σε μικρές δόσεις, με επιτυχία<sup>54</sup>. Εάν επιχειρηθεί αναστροφή στη συνέχεια, θα πρέπει αυτό να γίνει με την μικρότερη δυνατή δόση της αντιχολινεστεράσης, ώστε απ' ενός να προκληθεί ο μεγαλύτερος ανταγωνισμός και απ' ετέρου να αποφευχθεί χολινεργική κρίση. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις παρατεταμένου block αποπλωτικού τύπου μετά την αναστροφή βεκουρόνιου με νεοστιγμίνη<sup>55</sup>. Εάν πρέπει πάντως να χρησιμοποιηθεί κάποιο μυοχαλαρωτικό στους αρρώστους με μυασθένεια, αυτό είναι προτιμότερο να είναι το ατρακούριο.

Οι αντιχολινεστεράσες πρέπει επίσης να χρησιμοποιούνται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με μυοτονία, και γενικότερα όπου υπάρχει αντένδειξη στη λήψη σουκκινυλοχολίνης όπως σε μυϊκή δυστροφία, διατομή του νωτιαίου μυελού και εκτεταμένα εγκαύματα.

### 8. Νευρομυϊκός αποκλεισμός φάσης II από σουκκινυλοχολίνη

Σήμερα σπάνια χρησιμοποιείται σουκκινυλοχολίνη σε συνεχή στάγδην έγχυση ή σε μεγάλες επαναλαμβανόμενες δόσεις στη διάρκεια της αναισθησίας.

Μετά από μεγάλες δόσεις σουκκινυλοχολίνης, είναι συνηθισμένο φαινόμενο να αλλάζουν τα χαρακτηριστικά του νευρομυϊκού αποκλεισμού που προκαλεί<sup>56</sup>. Η σχέση TOF μειώνεται προοδευτικά και με δόσεις μεγαλύτερες από 5-7mg/Kg, το block από αποπολωτικού, γίνεται μη αποπολωτικού τύπου. Αυτό μπορεί να αναστραφεί με νεοστιγμίνη ή εδροφώνιο. Σε ασθενείς με παθολογική ή μειωμένη χολινεστεράση πλάσματος που μετά από σουκκινυλοχολίνη εμφανίζουν παράταση της άπνοιας, παρατηρείται επίσης προοδευτική έκπτωση στη δοκιμασία TOF στη φάση της ανάνηψης. Όμως εδώ η δράση της νεοστιγμίνης δεν μπορεί να προβλεφθεί, γι' αυτό είναι καλύτερα να αποφεύγεται<sup>57</sup>. Είναι πιο φρόνιμο και ασφαλές να συνεχίζεται ο μηχανικός αερισμός με τον άρρωστο ζεστό και κοιμισμένο, μέχρι να υπάρξουν ενδείξεις επανάκτησης της μυϊκής ισχύος.

#### ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΧΟΛΙΝΕΣΤΕΡΑΣΩΝ

Οι αντιχολινεστεράσες έχουν έντονες παρασυμπαθητικομιμητικές δράσεις λόγω επίδρασης και στους μουσκαρινικούς υποδοχείς:

Στο καρδιαγγειακό σύστημα προκαλούν βραδυκαρδία, βραδυαρρυθμίες, κολπικές και κοιλιακές εκτακτοσυστολές, ακόμη και ασυστολία. Το εδροφώνιο έχει στην καρδιά πολύ μικρότερη μουσκαρινική επίδραση σε σχέση με τη νεοστιγμίνη. Η μουσκαρινική επίδραση του εδροφωνίου και της νεοστιγμίνης είναι εμφανής ακόμη και σε απονευρωμένη καρδιά<sup>58</sup>.

Στο πεπτικό σύστημα προκαλούν σιελόρροια, αύξηση της κινητικότητας του εντέρου και αυξημένη συχνότητα μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου<sup>59</sup>. Η χορήγηση νεοστιγμίνης συνδέθηκε ακόμη, με αυξημένο ποσοστό διαφυγών από εντερικές αναστομώσεις<sup>60</sup>.

Στο αναπνευστικό σύστημα προκαλούν σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων και αύξηση των αντιστάσεων στους αεραγωγούς.

Στη χολινεστεράση του πλάσματος η νεοστιγμίνη και η πυριδοστιγμίνη αλλά όχι το εδροφώνιο, προκαλούν αναστολή για 2-3 ώρες, με αποτέλεσμα παράταση της μυοχάλασης εάν στη συνέχεια χορηγηθεί σουκκινυλοχολίνη<sup>61</sup>.

Τέλος, εάν χορηγηθεί νεοστιγμίνη ενώ δεν υπάρχει υπολειπόμενη μυοχάλαση, μπορεί να παρατηρηθεί

μικρού βαθμού τετανική έκπτωση. Οι απαντήσεις στη δοκιμασία TOF δεν επηρεάζονται ενώ η κλινική σημασία αυτής της "έκπτωσης" που η διάρκειά της είναι μικρότερη από 5 min δεν είναι πολύ καλά διευκρινισμένη<sup>32</sup>.

#### ΑΝΤΙΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Οι μουσκαρινικές ενέργειες των αντιχολινεστερασών αντιμετωπίζονται με προηγούμενη ή σύγχρονη χορήγηση κάποιου αντιχολινεργικού παράγοντα όπως η ατροπίνη, η σκοπολαμίνη, ή το γλυκοπυρολικό Na<sup>62</sup>. Η ατροπίνη και η σκοπολαμίνη είναι τριτοταγείς αμίνες και περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ενώ το γλυκοπυρολικό Na είναι τεταρτοταγής αμίνη. Η ατροπίνη έχει ταχεία έναρξη δράσης (1 min) και διάρκεια 30-60min. Το γλυκοπυρολικό Na έχει έναρξη δράσης πιο αργή από την ατροπίνη (2-3min) και ίδια διάρκεια. Η ταχυκαρδία που προκαλεί είναι μικρότερη κι αυτό είναι ένα βασικό του πλεονέκτημα σε σχέση με την ατροπίνη. Σύμφωνα με τους χρόνους έναρξης δράσης των αντιχολινεργικών φαρμάκων είναι προφανές ότι όταν χορηγείται εδροφώνιο που έχει γρήγορη έναρξη δράσης πρέπει να προτιμάται ο συνδυασμός του με ατροπίνη η οποία μπορεί να δοθεί πριν, ή συγχρόνως με το εδροφώνιο. Εάν χορηγηθεί νεοστιγμίνη ταιριάζει καλύτερα η σύγχρονη χορήγηση γλυκοπυρολικού Na, ενώ για την πυριδοστιγμίνη αναμένεται μια αρχική ταχυκαρδία είτε συνδυασθεί με ατροπίνη είτε με γλυκοπυρολικό.

Επειδή εμείς δεν διαθετούμε ούτε εδροφώνιο ούτε γλυκοπυρολικό Na, χρησιμοποιούμε για τον ανταγωνισμό της μυοχάλασης, όταν χρειάζεται, το συνδυασμό νεοστιγμίνης-ατροπίνης. Η δόση της ατροπίνης που οι συγγραφείς προτείνουν, είναι η μισή σε σχέση με τη δόση της νεοστιγμίνης. Πιστεύω όμως ότι όπως πρέπει να εξατομικεύουμε τη δόση της νεοστιγμίνης ανάλογα με το βαθμό του νευρομυϊκού αποκλεισμού, έτσι πρέπει να εξατομικεύουμε και τη δόση της ατροπίνης ανάλογα με την καρδιακή συχνότητα. Ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν να προηγηθεί η χορήγηση της ατροπίνης και μετά να ακολουθεί η νεοστιγμίνη. Άλλοι πάλι προτείνουν τη σύγχρονη χορήγηση νεοστιγμίνης-ατροπίνης αφού είναι παραδεκτό ότι η ατροπίνη δρά στην καρδιά πριν τη νεοστιγμίνη<sup>22</sup>.

## ΑΛΛΕΣ ΑΝΤΙΧΟΛΙΝΕΣΤΕΡΑΣΕΣ

### Φυσοστιγμίνη

Η φυσοστιγμίνη είναι φυσικό αλκαλοειδές που απομονώθηκε το 1864, και απετέλεσε το μοντέλο για την παρασκευή και των άλλων αντιχολινεστερασών<sup>63</sup>. Είναι τριτοταγής αμίνη, λιποδιαλυτή, και επομένως περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό όπου αναστέλλοντας την ακετυλοχολινεστεράση αυξάνει τα επίπεδα της ακετυλοχολίνης στις νευρικές συνάψεις στον εγκέφαλο. Σε μικρή συγκέντρωση προκαλεί διαταραχή στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ενώ σε μεγαλύτερη συγκέντρωση μπορεί να προκαλέσει σπασμούς, άπνοια και κώμα. Λόγω της δράσης της στο ΚΝΣ δεν χρησιμοποιείται για την αναστροφή της μυοχάλασης, αλλά σαν μη ειδικός ανταγωνιστής φαρμάκων που προκαλούν την εκδήλωση του "κεντρικού αντιχολινεργικού συνδρόμου". Το σύνδρομο αυτό εκδηλώνεται συχνά μετά τη γενική αναισθησία είτε με καθυστέρηση στην αφύπνιση και αναπνευστική καταστολή, είτε με έντονη ανησυχία, παραισθήσεις και διέγερση. Στα φάρμακα που ενοχοποιούνται για την εκδήλωση του "κεντρικού αντιχολινεργικού συνδρόμου" ανήκουν τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, τα αντιισταμινικά, οι βενζοδιαζεπίνες, οι βουτυροφαινόνες, η κεταμίνη, τα πτητικά αναισθητικά, η ατροπίνη, η σκοπολαμίνη, οι αναστολείς των Η<sub>2</sub>-υποδοχέων κ.α. Η δράση της φυσοστιγμίνης στην αντιμετώπιση αυτού του συνδρόμου οφείλεται σε γενική κεντρική χολινεργική διεγερση και όχι σε ειδική δράση αγωνιστή-ανταγωνιστή.

### Γαλλανθαμίνη

Είναι, όπως και η φυσοστιγμίνη, τριτοταγής αμίνη. Είναι δέκα φορές λιγότερο ισχυρή από την νεοστιγμίνη σαν ανταγωνιστής της μυοχάλασης. Σαν μη ισχυρός ανταγωνιστής των μυοχαλαρωτικών με δράση που εντοπίζεται κυρίως στο ΚΝΣ, δεν χρησιμοποιείται στην αναστροφή της μυοχάλασης αλλά όπως και η φυσοστιγμίνη στην αντιμετώπιση του "κεντρικού αντιχολινεργικού συνδρόμου". Η κύρια διαφορά της από την φυσοστιγμίνη, είναι η μεγάλη διάρκεια δράσης (περισσότερο από τρεις ώρες). Ακόμη, μελέτες σε ζώα και ανθρώπους έδειξαν ότι η γαλλανθαμίνη αντίθετα με τη φυσοστιγμίνη μπορεί να ανταγωνισθεί την αναπνευστική καταστολή που προκαλούν τα οποιοειδή<sup>64</sup>.

### Γερμίνη

Χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία της μυασθένειας, του συνδρόμου Eaton - Lambert, και σαν ανταγωνιστής αποπολωτικών και μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών<sup>65</sup>. Ο μηχανισμός δράσης της δεν είναι γνωστός και όπως έδειξαν in vitro μελέτες δεν οφείλεται σε αύξηση της απελευθέρωσης της ακετυλοχολίνης. Στην κλινική πράξη δεν βρήκε αξιόλογη εφαρμογή.

### Αμινοπυριδίνες

Η 4-αμινοπυριδίνη είναι ο πιο γνωστός εκπρόσωπος των αμινοπυριδινών, ενώ η 3,4-διαμινοπυριδίνη είναι το ίδιο αποτελεσματική και πιθανόν ακόμη πιο ισχυρή<sup>66</sup>. Οι αμινοπυριδίνες δρουν αυξάνοντας την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης από τις νευρικές απολήξεις, αφού με τον αποκλεισμό των διαύλων K<sup>+</sup> που προκαλούν, αυξάνεται η είσοδος του Ca<sup>++</sup>.

Η 4-αμινοπυριδίνη έχει μεγάλη διάρκεια δράσης (60-90 min) και δεν έχει μουσκαρινικές παρενέργειες. Για να είναι όμως αποτελεσματική σαν ανταγωνιστής της μυοχάλασης, χρειάζεται πολύ μεγάλη δόση (1 mg/kg). Σε τόσο μεγάλες δόσεις όμως, έχει μεγάλη επίδραση στο κεντρικό και το αυτόνομο νευρικό σύστημα με αποτέλεσμα σύγχυση, ανησυχία, διέγερση, σπασμούς και μεγάλη αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Για τα βασικά της αυτά μειονεκτήματα δεν χρησιμοποιείται στον ανταγωνισμό της μυοχάλασης. Χρησιμοποιήθηκε όμως σε μικρές δόσεις (10-20mg) σαν αναληπτικό, ιδιαίτερα μετά από γενική αναισθησία με πτητικά αναισθητικά και σαν ανταγωνιστής νευρομυϊκού αποκλεισμού που οφείλεται σε συνδυασμό μυοχαλαρωτικών ή αλληλεπίδραση μυοχαλαρωτικού με αντιβιοτικά<sup>67</sup>. Χρησιμοποιήθηκε ακόμη στη θεραπεία του συνδρόμου Eaton-Lambert, στην αλλαντίαση, και τη βαρεία μυασθένεια. Σε πειραματόζωα, ανταγωνίσθηκε την αναπνευστική καταστολή που προκάλεσε η μορφίνη αλλά σε δόσεις τοξικές για τον άνθρωπο.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

### ΕΙΝΑΙ ΤΕΛΙΚΑ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ Η ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ;

Καμμία από τις αντιχολινεστεράσες που γνωρίζουμε σήμερα δεν είναι το ιδανικό φάρμακο στην κλινική πράξη. Η ιδανική αντιχολινεστεράση θα έπρεπε να είναι ισχυρή σαν ανταγωνιστής της μυοχάλασης,

χωρίς μουσκαρινικές επιδράσεις και με δράση μόνο στα κατεσταλμένα κέντρα του ΚΝΣ. Προς το παρόν δεν υπάρχει ελπίδα για μια καινούργια γενιά πιο ασφαλών και πιο αποτελεσματικών ανταγωνιστών της μυοχάλασης. Έτσι είναι πιθανότερο η πρόοδος και η ασφάλεια στο θέμα της υπολειπόμενης μυοχάλασης να έλθει με την ανακάλυψη μυοχαλαρωτικών ακόμη μικρότερης διάρκειας δράσης, με την χρήση τελειότερων συσκευών και με την βελτίωση της ικανότητάς μας να παρακολουθούμε καλύτερα την ανάνηψη από την μυοχάλαση.

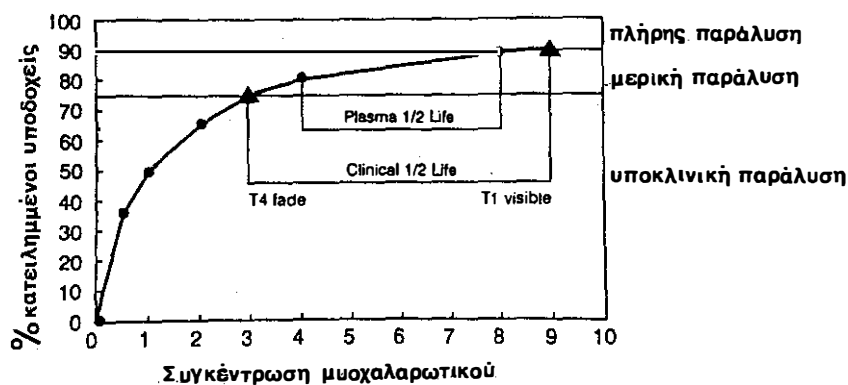
Σήμερα, με την ευρεία χρήση των ενδιάμεσης διάρκειας μυοχαλαρωτικών, πολλοί αναισθησιολόγοι αναρωτιούνται για την χορήγηση ή όχι ανταγωνιστών της μυοχάλασης στο τέλος της εγχείρησης. Η απάντηση σίγουρα δεν μπορεί να είναι μονολεκτική. Η προσέγγισή μας στο θέμα της αναστροφής πρέπει να αρχίζει από την επιλογή της αναισθησιολογικής τεχνικής μας. Είναι πάντα απαραίτητη η μυοχάλαση; Γνωρίζουμε τη βασική φαρμακοκινητική συμπεριφορά του μυοχαλαρωτικού που επιλέξαμε; Είναι απαραίτητη η μυοχάλαση στο τέλος της εγχείρησης ή την χρησιμοποιούμε για να αντικαταστήσουμε την ύπνωση ή την αναλγησία που θα έπρεπε να έχει ο ασθενής; Πάντως εάν η μυοχάλαση είναι απαραίτητη αλλά η διάρκεια της εγχείρησης δεν προβλέπεται ιδιαίτερα μεγάλη, πρέπει να χρησιμοποιούνται μυοχαλαρωτικά με όσο το δυνατόν μικρότερη διάρκεια δράσης.

Στη διάρκεια της εγχείρησης και ιδιαίτερα στο τέλος και ακόμη περισσότερο όταν αποφασίζουμε για τη χορήγηση ή όχι αντιδότην, πρέπει να εκτιμούμε το βάθος της μυοχάλασης. Το ιδανικό monitoring θα έπρεπε να αποκάλυπτε την ακριβή κατάσταση των μυών που μας ενδιαφέρουν (ιδιαίτερα των μυών του ανωτέρου αναπνευστικού) καθώς και τον βαθμό ανάνηψης και τα περιθώρια ασφαλείας της νευρομυϊκής σύναψης. Αν υπήρχαν αυτές οι ενδείξεις θα είμα-

στιαν σίγουροι για την αναγκαιότητα της αναστροφής. Δυστυχώς αυτή είναι μια ιδεατή κατάσταση και όσο περισσότερα γνωρίζουμε για τη νευρομυϊκή μεταβίβαση, τόσο ανεπαρκές φαίνεται να είναι το monitoring που διαθέτουμε. Οι περισσότεροι αναισθησιολόγοι διαθέτουν ένα νευροδιεγέρτη που μπορεί να δώσει ένα υπερμέγιστο ερέθισμα 1Hz, μια τετανική διεγερση και να εκτελέσει δοκιμασία TOF, αλλά δεν μπορούν να μετρήσουν αντικειμενικά την απάντηση. Η έκπτωση (fade) που εκτιμούμε με την όραση ή την αφή μας δεν είναι πάντα η σωστή. Εξάλλου, όπως είναι γνωστό, με τον νευροδιεγέρτη εκτιμούμε την κατάσταση του μυός που διεγείρουμε (συνήθως του προσαγωγού του αντίχειρα) και όχι την κατάσταση των αναπνευστικών μυών ή των μυών που προστατεύουν τους αεραγωγούς.

Ένα άλλο επιχείρημα υπέρ του ανταγωνισμού είναι ότι ακόμη και όταν η νευρομυϊκή ανάνηψη φαίνεται να είναι πλήρης, τα περιθώρια ασφαλείας της μπορεί να είναι επηρεασμένα γιατί, όπως αναφέρθηκε και στην αρχή, ένα ποσοστό μέχρι και 75% των υποδοχέων μπορεί να είναι ακόμη κατελιημένοι. Ο Ramsey κάνει μια πολύ χρήσιμη προσέγγιση στο θέμα της αναστροφής και της ανάνηψης από την μυοχάλαση<sup>5</sup>.

Στο σχήμα 4, φαίνεται ότι τριπλάσια ποσότητα μυοχαλαρωτικού χρειάζεται για να προκληθεί πλήρης block (90% των υποδοχέων κατελιημένοι - μόνο μια ορατή απάντηση με τον νευροδιεγέρτη), σε σχέση με την έναρξη του νευρομυϊκού αποκλεισμού (75% των υποδοχέων κατελιημένοι - 4 ορατές συσπάσεις). Ο Ramsey ονομάζει "κλινική ημιπερίοδο ζωής" του μυοχαλαρωτικού, το διάστημα που μεσολαβεί από τότε



Σχ. 4. Εκτίμηση της ημιπεριόδου ζωής του μυοχαλαρωτικού με τον προσδιορισμό του "κλινικού χρόνου ημίσειας ζωής" (Τροποποίηση από Ramsey F, Reversal of neuromuscular blockade. In Recovery from anaesthesia IAC 1991 VOL2: 29, 93-104).

που αρχικά φαίνεται μια ορατή σύσπαση (T1-έναρξη ανάνηψης) μέχρι την εμφάνιση 4 απαντήσεων χωρίς έκπτωση. Η φαρμακοκινητική ημιπερίοδος ζωής του μυοχαλαρωτικού που είναι και η αληθινή,

υπερκαλύπτεται πάντα από αυτόν τον κλινικό χρόνο. Έτσι μπορούμε να εκτιμήσουμε την ημιπερίοδο ζωής του μυοχαλαρωτικού, σε κάθε άρρωστο που ελέγχουμε με τον νευροδιεγέρτη.

Όταν θεωρήσουμε με τα κριτήρια του monitoring την ανάνηψη πλήρη, πρέπει να αφήσουμε λίγο ακόμη χρόνο για να ελευθερωθούν όλοι οι υποδοχείς από το μυοχαλαρωτικό. Όταν μάλιστα ο αναισθησιολόγος αποφασίσει να μη χορηγήσει αντίδοτα, ο Ramsey προτείνει να περιμένει ακόμη τουλάχιστον μια "κλινική ημιπερίοδο ζωής" πριν να αποδιασωληνώσει τον άρρωστο. Εάν π.χ. έχουμε χορηγήσει ατρακούριο και

σε 25 min από τότε που εμφανίσθηκε μια πρώτη απάντηση, έχουμε τέσσερις ίδιες απαντήσεις του μυός που ελέγχουμε με τον νευροδιεγέρτη, τότε θα πρέπει να περιμένουμε ακόμη 25 min πριν επιλέξουμε να μην ανταγωνισθούμε τη μυοχάλαση. Εκτός από τον Ramsey<sup>5</sup> και άλλοι συγγραφείς μεταξύ των οποίων ο Stoppely, ο Pavlin<sup>20</sup> και ο Bevan<sup>22,51</sup> πιστεύουν ότι ο νευρομυϊκός αποκλεισμός πρέπει να αναστρέφεται γιατί έτσι αυξάνονται τα περιθώρια ασφάλειας στη νευρομυϊκή σύναψη, εκτός εάν υπάρχει κάποια ισχυρή αντένδειξη στη χορήγηση της αντιχολινεστεράσης.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bevan DR, Smith CE, Donati F: Postoperative neuromuscular blockade comparison between atracurium, vecuronium, and pancuronium. *Anesthesiology* 69: 272-276, 1988.
2. Jensen E, Engbaek J, Andersen BN. The frequency of residual neuromuscular blockade following atracurium, vecuronium and pancuronium. A multicenter randomized study. *Anesthesiology* 73: A914, 1990.
3. Cooper AL, Leigh JM, Tring IC: Admission to the intensive care unit after complications of anaesthetic techniques over 10 years. *Anaesthesia* 44, 953-958, 1989.
4. Holland R: Anaesthesia mortality in New South Wales. *Br. J. Anaesthesia* 59: 834-841, 1987.
5. Ramsey F: Reversal of Neuromuscular blockade. In *Recovery from Anaesthesia*. International anesthesiology clinics 29, Vol 2, 93-104, 1991.
6. Waud BE, Waud DR. The relation between the response to "train of four" and receptor occlusion during competitive neuromuscular block. *Anesthesiology* 1972, 37: 413.
7. Donati F, Bevan DR. Not all muscles are the same. *Brit. Journal of Anaesthesia* 1992, 68, 235-236.
8. De Troyer A, Bastenier J, Deshez L: Function of respiratory muscles during partial curarization in humans. *Journal of Applied Physiology* 1980; 49: 1049-1056.
9. Pavlin EG, Holie RH, Schoene RB. Recovery of airway protection compared with ventilation in humans after paralysis with curare. *Anesthesiology* 1989, 70: 381-385.
10. Smith CE, Donati F, Bevan DR: Differential effects of pancuronium on masseter and adductor pollicis muscles in humans. *Anesthesiology* 1989; 71: 57-61.
11. Isonos, Kochi T, Sugimori U, Mizuguchi T., Nishino T.: Differential effects of Vecuronium on diaphragm and geniohyoid muscle in anaesthetized dogs. *British journal of Anaesthesia* 1992; 68: 239-243.
12. Donati F, Meirstelenai C, Plaud B.: Vecuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis *Anaesthesiology* 1991; 74, 833-837.
13. Richard AJ.: Reversal of neuromuscular blocking agents *Anesth. clinics of North America* 1993; 11, 391-407.
14. Viby-Mogensen, J, Jensen, Engbaek J., Ording H, Suovgaard: Tactile and visual evaluation of the response to train of four stimulation *Anesthesiology* 1985; 63: 440-443.
15. Engbak J.: Ostergaard D, Viby Morgensen J.: Double burst stimulation (DBS) A new pattern of nerve stimulation to identify residual neuromuscular block. *Br. J. Anaesth.* 62: 274, 1989.
16. Dam WH, Guldman N.: Inadequate postanesthetic Ventilation *Anesthesiology* 22: 699-707, 1961.

17. Engbaek J, Ostergaard D., Viby-Mogensen: Clinical recovery and train of four ratio measured mechanically and electromyographically following atracurium. *Anesthesiology* 71: 391-395, 1989.
18. Donati-Antzaua C, Bevan DR, Potency of pancuronium at the diaphragm and the adductor pollicis muscle in humans *Anesthesiology* 65: 1-5 1986.
19. Mason, Betts Eu.: Leg lift and maximum inspiratory force clinical signs of neuromuscular blockade reversal in infants and children *Anesthesiology* 52: 441-442, 1980.
20. Pavlin E.: Clinical tests of recovery from neuro muscular blocking agents. *Anesthesiology clinics of North America* 1993: 11, 379-389.
21. Pavlin E, Holle R., Schohne R.: Recovery of airway protection compared with, ventilation in Humans after Paralysis with curare *Anesthesiology* 70: 381-385, 1989.
22. Bevan D, Monitoring and antagonism of neuromuscular blockade. *International Anesthesia Research society 1990 Review course lectures* 83-87.
23. Nickalls RW D, Nickalls EA: The first reversal of curare. *Anaesthesia* 40: 572, 1985.
24. August Watanabe Acetylcholine receptor stimulants. In *Basic and clinical pharmacology. Lange medical book Katzung 3 Edition* 1986.
25. Bowman WC: Reversal agents. In *Pharmacology of Neuro muscular function. 2 edition, wright, 1990.*
26. Mirakhuz R, Gerard J, Mc Carthy MD. Basic pharmacology of reversal agents. *Anesth. clinics of North America* 11: 237-250, 1993.
27. Sakuma N., Hasimotoy, Iwatsuki N.: Effects of neostigmine and edrophonium on human erythrocyte acetyl cholinesterase activity. *Br. J. Anaesth.* 68: 316, 1992.
28. Wachtel RE.: Comparison of anticholinesterases and their effects on acetylcholine-activated ion channels *Anesthesiology* 72: 496, 1990.
29. Druzy PJ. Birmingham, Healy TeJ.: Interaction of adrenaline with neostigmine and tubocurarine at the skeletal neuromuscular junction *Br. J. Anaesth.* 59: 784-790, 1987.
30. Alves - do -Prado W, Corrado AP, Prado WA. Reversal by atropine of tetanic fade induced in cats by antinicotinic and anticholinesterase agents *Anesth. Analg.* 66: 492-496, 1987
31. Payne JP, Hughes R, Al Azawis: Neuromuscular blockade by neostigmine in anaesthetized man. *Br. J. Anaesth.* 52: 69-76, 1980.
32. Goldhill DR, Wain Wright AP, Stuart CS Flyun PJ, J. Neostigmine after spontaneous recovery from neuromuscular blockade. Effect on depth of blockade monitored with train of four and tetanic stimuli, *Anaesthesia* 44: 293-299, 1989.
33. Cronnelly R. Kinetics of anticholinesterases. *Clinics in Anaesthesiology Vol 3: 315-328, 1985.*
34. Norris Cronnelly, Miller, Stanski: Pharmacokinetics of edrophonium in anephric and renal transplant patients *Br. J. Anaesth.* 53: 1311-1314, 1981.
35. Miller RD, Van Nyhuis LS, Eger EI.: Comparative times to peak effect and duration of action of neostigmine and pyridostigmine *Anesthesiology* 41: 27, 1974.
36. Cronnelly, Morris, Miller: Edrophonium. Duration of action and atropine requirement in humans during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 57: 261-266 1982.
37. Carter ML, Karalliedde L.: Effect of pretreatment with oral pyridostigmine *Br J. Anaesth.* 68: 113, 1992.
38. Donati, MC Carroll, Antzaka, Bevan Dose response curves for endrophonium, neostigmine, and pyridostigmine after pancuronium and d-tubocurarine. *Anesthesiology* 66: 471-476, 1987.
39. Rupp Sm, Mc Christian JW, Miller RD, Taboada JA, Cronnelly R: Neostigmine and edrophonium antagonism of Vayring intensity neuro muscular blockade induced by atracurium, pancuronium or vecuronium. *Anesthesiology* 64: 711-717, 1986.
40. Basta SJ, Savarese, Ali, Embree. Schwartz, Rudd, Wastila: Clinical pharmacology of doxacurium Chloride. *Anesthesiology* 69: 478-486, 1988.
41. Lebowitz., Ramsey: Muscle relaxants in clinical anesthesia. Philadelphia. Lippincott, 1989 339-370.
42. Naguib M, Abdulatif M.: Priming with anticholinesterases. The effect of different combinations of anticholinesterases and different priming intervals. *Can J. Anaesth.* 35: 47-52, 1988.
43. Donati F, Smith C, Wiesel, Bevan. Priming with

- neostigmine failure to accelerate reversal of Single twitch and train of four responses *Can J. Anaesth* 1989, 36: 30-34.
44. Miller, Lawson Way: Comparative antagonism of d-tubocurarine, gallamine, and pancuronium induced neuromuscular blockades by neostigmine: *Anesthesiology* 37: 503-509, 1972.
  45. Neistelman, Debaene, Hollander, Donati: Importance of the level of paralysis recovery for a rapid antagonism of vecuronium with neostigmine. *Anesthesiology* 69: 97-99, 1988.
  46. Kopman AF: Recovery times following edrophonium and neostigmine reversal of pancuronium, atracurium and vecuronium steady-state infusions *Anesth.* 65: 572-578, 1986.
  47. Fisher, Cronnelly, Miller, Sharma. Neuromuscular pharmacology of neostigmine in infants and children. *Anesthesiology* 59: 220, 1983.
  48. Baxter, Bevan, Samnel, Donati Bevan: Postoperative neuromuscular function in pediatric day-care patients *Anesth. Analg.* 72: 504-508, 1991.
  49. Young, Matteo, Orustein. Duration of action of neostigmine and pyridostigmine in the elderly *Anaesth.* 67: 775, 1988.
  50. Mc Carthy, Cooper, Stanley, Mirakhur. Dose response relationships for neostigmine antagonism of Vecuronium induced neuromuscular block in adults and the elderly. *Br.J. Anaesth.* 69: 281, 1992.
  51. Bevan D., Donati F, Kopman A. Reversal of Neuromuscular blockade *Anesthesiology* 77, 785-805, 1992.
  52. Ono, Ohta, Morita, Uosaka. The influence of respiratory induced acid-base changes on the action of nondepolarising muscle relaxants in rats. *Anesthesiology* 68: 357-362, 1988.
  53. Bevan, Archer, Donati: Antagonism of pancuronium in renal failure: No recurarization. *Br. J. Anaesth.* 54: 63, 1982.
  54. Nilsson, Meretoja. Vecuronium dose response and maintenance requirements in patients with myasthenia gravis. *Anesthesiology* 73: 28-32, 1990.
  55. Kim. Mangold. Sensitivity to both vecuronium and neostigmine in a sero-negative myasthenic patient. *Br. J. Anaesthesia* 63: 497-500, 1989.
  56. Ramsey, Lebowitz, Savarese, Ali HH. Clinical characteristics of long-term Succinylcholine neuromuscular blockade, *Anesth. Analg.* 59: 110-116, 1980.
  57. Bevan DR, Donati F. Succinylcholine apnoea: Attempted reversal with anticholinesterases. *Can Anaesth soc J.* 30: 536-539, 1983.
  58. Backman S: Cardiovascular response to edrophonium and neostigmine in the transplanted heart. *Can J. Anaesth.* 38: A125, 1991
  59. King MJ, Milazkiewitz R, Carli F, Deacock AP: Influence of neostigmine on postoperative vomiting *Br J. Anaesth* 61: 403-406, 1988.
  60. Ait Kenhead AR: Anaesthesia and bowel surgery. *Br J. Anaesth* 56: 95-102, 1984.
  61. Sakuma, H. Hasimoto, Watsuki: Effects of neostigmine and edrophonium on human erythrocyte acetylcholinesterase activity. *British Journal of Anaesthesia* 68: 316-317, 1992.
  62. Kanto, Klotz: Pharmacokinetic implications for the clinical use of atropine, scopolamine and glycopyrrolate. *Acta anaesthesiologica Scand* 32: 69-78, 1988.
  63. Bourke Denis, Rosenberg M. Alen P.: Physostigmine: Effectiveness as an antagonist of Respiratory Depression and psychomotor effects caused by morphine or diazepam. *Anesthesiology* 61: 523-528, 1984.
  64. Westra, Thiel, Vermeer, Soelerbroek, Scaf, Claessens: Pharmacokinetics of gallanthamine in anaesthetised patients. *British J. Anaesth.* 58 1303-1307, 1986.
  65. Higashi, Yonemura, Slimoji: Antagonism of neuromuscular blocks by germine monoacetate. *Anesthesiology* 38: 145-152, 1973.
  66. Houston T., Pleuvry B.: Comparison of some pharmacological properties of 4-aminopyridine and 3,4-diaminopyridine in vivo *Br. J. Anaesth.* 56: 1139, 1984.
  67. Booij LHDJ, Miller RD, Crul JF: Neostigmine and 4-aminopyridine antagonism of lincomycin pancuronium neuromuscular blockade in man. *Anesth. Analg.* 57: 316-321, 1978.
-