

Η Χρήση των Αποκλειστών της Νευρομυϊκής Σύναψης στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Χ. Θ. ΣΚΟΥΡΤΗΣ

Η χρησιμοποίηση των αποκλειστών της νευρομυϊκής σύναψης στη μονάδα εντατικής θεραπείας (Μ.Ε.Θ.) έχει περιορισθεί κατά πολύ τα τελευταία χρόνια. Πολλοί ειδικοί εντατικολόγοι ενστερνίζονται την ακραία άποψη ότι οι παράγοντες αυτοί, γνωστοί και ως "μυοχαλαρωτικά", έχουν μηδαμινή χρησιμότητα και εφαρμογή σε μια σύγχρονη Μ.Ε.Θ. Είναι γεγονός ότι οι εξελίξεις στη φαρμακολογία της "καταστολής" και της αναλγησίας σε συνδυασμό με τις τεχνολογικές βελτιώσεις των αναπνευστήρων, έχουν εξοστρακίσει κυριολεκτικά τα μυοχαλαρωτικά από διάφορες κλινικές καταστάσεις συγκριτικά με την δεκαετία του 1970^{1,2}. Παράλληλα, η μεταβολή της επιστημονικής στελέχωσης των Μ.Ε.Θ. και η αλλαγή προσανατολισμού και ρόλου των μονάδων στο σύγχρονο νοσοκομείο, αποτέλεσαν παράγοντες διαφοροποίησης του νοσηλευόμενου πληθυσμού και του χρησιμοποιούμενου φαρμακευτικού οπλοστασίου^{3,4,5,6}.

Η παραδοσιακή Μ.Ε.Θ. των αγγλοσαξωνικών χωρών, εξέλιξη της αναισθησιολογικής αίθουσας ανάνηψης κατά κύριο λόγο, έχει μεταβληθεί ποιοτικά και ποσοτικά σε μια ιδιόμορφη κλινικοεργαστηριακή λειτουργική μονάδα της οποίας συνιστώντα στοιχεία προέρχονται από εξειδικευμένες μονάδες των παθολογικών κλινικών όπως για παράδειγμα οι νεφρολογικές μονάδες της Γαλλίας του '60. Εντατικολόγοι των οποίων η βασική ειδικότητα είναι άλλη από την αναισθησιολογία, καθώς και ασθενείς της Μ.Ε.Θ. των οποίων η κλινική προέλευση είναι διάφορη από αυτή των χειρουργικών αιθουσών, παρέχουν το συνθετικό υπόστρωμα μίας πραγματικότητας της οποίας το γνωστικό περιεχόμενο σχετίζεται ελάχιστα με εφαρμογές μυοχάλασης^{4,6}.

Επιβάλλεται, λοιπόν, για τους ίδιους λόγους που έχει περιορισθεί η χρήση των μυοχαλαρωτικών στη Μ.Ε.Θ., να είναι όσο το δυνατό πληρέστερη και προσιτή η γνώση της φαρμακολογίας-φαρμακοδυναμικής και των σύγχρονων κλινικών εφαρμογών αυτής της τόσο χρήσιμης και δυνητικά επικίνδυνης κατηγορίας ουσιών. Τα όσα αναφέρονται στη συνέχεια προϋποθέτουν μια εξοικείωση του αναγνώστη με το κλινικό περιβάλλον της Μ.Ε.Θ. και μια άριστη γνώση της ειδικής φαρμακολογίας-φαρμακοδυναμικής κάθε αναφερόμενου φαρμάκου, κάτι που έχει ήδη αναφερθεί στις προηγούμενες σελίδες του παρόντος. Επιπρόσθετα οι παθολογικές ιδιαιτερότητες των ασθενών των μονάδων και το μακροχρόνιο της εφαρμογής της μυοχάλασης διαμορφώνουν ένα πλαίσιο πρωτόγνωρων ή και μοναδικών συνθηκών φαρμακοδυναμικής και φαρμακολογίας των αποκλειστών της νευρομυϊκής σύναψης στο οποίο και θα επικεντρώσουμε το ενδιαφέρον μας.

Βασικές αρχές

Μια τόσο ισχυρή κατηγορία φαρμάκων που προκαλεί παράλυση των γραμμωτών μυών πρέπει να αντιμετωπίζεται με την αντίστοιχη σοβαρότητα. Η έναρξη της χορήγησης μυοχάλασης σε ήδη διασωληνωμένο ασθενή υποχρεωτικά θα σημάνει μεταβολή της μηχανικής υποστήριξης του αναπνευστικού. Η ρύθμιση του αναπνευστήρα θα γίνει με τη σκέψη ότι παύει κάθε ενεργητική συμμετοχή του ασθενούς στις αναπνευστικές κινήσεις, έτσι για παράδειγμα ο τύπος SIMV θα προσλάβει χαρακτήρα IPPV με τα αριθμητικά δεδομένα των ενδείξεων SIMV του αναπνευστή-

ρα. Ιδιαίτερη προσοχή θα δοθεί στην επαναρρύθμιση των συστημάτων συναγερού του αναπνευστήρα και την φυσική παρουσία -οπτική επαφή του αρμόδιου νοσηλευτή με τον μνοχαλαρωμένο ασθενή και τα περιβάλλοντα όργανα υποστήριξης και monitoring. Επιβάλλεται επανέλεγχος των συστημάτων υποστήριξης του αερισμού του ασθενούς με το "χέρι" (ασκός Ambu κλπ.). Σε περίπτωση μηχανικών προβλημάτων από διακοπή τροφοδοσίας του αναπνευστήρα η εξασφάλιση του αερισμού του ασθενούς πρέπει να είναι άμεση.

Η έναρξη της χορήγησης μνοχάλασης σε ήδη διασωληνωμένο ασθενή θα πρέπει να οδηγεί σε επανεπίμηση των αναγκών του σε "καταστολή" και αναλγησία. Η καταστολή πρέπει να διατηρηθεί επαρκής ώστε να εξασφαλίζεται αμνησία και μη συνειδησιακή συμμετοχή του ασθενούς παρά την προς τα κάτω μείωση της δόσολογίας της. Η αναλγησία πρέπει να διατηρείται στα αυτά επίπεδα ή το πιθανό σφάλμα να κλίνει προς την σχετική υπερδοσολογία. Τα μνοχαλαρωτικά ακινητοποιούν με παράλυση, δεν "καταστέλουν" ούτε είναι αναλγητικά^{7,8}.

Η έναρξη της χορήγησης μνοχάλασης με σκοπό την διασωλήνωση εάν μεν αποβλέπει μόνο στην τελευταία θα εξαρτηθεί από το επείγον ή μη της παρέμβασης μας, εάν δε αποτελεί σημείο εφαρμογής μακρόχρονης χορήγησης μνοχαλαρωτικού θα πρέπει να αντιμετωπισθεί κατά διαφορετικό τρόπο. Στην πρώτη περίπτωση, αφού έχουν ληφθεί όλα τα μέτρα εξασφάλισης αερισμού του ασθενούς με προσωπίδα αναισθησιολογική, η φαρμακολογική προσέγγιση θα έχει τα στοιχεία μιας εισαγωγής στην αναισθησία (καταστολή συνείδησης - αμνησία - μέτρα για αποφυγή αντανάκλαστικών από τις ανώτερες αναπνευστικές οδούς κλπ.). Δεν υπάρχει μεγαλύτερη βαρβαρότητα στην μονάδα εντατικής θεραπείας από την απλή χορήγηση μνοχαλαρωτικού, την επίτευξη παράλυσης και την διασωλήνωση με τις συνθήκες πλήρους συνείδησης. Η χορήγηση βενζοδιαζεπινών, αναισθητικών ενδοφλέβιων παραγόντων (θειοπεντάλη, ετομιδάτη, προποφόλη κλπ.) και υποβοηθητικών παραγόντων (όπως η ξυλοκαΐνη σε δόσολογία 1,5-2mg.kg⁻¹.B.Σ). πρέπει να προηγούνται της χορήγησης μνοχαλαρωτικού για διασωλήνωση, όπως ακριβώς κατά την εισαγωγή στην αναισθησία. Στην δεύτερη περίπτωση, που η μνοχάλαση θα παραταθεί επί μακρόν, θα ληφθούν όλα τα προαναφερθέντα μέτρα αλλά η επιλογή του μνοχαλαρωτικού θα πρέπει να γίνει με διαφορετικά

κριτήρια. Το θέμα αυτό θα αναλυθεί ιδιαίτερα όταν θα αναπτύξουμε τα της επιλογής ενός μνοχαλαρωτικού στη Μ.Ε.Θ.

Η διατήρηση της μνοχάλασης θα επιτευχθεί είτε με αποσπασματική χορήγηση συγκεκριμένης ποσότητας του φαρμάκου κατά τακτά χρονικά διαστήματα, όπως υπαγορεύεται από την φαρμακολογία του συγκεκριμένου μνοχαλαρωτικού, είτε με ηλεκτρονική αντλία συνεχούς χορήγησης διαλύματος μνοχαλαρωτικού. Ο εξοπλισμός της Μ.Ε.Θ. και η αντίστοιχη εμπειρία του προσωπικού της θα είναι ο καθοριστικός παράγοντας για την επιλογή μιας από τις παραπάνω τεχνικές^{9,10}. Ο έλεγχος του βαθμού μνοχάλασης καλόν είναι να διενεργείται με την κατάλληλη συσκευή ελέγχου TOF κατά τακτά διαστήματα. Συνήθως αρκεί μια φορητή συσκευή νευροδιέγερσης για την απλή διενέργεια TOF, αλλά καλό είναι να υπάρχει δυνατότητα και για μεμονωμένη διέγερση (STS) ή τετανικό ερέθισμα. Επειδή οι μετρήσεις θα είναι πολλαπλές στο διάστημα μιας μακρόχρονης μνοχάλασης, οι πιθανότητες ηλεκτρικής βλάβης του διεγερόμενου περιφερικού νεύρου αυξάνονται ιδιαίτερα με τους νευροδιεγέρτες παλαιότερης τεχνολογίας. Υπενθυμίζεται ότι στις περισσότερες περιπτώσεις δεν απαιτείται στη Μ.Ε.Θ. μνοχάλαση του τύπου "χειρουργικής κοιλίας".

Ενδείξεις χρησιμοποίησης μνοχαλαρωτικών στη Μ.Ε.Θ.

Όπως προαναφέρθηκε μια από τις συχνότερες ενδείξεις χρησιμοποίησης μνοχάλασης στη Μ.Ε.Θ. είναι η ανάγκη για επείγουσα διασωλήνωση (π.χ. συγγυτικοδιεγερτικός ασθενής με ραγδαία επιδείνωση της οξυγόνωσης του), για ημιεπείγουσα διασωλήνωση ή για προγραμματισμένη διασωλήνωση στα πλαίσια της αντιμετώπισης συγκεκριμένου κλινικού προβλήματος. Επίσης η μνοχάλαση εφαρμόζεται επί ήδη διασωληνωμένων ασθενών ή ως συνέχεια της διεγχειρητικής μνοχάλασης κατά την μετεγχειρητική φροντίδα. Συχνότερες κλινικές καταστάσεις χαρακτηριστικές των κατηγοριών αυτών είναι: η μείωση της ευενδοτότητας των πνευμόνων και του θωρακικού τοιχώματος επί ήδη εφαρμοζόμενων υψηλών θετικών πιέσεων κατά τον αερισμό με συμβατικές μεθόδους, αδυναμία επίτευξης συνεργασίας (συγχρονισμού) του ασθενούς με τον αναπνευστήρα και εφ' όσον έχουν αποτύχει άλλες μέθοδοι (εξεζητημένη ρύθμιση του αναπνευστήρα και της καταστολής), επίσης σε περι-

πτώσεις νευρογενούς κεντρικού υπεραερισμού, αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης και σπανιότατα επί αδυναμίας ελέγχου επιληπτικών σπασμών. Στην τελευταία περίπτωση καλό θα ήταν να ελεγχθεί η ΗΕΓγραφική δραστηριότητα του εγκεφάλου και να επιχειρηθεί οπωσδήποτε η μεγαλύτερη δυνατή μείωση της ηλεκτρικής "θύελλας" του εγκεφάλου. Επίσης μυοχάλαση παρατεταμένη μπορεί να απαιτηθεί σε οριακές καταστάσεις υψηλών μεταβολικών απαιτήσεων ή μειωμένης καρδιακής εφεδρείας όπου επιβάλλεται η μεγαλύτερη δυνατή εξοικονόμηση ενέργειας και η κατάργηση του αναπνευστικού έργου είναι επιθυμητή. Ειδικές περιπτώσεις αποτελούν ο τέτανος και το ιατρογενές ρίγος σε περιπτώσεις εφαρμογής υποθερμίας στη Μ.Ε.Θ., όπως και η διενέργεια χειρουργικών παρεμβάσεων μέσα στο χώρο της Μ.Ε.Θ.

Επιλογή μυοχαλαρωτικού στη Μ.Ε.Θ.

Η επιλογή του μυοχαλαρωτικού στη μονάδα εντατικής θεραπείας εξαρτάται από το υποκείμενο κλινικό πρόβλημα για το οποίο θα απαιτηθεί η μυοχάλαση, από την προϋπάρχουσα εμπειρία του ιατρού, από την δυνατότητα διασωλήνωσης (πιθανολόγηση δυσκολιών), από την δυνατότητα εξασφάλισης αερισμού με προσωπίδα, από την προβλεπόμενη διάρκεια της μυοχάλασης, από την κατάσταση του καρδιαγγειακού συστήματος και -ελλείψη ιατρικών λόγων- από το κόστος κάθε παράγοντα. Εάν επιχειρηθεί η εις βάθος ανάλυση των παραπάνω είναι πιθανή μια ατέρμονη παράθεση στοιχείων από την βιβλιογραφία και την κλινική εμπειρία μας (παρά το περιορισμένο της τελευταίας), παρόλα αυτά δεν είναι δυνατή η παράλειψη μερικών βασικών καταστάσεων και παραμέτρων που επηρεάζουν την επιλογή μας. Έτσι η ταχύτητα έναρξης και εγκατάστασης της μυοχάλασης αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό στις περιπτώσεις επείγουσας διασωλήνωσης. Η σουκκινυλοχολίνη παραμένει ο αδιαμφισβήτητος παράγοντας, δοσολογία κατά τα γνωστά $1,0-1,5\text{mg}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{BΣ.}$, έναρξη-εγκατάσταση δράσης μέσα σε 90 sec το βραδύτερο, και με μια διάρκεια έως 8 min το περισσότερο. Από πλευράς αντενδείξεων ισχύουν όσα και στην χειρουργική αίθουσα: επιπρόσθετα επιβάλλεται αυξημένη επαγρύπνηση για το ειδικό θέμα των υπερκαλιαιμικών ή δυνητικά υπερκαλιαιμικών καταστάσεων που χαρακτηρίζουν πολλές κλινικές οντότητες στη Μ.Ε.Θ. (παρατεταμένη ακινητοποίηση, εγκαύματα, κακώσεις

ΚΝΣ/ΣΣ και νεύρων, κλπ)^{11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22}. Οι αναφερόμενες τεχνικές για μείωση του χρόνου έναρξης-εγκατάστασης της δράσης άλλων μυοχαλαρωτικών, όπως η προχορήγηση υπομυοχαλαρωτικής δόσης μη αποπολωτικού παράγοντα, δεν έχουν εξασφαλίσουν τους χρόνους της σουκκινυλοχολίνης και έχουν πρακτικά εγκαταλειφθεί²³.

Εάν κρίνεται ότι δεν υπάρχει πρόβλημα βατότητας αεραγωγών, προβληματική διασωλήνωση καθώς και ζήτημα επείγουσας διασωλήνωσης τότε η επιλογή μεταξύ των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών καθορίζεται βασικά από την εξασφάλιση σταθερών αιμοδυναμικών συνθηκών. Μια ταχυκαρδία από το πανκουρόνιο, σε ένα ασθενή με ισχαιμική νόσο μυοκαρδίου, μια πτώση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης με αύξηση της πνευμονικής σε ασθενή με ασθματική κατάσταση λόγω έκλυσης ισταμίνης από ατρακούριο, είναι καταστάσεις εύκολα προβλέψιμες εάν ληφθεί υπόψη η βασική φαρμακολογία των επί μέρους παραγόντων και ο συγκεκριμένος ασθενής. Εάν πάλι η εγκατάσταση της μυοχάλασης θα συνεχισθεί με ολιγόωρη συντήρηση, τότε η επιλογή του μυοχαλαρωτικού θα βασισθεί στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους, την οδό αποβολής και μεταβολισμού σύμφωνα και με την λειτουργική κατάσταση των εμπλεκόμενων οργάνων. Για παράδειγμα η χρήση πανκουρόνιου για προγραμματισμένη ολιγόωρη μυοχάλαση σε ανουρικό ασθενή μάλλον δεν είναι λογική επιλογή. Επίσης η εκλογή του ατρακούριου (ή του μιβακούριου) για διατήρηση πολυήμερης μυοχάλασης, συνήθως θα δημιουργήσει πρακτικά προβλήματα νοσηλείας -ιδιαιτέρως στον ελλειπέστατα στελεχωμένο χώρο των Μ.Ε.Θ. της πατρίδας μας.

Από καθαρά θεωρητική άποψη, έχοντας υπ' όψη την φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών είναι δυνατή μια μαθηματική προσέγγιση στο θέμα της διατήρησης της μυοχάλασης στη Μ.Ε.Θ. Το δοξακούριο, με τη μακρύτερη διάρκεια απ' όλα τα εν χρήσει μυοχαλαρωτικά, θα ήταν το ιδεώδες για μακρόχρονη χορήγηση στη Μ.Ε.Θ., αλλά δεν υπάρχει σχετική εμπειρία μέχρι τώρα^{24,25,26}. Το πιπεκουρόνιο και στη συνέχεια το πανκουρόνιο θα ήταν μια λογική επιλογή, εφόσον η νεφρική, κυρίως, αλλά και η ηπατική λειτουργίες δεν εμφανίζουν σημαντική έκπτωση^{27,28}. Το θεωρητικό πρόβλημα της συσσώρευσης κατά την επαναληπτική χορήγηση επί μακρό χρονικό διάστημα και για τα τρία αυτά φάρμακα, έχει αναφερθεί στην πράξη κατ'

επανάληψη για το πανκουρόνιο, για το οποίο άλλωστε υπάρχει και η μεγαλύτερη εμπειρία από την ευρεία χορήγησή του. Τα βεκουρόνιο^{29,30,31,32,33}, ροκουρόνιο κατέχουν θεωρητικά μια ενδιάμεση θέση για μακροχρόνια χορήγηση στη Μ.Ε.Θ. λόγω των σύντομων χρόνων της κλασικής φαρμακοκινητικής τους. Παρ' όλα αυτά για το βεκουρόνιο έχει αναφερθεί παράταση της δράσης μετά επαναληπτική χορήγηση³⁰. Υπενθυμίζεται ότι όλα τα μυοχαλαρωτικά εμφανίζουν συχνά τεράστια διακύμανση φαρμακοκινητικών παραμέτρων από άτομο σε άτομο.

Όσον αφορά το ατρακούριο η ιδιαιτερότητα της διάσπασης του (αντίδραση Hofmann) προφυλάσσει από την δυσάρεστη έκπληξη παρατεταμένης δράσης^{34,35,36,37,38}. Θεωρητικά κάτι παρόμοιο πρέπει να ισχύει και για το μιβακούριο με τις επιφυλάξεις που ισχύουν για την σουκκινυλοχολίνη όσον αφορά τα επίπεδα και το είδος της ψευδοχολινεστεράσης^{39,40}.

Μια πρακτική προσέγγιση στο όλο πρόβλημα της εκλογής μυοχαλαρωτικού στη Μ.Ε.Θ. απαιτεί καλή γνώση των ειδικών φαρμάκων, λεπτομερή εκτίμηση του θεωρούμενου ασθενή και ευελιξία στο σχήμα χορήγησης σε συνδυασμό με ευκαμψία στην αλλαγή παράγοντα όταν είναι δυνατός ο προγραμματισμός της διάρκειας της μυοχάλασης. Τυπικό παράδειγμα: υποτιθέμενη δύσκολη διασωλήνωση διευκολυνόμενη με σουκκινυλοχολίνη, διατήρηση επί 36 ώρες με πανκουρόνιο (προσοχή απαιτείται δόση φόρτισης αρχικά) και μετάβαση σε διατήρηση με ατρακούριο για τις επόμενες 14 ώρες, προκειμένου να αρθεί η μυοχάλαση την επόμενη ώρα.

Η διατήρηση μυοχάλασης με σουκκινυλοχολίνη στάγδην δεν έχει εφαρμοσθεί στη Μ.Ε.Θ. λόγω του κινδύνου μετάπτωσης σε αποκλεισμό δευτέρου βαθμού με τις απρόβλεπτες φαρμακοκινητικές επιπτώσεις.

Φαρμακοκινητικές ιδιαιτερότητες των μυοχαλαρωτικών στη Μ.Ε.Θ.

Μολονότι τα εν χρήσει μυοχαλαρωτικά έχουν μελετηθεί λεπτομερέστατα και εκτεταμένα όσον αφορά την μεταβολική τους τύχη στον ανθρώπινο οργανισμό, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την τύχη των μεταβολιτών τους όταν η μητρική ουσία χορηγηθεί με τον ρυθμό και σε ποσότητα όπως αυτή στη Μ.Ε.Θ. Επιπρόσθετα, η σύγχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων και η πιθανή τροποποίηση της δομής και της συμπεριφοράς της τελικής νευρομυϊκής σύναψης

λόγω της κυρίας νόσου, είναι δυνατόν να μεταβάλλουν την φαρμακολογική δράση και την βιομετατροπή των μυοχαλαρωτικών και των προϊόντων διάσπασής των. Τα τελευταία πρέπει να υπολογίζονται ως ιδιαίτερες φαρμακολογικές οντότητες με ξεχωριστή φαρμακολογία και φαρμακοδυναμική.

Εύκολα αντιλαμβάνεται κανείς το μέγεθος του προβλήματος από μια μακρόχρονη χορήγηση μυοχαλαρωτικού στη Μ.Ε.Θ., όταν αναλογισθεί την ποσότητα και τον αριθμό των μεταβολιτών που προκύπτουν από την τεράστια αρχική ποσότητα της μητρικής ένωσης σε σχέση με τα αριθμητικά δεδομένα για το σύντομο διάστημα μιας εγχειρητικής περιόδου. Σχετικά με το μεταβολισμό των: ατρακούριου, βεκουρόνιου και πανκουρόνιου υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα τα οποία και αναφέρονται παρακάτω.

Το ατρακούριο ακολουθεί δύο κύριες οδούς αποδόμησης. Κατά την αντίδραση Hofmann μετατρέπεται σε λαυδανωσίνη και ένα τεταρτοταγές μονοακρυλικό παράγωγο. Κατά την εστερική υδρόλυση προκύπτει μια τεταρτοταγής αλκοόλη και ένα τεταρτοταγές οξύ, τα οποία στη συνέχεια, με την αντίδραση Hofmann, μετατρέπονται σε λαυδανωσίνη. Η τελευταία είναι τριτοταγής βενζυλισοκινολινική ένωση προερχόμενη από το όπιο, γνωστή από το 1874 ως διεγερτική του κεντρικού νευρικού συστήματος. Επίσης σε συνδυασμό με ένα ανταγωνιστή της γλυκίνης προκαλεί σπασμούς παρόμοιους με της στρουχίνης. Η επικίνδυνη συγκέντρωση για τον άνθρωπο παραμένει άγνωστη. Η τελική ημιπερίοδος ζωής της λαυδανωσίνης είναι 10πλάσια από του ατρακούριου αλλά μπορεί να 20πλάσιασθεί σε ασθενείς με ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, κάτι πολύ συχνό στους ασθενείς της Μ.Ε.Θ. Αναφέρεται η ανίχνευση λαυδανωσίνης και 10 ώρες μετά την διακοπή ατρακούριου που χορηγήθηκε επί 11-47 ώρες (μέγιστη χορήγηση)^{41,42}. Παρά την χημική ομοιότητα της με παράγωγα που είναι γνωστό ότι διεγείρουν τους κεντρικούς ντοπαμινεργικούς υποδοχείς, δεν έχει γίνει καμία έρευνα προς την κατεύθυνση αυτή. Προς το παρόν δεχόμαστε ότι δεν έχει αναφερθεί ή δεν έχει διαπιστωθεί τοξική δράση από την λαυδανωσίνη σε ασθενείς της Μ.Ε.Θ.

Το πανκουρόνιο και το βεκουρόνιο, φάρμακα παρόμοιας δομής, υφίστανται παρεμφερείς αποακετυλιώσεις. Προκύπτουν, έτσι, παράγωγα αποακετυλιωμένα στις θέσεις 3- και 17- καθώς και 3,17- τα οποία είναι δραστικά μυοχαλαρωτικά με υποπολλαπλάσια δραστικότητα. Για τα παράγωγα του πανκουρόνιου, το 3-

είναι δύο φορές ασθενέστερο, το 17- πενήντα φορές και το 3,17- πενήντα τέσσερις φορές. Η χρονική διάρκεια του νευρομυϊκού αποκλεισμού είναι ίση με αυτή του πανκουρόνιου όταν δοθούν ισοδύναμες δόσεις.

Για τα παράγωγα του βεκουρόνιου, το 3- ενοχοποιείται για την παρατεταμένη δράση του βεκουρόνιου (μερικές φορές), το 17- και το 3,17- είναι αντίστοιχα δεκαεπτά και τριανταπέντε φορές ασθενέστερα. Τα επίπεδα του παραγώγου 3- είναι υψηλότερα επί ηπατικής ανεπάρκειας.

Επιπλοκές και προβλήματα από την χορήγηση των μυοχαλαρωτικών στη Μ.Ε.Θ.

Οι επιπλοκές που προκύπτουν από την χορήγηση των μυοχαλαρωτικών στη Μ.Ε.Θ. είναι δύο κατηγοριών : αυτές που σχετίζονται με την ιδιαιτερότητα της φαρμακολογίας κάθε παράγοντα (π.χ. έκκριση ισταμίνης από το ατρακούριο), και εκείνες που σχετίζονται με την προκαλούμενη μυοχάλαση. Στην δεύτερη κατηγορία αναφέρονται οι αναπνευστικές επιπλοκές από μεταβολή του τύπου αερισμού και της πλήρους εξάλειψης του βήχα (ατελεκτασία, κατακράτηση εκκρίσεων, πνευμονική λοίμωξη κλπ.), οι επιπλοκές από την ακινητοποίηση (θρόμβωση φλεβική, κατακλίσεις κλπ.). Τα προβλήματα που προκύπτουν έχουν σχέση με την αδυναμία εκτίμησης του ασθενούς νευρολογικά, την χρησιμοποίηση της φλεβικής γραμμής, την πιθανότητα λογιστικού λάθους κατά την νοσηλεία, και ιδιαίτερα προβλήματα σχετικά με την υποκείμενη κλινική βλάβη (π.χ. δεν έχει λυθεί ακόμη η διαμάχη για την ασφάλεια ή το επικίνδυνο της χορήγησης μυοχάλασης επί ασταθών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης)^{43,44,45}.

Στην πρόσφατη βιβλιογραφία υπάρχει μια πολυάριθμη σειρά επιπλοκών υπό μορφή παρουσίας περιστατικών η οποία δεν έχει σχηματοποιηθεί ακόμη. Νευροπάθεια, μυοπάθεια, μυϊκή αδυναμία με σημειολογία φαρμακολογικής απονεύρωσης και πληθώρα άλλων επιπλοκών έχουν ανακοινωθεί χωρίς επαρκή αιτιολόγηση για τον ρόλο της μυοχάλασης στην εμφάνισή τους^{46,47,48,49,50,51,52}.

Οπωσδήποτε μια προσεκτική μελέτη μερικών αναφορών οδηγεί στο συμπέρασμα ότι πρόκειται για μια

πολυπαραγοντική δυσάρεστη κατάσταση στην οποία εμπλέκονται και τα μυοχαλαρωτικά. Ιδιαίτερα ενοχοποιούνται τα στεροειδή παράγωγα (βεκουρόνιο, πανκουρόνιο, κλπ.) τα οποία ίσως οδηγούν σε αναστολή σύνθεσης των αντίστοιχων ενώσεων της κυτταρικής μεμβράνης με αποτέλεσμα την εμφάνιση βιοχημικών διαταραχών που μακροσκοπικά ανιχνεύονται με την σημειολογία μυοπάθειας⁵³.

Επικριτικά

Η χρήση των μυοχαλαρωτικών στη Μ.Ε.Θ. προϋποθέτει την καλή γνώση των χρησιμοποιούμενων ουσιών και άριστη νοσηλευτική φροντίδα. Η "καταστολή" και η αναλγησία πρέπει να μη παραβλέπονται κατά την χορήγηση μυοχάλασης. Η διάρκεια της μυοχάλασης να είναι όσο το δυνατόν πιο βραχεία και να αποφεύγεται η αναστροφή της.

Η παρακολούθηση του αποκλεισμού με νευροδιεγέρτη ή άλλη κατάλληλη μεθοδο είναι εκ των "ων ουκ άνευ" για την αποφυγή υπερδοσολογίας. Οι αποδιδόμενες επιπλοκές στα μυοχαλαρωτικά από το μυϊκό και το νευρικό σύστημα είναι αδιευκρίνιστο εάν πράγματι οφείλονται σ' αυτά. Το όλο θέμα παραμένει υπό συζήτηση.

Τα μυοχαλαρωτικά είναι μια χρησιμότερη ομάδα φαρμάκων για τη Μ.Ε.Θ. με πολύ λιγότερους κινδύνους από όσους επιφυλάσσουν στον αναισθησιολόγο μέσα στο χειρουργείο. Παρ' όλα αυτά η χρησιμοποίησή τους στην εντατική ιατρική επιφυλάσσει σοβαρότατους κινδύνους οι οποίοι όμως αποφεύγονται με απλούστατα μέσα και κοινή λογική, όπως συνάγεται και από το παρατιθέμενο παράδειγμα. Η παράλληλη χορήγηση άλλων φαρμάκων, κάτι αναπόφευκτο για ασθενείς της Μ.Ε.Θ., τροποποιεί την διάρκεια δράσης και άλλες φαρμακολογικές ιδιότητες των μυοχαλαρωτικών. Η επιμήκυνση του αποκλεισμού της νευρομυϊκής σύναψης -π.χ. από την συνέργεια με τους Η₂-αποκλειστές^{54,55}- που είναι η συνηθέστερη ανεπιθύμητη κατάσταση, έχει πρακτικά εξαλειφθεί με την υιοθέτηση της αντικατάστασης οποιουδήποτε μυοχαλαρωτικού παράγοντα από το αυτοδιασπώμενο ατρακούριο για το τελικό 12ωρο εφαρμογής της.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΓΕΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- I. Agoston S., Khuenl-Brady KS, Henning RH: Use of Neuromuscular Blocking Agents in the Intensive Care Unit, In: *Advances in the Use of Muscle Relaxants*, Partridge BL (ed), Anaesthesiology Clinics of North America, Philadelphia, W. B. Saunders, June 1993, 345-359.
- II. Sharpe MD: The use of muscle relaxants in the intensive care unit. *Can J. Anaesth.* 1992; 39, 949-962
- III. Pollard BJ: The use of Neuromuscular Blocking Agents in Intensive Care, In: *Update in intensive Care and Emergency medicine* 10, Vincent JL (ed), Berlin, Springer-Verlag, 1990, 749-757.
- IV. Hunter JM: Neuromuscular blocking drugs in intensive therapy. *Intensive therapy and Clinical Monitoring*, 1989; 10: 147-152.
- V. Pollard BV, Bion JF (eds): Neuromuscular blocking agents in Intensive Care, *Intens Care Med*, 1993; 19, S35-S98.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Merriman HM: The techniques used to sedate ventilated patients: A survey of methods used in 34 ICU, in Great Britain. *Intensive Care Med.* 1981; 7, 217-214.
2. Bion JF, Ledingham IMcA: Sedation in intensive care - a postal survey. *Intensive Care Med.*, 1987; 13, 215-216.
3. Miller-Jones CMH, Williams JH: Forum: Sedation for ventilation, *Anaesthesia*, 1980; 35, pp 1104- 1107.
4. Fiamengo SA, Savarese JJ: Use of muscle relaxants in intensive care units. *Crit Care Med.*, 1991; 19, 1457-1459.
5. Kaplan RE: Postanaesthetic problems. In Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR (eds): *Critical Care*, Philadelphia, JB Lippincott, 1988, 157-160.
6. Klassig HT, Geiger HJ, Murray MJ, Coursin DB: A national survey on the practical patterns of anaesthesiologists/intensivists in the use of muscle relaxants. *Crit Care Med.*, 1992; 20; 1341-1345.
7. Editorial. Paralysed with fear. *Lancet*, 1981; 1, 427.
8. Loper KA, Butler S, Nessly M, Wild L: Paralysed with pain; the need for education. *Pain*, 1989, 37: 315-316.
9. Beemer Gh: Continuous infusions of muscle relaxants -why and how. *Anaesth. Intens Care*, 1987; 15: 83-89.
10. Hunter VM: Infusions of atracurium and vecuronium in patients with multi-system organ failure in the intensive therapy unit. *Insights into Anaesthesiology*, 1987; 1: 23-27.
11. John DA, Tobey RE, Homer LD, Rice CL. Orset of succinylcholine-induced hyperkalemia following denervation. *Anesthesiology* 1976; 45: 294-9.
12. Smith RB, Grenvik A. Cardiac arrest following succinylcholine in patients with central nervous system injuries. *Anesthesiology* 1970; 33: 558-60.
13. Stone WA, Beach TP, Hamelberg W. Succinylcholine danger in the spinal-cord-injured patient. *Anesthesiology* 197; 32: 168-9.
14. Thomas ET. Circulatory collapse following succinylcholine: report of a case. *Anesth. Analg.* 1969; 48: 333-7.
15. Cooperman LH. Succinylcholine-induced hyperkalaemia in neuromuscular disease, *JAMA* 1970; 213: 1867-71.
16. Cooperman BJ, Brown RL, Kirksey TD, Gunther RC, Ritchey CR, Gronert GA. Succinylcholine-induced hyperkalemia in burned patients - 1. *Anesth Analg* 1969; 48: 764-70.
17. Belin KP, Carleen CI. Cardiac arrest in the burned patient following succinylcholine administration. *Anesthesiology* 1966; 27: 516-8.
18. Birch AA, Mitchell GD, Playford GA, Lang CA. Changes in serum potassium response to succinylcholine following trauma. *JAMA* 1969;

- 210: 490-3.
19. Stevenson PH, Birch AA. Succinylcholine-incuded hyperkalemia in a patient with a closed head injury. *Anesthesiology* 1979; 51: 89-90.
 20. Frankville DD, Drummond JC. Hyperkalemia after succinylcholine administration in a patient with closed head injury without paresis. *Anesthesiology* 1987; 67: 264-6.
 21. Iwatsuki N, Kuroda N., Amaha K., Iwatsuki K. Succinylcholine-induced hyperkalemia in patients with ruptured cerebral aneurysms. *Anesthesiology* 1980; 53: 64-7.
 22. Minton MD, Grosslight K, Stirt JA, Bedford RF, Increases in intracranial pressure from succinylcholine: prevention by prior nondepolarizing block. *Anesthesiology* 1986; 65: 165-9.
 23. Torda TA. The new relaxants. A review of the clinical pharmacology o atracurium and vecuronium. *Anaesth Intens Care* 1987; 15: 72-82.
 24. Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH, et al. Clinical pharmacology of doxacurium chloride. A new longacting non-depolarizing muscle relaxant. *Anesthesiology* 1988; 69: 478-86.
 25. Cook DR, Freeman JA, Lai AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxacurim in normal patients and in those with hepatic or renal failure. *Anesth Analg* 1991; 72: 145-50.
 26. Cashman JN, Luke JJ, Jones RM. Neuromuscular block with doxacurium (BW A938U) in patients with normal or absent renal function. *Br J. Anaesth* 1990; 64: 186-92.
 27. Larijani GE, Bartkowski RR, Azad SS, et al. Clinical pharmacology of pipecuronium bromide. *Anesth Analg* 1989; 68: 734-9.
 28. Foldes FF, Nangashima H, Nguyen HD, Duncalf D, Goldiner PL. Neuromuscular and cardiovascular effects of pipecuronium. *Can J. Anaesth* 1990; 37: 549-55.
 29. Segredo V, SHin Y-S, Shaaerm ML, et al. Pharmacokinetics, neuromuscular effects and biodisposition of 3-desacetyl vecuronium (Org 7268) in cats. *Anesthesiology* 1991; 74: 1052-9.
 30. Slater RM, Pollard BJ, Doran BRH. Prolonged neuromuscular blockade with vecuronium in renal failure. *Anesthesia* 1988; 43: 250.
 31. Smith CL, Hunter JM, Jones RS. Vecuronium infusions in patients with renal failure in an ITU. *Anaesthesia* 1987; 42: 387-93.
 32. Darrah WC, Johnston JR, Mirakhur RK. Vecuronium infusions for prolonged muscle relaxation in the intensive care unit. *Crit are Med* 1989; 17: 1297-300.
 33. Coursin DB, Klasek G, Goelzer SL, Increased requirements for continously infused vecuronium in critically ill patients. *Anesth Analg* 1989; 69: 518-521.
 34. Fahey MR, Rupp SM, FIsher DM, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in patients with and without renal failure. *Anesthesiology* 1984; 61: 699-702.
 35. Ward S, Boheimer N, Weatherley BC, Simmonds RJ, Dopson TA. Pharmacokinetics of atracurium and its metabolites in patients with normal renal function, and in patients in renal failure. *Br J. Anaesth* 1987; 59: 697-706.
 36. Parker CJR, Jones JE, Hunter JM. Disposition of infusions of atracurium and its metabolite, laudanosine, in patients in renal and respiratory failure in an ITU. *Br J. Anaesth* 1988; 61: 531-40.
 37. Ward S, Neill EAM. Pharmacokinetics of atracurium in acute hepatic failure (with acute renal failure). *Br J. Anaesth* 1983; 55: 1169-72.
 38. Mongin-Long D, Chabrol B, Baude C, et al. Atracurium in patients with renal failure. Clinical trial of a new neuromuscular blocker. *Br J. ANaesth* 1986; 58: 44S-48S.
 39. Caldwell JE, Heier T, Kitts JB, Lynam DP, Fahle MR, Miller RD. Comparison of the neuromuscular block induced by mivacurium, suxamethonium or atracurium during nitrous oxide-fentanyl anaesthesia. *Br. J. Anaesth* 1989; 63: 393-9.
 40. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, et al. The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B109OU). A short-acting nondepolarizing ester neuromuscular blocking drug. *Anesthesiology* 1988; 68: 723-32.
 41. Yate PM, Flynn RJ, Arnold RW, Weatherly BC, Simmonds RJ, DOpson T. Clinical experience and plasma laudanosine concentrations during the infusion of atracurium in the intensive therapy unit. *Br J. ANaesth* 1987; 59: 211-7.
 42. Nigrovic V, Fox JL. Atracurium decay and the
-

- formation of laudanosine in humans. *Anesthesiology* 1991; 74: 446-54.
43. Turner LM, Cervical spine immobilization with axial traction: a practice to be discouraged. *J Emerg Med* 1989; 7:385-6.
44. Joyce SM. Cervical immobilization during orotracheal intubation in trauma victims. *Ann Emerg Med* 1988; 17: 88.
45. Sudermann VS, Crosby ET, Lui A. Elective and tracheal intubation in cervical spine-injured adults. *Can J. Anaesth.* 1991; 38: 785-9.
46. Gooch JL, Suchyta MR, Balbierz JM, Petajan JH, Clemmer TP. Prolonged paralysis after treatment with neuromuscular junction blocking agents. *Crit Care Med* 1991; 19: 1125-31.
47. Vanderheyden BA, REynolds HN, GERold KB, Emanuele T. Prolonged paralysis after long-term vecuronium infusion. *Crit Care Med* 1992; 20: 304-7.
48. Kupfer Y, Okrent DG, Twersky RA, Tessler S. Disuse atrophy in a ventilated patient with status asthmaticus receiving neuromuscular blockade. *Crit Care Med* 1987; 15: 795-6.
49. Op De Coul AAW, Hamberegts PCLA, Koeman J, Van Puyenbroek MJE, Terlaak HJ, Gabreels-Festen AAWM. Neuromuscular complications in patients given Pavulon (pancuronium promide), during artificial ventilation. *Clin Neurol Neurosurg* 1985; 87: 17-22.
50. Apte-Kakade S. Rehabilitation of patients with quadriparesis after treatment of status asthmaticus with neuromuscular blocking agents and high-dose corticosteroids. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 72: 1024-8.
51. Danon MJ, Carpenter S. Myopathy with thick filament (myosin) loss following prolonged paralysis with vecuronium during steroid treatment. *Muscle & Nerve* 1991; 14: 1131-9.
52. Partridge BL, Abrams JH, Bazemore C., Robin R. Prolonged neuromuscular blockade after long-term infusion of vecuronium promide in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1990; 18: 1177-9.
53. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, et al. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987; 110: 819-41.
54. Gwee MEE, Cheah LS. Actions of cimetidine and ranitidine at some cholinergic sites; implications in toxicology and anesthesia. *Life Sci* 1986; 79: pp. 383-8.
55. Mishra Y., Ramzan I. Interaction between famotidine and neuromuscular blockers: An in vitro study in rats. *Anesth. Analg.* 1993; 77: 780-3
-