

# ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

## ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΡΙΑ:

- **Μπατιστάκη Χ.** Επίκ. Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Β' ΠΚ Αναισθησιολογίας, ΠΓΝ «Αττικόν»

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

- **Βαγδατλή Κ.** Αναισθησιολόγος, Διευθύντρια Αναισθησιολογικού Τμήματος, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»
- **Πανταζή Α.** Επίκ. Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Β' ΠΚ Αναισθησιολογίας, ΠΓΝ «Αττικόν»
- **Παπαϊωάννου Α.** Επίκ. Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Αναισθησιολογική Κλινική ΠαΓΝΗ
- **Τσιώτου Α.** Αναισθησιολόγος, Διευθύντρια Αναισθησιολογικού Τμήματος, Νοσ. Παίδων «Π & Α. Κυριακού»

## ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ:

- **Ματσώτα Π.** Πρόεδρος Ελληνικής Αναισθησιολογικής Εταιρείας, Αναπλ. Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Β' ΠΚ Αναισθησιολογίας, ΠΓΝ «Αττικόν»

**ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2015**

<b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</b>	<b>ΣΕΛΙΔΑ</b>
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	4
ΣΚΟΠΟΣ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ	4
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	4
ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΣΗ	5
Βιβλιογραφία	5
I. ΓΕΝΙΚΑ	6
Ια. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ-ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ	6
Ιβ. ΜΗ ΑΠΟΠΟΛΩΤΙΚΟΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ	6
Ιγ. ΑΠΟΠΟΛΩΤΙΚΟΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ	7
Ιδ. ΕΙΔΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ	10
ΤΑΧΕΙΑ ΔΙΑΣΩΛΗΝΩΣΗ (RAPID SEQUENCE INTUBATION, RSI)	10
ΠΡΟΚΟΥΡΑΡΙΣΜΟΣ	11
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ	11
ΜΥΟΠΑΘΕΙΑ ΣΕ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ	12
Ιε. ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ	12
Βιβλιογραφία	18
II. ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΡΟΦΕΙΣ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	21
IIα. ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ	21
IIβ. ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ	22
IIγ. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	23
IIδ. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	25
IIε. ΚΑΙΣΑΡΙΚΗ ΤΟΜΗ	26
Βιβλιογραφία	30
IIστ. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	33
Βιβλιογραφία	36
IIη. ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ	37
Βιβλιογραφία	42
III. ΜΟΝΙΤΟΡΙΝΓ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ	44
IIIα. ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ	44
IIIβ. ΤΥΠΟΙ ΝΕΥΡΙΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ	45
IIIγ. ΒΑΘΟΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	46
IIIδ. ΘΕΣΕΙΣ ΝΕΥΡΙΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ	47
Βιβλιογραφία	51
IV. ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ	53
Βιβλιογραφία	60
ΣΥΝΟΨΗ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ	62

## **ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ**

ΕΦ: Ενδοφλέβια

ΜΜΑΦ: Μονάδα μετ-Αναισθητικής φροντίδας

NM: Νευρομυϊκή

NML: Νευρομυϊκή λειτουργία

NMA: Νευρομυϊκός αποκλεισμός, νευρομυϊκός αποκλειστής

ΥNMA: Υπολειπόμενος νευρομυϊκός αποκλεισμός

AMG: Επιταχυνσιομυογραφία

MMG: Μηχανομυογραφία

EMG: Ηλεκτρομυογραφία

SGX: Sugammadex

RCT: Randomized controlled trial

TOF: Train-of-four

TOFR: Train-of-four ratio

## **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Οι αποκλειστές της νευρομυϊκής σύναψης και οι αναστροφείς τους χρησιμοποιούνται καθημερινά στην Αναισθησιολογία. Παρόλα αυτά, ο τρόπος χορήγησης, παρακολούθησης και αναστροφής δεν είναι πάντα επιστημονικά τεκμηριωμένος, με αποτέλεσμα αυτό να έχει αντίκτυπο στη διεγχειρητική και μετεγχειρητική νοσηρότητα των ασθενών. Θέματα όπως η διεγχειρητική διαχείριση, η παρακολούθηση (monitoring) και ο υπολειπόμενος νευρομυϊκός αποκλεισμός που οφείλεται σε ανεπαρκή επαναφορά της νευρομυϊκής λειτουργίας στο τέλος της επέμβασης, απασχολούν ιδιαίτερα τη βιβλιογραφία σε κλινικό και ερευνητικό επίπεδο τα τελευταία χρόνια. Για τη διευκρίνιση αυτών των θεμάτων και τη διευκόλυνση των Αναισθησιολόγων στην καθημερινή κλινική πράξη, αποφασίστηκε η σύσταση μίας επιτροπής με στόχο τη δημιουργία συστάσεων για τη σωστή κλινική πρακτική σχετικά με τη διαχείριση του νευρομυϊκού αποκλεισμού περιεγχειρητικά.

Οι παρούσες συστάσεις αξιολογούν και συνοψίζουν όλα τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα κατά τη χρονική στιγμή της συγγραφής τους. Σκοπός της δημιουργίας των συστάσεων είναι η καθοδήγηση των Αναισθησιολόγων σχετικά με τη σωστή διαχείριση του νευρομυϊκού αποκλεισμού με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία και τα νεότερα επιστημονικά δεδομένα.

Οι συστάσεις βοηθούν στη λήψη αποφάσεων στην καθημερινή κλινική πράξη, αλλά οι τελικές αποφάσεις κάθε φορά λαμβάνονται ανάλογα με τον εκάστοτε ασθενή, τις ιδιαιτερότητες και τα συνυπάρχοντα νοσήματα, καθώς και το είδος της επέμβασης στην οποία υποβάλλεται. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται σχετικά με την αξιολόγηση της εφαρμογής των συστάσεων στην καθημερινή κλινική πράξη. Σε καμία περίπτωση δεν αντικαθιστούν την ατομική ιατρική ευθύνη ως προς τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη διαχείριση του νευρομυϊκού αποκλεισμού.

## **ΣΚΟΠΟΣ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ**

Σκοπός της δημιουργίας των συστάσεων είναι η καθοδήγηση των Αναισθησιολόγων σχετικά με τη σωστή διαχείριση του νευρομυϊκού αποκλεισμού με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία και τα νεότερα επιστημονικά δεδομένα.

## **ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

Πραγματοποιήθηκε συστηματική έρευνα της βιβλιογραφίας κατά το χρονικό διάστημα 1990-2015. Ελέχθησαν οι σημαντικότερες βάσεις δεδομένων σχετικά με το θέμα (PubMed, Google Scholar, ISI-Web of Science, Scopus, Cochrane database of systematic reviews), με λέξεις-κλειδιά σε συνδυασμούς: neuromuscular blocking agents, neuromuscular blockers, muscle relaxants, reversal agents, sugammadex, neostigmine, pancuronium, vecuronium, rocuronium, atracurium, cis-atracurium, mivacurium, succinylcholine, neuromuscular monitoring, paediatric anaesthesia, organ disease, organ failure, kidney disease, liver disease, obesity, elderly, neuromuscular disease, critical illness, pregnancy, residual neuromuscular blockade.

Η ιεράρχηση των μελετών πραγματοποιήθηκε με βάση την ταξινόμηση που περιγράφεται από τους Harris και συν. (2001) (Agency for Healthcare Research and Quality, US. Preventive Services Task Force (USPTSTF) (Πίνακας 1). Η ανάλυση και περιγραφή των συστάσεων για τη διαχείριση του νευρομυϊκού αποκλεισμού πραγματοποιήθηκε αντίστοιχα με βάση την ταξινόμηση Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (ABCD) (Πίνακας 2).

## ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΣΗ

Η επικαιροποίηση των συστάσεων με βάση τις νεότερες μελέτες θα πραγματοποιείται κάθε 5 έτη, καθώς στο χρονικό αυτό διάστημα αναμένεται διεύρυνση της βιβλιογραφίας επί του θέματος και πιθανή τροποποίησή τους.

### Βιβλιογραφία

1. Guyatt G, et al, 2006. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines. Report from an American College of Chest Physicians task force. Chest; 129, pp.174-181
2. Kopman AF. Managing neuromuscular block: where are the guidelines? Anesth Analg 2010; 111: 9-10
3. Kopman AF. Neuromuscular monitoring. Old issues, new controversies. J Crit Care 2009; 24: 11-20

<b>Πίνακας 1. Κατάταξη μελετών κατά AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality, US. Preventive Services Task Force)</b>	
<b>I</b>	Evidence obtained from at least on properly randomized controlled trial.
<b>II-1</b>	Evidence obtained from well-designed controlled trials without randomization.
<b>II-2</b>	Evidence obtained from well-designed cohort or case-control analytic studies preferably from more than one center or research group.
<b>II-3</b>	Evidence obtained from multiple time series with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as the results of the introduction of penicillin treatment in the 1940s) could also be regarded as this type of evidence.
<b>III</b>	Opinions of respected authorities, based on clinical experience descriptive studies and case reports or reports of expert committees.

<b>Πίνακας 2. Κατάταξη των συστάσεων με βάση την κλίμακα GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)</b>		
<b>Code</b>	<b>Quality of Evidence</b>	<b>Definition</b>
A	High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. <ul style="list-style-type: none"><li>• Several high-quality studies with consistent results</li><li>• In special cases: one large, high-quality multi-centre trial</li></ul>
B	Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. <ul style="list-style-type: none"><li>• One high-quality study</li><li>• Several studies with some limitations</li></ul>
C	Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. <ul style="list-style-type: none"><li>• One or more studies with severe limitations</li></ul>
D	Very Low	Any estimate of effect is very uncertain. <ul style="list-style-type: none"><li>• Expert opinion</li><li>• No direct research evidence</li><li>• One or more studies with very severe limitations</li></ul>

## I. ΓΕΝΙΚΑ

### Ια. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ - ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ

Η σύσπαση των μυών είναι αποτέλεσμα ηλεκτρικής νευρικής διέγερσης. Το ερέθισμα μεταδίδεται από το νεύρο στη μυϊκή ίνα/ίνες που νευρώνει (τελική κινητική πλάκα) στη νευρομυϊκή σύναψη. Νευροδιαβιβαστής είναι η ακετυλοχολίνη (ACh), η οποία συντίθεται στο σώμα του νευρικού κυττάρου ( $ATP + Acetate + CoE-A = Acetyl-CoE-A$ , Choline + Acetyl-CoE-A = Acetylcholine + CoE-A) και μεταφέρεται μέσω του άξονα στη νευρομυϊκή σύναψη.

Όλοι οι αποκλειστές της νευρομυϊκής σύναψης (νευρομυϊκοί αποκλειστές, NMA) μοιάζουν δομικά στην ακετυλοχολίνη (ουσιαστικά 2 μόρια συνδεδεμένα). Οι αποπολωτικοί παράγοντες είναι συνήθως απλά ευθέα μόρια, ενώ οι μη αποπολωτικοί είναι πιο περίπλοκα μόρια. Οι αποπολωτικοί αποκλειστές της νευρομυϊκής σύναψης συνδέονται με το νικοτινικό υποδοχέα, όπως ακριβώς η ACh, ανοίγουν τους διαύλους και προκαλούν σταθερή εκπόλωση και διέγερση των υποδοχέων, καθιστώντας έτσι την τελική κινητική πλάκα ανίκανη να ενεργοποιηθεί από την ACh. Οι μη αποπολωτικοί παράγοντες, συνδέονται με το νικοτινικό υποδοχέα (με τις δύο υποομάδες α) και εμποδίζουν τη σύνδεση της ACh. Λειτουργούν ως συναγωνιστικοί ανταγωνιστές και αφήνουν λιγότερους υποδοχείς ελεύθερους για να συνδεθεί η ACh. Για να μην παραχθεί δυναμικό ενεργείας, απαιτείται η κατάληψη περισσότερων από το 80-90% των υποδοχέων και η μείωση του δυναμικού της τελικής κινητικής πλάκας κατά 70% (1-2).

### Ιβ. ΜΗ ΑΠΟΠΟΛΩΤΙΚΟΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ

#### Φαρμακοκινητική των μη αποπολωτικών NMA

Είναι ελάχιστα διαλυτοί στο λίπος, δεν περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, δεν επηρεάζουν τη συνείδηση, δεν απορροφώνται από το γαστρεντερικό σύστημα και χορηγούνται μόνο ενδοφλέβια. Σχετικά με τον μεταβολισμό και την αποβολή τους δείτε τον Πίνακα 3.

#### Φαρμακοδυναμική των μη αποπολωτικών NMA

Η έναρξη δράσης των μη αποπολωτικών αποκλειστών της νευρομυϊκής σύναψης επηρεάζεται από την ισχύ, την κάθαρση, το μηχανισμό δράσης και τη δόση του αποκλειστή. Η ανάνηψη από τη δράση των αποκλειστών οφείλεται στην απομάκρυνσή τους από το πλάσμα και στην αύξηση της συγκέντρωσης της ακετυλοχολίνης στη συναπτική σχισμή.

Η ισχύς των αποκλειστών εκφράζεται από την  $ED_{95}$  (αποτελεσματική δόση που προκαλεί 95% καταστολή της απάντησης σύσπασης) και είναι αντιστρόφως ανάλογη της  $ED_{95}$ . Φαίνεται ότι ένας νευρομυϊκός αποκλειστής απαιτείται να έχει  $ED_{95} > 0,1 \text{ mg kg}^{-1}$  για να έχει ταχεία έναρξη δράσης. Την τελευταία προϋπόθεση φαίνεται να πληρούν μόνο το ροκουρόνιο και η σουκκινυλοχολίνη (Πίνακας 3).

Η ταχύτητα έναρξης δράσης μπορεί να αυξηθεί με την αύξηση της δοσολογίας. Υπάρχει ανώτατο όριο στην αύξηση της δόσης ώστε να έχουμε επιτάχυνση της έναρξης δράσης. Η δόση που θα χορηγηθεί περιορίζεται επίσης από τη δοσοεξαρτώμενη αύξηση στη διάρκεια δράσης και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (3,4).

Σχετικά με τις πιθανές αλληλεπιδράσεις των μη αποπολωτικών αποκλειστών της νευρομυϊκής σύναψης και τις συνοδές παθολογικές καταστάσεις που επηρεάζουν τη δράση τους, συμβουλευτείτε τους Πίνακες 4 και 5.

## **Ιγ. ΑΠΟΠΛΩΤΙΚΟΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ**

### **Φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των αποπλωτικών NMA - Σουκκινυλοχολίνη**

**Δράση:** Νικοτινικοί υποδοχείς μυών

Φάση I: εκπόλωση των μυϊκών ινών με πρόκληση ινιδικών συσπάσεων

Φάση II: η μυϊκή ίνα καθίσταται ανερέθιστη στην ακετυλοχολίνη

[Νικοτινικοί υποδοχείς συναντώνται σε συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά γάγγλια, μουσκαρινικοί υποδοχείς (M2) στον κολποκοιλιακό κόμβο].

Ταχεία έναρξη δράσης (30-60 sec), ταχύς μεταβολισμός (3-5 min) από τη χολινεστεράση πλάσματος (ψευδοχολινεστεράση). Η ταχεία έναρξη δράσης οφείλεται σε συνδυασμό 3 παραγόντων: το μηχανισμό δράσης του αποπλωτικού παράγοντα, τη χαμηλή ισχύ και την ταχεία κάθαρση από το πλάσμα (5).

*Ανεπιθύμητες ενέργειες σουκκινυλοχολίνης*

- Δοσοεξαρτώμενη απελευθέρωση ισταμίνης (ιδίως σε μεγάλες δόσεις)
- Ινιδικές συσπάσεις- μυαλγία
- Υπερκαλιαιμία
- Κακοήθης υπερθερμία
- Αύξηση ενδοφθάλμιας πίεσης
- Αύξηση ενδοκράνιας πίεσης
- Βραδυκαρδία, καρδιακές αρρυθμίες, ανακοπή
- Άπνοια: παρατεταμένη άπνοια λόγω έλλειψης φυσιολογικής ψευδοχολινεστεράσης (γενετική δυσλειτουργία του ενζύμου, επίκτητα χαμηλά επίπεδα λόγω βαριάς ηπατικής ανεπάρκειας, υποθρεψία, έκθεση σε εντομοκτόνα, κακοήθεια). Αντιμετώπιση: διατήρηση μηχανικού αερισμού μέχρι να αποκατασταθεί η μυϊκή ισχύς, μετάγγιση αίματος ή πλάσματος για αποκατάσταση των επιπέδων του ενζύμου

Σχετικά με τις πιθανές αλληλεπιδράσεις των αποπλωτικών αποκλειστών της νευρομυϊκής σύναψης και τις συνοδές παθολογικές καταστάσεις, που επίσης επηρεάζουν τη δράση τους, συμβουλευτείτε τους Πίνακες 4 και 5.

**Πίνακας 3. Κατάταξη νευρομυϊκών αποκλειστών, προτεινόμενες δόσεις και αποβολή**

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ			ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΜΕΓΑΛΗΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ						
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ	ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ		Δόση διασωλήνωσης mg/kg <sup>1</sup> & (ED <sub>95</sub> )	Έναρξη δράσης (min) <sup>2</sup>	Διάρκεια δράσης <sup>3</sup> (min)	Επαναληπτική δόση (mg/kg <sup>1</sup> )	Ρυθμός έγχυσης Μέσος όρος (διακύμανση) mcg/kg/min <sup>1,4</sup>	Μεταβολισμός/ Αποβολή	Μεταβολίτες
<b>ΜΗ ΑΠΟΠΟΛΩΤΙΚΟΙ ΝΜΑ</b>	<b>ΑΜΙΝΟΣΤΕΡΟΙΔΗ</b>	<b>Πανκουρόνιο</b>	0,06-0,1 (0,07)	2-4	60-100	0,01-0,06	-	10-20% ολικός Νεφρική κυρίως (80%) Μικρή ηπατική/ Χολική αποβολή	Ενεργός/ συσσώρευση σε ηπατική/νεφρική ανεπάρκεια
		<b>Βεκουρόνιο</b>	0,08-0,1 (0,05)	2.5-3	25-30	0,01-0.015	1 (0,8-1,2)	30-40% ολικός Ηπατική κυρίως /χολική αποβολή Μικρή νεφρική	Ενεργός/ συσσώρευση σε ηπατική/νεφρική ανεπάρκεια
		<b>Ροκουρόνιο</b>	0,6 (0,45-1,2) (0,3)	1-3	22-67	0,1-0,2	10-12 (4-16)	<1% ολικός Ηπατική /χολική αποβολή Μικρή νεφρική	Οχι ενεργός
	<b>ΒΕΝΖΥΛΙΣΟΚΙΝΟΛΙΝΕΣ</b>	<b>Ατρακούριο</b>	0,4-0,5 (0,23)	3-5	20-35	0,08-0,1	5-9 (2-15)	60-90% ολικός Υδρόλυση και αποβολή κατά Hoffman	Λαυδανοσίνη που σχετίζεται με διέγερση ΚΝΣ/ συσσώρευση σε ηπατική/νεφρική ανεπάρκεια
		<b>Cis- ατρακούριο</b>	0,15-0,2 (0,05)	1,5-2	55-61	0,03	1-2 (1-3)	80% ολικός Κυρίως αποβολή κατά Hoffman Υδρόλυση (μικρή)	Λαυδανοσίνη: διέγερση ΚΝΣ/ συσσώρευση σε ηπατική/νεφρική ανεπάρκεια
<b>ΑΠΟΠΟΛΩΤΙΚΟΙ ΝΜΑ</b>	<b>Σουκκινυλοχολίνη</b>		0,6 (0,3-1,1) (0,3)	1	4-6	0,04-0,07	2,5-4,3 mg/kg (0.5-10)	Χολινεστεράση πλάσματος	Οχι ενεργός/ !! σε ανεπάρκειες ενζύμου

<sup>1</sup> η δόση αφορά ενήλικες και μπορεί να ποικίλλει, ανάλογα με τους άλλους παράγοντες εισαγωγής που χρησιμοποιούνται. <sup>2</sup> ο χρόνος για την επίτευξη του μέγιστου αποκλεισμού, ή των καλύτερων συνθηκών για διασωλήνωση, είναι δόσοεξαρτώμενος. <sup>3</sup> κλινικά αποτελεσματική διάρκεια δράσης= διάρκεια για επάνοδο του 25% της βασικής μυϊκής ισχύος. <sup>4</sup> οι δόσεις συνεχούς έγχυσης αφορούν σε έναρξη μετά από πρώιμη ένδειξη αυτόματης ανάνηψης μετά τη bolus δόση. Απαιτείται η χρήση νευροδιεγέρτη.



<b>Πίνακας 4: Σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις των νευρομυϊκών αποκλειστών</b>				
<b>Φάρμακο</b>	<b>Κλινικό αποτέλεσμα</b>	<b>Αποπολωτικά</b>	<b>Μη αποπολωτικά</b>	<b>Χειρισμός</b>
Ανταρρυθμικοί παράγοντες (λιδοκαΐνη, κινιδίνη, προκαϊναμίδη)	Ενίσχυση του αποκλεισμού	+	+	Monitoring, χορήγηση χαμηλότερης δόσης που επιτυγχάνει τον επιθυμητό αποκλεισμό
Αντιβιοτικά (αμινογλυκοσίδες, πολυμυξίνες, τετρακυκλίνες, κλινδαμυκίνη, πιπερακυλλίνη)	Ενίσχυση του αποκλεισμού-πιθανότητα παρατεταμένης αναπνευστικής καταστολής	+	+	Παρακολούθηση για πιθανό υπολειπόμενο νευρομυϊκό αποκλεισμό
Αντιεπιληπτικά (καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φωσφαϊνουτοΐνη)	Ταχύτερη ανάνηψη		+	Monitoring, μπορεί να χρειαστούν υψηλότερες/συχνότερες δόσεις
Απροτινίνη	Ενίσχυση του αποκλεισμού	+		Monitoring, χορήγηση χαμηλότερης δόσης που επιτυγχάνει τον επιθυμητό αποκλεισμό
Αζαθειοπρίνη	Ενίσχυση του αποκλεισμού (αποπολωτικά) Αναστροφή του αποκλεισμού (μη αποπολωτικά)	+	+	Monitoring, προσαρμογή των δόσεων
Ανταγωνιστές Ca (βεραπαμίλη, νικαρδιτίνη)	Ενίσχυση του αποκλεισμού	+	+	Monitoring, χορήγηση χαμηλότερης δόσης που επιτυγχάνει τον επιθυμητό αποκλεισμό
Διγοξίνη	Κίνδυνος αρρυθμιών	+	+	Καρδιακό monitoring
Εισπνεόμενα αναισθητικά	Ενίσχυση του αποκλεισμού	+	+	Monitoring, χορήγηση χαμηλότερης δόσης που επιτυγχάνει τον επιθυμητό αποκλεισμό
Λίθιο	Ενίσχυση του αποκλεισμού	+	+	Monitoring, χορήγηση χαμηλότερης δόσης που επιτυγχάνει τον επιθυμητό αποκλεισμό
Μαγνήσιο	Ενίσχυση του αποκλεισμού	+	+	Monitoring, χορήγηση χαμηλότερης δόσης που επιτυγχάνει τον επιθυμητό αποκλεισμό
Μετοκλοπραμίδη	Ενίσχυση του αποκλεισμού	+	+	Monitoring, χορήγηση χαμηλότερης δόσης που επιτυγχάνει τον επιθυμητό αποκλεισμό
Αντισυλληπτικά (χρόνια χρήση)	Ενίσχυση του αποκλεισμού	+	+	Monitoring, χορήγηση χαμηλότερης δόσης που επιτυγχάνει τον επιθυμητό αποκλεισμό (σουκ/λνη)
Ωκυτοκίνη	Ενίσχυση του αποκλεισμού	+	+	Monitoring, χορήγηση χαμηλότερης δόσης που επιτυγχάνει τον επιθυμητό αποκλεισμό

Πίνακας 5. Σημαντικές παθολογικές καταστάσεις που επηρεάζουν τη δράση των νευρομυϊκών αποκλειστών	
Πιθανό κλινικό αποτέλεσμα	Παθολογική κατάσταση
<b>Ενίσχυση του αποκλεισμού</b>	Νευρομυϊκά νοσήματα: μυασθένεια Gravis, σύνδρομο Eaton Lambert Ηλεκτρολυτικές διαταραχές: υπονατρίαζια, υποκαλσιαιμία, υπασβεστιαζια, υπερμαγνησιαζια Υποθερμία, οξέωση (μη αποπολωτικά) Άτυπη χολινεστεράση πλάσματος (αποπολωτικά) Νεφρική, ηπατική ανεπάρκεια
<b>Ανταγωνισμός νευρομυϊκού αποκλεισμού</b>	Νευρομυϊκά νοσήματα: ημιπληγία ή παραπληγία, απομυελινωτικές νόσοι, περιφερικές νευροπάθειες Άλλα: υπερασβεστιαζια, αλκάλωση, εγκαύματα (μη αποπολωτικά. Ξεκινά 10 ημέρες μετά το έγκαυμα, κορυφώνεται 40 ημέρες αργότερα, μειώνεται 2 μήνες μετά, μπορεί να διαρκέσει μέχρι 1 έτος)
<b>Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης αρρυθμιών ή καρδιακής ανακοπής με σουκκινυλοχολίνη</b>	Οξεία φάση μετά από: μεγάλα εγκαύματα, πολλαπλά τραύματα, τραυματισμό σπονδυλικής στήλης, εκτεταμένη απονεύρωση σκελετικών μυών, τραυματισμός του ανώτερου κινητικού νευρώνα Άλλα: υπερκαλσιαιμία, τοξικότητα από δακτυλίτιδα

## Ιδ. ΕΙΔΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ

### **Ταχεία διασωλήνωση (Rapid Sequence Intubation, RSI)**

Αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τις περιπτώσεις που απαιτείται επείγουσα διασωλήνωση και δεν προβλέπεται η ύπαρξη δύσκολου αεραγωγού. Η χορήγηση NMA σε συνδυασμό με τον υπναγωγό παράγοντα φαίνεται να αυξάνει τα ποσοστά επιτυχίας της διασωλήνωσης και να μειώνει τις επιπλοκές (6,7).

Ο συνδυασμός ροκουρονίου - sugammadex αποτελεί εναλλακτική λύση της σουκκινυλοχολίνης για την επίτευξη της RSI. Όσον αφορά το χρόνο και τις συνθήκες διασωλήνωσης δε φαίνεται να υπάρχει διαφορά ανάμεσα στο ροκουρόνιο και τη σουκκινυλοχολίνη στις προτεινόμενες στον Πίνακα 6 δόσεις (Level of evidence II). Διαφορές υφίστανται στο χρόνο ανάνηψης. Απαιτείται συνεκτίμηση όλων των παραγόντων (χρόνος ανάνηψης, ανεπιθύμητες ενέργειες, αντενδείξεις) για την επιλογή του κατάλληλου παράγοντα (6-18) (βλ. επίσης Πίνακα 4).

<b>Πίνακας 6. Σουκκινυλοχολίνη έναντι ροκουρόνιου για διασωλήνωση ταχείας ακολουθίας</b>					
	<b>Δοσολογία</b>	<b>Έναρξη δράσης</b>	<b>Διάρκεια Δράσης</b>	<b>Αντενδείξεις</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>
<b>Σουκκινυλοχολίνη</b>	1-1,5 mg/kg	45-60 sec	6-10 min	Κακοήθης υπερθερμία, Υπερκαλιαιμία, > 5 ημέρες από εγκαύματα, σύνδρομο σύνθλιψης, απονεύρωση	Απελευθέρωση ισταμίνης Υπερκαλιαιμία Μυϊκοί ινιδισμοί Αύξηση ενδοκράνιας και ενδοφθάλμιας πίεσης Βραδυκαρδία (σε επαναχορήγηση)
<b>Ροκουρόνιο</b>	1-1,2 mg/kg (μειωτήριο)	60-75 sec	40-60 min 2-3 min (μετά από αναστροφή με sugammadex 16 mg/kg)		Πιθανή επίπτωση στην αιμόσταση (όχι κλινικά σημαντική) Πιθανές αντιδράσεις υπερευαισθησίας

### **Προκουραρισμός**

Ο προκουραρισμός επιτυγχάνεται με τη χορήγηση μικρής δόσης μη αποπολωτικού παράγοντα περίπου 3-5 λεπτά πριν τη δόση διασωλήνωσης και αποσκοπεί στη:

- μείωση του χρόνου διασωλήνωσης των μη αποπολωτικών νευρομυϊκών αποκλειστών
- αποφυγή των προκαλούμενων από τη σουκκινυλοχολίνη ινιδικών συσπάσεων

Η δόση που χορηγείται για την επιτάχυνση του χρόνου διασωλήνωσης δεν θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη του 10% της ED<sub>95</sub> του φαρμάκου (21). Ομοίως, η δόση για την πρόληψη των ινιδικών συσπάσεων από τη σουκκινυλοχολίνη είναι περίπου 10%-30% της ED<sub>95</sub> (22).

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες προκουραρισμού: θόλωση της όρασης, διπλωπία, μυϊκή αδυναμία, βάρος στα βλέφαρα, δυσκολία στην κατάποση και αλλοίωση ομιλίας. (22)

Προτεινόμενες δόσεις προκουραρισμού: 0,03-0,05 mg/kg ροκουρόνιο (19-21)

0,05 mg/kg ατρακούριο (23)

0,015 mg/kg cis-ατρακούριο (24)

0,01 mg/kg πανκουρόνιο (25)

0,01 mg/kg βεκουρόνιο (26)

### **Επίδραση NMA στο καρδιαγγειακό**

Η επίδραση των μη αποπολωτικών NMA είναι συνήθως κλινικά μη σημαντική. Μπορεί να προκαλέσουν ταχυκαρδία (επίδραση στους μουσκαρινικούς χολινεργικούς υποδοχείς της καρδιάς) ή υπόταση (απελευθέρωση ισταμίνης, επίδραση στους νικοτινικούς χολινεργικούς υποδοχείς του αυτόνομου νευρικού συστήματος). Οι παράγοντες που διαφοροποιούν την επίδραση των αποκλειστών στο καρδιαγγειακό είναι: η κατάσταση του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η προεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή των ασθενών, ο παράγοντας διατήρησης της αναισθησίας και η συγχορήγηση άλλων φαρμάκων (1,2).

Η διαφορά ανάμεσα στη δόση που χρησιμοποιούμε για την εξασφάλιση του αποκλεισμού και τη δόση που προκαλεί απάντηση από το κυκλοφορικό εξαρτάται από το είδος του NMA ("Autonomic

Margin of Safety"). Για παράδειγμα, η ED<sub>95</sub> δόση του πανκουρονίου έχει μικρή διαφορά (low autonomic safety margin), οπότε είναι πολύ πιθανό να προκληθεί χρονότροπη απάντηση. Αντίθετα, οι ED<sub>95</sub> δόσεις του βεκουρονίου, του ροκουρονίου και του cis-ατρακούριου είναι πολύ μικρότερες από αυτές που απαιτούνται για να επηρεάσουν το καρδιαγγειακό (1,2).

Η σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της σουκκινυλοχολίνης από το καρδιαγγειακό είναι η βραδυκαρδία. Η πρόκληση βραδυκαρδίας μπορεί να προληφθεί με προχορήγηση ατροπίνης. Ενδείξεις για προχορήγηση ατροπίνης:

- ηλικία < 8 ετών
- επαναληπτική δόση σουκκινυλοχολίνης

Δόσεις ατροπίνης (ΕΦ): ενήλικες: 0,3-0,5 mg, παιδιά: 0,02 mg/kg (ελάχιστη εφάπαξ δόση: 0,1 mg, μέγιστη εφάπαξ δόση: 0,5 mg) (27).

### **Μυοπάθεια σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς**

Μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν μη αποπολωτικούς παράγοντες για μεγάλο χρονικό διάστημα για τη διευκόλυνση του μηχανικού αερισμού στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Μπορεί να εκδηλωθεί με μυϊκή αδυναμία για εβδομάδες ή μήνες μετά τη διακοπή των αποκλειστών ή ακόμη και ως μέτρια προς σοβαρή τετραπάρεση. Είναι πιο πιθανή η εμφάνισή της με τη χορήγηση αμινοστεροειδών παραγόντων (π.χ. πανκουρόνιο, βεκουρόνιο, ροκουρόνιο), ενώ έχει εμφανιστεί και μετά από χορήγηση ατρακούριου. Η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισής της (28).

### **Ιε. ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ**

Η αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού που προκαλείται από τους μη αποπολωτικούς ΝΜΑ επιτυγχάνεται με τη χορήγηση αναστολέων της χολινεστεράσης, κυρίως της νεοστιγμίνης. Εναλλακτικά, για την αναστοφή των αμινοστεροειδών μη αποπολωτικών ΝΜΑ, κυρίως του ροκουρονίου, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και το sugammadex.

**Οι αναστολείς χολινεστεράσης** [νεοστιγμίνη, εδροφώνιο, πυριδοστιγμίνη (χορηγείται σε μυσασθένεια Gravis)] αυξάνουν την παρουσία ακετυλοχολίνης στη συναπτική σχισμή, εμποδίζοντας τη διάσπασή της, οπότε μετατοπίζεται η ισορροπία υπέρ της απομάκρυνσης του ανταγωνιστή από την τελική κινητική πλάκα. Στην κλινική πράξη χρησιμοποιείται κυρίως η νεοστιγμίνη. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω δράσης και στο αυτόνομο νευρικό σύστημα είναι:

- Καρδιαγγειακό: αρρυθμίες (βραδυκαρδία, κομβικός ρυθμός, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, μεταβολές Q-T), υπόταση, ανακοπή
- Αναπνευστικό: αυξημένες εκκρίσεις, βρογχόσπασμος
- Γαστρεντερικό: ναυτία, έμετος, αυξημένος περισταλτισμός

Προκειμένου να αντισταθμιστεί η δράση των αναστολέων χολινεστεράσης συγχωρηγούνται με ανταγωνιστές μουσκαρινικών υποδοχέων (ατροπίνη, γλυκοπυρολάτη, υοσκίνη). Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες αντιχολινεργικών παραγόντων: καταστολή, κεντρικό αντιχολινεργικό σύνδρομο (εκτός από τη γλυκοπυρολάτη).

Μεταβολισμός: η νεοστιγμίνη υδρολύεται από τη χολινεστεράση του πλάσματος και μεταβολίζεται στο ήπαρ. Αποβολή: 80% αποβάλλεται στα ούρα εντός 24 ωρών, το 50% του φαρμάκου αμετάβλητο (29).

**Προτεινόμενες δόσεις νεοστιγμίνης (29):**

Όταν υπάρχουν 4 απαντήσεις στη διέγερση TOF → 0,015-0,025 mg/kg

Όταν υπάρχουν 2-3 απαντήσεις στη διέγερση TOF → 0,04-0,05 mg/kg

Δεν συνιστάται η χορήγησή της όταν υπάρχει ≤1 απάντηση στη διέγερση TOF

Μέγιστη δόση 0,07 mg/kg

Έναρξη δράσης: 1 min

Μέγιστη δράση σε 7-15 min

Διάρκεια δράσης 20-30 min

**Προτεινόμενες δόσεις εδροφώνιου (29): 1 mg/kg**

Έναρξη δράσης: 1-2 min

Διάρκεια δράσης: 10 min

**Προτεινόμενες δόσεις πυριδοστιγμίνης (29): 0,1 mg/kg**

Έναρξη δράσης: >16 min

Διάρκεια δράσης: 360 min

**Προτεινόμενες δόσεις αντιχολινεργικών παραγόντων (29):**

Ατροπίνη: 5-20 µg/kg, Διάρκεια δράσης: 3h

Γλυκοπυρολάτη: 3-10 µg/kg, Διάρκεια δράσης: 6h

Υοσκίνη: 5-10 µg/kg, Διάρκεια δράσης: 2h

Παρά τη μακροχρόνια χρήση της νεοστιγμίνης δεν υπάρχουν μεγάλες τυχαίοποιημένες προοπτικές διπλές τυφλές μελέτες, που να υποστηρίζουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά της, τόσο στον παιδιατρικό πληθυσμό όσο και στους ενήλικες, προφανώς λόγω του ότι μέχρι πρόσφατα η νεοστιγμίνη ήταν ο μοναδικός παράγων αναστροφής που διαθέταμε στην κλινική πράξη (30). Μία μεγάλη προοπτική μελέτη παρατήρησης σε 3000 ασθενείς συνέκρινε ασθενείς που έλαβαν νεοστιγμίνη για αναστροφή του NMA με εκείνους που δεν έλαβαν καθόλου αναστροφή και κατέληξε στα παρακάτω συμπεράσματα: η χορήγησή της δεν συνδέθηκε με βελτίωση της οξυγόνωσης ή ελάττωση του χρόνου παραμονής στη ΜΜΑΦ (31). Η υπερδοσολογία της όμως (>60 µg/kg) ή η χορήγησή της χωρίς την ενδεδειγμένη παρακολούθηση με TOF, συνδέθηκε με αυξημένη νοσηρότητα από το αναπνευστικό και παράταση του χρόνου νοσοκομειακής περίθαλψης (31: Level of evidence II-1).

Σχετικά με την ασφάλεια, δεδομένα από πειραματικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χορήγηση νεοστιγμίνης σε ποντίκια προκάλεσε σημαντική παράταση του διαστήματος QT συγκριτικά με τη χορήγηση sugammadex (32: Level of evidence II-1) (32).

**To sugammadex** αποτελεί μία γ-κυκλοδεξτρίνη, με λιποφιλικό πυρήνα και υδρόφιλη περιφέρεια, που συνδέεται με το ροκουρόνιο και το ενσωματώνει στον λιπόφιλο πυρήνα του, οπότε το καθιστά μη διαθέσιμο για σύνδεση με το νικοτινικό υποδοχέα. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 100-150 min. Δεν μεταβολίζεται και αποβάλλεται από τους νεφρούς. Συνιστάται να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >30 ml/min (33-54).

Προτεινόμενες δόσεις sugammadex (35,54) (οι δόσεις είναι υπό μελέτη-postmarketing surveillance, phase IV):

16 mg/kg → για άμεση αναστροφή μετά από 1,2 mg/kg ροκουρονίου (2,34,35)

4 mg/kg → για αναστροφή από βαθύ αποκλεισμό (PTC 1-2) σε 1,6-2,4 min (2,34-51, 54-58)

2 mg/kg → για αναστροφή από μέτριο αποκλεισμό (TOF  $\geq 2$ ) σε 1,4-2,2 min (2,34-51, 54-58)

Απο το 2008 και μετά η βιβλιογραφία παρουσιάζει πολλές μελέτες σχετικά με τη δοσολογία του sugammadex, το βάθος του αποκλεισμού και την ταχύτητα αναστροφής του αποκλεισμού σε σύγκριση με τη νεοστιγμίνη (34-58). Με βάση τις μέχρι τώρα δημοσιευμένες μελέτες είναι προφανές ότι η χορήγηση sugammadex μετά από νευρομυϊκό αποκλεισμό με ροκουρόνιο, εξασφαλίζει ταχύτερη αναστροφή σε σχέση με τη νεοστιγμίνη, όταν χορηγείται σε δοσολογία που εξαρτάται από το βάθος του αποκλεισμού εκτιμώμενο με αντικειμενικό monitoring. Συγκεκριμένα, σε μέτριο αποκλεισμό το sugammadex σε δόση 2 mg/kg προκαλεί πλήρη αναστροφή σε 1,6-2,4 min, ενώ η νεοστιγμίνη σε 4,4-6,8 min. Ακόμη, το sugammadex, σε δόση 4 mg/kg επιτυγχάνει πλήρη αναστροφή ακόμη και σε βαθύ αποκλεισμό (PTC 1-2) σε 1,4-2,2 min (36-40: Level of evidence I). Με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα η ασφάλεια και η ταχύτητα της αναστροφής δεν φαίνεται να επηρεάζεται από φυλετικά χαρακτηριστικά (Ασιάτες ή Καυκάσιοι) (41,42: Level of evidence I).

Η ασφάλεια και η απουσία σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών υποστηρίχθηκε από τις πρώτες κλινικές μελέτες φάσης III και IV. Η χρήση του sugammadex δεν προκαλεί παράταση του QT διαστήματος σε πειραματικές μελέτες συγκρινόμενο με τη νεοστιγμίνη (33: Level of evidence III-3) αλλά και σε κλινικές μελέτες συγκρινόμενο με placebo (43,44: Level of evidence I). Όσον αφορά τη μετεγχειρητική ναυτία και έμετο, μελέτη σε 100 ασθενείς απέτυχε να εντοπίσει σημαντικές διαφορές σε σχέση με τη νεοστιγμίνη (46: Level of evidence I).

Η παρατήρηση ότι η χορήγηση του sugammadex πιθανόν να επηρεάζει το μηχανισμό αιμόστασης σε εργαστηριακό ή σε κλινικό επίπεδο (47-51, level of evidence I) οδήγησε την εταιρεία παραγωγής σε προσθήκη προειδοποίησης για αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς που εμφανίζουν διαταραχή της αιμόστασης, συγγενή ή φαρμακο-εξαρτώμενη. Ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί, ούτε και η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης. Τα αποτελέσματα από μελέτες είναι αντιφατικά. Στη διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη των Rahe-Meyer (47) σε 1184 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ορθοπαιδική επέμβαση υπό θρομβοπροφύλαξη, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική παράταση των χρόνων προθρομβίνης (PT) και aPTT 10 λεπτά μετά τη χορήγηση sugammadex και μη σημαντική παράταση 60 λεπτά αργότερα, συγκρινόμενη με τη συνήθη πρακτική (νεοστιγμίνη ή καμμία αναστροφή). Η διαταραχή των χρόνων αιμόστασης δεν συνδέθηκε κλινικά με αύξηση του ποσού της αιμορραγίας ή μείωση στη τιμή της Hb. Σε πειραματικές μελέτες η διαταραχή αυτή συνδέθηκε με αναστολή της ενεργοποίησης του παράγοντα IX (33). Σε μελέτες όμως σε υγιείς εθελοντές η συγχορήγηση sugammadex με ασπιρίνη ή ηπαρίνη προκάλεσε μικρής διάρκειας (<30 min), δοσοεξαρτώμενη (16 mg/kg vs 4mg/kg), αλλά κλινικά ασήμαντη παράταση των χρόνων προθρομβίνης και aPTT και καμμία επίδραση στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων (48,49: Level of evidence I). Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται και σε μία μελέτη παρατήρησης σε 148 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις γενικής χειρουργικής και στους οποίους η χορήγηση 2 ή 4 mg/kg sugammadex δεν είχε επίπτωση τόσο στους χρόνους αιμόστασης, όσο και στο ποσό αιμαρραγίας ή την τιμή της Hb (50: Level of evidence II). Αντίθετα είναι τα αποτελέσματα από νεώτερη μελέτη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διόρθωση σκολίωσης διαφράγματος (51). Οι ασθενείς που έλαβαν sugammadex παρουσίασαν

σημαντικά μεγαλύτερη αιμορραγία ( $p=0,033$ ) μέχρι και 3 ώρες μετεγχειρητικά συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που έλαβαν νεοστιγμίνη-ατροπίνη. Οι ερευνητές δεν ανίχνευσαν παράταση των χρόνων πήκτικότητας και θεώρησαν ότι η αιμορραγική διάθεση δεν συνοδεύεται πάντα από διαταραχή των χρόνων αιμορραγικού ελέγχου. Απαιτούνται πολύ περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες και σε μεγαλύτερο εύρος χειρουργικών επεμβάσεων, για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με την επίπτωση της χορήγησης sugammadex είτε στην εργαστηριακή ή στην κλινική διαταραχή του μηχανισμού αιμόστασης και στο επίπεδο στο οποίο εκδηλώνεται αυτή η διαταραχή.

Σχετικά με τον κίνδυνο υπερευαισθησίας, αναφέρονται 18 μεμονωμένες περιπτώσεις υπερευαισθησίας έως 5 min μετά τη χορήγηση του sugammadex, οι οποίες υποχώρησαν πλήρως είτε άμεσα ή σε διάστημα μέχρι 18 ωρών. Εβδομήντα πέντε της εκατό (75%) των περιπτώσεων πληρούσαν τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για εμφάνιση αναφυλαξίας. Συστήνεται η επαγρύπνηση των αναισθησιολόγων για την άμεση αναγνώριση των συμπτωμάτων υπερευαισθησίας-αναφυλαξίας και η αναφορά των περιπτώσεων στην ιατρική κοινότητα (52,53).

## **ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ - ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ**

### **Νεοστιγμίνη:**

Οι προτεινόμενες δόσεις νεοστιγμίνης μετά από επιβεβαίωση με monitoring του νευρομυϊκού αποκλεισμού είναι (level of recommendation A):

- Όταν υπάρχουν 4 απαντήσεις στη διέγερση TOF: 0,015-0,025 mg/kg.
- Όταν υπάρχουν 2-3 απαντήσεις στη διέγερση TOF: 0,04-0,05 mg/kg.
- Σε  $\leq 1$  απάντηση στη διέγερση TOF η χορήγηση νεοστιγμίνης είναι αναποτελεσματική

Μέγιστη δόση νεοστιγμίνης: 0,07 mg/kg. Μέγιστη δράση: 7-15 min (Level of recommendation: A).

### **Sugammadex:**

- Η χορήγηση του sugammadex συνδέεται με αποτελεσματική και ταχεία αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού (Level of recommendation A)
- Η αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού με sugammadex είναι ταχύτερη σε σχέση με τη χορήγηση νεοστιγμίνης (Level of recommendation A)
- Η ταχύτητα της αναστροφής είναι δοσοεξαρτώμενη (Level of recommendation A)
- Οι προτεινόμενες δόσεις του sugammadex (μετά από επιβεβαίωση με monitoring της νευρομυϊκής λειτουργίας) είναι:
  - 16 mg/kg → για άμεση αναστροφή μετά από χορήγηση 1,2 mg/kg ροκουρονίου (Level of recommendation: B)
  - 4 mg/kg → για αναστροφή από βαθύ αποκλεισμό (PTC 1-2) σε  $2 \pm 0,4$  min (Level of recommendation: A)
  - 2 mg/kg → για αναστροφή από μέτριο αποκλεισμό (TOF  $\geq 2$ ) σε  $2 \pm 0,6$  min (Level of recommendation: A)
- Ο συνδυασμός ροκουρονίου - sugammadex αποτελεί εναλλακτική λύση για τη διασωλήνωση ταχείας ακολουθίας (Level of recommendation: A)

- Όσον αφορά το χρόνο και τις συνθήκες διασωλήνωσης δε φαίνεται να υπάρχει διαφορά ανάμεσα στο ροκουρόνιο και τη σουκκινυλοχολίνη στις προτεινόμενες δόσεις για διασωλήνωση ταχείας ακολουθίας (Level of recommendation: B)
- Η χορήγηση sugammadex πιθανόν να συνδέεται με αύξηση των χρόνων προθρομβίνης (PT) και μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) με αντιφατικά αποτελέσματα στην κλινική εκδήλωση αιμορραγίας. Συνιστάται η αυξημένη προσοχή σε ασθενείς με διαταραχή του μηχανισμού αιμόστασης (συγγενή ή επίκτητο) και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις αυξημένου κινδύνου για αιμορραγία (level of recommendation B)
- Μεμονωμένες περιπτώσεις αντιδράσεων υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση sugammadex. Συνιστάται η αυξημένη προσοχή για τη γρήγορη αναγνώριση των συμπτωμάτων (Level of recommendation: D)

<b>Πίνακας 7. Νεοστιγμίνη &amp; sugammadex στο γενικό πληθυσμό. Μελέτες που ανασκοπήθηκαν, έτος πραγματοποίησης της κάθε μελέτης, σκοπός, τύπος, αριθμός ασθενών που μελετήθηκαν και επίπεδο τεκμηρίωσης</b>					
<b>Συγγραφείς</b>	<b>Έτος</b>	<b>Σκοπός της μελέτης</b>	<b>Τύπος μελέτης</b>	<b>Αριθμός ασθενών</b>	<b>Level of Evidence</b>
Yang et al.	2014	Καταγραφή τυχαιοποιημένων συγκριτικών μελετών σχετικά με τη νεοστιγμίνη	Ανασκόπηση		
Sasaki et al.	2014	Νεοστιγμίνη και μετεγχειρητικές αναπνευστικές επιπλοκές	Προοπτική συγκριτική μελέτη παρατήρησης	3000	II-1
Erbaş et al.	2014	Πειραματική μελέτη επίδραση νεοστιγμίνης στο QT διάστημα	Πειραματική μελέτη		III-3
Pühringer et al.	2010	Σύγκριση ταχύτητας αναστροφής με sugammadex σε διάφορες δόσεις	Τυχαιοποιημένη ανοικτή	93	I
Blobner & Eriksson et al.	2010	Εκτίμηση της ταχύτητας αναστροφής και της δυνατότητας πρόβλεψης ασφαλούς χρόνου αποδιασωλήνωσης με sugammadex ή νεοστιγμίνη	Τυχαιοποιημένη πολυκεντρική συγκριτική μελέτη (RCT)	98	I
Geldner et al.	2012	Σύγκριση ταχύτητας αναστροφής με sugammadex ή νεοστιγμίνη σε διαφορετικό βάθος αποκλεισμού	Τυχαιοποιημένη προοπτική συγκριτική μελέτη (RCT)	120	II-1



Della Rocca et al.	2014	Σύγκριση ταχύτητας αναστροφής με sugammadex ή νεοστιγμίνη στην κλινική πράξη	Πολυκεντρική, προοπτική μη τυχαιοποιημένη μελέτη παρατήρησης	355	II-2
Pongrácz et al.	2013	Σύγκριση αποτελεσματικότητας διαφορετικών δόσεων sugammadex	Διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη (RCT)	80	I
Illman et al.	2011	Εκτίμηση ταχύτητας αναστροφής με sugammadex ή νεοστιγμίνη με οπτική ή ψηλαφητική εκτίμηση	Διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη (RCT)	50	I
Wu Oerding et al.	2014	Σύγκριση ταχύτητας αναστροφής με sugammadex ή νεοστιγμίνη σε Ασιάτες και Καυκάσιους	Συγκριτική μελέτη	290	II-1
Woo & Kim et al.	2013	Σύγκριση ταχύτητας αναστροφής με sugammadex ή νεοστιγμίνη σε Κορεάτες	Τυχαιοποιημένη πολυκεντρική συγκριτική μελέτη (RCT)	128	I
de Kam et al.	2014	Εκτίμηση επίδρασης sugammadex και placebo στο QT διάστημα	Τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη (RCT)	120	I
Koyuncu et al.	2014	Εκτίμηση της επίδρασης sugammadex ή νεοστιγμίνης στη μετεγχειρητική ναυτία και έμετο	Τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη (RCT)	100	I
Rahe-Meyer et al.	2014	Εκτίμηση της επίδρασης sugammadex ή νεοστιγμίνης στον αιμορραγικό έλεγχο κατά την μετεγχειρητική περίοδο	Τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη (RCT)	1180	I
Schepens et al.	2015	Εκτίμηση ηλεκτρομυογραφικής δραστηριότητας του διαφράγματος μετά από χορήγηση sugammadex ή	Τυχαιοποιημένη μελέτη (RCT)	12	I

		νεοστιγμίνης			
Dogan et al.	2014	Χορήγηση sugammadex μετά από αποτυχημένη αναστροφή του αποκλεισμού με νεοστιγμίνη	Παρουσίαση περιστατικών	14	III-3
de Kam & Kruithof	2014	Εκτίμηση επίδρασης sugammadex στους χρόνους αιμόστασης σε υγιείς ενήλικες υπό ηπαρίνη	Διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη 2 φάσεων	43	I
Raft & Guerci	2015	Εκτίμηση επίδρασης διαφορετικών δόσεων (2 ή 4 mg/kg) sugammadex σε βιολογικούς παραμέτρους αιμόστασης και αιμορραγίας	Προοπτική μελέτη παρατήρησης χωρίς τυχαιοποίηση	148	II-I
Taş et al.	2015	Σύγκριση επίδρασης sugammadex - νεοστιγμίνης στους χρόνους αιμόστασης και στην επίπτωση αιμορραγίας	Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή προοπτική μελέτη (RCT)	50	I
Tsur & Kalansky	2015	Υπερευαισθησία στο sugammadex	Ανασκόπηση	15	

### Βιβλιογραφία

1. Martyn JA, Fagerlund MJ, Eriksson LI. Basic principles of neuromuscular transmission. *Anaesthesia* 2009; 64 Suppl 1:1-9
2. Fagerlund MJ, Eriksson LI. Current concepts in neuromuscular transmission. *Br J Anaesth* 2009; 103: 108-14
3. Donati F, Meistelman C. A kinetic-dynamic model to explain the relationship between high potency and slow onset time for neuromuscular blocking drugs. *J Pharmacokinet Biopharm* 1991;19: 537–52
4. C. A. Lien. Development and potential clinical impact of ultra-short acting neuromuscular blocking agents. *British Journal of Anaesthesia* 2011;107 (S1): i60–i71
5. Bevan DR. Neuromuscular blocking drugs: onset and intubation. *J Clin Anesth* 1997; 9: 36S–9S
6. Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *Br J Anaesth* 2008; 100: 622–630

7. Vanacker BF, Vermeyen KM, Struys MM, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with the novel drug sugammadex is equally effective under maintenance anesthesia with propofol or sevoflurane. *Anesth Analg* 2007; 104: 563–568
8. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2006; 104: 667–674
9. Wilcox SR, Bittner EA, Elmer J, et al. Neuromuscular blocking agent administration for emergent tracheal intubation is associated with decreased prevalence of procedure-related complications. *Crit Care Med* 2012; 40:1808.
10. Bozeman WP, Kleiner DM, Huggett V. A comparison of rapid-sequence intubation and etomidate-only intubation in the prehospital air medical setting. *Prehosp Emerg Care* 2006; 10: 8.0
11. Larsen PB, Hansen EG, Jacobsen LS et al. Intubation conditions after rocuronium or succinylcholine for rapid sequence induction with alfentanil and propofol in the emergency patient *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22: 748-53
12. Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2009; 103: 115-29
13. McCourt KC, Salmela L, Mirakhur RK et al. Comparison of rocuronium and suxamethonium for use during rapid sequence induction of anaesthesia. *Anaesthesia* 1998; 53: 867-71
14. Patanwala AE, Stahle SA, Sakles JC et al. Comparison of succinylcholine and rocuronium for first-attempt intubation success in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2011; 18: 10-4
15. Andrews JJ, Kumar N, van den Brom RH et al. A large simple randomized trial of rocuronium versus succinylcholine in rapid-sequence induction of anaesthesia along with propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 4-8
16. Magorian T, Flannery KB, Miller RD Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 1993; 79: 913-8
17. Perry JJ, Lee JS, Sillberg VA et al. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD002788.
18. Mallon WK et al. Rocuronium vs. succinylcholine in the emergency department: a critical appraisal. *J Emerg Med.* 2009; 37: 183-8
19. Kopman AF, Khan NA, Neuman GG. Precurarization and priming: a theoretical analysis of safety and timing. *Anesth Analg* 2001; 93: 1253-6
20. Kim KN, Kim KS, Choi HJ et al. Optimal precurarizing dose of rocuronium to decrease fasciculation and myalgia following succinylcholine administration. *Korean J Anesthesiol* 2014; 66:451-6
21. Fukano N, Suzuki T, Ishikawa K et al. A randomized trial to identify optimal precurarizing dose of rocuronium to avoid precurarization-induced neuromuscular block. *J Anesth* 2011; 25: 200-4
22. Schreiber J, Lysakowski C, Fuchs-Buder T, Tramer M. Prevention of Succinylcholine-induced Fasciculation and Myalgia. *Anesthesiology* 2005; 103:877-84
23. Raman SK & San WM. Fasciculations, myalgia and biochemical changes following succinylcholine with atracurium and lidocaine pretreatment. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1997; 55: 498–502.
24. Joshi GP, Hailey A, Cross S, Thompson Bell G, Whitten CC: Effects of pretreatment with cisatracurium, rocuronium, and d-tubocurarine on succinylcholine-induced fasciculations and myalgia: A comparison with placebo. *J Clin Anesth* 1999; 11:641–5
25. Houghton IT, Aun CS, Gin T, Lau JT, Oh TE: Suxamethonium myalgia: An ethnic comparison with and without pancuronium pretreatment. *Anaesthesia* 1993; 48:377–81
26. Kim JH, Cho H, Lee HW, Lim HJ, Chang SH, Yoon SM: Comparison of rocuronium and vecuronium pretreatment for prevention of fasciculations, myalgia and biochemical changes following succinylcholine administration. *Acta Anaesthesiol Sin* 1999; 37:173–8
27. Fisher DM. Clinical pharmacology of neuromuscular blocking agents. *Am J Health Syst Pharm.* 1999; 56 (11 Suppl 1): S4-9.
28. Schweickert WD, Hall J. ICU-acquired weakness. *Chest* 2007; 131: 1541-9
29. Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2009;103: 115-29
30. Yang L, Yang D, Li Q, Zuo Y, Lu D. Neostigmine for reversal of neuromuscular block in paediatric patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5; 5
31. Sasaki N, Meyer MJ, Eikermann M. Effects of neostigmine reversal of nondepolarizing neuromuscular blocking agents on postoperative respiratory outcomes: a prospective study. *Anesthesiology.* 2014;121: 959-68
32. Erbaş M, Toman H. Comparison of effects of sugammadex and neostigmine on QTc prolongation in rabbits under general anesthesia. *Acta Cir Bras.* 2014;29: 807-11

33. Schepens T, Cammu G, Saldien V, Vercauteren M et al. Electromyographic activity of the diaphragm during neostigmine or sugammadex-enhanced recovery after neuromuscular blockade with rocuronium; a randomised controlled study in healthy volunteers. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32:49-57
34. Merck & Co Inc. *BRIDION: EPAR – Product Information Annex I: Summary of product characteristics*. European Medicines Agency; London, UK. 2013. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000885/WC500052310.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000885/WC500052310.pdf).
35. Pühringer FK, Gordon M, W, Heeringa M. Sugammadex rapidly reverses moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block during sevoflurane anaesthesia: a dose-response relationship. *Br J Anaesth*. 2010; 105: 610-9
36. Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, Motsch J, Della Rocca G, Prins ME. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27: 874-81
37. Geldner G1, Niskanen M,. A randomised controlled trial comparing sugammadex and neostigmine at different depths of neuromuscular blockade in patients undergoing laparoscopic surgery. *Anaesthesia* 2012;67: 991-8
38. Della Rocca G, Pompei L, Pagan DE Paganis C, Reversal of rocuronium induced neuromuscular block with sugammadex or neostigmine: a large observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 1138-45
39. Pongrácz A1, Szatmári S, Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex at the reappearance of four twitches to train-of-four stimulation. *Anesthesiology* 2013;119: 36-42
40. Illman HL, Laurila P, Olkkola KT. The duration of residual neuromuscular block after administration of neostigmine or sugammadex at two visible twitches during train-of-four monitoring. *Anesth Analg* 2011; 112: 63-8
41. Wu X, Oerding H. Rocuronium blockade reversal with sugammadex vs. neostigmine: randomized study in Chinese and Caucasian subjects. *BMC Anesthesiol* 2014 ;12;14:53
42. Woo T, Kim KS. Sugammadex versus neostigmine reversal of moderate rocuronium-induced neuromuscular blockade in Korean patients. *Korean J Anesthesiol* 2013;65(6):501-7
43. de Kam PJ, Grobara P, Effect of sugammadex on QT/QTc interval prolongation when combined with QTc-prolonging sevoflurane or propofol anaesthesia. *Clin Drug Investig*. 2013;33: 545-51
44. Dogan E, Akdemir MS, Guzel A, A miracle that accelerates operating room functionality: sugammadex. *Biomed Res Int*. 2014;2014:945310
45. Simões CM. Use of sugammadex after neostigmine incomplete reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade. *Rev Bras Anesthesiol* 2012;62 : 543-7
46. Koyuncu O, Turhanoglu S. Comparison of sugammadex and conventional reversal on postoperative nausea and vomiting: a randomized, blinded trial. *J Clin Anesth* 2015; 27: 51-6
47. Rahe-Meyer N, Fennema H, Schulman S, et al. Effect of reversal of neuromuscular blockade with sugammadex versus usual care on bleeding risk in a randomized study of surgical patients. *Anesthesiology*. 2014; 121: 969-77
48. De Kam PJ, Kruithof AC, Lierop MJ et al: Lack of a clinically relevant effect of sugammadex on anti-Xa activity or activated partial thromboplastin time following pretreatment with either unfractionated or lowmolecular-weight heparin in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2014; 52: 631–41
49. De Kam PJ, El Galta R, Kruithof AC et al: No clinically relevant interaction between sugammadex and aspirin on platelet aggregation and coagulation parameters. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2013; 51: 976–85
50. Raft J, Guerci P, Harter V, Fuchs-Buder T, Meistelman C. Biological evaluation of the effect of sugammadex on hemostasis and bleeding. *Korean J Anesthesiol* 2015;68:17-21
51. Nilay Taş, Hakan Korkmaz, Özgür Yağan, Mukadder Korkmaz. Effect of sugammadex on postoperative bleeding and coagulation parameters after septoplasty. A randomized Prospective study. *Med Sci Monit* 2015;21:2382-2386
52. Tsur A, Kalansky A. Hypersensitivity associated with sugammadex administration: a systematic review. *Anaesthesia*. 2014;69: 1251-7
53. Takazawa T, Tomita Y, Three suspected cases of sugammadex-induced anaphylactic shock. *BMC Anesthesiol* 2014; 17; 14:92
54. de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MA, Kerckamp H, Heeringa M, Klimek M. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: a multicenter, dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2007; 107: 239–244

55. Duvaldestin P, Kuizenga K, Saldien V, et al. A randomized, dose-response study of sugammadex given for the reversal of deep rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular blockade under sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2010; 110: 74–82
56. Groudine SB, Soto R, Lien C, Drover D, Roberts K. A randomized, dose-finding, phase II study of the selective relaxant binding drug, Sugammadex, capable of safely reversing profound rocuronium-induced neuromuscular block. *Anesth Analg* 2007; 104: 555–562
57. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology* 2008; 109: 816–824
58. Suy K, Morias K, Cammu G, et al. Effective reversal of moderate rocuronium or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology* 2007; 106: 283–288

## **II. ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΡΟΦΕΙΣ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ - ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ**

Η φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των αποκλειστών της νευρομυϊκής σύναψης και των αναστροφέων τους επηρεάζονται σε ποικίλο βαθμό από διάφορα νοσήματα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτές της επίδρασης είναι η παράταση της διάρκειας δράσης τους, η αύξηση της πιθανότητας υπολειπόμενου νευρομυϊκού αποκλεισμού και η ενίσχυση των ανεπιθύμητων δράσεων του εκάστοτε φαρμάκου, ανάλογα με το πόσο επηρεάζεται η οδός μεταβολισμού και αποβολής του.

### **IIα. ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

Η φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική των αποκλειστών της NM σύναψης μεταβάλλονται σημαντικά στους ηλικιωμένους ασθενείς καθώς οι φυσιολογικές μεταβολές λόγω ηλικίας, όπως η ελάττωση του συνολικού νερού σώματος, η μεταβολή του σωματικού λίπους, η ελάττωση της ηπατικής και νεφρικής αιματικής ροής, η ελάττωση της μυϊκής μάζας, η ελάττωση παραγωγής της ψευδοχολινεστεράσης και της λευκωματίνης και η ελάττωση των καρδιαγγειακών εφεδρειών οδηγούν σε μεταβολή της απάντησης στα φάρμακα αυτά (1,2).

Η δράση της σουκκινυλοχολίνης δεν φαίνεται να μεταβάλλεται σημαντικά με την αύξηση της ηλικίας (3). Όσον αφορά τα αμινοστεροειδή, η ελάττωση της κάθαρσης λόγω της προχωρημένης ηλικίας, μπορεί να οδηγήσει σε παράταση της διάρκειας δράσης τους, καθώς εξαρτώνται από το ήπαρ και τους νεφρούς για την αποβολή τους (1,3-6). Μπορούν όμως να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια στους ηλικιωμένους ασθενείς, με τιτλοποίηση της δοσολογίας, αποφυγή της χορήγησης επαναλαμβανόμενων δόσεων ή συνεχούς έγχυσης και εφαρμογή monitoring της νευρομυϊκής λειτουργίας προς αποφυγή υπολειπόμενου νευρομυϊκού αποκλεισμού (1,3). Τα ατρακούριο και cis-ατρακούριο δεν επηρεάζονται στον ίδιο βαθμό από την αύξηση της ηλικίας. Παρόλα αυτά, έχει παρατηρηθεί καθυστέρηση της έναρξης δράσης τους και ήπια παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής, κυρίως λόγω του αυξημένου όγκου κατανομής (1,3,5,6: Level of evidence I). Η δράση του μιβακούριου φαίνεται επίσης να παρατείνεται στους υπερήλικες ασθενείς (3,7: Level of evidence II-1).

Όσον αφορά τις αντιχολινεστεράσες, η δράση τους παρατείνεται στους ηλικιωμένους ασθενείς, καθώς εξαρτώνται από τους νεφρούς για την αποβολή τους (νεοστιγμίνη) (1,4,8,9). Δεν υπάρχουν μελέτες όμως που να συνιστούν τροποποίηση της δοσολογίας σε αυτήν την ομάδα ασθενών. Για

το sugammadex μία μόνο μελέτη αναφέρει σημαντική ελάττωση της κάθαρσης και παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής του σε ηλικίες άνω των 75 ετών, ενώ ο χρόνος δράσης του για την επίτευξη TOF>0,9 ήταν παρατεταμένος, με αποτελεσματική όμως επίτευξη της αναστροφής (10: Level of evidence II-2). Δεν υπάρχουν δεδομένα που να στηρίζουν τροποποίηση της δόσης του sugammadex σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Τονίζεται η αναγκαιότητα monitoring της νευρομυϊκής λειτουργίας σε κάθε περίπτωση που χορηγούνται αποκλειστές της NM σύναψης και αναστροφείς σε ηλικιωμένους ασθενείς, με στόχο την αποφυγή υπολειπόμενου νευρομυϊκού αποκλεισμού.

### **Συστάσεις:**

- Τα δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση των νευρομυϊκών αποκλειστών σε υπερήλικες ασθενείς υποδεικνύουν παράταση της διάρκειας δράσης των αμινοστεροειδών, καθώς και του μιβακούριου. Συνιστάται τιτλοποίηση της δοσολογίας, αποφυγή επαναληπτικών δόσεων ή συνεχούς έγχυσης και εφαρμογή monitoring της νευρομυϊκής λειτουργίας σε αυτήν την ομάδα ασθενών (Level of recommendation: B)
- Η κλινική δράση των ενώσεων βενζυλισοκινολινίου ατρακούριο και cis-ατρακούριο δεν φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά από την αύξηση της ηλικίας (Level of recommendation: A)
- Η δράση των αντιχολινεστερασών φαίνεται να παρατείνεται στους υπερήλικες ασθενείς. Δεν συνιστάται τροποποίηση της δοσολογίας σε αυτήν την ομάδα ασθενών (Level of recommendation: B)
- Η έναρξη δράσης του sugammadex καθυστερεί και η διάρκεια δράσης του παρατείνεται σε υπερήλικες ασθενείς. Δεν συνιστάται τροποποίηση της δοσολογίας σε αυτήν την ομάδα ασθενών (Level of recommendation: C)

### **IIβ. ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

Οι φαρμακοκινητικές μεταβολές που συνοδεύουν την παχυσαρκία συνίστανται κυρίως στην αύξηση του εξωκυττάριου υγρού, στην αυξημένη καρδιακή παροχή και στην αύξηση του ποσοστού λίπους στο σώμα. Λόγω της έλλειψης πολλών μελετών, ιδιαίτερα για τους παλαιότερους αποκλειστές της νευρομυϊκής σύναψης (πανκουρόνιο, ατρακούριο), καθώς και λόγω των μεθοδολογικών θεμάτων των ήδη υπάρχουσών μελετών (μικρό μέγεθος δείγματος και έλλειψη τυχαιοποίησης), θα αναφερθούν τα κυριότερα δεδομένα, με έμφαση στη νεότερη βιβλιογραφία.

Η σουκκινυλοχολίνη χρησιμοποιείται στους παχύσαρκους ασθενείς για την επίτευξη διασωλήνωσης της τραχείας. Αναφέρεται ότι δοσολογία με βάση το πραγματικό βάρος σώματος οδηγεί σε ικανοποιητικές συνθήκες διασωλήνωσης σε σχέση με τη χρήση του ιδανικού βάρους (11,12: Level of evidence I).

Σχετικά με τα αμινοστεροειδή και συγκεκριμένα για το μακράς διάρκειας δράσης πανκουρόνιο, δεν υπάρχουν πρόσφατες μελέτες, καθώς η σημαντική παράταση της διάρκειας δράσης του οδήγησε στη σταδιακή αντικατάστασή του από νεότερα, ενδιάμεσης διάρκειας δράσης αμινοστεροειδή στον παχύσαρκο ασθενή (12,13). Όσον αφορά το βεκουρόνιο, έχει παρατηρηθεί παράταση της διάρκειας δράσης του σε παχύσαρκους ασθενείς όταν χορηγείται με βάση το πραγματικό βάρος σώματος (14,15: Level of evidence II-2 & II-1). Αντίστοιχα, για το ροκουρόνιο, ενώ παλαιότερες φαρμακοκινητικές μελέτες δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών με

φυσιολογικό και αυξημένο σωματικό βάρος (16-17: Level of evidence II-2 & II-1), κλινικές μελέτες (18: Level of evidence I) αναφέρουν παράταση της δράσης του όταν χορηγείται με βάση το πραγματικό βάρος σώματος σε παχύσαρκους ασθενείς. Το ίδιο ισχύει και για το cis-ατρακούριο (19: Level of evidence I) και το ατρακούριο, όπου αναφέρεται προβλέψιμο φαρμακευτικό προφίλ, με δοσοεξαρτώμενη όμως παράταση της διάρκειας δράσης τους όταν χορηγούνται με βάση το πραγματικό βάρος (20: level of evidence I). Σύμφωνα λοιπόν με την τρέχουσα βιβλιογραφία, η δοσολογία των αποκλειστών της νευρομυϊκής σύναψης συνιστάται να γίνεται με βάση το ιδανικό βάρος σώματος και σε κάθε περίπτωση η δόση να μην υπερβαίνει το 20% του ιδανικού βάρους (Level of recommendation: B).

Η χορήγηση αναστροφών των νευρομυϊκών αποκλειστών στο τέλος της επέμβασης αποτελεί αναγκαιότητα στον παχύσαρκο ασθενή με στόχο την αποφυγή υπολειπόμενου νευρομυϊκού αποκλεισμού (21). Μελέτες για τη νεοστιγμίνη αναφέρουν καθυστέρηση της έναρξης δράσης της στον παχύσαρκο ασθενή, με αποτέλεσμα εάν δεν δοθεί έγκαιρα και υπό monitoring να μην οδηγεί σε πλήρη αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού (21). Όσον αφορά το sugammadex, η βέλτιστη δοσολογία στο παχύσαρκο ασθενή δεν έχει αποσαφηνιστεί. Σύμφωνα με τις μέχρι τώρα μελέτες, η χορήγηση sugammadex με βάση το ιδανικό βάρος σώματος δεν επαρκεί για την αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού. Οι περισσότερες μελέτες προτείνουν χορήγηση του αναστροφέα με βάση το πραγματικό βάρος σώματος ή με μεγάλου βαθμού (40%) προσαύξηση επί του ιδανικού βάρους (22-23: Level of evidence I & 24: Level of evidence II-1), ενώ σε μία μόνο μελέτη (25: Level of evidence II-1) περιγράφεται αποτελεσματική αναστροφή με βάση το ιδανικό βάρος. Έτσι, είναι σαφές ότι η βέλτιστη δοσολογία sugammadex για την αποτελεσματική αναστροφή και πρόληψη του υπολειπόμενου νευρομυϊκού αποκλεισμού απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση (22-26). Τονίζεται η αναγκαιότητα εφαρμογής monitoring της νευρομυϊκής σύναψης στους παχύσαρκους ασθενείς για την ασφαλή αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού.

#### **Συστάσεις:**

- Η χορήγηση των αποπολωτικών αποκλειστών της NM σύναψης για την επίτευξη ιδανικών συνθηκών διασωλήνωσης στους παχύσαρκους ασθενείς συνιστάται να γίνεται με βάση το πραγματικό βάρος σώματος (Level of recommendation: B)
- Στους παχύσαρκους ασθενείς συνιστάται η χρήση των μη αποπολωτικών αποκλειστών της NM σύναψης να γίνεται με βάση το ιδανικό βάρος σώματος (Level of recommendation: B)
- Η χορήγηση του sugammadex στους παχύσαρκους ασθενείς με βάση το ιδανικό βάρος σώματος είναι ανεπαρκής για την αναστροφή του NM αποκλεισμού. Προτείνεται προσαύξηση τουλάχιστον 40% επί του ιδανικού βάρους σώματος ή χρήση του πραγματικού βάρους σώματος για τον υπολογισμό της δόσης του sugammadex (Level of recommendation: B)
- Συνιστάται εφαρμογή monitoring της νευρομυϊκής λειτουργίας σε αυτήν την ομάδα ασθενών (Level of recommendation: B)

#### **IIγ. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

Η νεφρική νόσος έχει σημαντική επίδραση στην κάθαρση των περισσότερων νευρομυϊκών αποκλειστών, ιδιαίτερα αυτών που διαθέτουν ενεργούς μεταβολίτες ή που αποβάλλονται αναλλοίωτοι στα ούρα (κυρίως τα αμινοστεροειδή). Παράλληλα, υπάρχουν μεταβολές του όγκου κατανομής (ανάλογα με το χρόνο που μεσολαβεί από την αιμοκάθαρση), καθώς και του βαθμού σύνδεσης με τα λευκώματα (1).

Όσον αφορά τη σουκκινυλοχολίνη, η ελαττωμένη δραστηριότητα της ψευδοχολινεστεράσης, καθώς και οι αυξημένες τιμές  $K^+$  στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια περιορίζουν τη χρήση της (1, 27). Η πραγματοποίηση διασωλήνωσης ταχείας ακολουθίας με σουκκινυλοχολίνη θεωρητικά μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο εάν δεν υπάρχει εναλλακτική λύση και μόνο εφόσον οι τιμές του  $K^+$  στον ορό είναι φυσιολογικές (1: Level of evidence II-3).

Σχετικά με τους μη αποπλωτικούς αποκλειστές της νευρομυϊκής σύναψης, των οποίων ο τερματισμός της δράσης μετά από μία μόνο δόση πραγματοποιείται μέσω ανακατανομής, το πρόβλημα κυρίως δημιουργείται μετά από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων ή συνεχούς έγχυσης (1). Γενικά, οι ενώσεις βενζυλισκοκινολινίου, ατρακούριο και cis-ατρακούριο δεν επηρεάζονται σημαντικά στη νεφρική νόσο (28-32), αν και έχει αναφερθεί μικρή παράταση της διάρκειας δράσης του cis-ατρακούριου (1,30: Level of evidence II-2). Η λαυδανοσίνη αθροίζεται στη νεφρική ανεπάρκεια, αλλά αυτό σπάνια είναι κλινικά σημαντικό στις συνήθεις χειρουργικές συνθήκες (1,32). Το cis-cis ισομερές του μιβακούριου επηρεάζεται σημαντικά λόγω ελάττωσης της ψευδοχολινεστεράσης πλάσματος (1,33: Level of evidence II-3).

Όσον αφορά τα αμινοστεροειδή, προκαλείται ελάττωση της κάθαρσης, αύξηση του όγκου κατανομής και παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής τους, ιδιαίτερα σε επαναλαμβανόμενες δόσεις (1). Ειδικά για το ροκουρόνιο, η νεφρική ανεπάρκεια ελαττώνει σημαντικά την κάθαρσή του, ενώ η διάρκεια δράσης του παρατείνεται (34: Level of evidence II-1). Το ίδιο ισχύει και για τα βεκουρόνιο και πανκουρόνιο, με τη διαφορά ότι υπάρχει σχετική παύση της βιβλιογραφίας τα τελευταία χρόνια για το θέμα αυτό (35-37)

Η κάθαρση της νεοστιγμίνης ελαττώνεται και ο χρόνος ημίσειας ζωής της παρατείνεται στη νεφρική ανεπάρκεια, καθώς αυτή αποβάλλεται σε μεγάλο ποσοστό αναλλοίωτη από τους νεφρούς, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε έντονη παρασυμπαθητικομιμητική δράση (1). Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν μελέτες που να υποστηρίζουν τροποποίηση της δοσολογίας της νεοστιγμίνης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Όσον αφορά το sugammadex, το οποίο αποβάλλεται εξολοκλήρου από τους νεφρούς, οι μελέτες είναι ελάχιστες. Φαίνεται ότι το σύμπλεγμα ροκουρονίου-sugammadex αποβάλλεται με ιδιαίτερα βραδείς ρυθμούς σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης  $<30$  ml/min), ενώ σύμφωνα με περιορισμένο αριθμό μελετών μπορεί να απομακρυνθεί μόνο με αιμοκάθαρση υψηλής ροής (38-41: Level of evidence II-2, II-3). Επίσης το φάρμακο αντενδείκνυται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $<30$  ml/min) (42). Για την ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 30$  και  $< 80$  ml/min) οι συνιστώμενες δόσεις φαίνεται να είναι ίδιες με εκείνες για τους ενήλικες χωρίς νεφρική δυσλειτουργία (41,42). Όσον αφορά τη δυνατότητα αναστροφής του νευρομυϊκού αποκλεισμού σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, αυτή δεν φαίνεται να επηρεάζεται (38). Τονίζεται η αναγκαιότητα εφαρμογής monitoring του νευρομυϊκής σύναψης για την αναστροφή ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία.

#### **Συστάσεις:**

- Η χορήγηση των αποπλωτικών αποκλειστών της NM σύναψης πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με σημαντική νεφρική δυσλειτουργία και επηρεασμένο  $K^+$  ορού (Level of recommendation: B)
- Η διάρκεια δράσης του ατρακούριου και cis-ατρακούριου δεν επηρεάζεται σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, ενώ η διάρκεια δράσης του μιβακούριου παρατείνεται (Level of recommendation: B)



- Η διάρκεια δράσης όλων των αμινοστεροειδών αποκλειστών της NM σύναψης παρατείνεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (Level of recommendation: B)
- Σε περίπτωση χορήγησης επαναλαμβανόμενων δόσεων, η φαρμακοκινητική των περισσότερων αποκλειστών της NM σύναψης τροποποιείται. Η χορήγηση μίας μόνο δόσης μη αποπολωτικών αποκλειστών της NM σύναψης δεν φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα τον χρόνο ανάνηψης των ασθενών (Level of recommendation: B)
- Η χορήγηση του sugammadex πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min (Level of recommendation: A)
- Η παρακολούθηση με νευροδιεγέρτη κρίνεται απαραίτητη σε αυτήν την ομάδα ασθενών (Level of recommendation: B)

## **IIδ. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

Η ηπατική νόσος επηρεάζει σημαντικά την φαρμακοκινητική των νευρομυϊκών αποκλειστών. Υπάρχει αυξημένος όγκος κατανομής λόγω αύξησης του εξωκυττάριου όγκου υγρών, με αποτέλεσμα την απαίτηση σχετικά υψηλών αρχικών δόσεων για την επίτευξη του ίδιου αποτελέσματος (1), ενώ πολλές φορές συνυπάρχει νεφρική δυσλειτουργία (ηπατονεφρικό σύνδρομο) με αποτέλεσμα να περιπλέκεται ακόμη περισσότερο η χορήγηση νευρομυϊκών αποκλειστών.

Η ηπατική νόσος προκαλεί ελαττωμένη παραγωγή ψευδοχολινεστεράσης, με αποτέλεσμα παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής της σουκκινυλοχολίνης και του μιβακούριου (1, 43: Level of evidence II-1).

Όσον αφορά τα αμινοστεροειδή, έχει παρατηρηθεί ελαττωμένη κάθαρση, με παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής τους, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται σε επαναλαμβανόμενες δόσεις ή συνεχή έγχυση (1). Το πανκουρόνιο και το βεκουρόνιο έχουν ενεργούς μεταβολίτες και η δράση τους παρατείνεται σημαντικά σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, με βάση παλαιότερες μελέτες, ενώ δεν υπάρχουν νεότερα δεδομένα (1). Η δράση του ροκουρονίου παρατείνεται σε ηπατική ανεπάρκεια (44-46: Level of evidence II-3, I & II-1), ενώ η χολόσταση επίσης επηρεάζει την αποβολή των αμινοστεροειδών, με αποτέλεσμα παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής τους (1,47: Level of evidence II-1). Η φαρμακοκινητική του cis-ατρακούριου δεν φαίνεται να επηρεάζεται ιδιαίτερα στην ηπατική νόσο (48: Level of evidence II-1), ενώ παλαιότερες μελέτες υποστηρίζουν το ίδιο και για το ατρακούριο (49: Level of evidence II-3).

Σχετικά με τη χορήγηση αντιχολινεστερασών για την αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα. Όσον αφορά το sugammadex, φαρμακοκινητικό μοντέλο αναφέρει αναμενόμενη παράταση της έναρξης δράσης του (1), ενώ περιορισμένες μελέτες περιγράφουν αποτελεσματική αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού (50: Level of evidence II-1). Σε κάθε περίπτωση η αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού συστήνεται να πραγματοποιείται υπό monitoring, για τη διασφάλιση της επαρκούς επαναφοράς της νευρομυϊκής λειτουργίας (51).

### **Συστάσεις:**

- Η φαρμακοκινητική των αμινοστεροειδών αποκλειστών της NM σύναψης τροποποιείται στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και η διάρκεια δράσης τους παρατείνεται, ιδιαίτερα στην περίπτωση χορήγησης επαναλαμβανόμενων δόσεων ή συνεχούς έγχυσης. Προτείνεται αυστηρή τιτλοποίηση των δόσεων, αποφυγή επαναλαμβανόμενης χορήγησης και

παρακολούθηση του βάθους του νευρομυϊκού αποκλεισμού με νευροδιεγέρτη (Level of recommendation: B)

- Η κλινική δράση του ατρακούριου και του cis-ατρακούριου δεν φαίνεται να επηρεάζεται ιδιαίτερα από την ηπατική δυσλειτουργία (Level of recommendation: B)
- Η διάρκεια δράσης του μιβακούριου παρατείνεται σε ηπατική δυσλειτουργία και απαιτείται προσεκτική τιτλοποίηση των δόσεων (Level of recommendation: B)
- Η χορήγηση sugammadex σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία συστήνεται να γίνεται υπό monitoring της νευρομυϊκής λειτουργίας. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στη συνύπαρξη νεφρικής δυσλειτουργίας (Level of recommendation: C)

## **ΙΙε. ΚΑΙΣΑΡΙΚΗ ΤΟΜΗ**

Επί του παρόντος η κλασική τεχνική χορήγησης γενικής αναισθησίας για την επιτέλεση καισαρικής τομής περιλαμβάνει τη χορήγηση σουκκινυλοχολίνης ως νευρομυϊκού αποκλειστή, με τεχνική ταχείας ακολουθίας. Παρόλα αυτά, έχουν δημοσιευθεί σειρές περιστατικών όπου χρησιμοποιήθηκε ροκουρόνιο για την εισαγωγή στην αναισθησία καθώς και sugammadex ή νεοστιγμίνη για την αναστροφή του (52-56 : Level of evidence III).

Σχετικά με το sugammadex μελέτες αναφέρουν ότι η μητρο-πλακουντιακή μεταφορά του είναι μικρή (<2-6%), ενώ υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα σχετικά με την αποβολή του στο μητρικό γάλα (52,53). Μελέτες στα ζώα έχουν δείξει μικρού βαθμού αποβολή στο γάλα, καθώς και μικρού βαθμού απορρόφηση από το γαστρεντερικό σωλήνα. Δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες σχετικά με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητά του για χρήση στη μαιευτική αναισθησιολογία. Παρόλα αυτά, όταν το φάρμακο χορηγείται μετά την έξοδο του νεογνού, θεωρητικά δεν υπάρχει αντένδειξη στη χορήγησή του. Σχετικά με τη χορήγησή του σε εγκύους δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα.

### **Συστάσεις:**

- Η διασωλήνωση ταχείας ακολουθίας σε περίπτωση καισαρικής τομής πραγματοποιείται με τη χορήγηση σουκκινυλοχολίνης ως νευρομυϊκό αποκλειστή εκλογής (Level of recommendation: A)
- Η χορήγηση ροκουρονίου και η αναστροφή του με sugammadex πιθανώς αποτελούν μία εναλλακτική λύση στη χορήγηση σουκκινυλοχολίνης σε ασθενείς που υπόκεινται σε καισαρική τομή υπό γενική αναισθησία (Level of recommendation: C)

**Πίνακας 8. Αποκλειστές της νευρομυϊκής σύναψης και αναστροφείς σε ειδικές ομάδες ασθενών. Μελέτες που ανασκοπήθηκαν, έτος πραγματοποίησης της κάθε μελέτης, σκοπός, αριθμός ασθενών που μελετήθηκαν και επίπεδο τεκμηρίωσης.**

Συγγραφείς	Έτος	Σκοπός της μελέτης	Τύπος μελέτης	Αριθμός ασθενών	Level of Evidence
Matteo et al.	1993	Ροκουρόνιο στους ηλικιωμένους ασθενείς	Συγκριτική μελέτη	40	II-2
Stegaard et al.	2002	Μιβακούριο στους ηλικιωμένους ασθενείς	Συγκριτική μελέτη	64	II-1
Sadean & Glass	2003	Φαρμακοκινητικές μεταβολές στους ηλικιωμένους	Ανασκόπηση	43	
Cope & Hunter	2003	Αποκλειστές NM σύναψης και ηλικιωμένοι ασθενείς	Ανασκόπηση		
Sagir et al.	2013	Σύγκριση ροκουρονίου, βεκουρονίου & cis-ατρακούριου σε ηλικιωμένους ασθενείς	Συγκριτική μελέτη	60	I
McDonagh et al.	2011	Φαρμακοκινητικές μεταβολές του SGX σε διάφορες ηλικιακές ομάδες ασθενών	Προοπτική πολυκεντρική συγκριτική μελέτη παρατήρησης	162	II-2
Xiaobo et al.	2012	Σύγκριση ροκουρονίου, & cis-ατρακούριου σε ηλικιωμένους ασθενείς	Τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη (RCT)	80	I
Swartz et al.	1992	Φαρμακοκινητική μελέτη βεκουρονίου σε ασθενείς με φυσιολογικό και αυξημένο σωματικό βάρος	Συγκριτική μελέτη	14	II-2
Suzuki et al.	2000	Μελέτη αναστροφής βεκουρονίου με νεοστιγμίνη σε ασθενείς με φυσιολογικό και αυξημένο σωματικό βάρος	Συγκριτική μελέτη	45	II-1
Puhringer et al.	1995	Φαρμακοκινητική μελέτη ροκουρονίου σε ασθενείς με φυσιολογικό και	Συγκριτική μελέτη	48	II-1

		αυξημένο σωματικό βάρος			
Puhringer et al.	1999	Φαρμακοκινητική μελέτη ροκουρονίου σε ασθενείς με φυσιολογικό και αυξημένο σωματικό βάρος	Συγκριτική μελέτη	12	II-2
Leykin E, et al.	2004	Σύγκριση αποτελεσματικότητας 2 δόσεων cis-ατρακούριου σε παχύσαρκους ασθενείς	Τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη (RCT)	20	I
de Baerdemaeker et al.	2004	Δοσολογία φαρμάκων αναισθησίας στον παχύσαρκο ασθενή	Ανασκόπηση		
Suzuki et al.	2006	Σύγκριση αναστροφής βεκουρονίου με νεοστιγμίνη σε φυσιολογικούς και παχύσαρκους ασθενείς	Συγκριτική μελέτη	45	II-1
Lemmens & Brodsky	2006	Σύγκριση 3 δόσεων σουκκινυλοχολίνης σε παχύσαρκους ασθενείς	Τυχαιοποιημένη μελέτη (RCT)	45	I
Meyhoff CS, et al.	2009	Σύγκριση αποτελεσματικότητας 3 δόσεων ροκουρονίου σε παχύσαρκους ασθενείς	Τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη (RCT)	51	I
Ingrande & Lemmens	2010	Δοσολογία φαρμάκων αναισθησίας στον παχύσαρκο ασθενή	Ανασκόπηση		
Gaszynski et al.	2011	Σύγκριση νεοστιγμίνης-SGX με βάση διορθωμένο βάρος σώματος σε παχύσαρκους ασθενείς	Τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη (RCT)	70	I
VanLacker et al.	2011	Σύγκριση αποτελεσματικότητας SGX με βάση διάφορους τύπους προσαύξησης βάρους σώματος σε παχύσαρκους ασθενείς	Τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη (RCT)	100	I
Van Kralingen et al.	2011	Σύγκριση αποτελεσματικότητας 2 δόσεων ατρακούριου σε παχύσαρκους	Τυχαιοποιημένη μελέτη (RCT)	20	I

		ασθενείς			
Laurado et al.	2012	Σύγκριση αποτελεσματικότητας 2 δόσεων SGX σε παχύσαρκους ασθενείς	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	120	II-1
San Filippo et al.	2013	Σύγκριση αποτελεσματικότητας 2 δόσεων SGX σε παχύσαρκους ασθενείς	Συγκριτική μελέτη	40	II-1
Head-Rapson et al.	1995	Μιβακούριο και νεφρική ανεπάρκεια	Συγκριτική μελέτη	14	II-3
Eastwood et al.	1995	Cis-ατρακούριο και νεφρική ανεπάρκεια	Συγκριτική μελέτη	32	II-2
Soukap et al.	1998	Cis-ατρακούριο και νεφρική ανεπάρκεια	Συγκριτική μελέτη	39	II-1
Robertson et al.	2005	Ροκουρόνιο και νεφρική ανεπάρκεια	Συγκριτική μελέτη	34	II-1
Sakamoto et al.	2001	Βεκουρόνιο και νεφρική ανεπάρκεια	Συγκριτική μελέτη	14	II-3
Staals et al.	2008	SGX και νεφρική ανεπάρκεια	Συγκριτική μελέτη	30	II-2
Staals et al.	2010	SGX και νεφρική ανεπάρκεια. Φαρμακοκινητική μελέτη	Συγκριτική μελέτη	30	II-2
Craig & Hunter	2011	Διαχείριση αποκλειστών NM σύναψης σε ασθενείς με συνυπάρχοντα νοσήματα	Ανασκόπηση		
Gammu G, et al et al.	2012	SGX και νεφρική ανεπάρκεια	Σειρά περιστατικών	6	II-3
Bion et al.	1993	Ατρακούριο και ηπατική ανεπάρκεια	Σειρά περιστατικών	10	II-3
Khalil et al.	1994	Ροκουρόνιο και ηπατική ανεπάρκεια	Συγκριτική μελέτη	18	II-3
Head-Rapson et al.	1994	Μιβακούριο και ηπατική ανεπάρκεια	Συγκριτική μελέτη	21	II-1
Servin et al.	1996	Ροκουρόνιο και ηπατική ανεπάρκεια	Τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη (RCT)	48	I
De Wolf et al.	1996	Cis-ατρακούριο και ηπατική ανεπάρκεια	Συγκριτική μελέτη	25	II-1
Van Miert et al.	1997	Ροκουρόνιο και ηπατική ανεπάρκεια	Συγκριτική μελέτη	38	II-1

Yang et al.	2008	Ροκουρόνιο και ηπατική ανεπάρκεια	Συγκριτική μελέτη	60	II-1
Hoetzel et al.	2012	Ροκουρόνιο και ηπατική ανεπάρκεια	Ανασκόπηση		
Fujita et al.	2014	SGX και ηπατική ανεπάρκεια	Συγκριτική μελέτη	31	II-1
Williamson et al.	2011	Ροκουρόνιο και SGX για καισαρική τομή	Σειρά περιστατικών	18	III
Puhringer et al.	2010	Ροκουρόνιο και SGX για καισαρική τομή	Σειρά περιστατικών	7	III
Shibusawa et al.	2012	Ροκουρόνιο και SGX για καισαρική τομή	Σειρά περιστατικών	13	III
Hamada & Kyashima	2013	Ροκουρόνιο και SGX ή νεοστιγμίνη στην καισαρική τομή	Συγκριτική μελέτη	36	II-3
Schaller & Fink	2013	Κλινική χρήση του SGX	Ανασκόπηση		

RCT: Randomized Controlled Trial

SGX: Sugammadex

### Βιβλιογραφία

1. Craig RG, Hunter JM. Neuromuscular blocking agents and their antagonists in patients with organ disease. *Anaesthesia* 2009; 64(Suppl. 1): 55-65
2. Sadean MR, Glass PS. Pharmacokinetics in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 191-205
3. Cope TM, Hunter JM. Selecting neuromuscular blocking drugs for elderly patients. *Drugs Aging* 2003; 20: 125-40
4. Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Ostapkovich N, Stone JG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 1993; 77: 1993-7
5. Xiaobo F, Jianjuan K, Yanlin W. Comparison of the variability of the onset and recovery from neuromuscular blockade with cisatracurium versus rocuronium in elderly patients under total intravenous anesthesia. *Braz J Med Biol Res* 2012; 45: 676-680
6. Sagir O, Yucesoy Novan F, Koroglu A, Cicek M, Ilksen Toprak H. Comparison between the Effects of Rocuronium, Vecuronium, and Cisatracurium Using Train-of-Four and Clinical Tests in Elderly Patients. *Anesth Pain Med.* 2013; 2: 142-8
7. Stergaard D, Vib-Mogensen J, Pedersen NA, Holm H, Skoygaard LT. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mivacurium in young adult and elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 684-91
8. Stone JG, Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Ostapkovich N, Jamdar SC, Diaz J. Aging alters the pharmacokinetics of pyridostigmine. *Anesth Analg* 1995; 81: 773-6
9. Young WL, Matteo RS, Ornstein E. Duration of action of neostigmine and pyridostigmine in the elderly. *Anesth Analg* 1988; 67: 775-8
10. McDonagh DL, Benedict PE, Kovac A, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in elderly patients. *Anesthesiology* 2011; 114: 318-329
11. Lemmens HJ, Brodsky JB. The dose of succinylcholine in morbid obesity. *Anesth Analg.* 2006; 102:438-442
12. Ingrande J, Lemment HJ. Anesthetic pharmacology and the morbidly obese patient. *Curr Anesthesiol Rep* 2013; 3: 10-17
13. de Baerdemaeker LEC, Mortier EP, Struys MMRF. Pharmacokinetics in obese patients. *CEACCP.* 2004;4:152-155.
14. Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, Halevy JD, Diaz J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium in the obese surgical patient. *Anesth Analg.* 1992; 74: 515-518.

15. Suzuki T, Masaki G, Ogawa S. Neostigmine-induced reversal of vecuronium in normal weight, overweight and obese female patients. *Br J Anaesth.* 2006; 97: 160–163
16. Puhlinger FK, Keller C, Kleinsasser A, Giesinger S, Benzer A. Pharmacokinetics of rocuronium bromide in obese female patients. *Eur J Anaesthesiol.* 1999; 16: 507–510
17. Puhlinger FK, Khuenl-Brady KS, Mitterschiffthaler G. Rocuronium bromide: time-course of action in underweight, normal weight, overweight and obese patients. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 1995; 11:107–110
18. Meyhoff CS, Lund J, Jenstrup MT, et al. Should dosing of rocuronium in obese patients be based on ideal or corrected body weight? *Anesth Analg.* 2009;109:787–792
19. Leykin Y, Pellis T, Lucca M, Lomangino G, Marzano B, Gullo A. The effects of cisatracurium on morbidly obese women. *Anesth Analg* 2004; 99: 1090-4
20. van Kralingen S, van de Garde EM, Knibbe CA, Diepstraten J, Wiezer MJ, van Ramshorst B, van Dongen EP. Comparative evaluation of atracurium dosed on ideal body weight vs total body weight in morbidly obese patients. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 34-41
21. Ingrande J, Lemmens HJ. Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese. *Br J Anaesth* 2010; 105: suppl 1: i16-23
22. Van Lacker P, Dillemans B, Bogaert T, Mulier JP, De Kock M, Haspeslagh M. Ideal versus corrected body weight for dosage of sugammadex in morbidly obese patients. *Anaesthesia* 2011; 66: 721-725
23. Gaszynski T, Szewczyk T, Gaszynski W. Randomized comparison of sugammadex and neostigmine for reversal of rocuronium induced muscle relaxation in morbidly obese undergoing general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2012; 108: 236-239
24. Llauro S, Sabate A, Ferreres E, Camprubi I, Cabrera A. Sugammadex ideal body weight dose adjusted by level of neuromuscular blockade in laparoscopic bariatric surgery. *Anesthesiology* 2012; 117: 93-98
25. Sanfilippo M, Alessandri F, Wefki Abdelgawwad Shousha AA, Sabba A, Cutolo A. Sugammadex and ideal body weight in bariatric surgery. *Anesthesiol Res Pract* 2013; 389781
26. Carron M. Sugammadex and ideal body weight in bariatric surgery: the debate continues. *Anesthesiol Res Pract* 2014; 7624-32
27. Vanlinthout LE, van Egmond J, de Boo T, Lerou JG, Wevers RA, Booij LH. Factors affecting magnitude and time course of neuromuscular block produced by suxamethonium. *Br J Anaesth.* 1992; 69: 29–35
28. Vandembrom RH, Wierda JM, Agoston S. Pharmacokinetics and neuromuscular blocking effects of atracurium besylate and two of its metabolites in patients with normal and impaired renal function. *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 230-40
29. Shearer ES, O Sullivan EP, Hunter JM. Clearance of atracurium and laudanosine in the urine and by continuous venovenous haemofiltration. *Br J Anaesth* 1991; 67: 569-73
30. Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJ, Hunter JM. Pharmacokinetics of 1R-cis-1'R-cis atracurium besylate and plasma laudanosine concentrations in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth* 1995; 75: 431-5
31. Boyd AH, Eastwood NB, Parker CJ, Hunter JM. Pharmacodynamics of the 1R-cis-1'R-cis atracurium in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth* 1995; 74: 400-4
32. Soukup J, Czeslick E, Bunk S, Clausen T, Menzel M, Radke J. Cisatracurium in patients with compromised kidney function. Pharmacodynamic and intubation conditions under isoflurane-nitrous oxide anesthesia. *Anesthesist* 1998; 47: 669-76
33. Head-Rapson AG, Devlin JC, Parker CJ, Hunter JM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the three isomers of mivacurium in health, in end-stage renal failure and in patients with impaired renal function. *Br J Anaesth* 1995; 75: 31-6
34. Robertson EN, Driessen JJ, Booij H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with and without renal failure. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22: 4-10
35. Sakamoto H, Takita K, Kemmotsu O, Morimoto Y, Mayumi T. Increased sensitivity to vecuronium and prolonged duration of its action in patients with end-stage renal failure. *J Clin Anesth* 2001; 13: 193-97
36. Lynam DP, Cronnelly R, Castagnoli KP, Canfell PC, Caldwell J, Arden J, Miller RD. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of vecuronium in patients anesthetized with isoflurane with normal renal function or with renal failure. *Anesthesiology* 1988; 69: 227-31

37. Bernfman L, Rosberg B, Shweikh I, Yousef H. Atracurium and pancuronium in renal insufficiency. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 48-52
38. Staals M, Snoeck MM, Driessen JJ, Flockton EA, Heeringa M, Hunter JM. Multicentre, parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with end-stage renal failure or normal renal function. *Br J Anaesth* 2008; 101: 492-7
39. Staals LM, Snoeck MM, Driessen JJ, et al. Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to end stage renal failure: a pharmacokinetic study. *Br J Anaesth* 2010; 104: 31-39
40. Cammu G, et al. Dialysability of sugammadex and its complex with rocuronium in intensive care patients with severe renal impairment. *Br J Anaesth* 2012; 109: 382-90
41. Schaller SJ, Fink H. Sugammadex as a reversal agent for neuromuscular block: an evidence-based review. *Core Evidence* 2013; 8: 57 – 67
42. Merck & Co Inc. BRIDION: EPAR-Product information. Annex I. Summary of product characteristics. European Medicines Agency; London, UK. 2014. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000885/WC500052310.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000885/WC500052310.pdf). Accessed June 13, 2014
43. Head-Rapson AG, Devlin JC, Parker CJ, Hunter JM. Pharmacokinetics of the three isomers of mivacurium and pharmacodynamics of the chiral mixture in hepatic cirrhosis. *Br J Anaesth* 1994; 73: 613-8
44. Khalil M, D'Honneur G, Duvaldestin P, Slavov V, De Hys C, Gomeni R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1994; 80: 1241-7
45. Servin FS, Lavaut E, Kleef U, Desmots JM. Repeated doses of rocuronium bromide administered to cirrhotic and control patients receiving isoflurane. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology* 1996; 84: 1092-100
46. Van Miert MM, Eastwood NM, Boyd AH, Parker CJ, Hunter JM. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 139-44
47. Yang JJ, Wang YG, Zhang Z, Zhang ZJ, Liu J, Xu JG. Pharmacodynamics of rocuronium in cholestatic patients with or without hepatocellular injury: normal onset time of initial dose and prolonged duration time after repeated doses. *J Pharm Pharm Sci* 2008; 11: 15-21
48. De Wolf AM, Freeman JA, Scott VL, Tullock W, Smith DA, Kisor DF, Kerls S, Cook DR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 1996; 76: 624-8
49. Bion JF, Bowden MI, Chow B, Honisberger L, Weatherley BC. Atracurium infusions in patients with fulminant hepatic failure awaiting liver transplantation. *Intensive Care Med* 1993; 19: S94-8
50. Fuhita A, Ishibe N, Yoshihara T, et al. Rapid reversal of neuromuscular blockade by sugammadex after continuous infusion of rocuronium in patients with liver dysfunction undergoing hepatic surgery. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2014; 52: 54-8
51. Hoetzel A, Ryan H, Schmidt R. Anesthetic considerations for the patient with liver disease. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25: 340-7
52. Puhringer FK, Kristen P, Rex C. Sugammadex reversal of rocuronium induced neuromuscular block in caesarean section patients: a series of seven cases. *Br J Anaesth* 2010; 105: 657-660
- Sagir O, Yucesoy F, Koroglu Am Cicek M, Toprak H. Comparison between the effects of rocuronium, vecuronium, and cisatracurium using train-of-four and clinical tests in elderly patients. *Anesth Pain Med* 2013; 2: 142-148
53. Williamson RM, Mallaiah S, Barclay P. Rocuronium and sugammadex for rapid sequence induction of obstetric general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 694-699
54. Shibusawa M, Ejima Y, Nishino R, Toyama H, Kurosawa S. Use of sugammadex in patients undergoing caesarean section using general anesthesia with rocuronium. *Masui* 2012; 61: 805-9
55. Nuheimer D, Kollath C, Geldner G. Modified rapid sequence induction for Caesarian sections: case series on the use of rocuronium and sugammadex. *Anaesthesist* 2012; 61: 691-5
56. Hamada K, Kayashima K. Management of cesarean section under general anesthesia using sugammadex. *Masui* 2013; 62:75-7



## **Πιστ. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

Ο όρος νευρομυϊκά νοσήματα αναφέρεται σε ομάδα ετερογενών μυϊκών και νευρολογικών νόσων με κοινά σημεία και συμπτώματα, που αφορούν απώλεια μυϊκής μάζας και αδυναμία. Η αιτιολογία τους είναι πολυπαραγοντική, γενετική, μεταβολική, φλεγμονώδης, αυτοάνοση, παρανεοπλασματική ή ιδιοπαθής (1,2). Πιθανά μεγαλύτερη σημασία για τη διαχείριση του νευρομυϊκού αποκλεισμού έχει το κατά πόσο η συγκεκριμένη νόσος σχετίζεται με αύξηση ή όχι των μετασυναπτικών νικοτινικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης (3: Level of evidence III).

Οι καταστάσεις όπου παρατηρείται μειωμένη έκθεση στον αγωνιστή καθώς και οι πρωτοπαθείς μυοπάθειες, σχετίζονται με αύξηση των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης (3), όπως: κάκωση νωτιαίου μυελού, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παρατεταμένη ακινησία, πολλαπλή σκλήρυνση, σύνδρομο Guillain Barré, νόσοι κινητικού νευρώνα, μυϊκή δυστροφία Duchenne – Becker. Η μυασθένεια Gravis και οι καταστάσεις με αυξημένη έκθεση στον αγωνιστή (δηλητηρίαση από οργανοφωσφορικά ή από αντιχολινεστερασικά) σχετίζονται με μείωση των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης (3).

Οι αναισθησιολογικοί προβληματισμοί αφορούν:

- την υπολειπόμενη μυϊκή αδυναμία, που μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική ανεπάρκεια από τη χρήση μη – αποπολωτικών νευρομυϊκών αποκλειστών
- την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας, ραβδομύολυσης ή κακοήθους υπερπυρεξίας από τη χρήση αποπολωτικών νευρομυϊκών αποκλειστών
- την εμφάνιση μυοτονικών αντιδράσεων από τη χορήγηση αντιχολινεστερασικών για την αναστροφή του αποκλεισμού.

Η έκδοση συστάσεων για τη διαχείριση του νευρομυϊκού αποκλεισμού σε ασθενείς με νευρομυϊκά νοσήματα είναι εξαιρετικά δύσκολη επειδή:

- πρόκειται για εξαιρετικά ετερογενή ομάδα ασθενειών με προϊούσα επιδείνωση. Είναι επομένως δύσκολο έως αδύνατο να διενεργηθούν τυχαιοποιημένες μελέτες.
- στη διεθνή βιβλιογραφία ανευρίσκονται ως επί το πλείστον αναφορές περιστατικών (case reports) ή μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών (case series)

### **Συστάσεις:**

A. Σε καταστάσεις που συνοδεύονται από αύξηση των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης ισχύουν τα εξής:

- Η χορήγηση σουκκινυλοχολίνης θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω κινδύνου εμφάνισης σοβαρής υπερκαλιαιμίας (3,4: Level of evidence II-3) (Level of recommendation: A)
- Η χορήγηση σουκκινυλοχολίνης σχετίζεται με την πυροδότηση κακοήθους υπερθερμίας σε Central Core Disease, Multiminicore disease, μυοπάθεια Nemaline rod και σύνδρομο King-Denborough (5: Level of evidence III) (Level of recommendation: C)
- Η χορήγηση σουκκινυλοχολίνης επίσης σχετίζεται με ραβδομύολυση σε ασθενείς με μυοπάθεια Duchenne και Becker (6: Level of evidence III) (Level of recommendation: B)
- Παρατηρείται αντίσταση των υποδοχέων και αυξημένη ευαισθησία των ασθενών στους μη αποπολωτικούς νευρομυϊκούς αποκλειστές (Level of recommendation: D). Αυτό μεταφράζεται κλινικά σε καθυστέρηση στην εμφάνιση και παρατεταμένη δράση του αποκλεισμού. Το συμπέρασμα αυτό είναι καλύτερα τεκμηριωμένο μόνο για ασθενείς με μυϊκή δυστροφία Duchenne (7-11: Level of evidence II—2) (Level of recommendation: B)
- Σε ότι αφορά την αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού, υπάρχουν κάποιες μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών που μπορούν να υποστηρίξουν τη χρήση πυριδοστιγμίνης (12:

Level of evidence II—3) ή νεοστιγμίνης (8: Level of evidence II—2) σε ασθενείς με μυϊκή δυστροφία Duchenne (Level of recommendation: C)

- Για το sugammadex υπάρχουν μόνο αναφορές περιστατικών (13,14,15: Level of evidence III) (Level of recommendation: D)
- Συνιστάται χορήγηση νευρομυϊκών αποκλειστών σε μειωμένη δοσολογία και μόνο εφόσον είναι απολύτως απαραίτητο και στενή παρακολούθηση της νευρομυϊκής λειτουργίας με νευροδιεγέρτη (Level of recommendation: D)

B. Οι ασθενείς με μυασθένεια Gravis εμφανίζουν αντίσταση στη σουκκινυλοχολίνη και ευαισθησία στους μη αποπολωτικούς νευρομυϊκούς αποκλειστές (3).

- Η δοσολογία των μη αποπολωτικών αποκλειστών θα πρέπει να μειώνεται και να τιτλοποιείται με τη βοήθεια νευροδιεγέρτη (Level of recommendation B).
- Η χορήγηση αντιχολινεστερασικών είναι αναποτελεσματική σε συνθήκες πλήρους αναστολής της δράσης της ακετυλοχολινεστεράσης από την προεγχειρητική αγωγή του ασθενούς (16,17: Level of evidence III) (Level of recommendation: C)
- Υπάρχουν αναφορές περιστατικών όπου η χορήγηση νεοστιγμίνης προκάλεσε χολινεργική κρίση (17,18: Level of evidence III) (Level of recommendation: D)
- Η χρήση sugammadex περιορίζεται σε αναφορές περιστατικών και μικρές σειρές ασθενών (19,20: Level of evidence III) (Level of recommendation: D)

<b>Πίνακας 9. Ασθενείς με νευρομυϊκά νοσήματα. Μελέτες που ανασκοπήθηκαν, έτος πραγματοποίησης της κάθε μελέτης, σκοπός, αριθμός ασθενών που μελετήθηκαν και επίπεδο ιεράρχησης.</b>					
<b>Συγγραφείς</b>	<b>Έτος</b>	<b>Σκοπός της μελέτης</b>	<b>Τύπος μελέτης</b>	<b>Αριθμός ασθενών</b>	<b>Level of Evidence</b>
Gerbershagen & Wappler	2010	Διαχείριση ασθενών με νευρομυϊκά νοσήματα	Ανασκόπηση		
Klinger et al.	2005	Διαχείριση ασθενών με νευρομυϊκά νοσήματα	Ανασκόπηση		
Naguib et al.	2002	Ανασκόπηση της φυσιολογίας και της παθοφυσιολογίας της νευρομυϊκής σύναψης	Ανασκόπηση		
Martyn & Richtsfeld	2006	Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της υπερκαλιαιμίας μετά από τη χορήγηση σουκκινυλοχολίνης	Ανασκόπηση		
Romero & Joshi	2015	Διαχείριση ασθενών με νευρομυϊκά νοσήματα	Ανασκόπηση		
Gurnaney et al.	2009	Μελέτη όλων των δημοσιεύσεων για ασθενείς με μωπάθεια Duchenne ή Becker	Ανασκόπηση	63	III

		ώστε να προσδιοριστούν οι αναισθητικές επιπλοκές			
Schmidt et al.	2005	Μιβακούριο σε ασθενείς με v. Duchenne	Συγκριτική μελέτη	24	II-2
Ririe et al.	1998	Βεκουρόνιο σε ασθενείς με v. Duchenne	Συγκριτική μελέτη	16	II-2
Ihmsen et al.	2009	Μιβακούριο σε ασθενείς με v. Duchenne	Συγκριτική μελέτη	38	II-2
Wick et al.	2005	Ροκουρόνιο σε ασθενείς με v. Duchenne	Συγκριτική μελέτη	24	II-2
Ihmsen et al.	2009	Φαρμοκοδυναμικό μοντέλο του ροκουρονίου σε v. Duchenne	Συγκριτική μελέτη	25	II-2
Muenster et al.	2008	Αποτελεσματικότητα της πυριδοστιγμίνης σε ασθενείς με v. Duchenne	Μελέτη παρατήρησης Case -series	14	II-3
de Boer et al.	2009	Αναστροφή ροκουρονίου με sugammadex σε παιδί με v. Duchenne	Παρουσίαση περιστατικού	1	III
Gálvez Cañellas et al.	2011	Αναστροφή ροκουρονίου με sugammadex σε ασθενή με v. Becker	Παρουσίαση περιστατικού	1	III
Wefki Abdelgawwad Shousha et al.	2014	Αναστροφή ροκουρονίου με sugammadex σε ενήλικα με v. Duchenne	Παρουσίαση περιστατικού	1	III
Blichfeldt-Lauridsen et al.	2011	Διαχείριση ασθενών με μυασθένεια Gravis	Ανασκόπηση		
Kim & Mangold	1989	Βεκουρόνιο και νεοστιγμίνη σε ασθενή με μ. Gravis	Παρουσίαση περιστατικού	1	III
Rolbin et al.	1978	Διαχείριση εγκύων με μυασθένεια Gravis	Ανασκόπηση		
SungurUlke et al.	2013	Αναστροφή με Sugammadex σε ασθενείς με μ. Gravis	Μελέτη παρατήρησης Case -series	10	II-3
de Boer et al.	2014	Αναστροφή με Sugammadex σε ασθενείς με μ. Gravis	Μελέτη παρατήρησης Case -series	21	II-3

## Βιβλιογραφία

1. Gerbershagen MU, Wappler F. Anästhesie beim euromuskulären Erkrankungen. *Anaesthesist* 2010;59: 953-68
2. Klinger A, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott. Complications of anaesthesia in neuromuscular disorders. *Neuromuscular Disorders* 2005;15:195-206
3. Naguib M, Flood P, McArdle JJ, Brenner HR. Advances in neurobiology of the neuromuscular junction. Implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 96:202–31.
4. Martyn JAJ, Richtsfeld M. Succinylcholine –induced hyperkalemia in acquired pathologic states. *Anesthesiology* 2006;104: 158-69
5. Romero A, Joshi GP. Neuromuscular disease and anesthesia. *Muscle Nerve* 2013; 48: 451–460
6. Gurnaney H, Brown A, Litman RS. Malignant hyperthermia and muscular dystrophies. *Anesth Analg* 2009;109:1043–8
7. Schmidt J, Muenster T, Wick S, Forst J, Schmitt HJ. Onset and duration of mivacurium-induced neuromuscular block in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Br J Anaesth* 2005; 95:769-72
8. Ririe DG, Shapiro F, Sethna NF. The response of patients with Duchenne's muscular dystrophy to neuromuscular blockade with vecuronium. *Anesthesiology* 1998; 88: 351-4.
9. Ihmsen H, Schmidt J, Schwilden H, Schmitt HJ, Muenster T. Influence of disease progression on the neuromuscular blocking effect of mivacurium in children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy. *Anesthesiology* 2009 ;110:1016-9
10. Wick S, Muenster T, Schmidt J, Forst J, Schmitt HJ. Onset and duration of rocuronium-induced neuromuscular blockade in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Anesthesiology* 2005;102:915-9.
11. Ihmsen H, Viethen V, Forst J, Schwilden H, Schmitt HJ, Muenster T. Pharmacodynamic modelling of rocuronium in adolescents with Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Anaesthesiol.* 2009;26:105-10
12. Muenster T, Forst J, Goerlitz P, Schmitt HJ. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade by pyridostigmine in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Paediatr Anaesth.* 2008;18:251-5
13. de Boer HD, van Esmond J, Booij LH, Driessen JJ. Reversal of rocuronium-induced profound neuromuscular block by sugammadex in Duchenne muscular dystrophy. *Paediatr Anaesth.* 2009;19:1226-8
14. Gálvez Cañellas JL, Errando CL, Ordóñez Arana A, Falcó E, Mazzinari G, Robles D, Vila Sánchez M. Sugammadex, efficacious in reversing a neuromuscular block in a woman with Becker muscular dystrophy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2011;58:614-7.
15. Wefki Abdelgawwad Shousha AA, Sanfilippo M, Sabba A, Pinchera P. Sugammadex and reversal of neuromuscular block in adult patient with Duchenne muscular dystrophy. *Case Rep Anesthesiol.* 2014; 2014: 680568
16. Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD. Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56: 17-22
17. Kim JM, Mangold J. Sensitivity to both vecuronium and neostigmine in a sero-negative myasthenic patient. *Br J Anaesth* 1989; 63: 497-500
18. Rolbin SH, Levinson G, Shnider SM, Wright RG. Anesthetic considerations for myasthenia gravis and pregnancy. *Anesth Analgesia* 1978; 57: 441-44
19. SungurUlke Z, Yavru A, Camci E, Ozkan B, Toker A, Senturk M. Rocuronium and sugammadex in patients with myasthenia gravis undergoing thymectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 745–8
20. de Boer HD, Shields MO, Booij LHDJ. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex in patients with myasthenia gravis. A case series of 21 patients and review of the literature. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31:708–721

## IIη. ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ

Η φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των αποκλειστών της NM σύναψης παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στην παιδική ηλικία σε σχέση με τους ενήλικες, αλλά και στα διάφορα στάδια της ανάπτυξης (βρεφική, παιδική ηλικία). Οι διαφορές αυτές σχετίζονται με παράγοντες όπως η ατελής ανάπτυξη της νευρομυϊκής σύναψης και η παρουσία της ανώριμης ή εμβρυϊκής ισομορφής του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης στην εμβρυϊκή και βρεφική ηλικία (ύπαρξη  $\gamma$  αντί της  $\epsilon$  υπομονάδας στον ώριμο υποδοχέα), με αποτέλεσμα διαφοροποιημένη ευαισθησία στην ακετυλοχολίνη και σουκκινυλοχολίνη και αντίσταση σε μη αποπολωτικούς νευρομυϊκούς αποκλειστές. Άλλοι παράγοντες είναι η μειωμένη παραγωγή και απελευθέρωση ακετυλοχολίνης, η αυξημένη καρδιακή παροχή με αποτέλεσμα την ταχεία κυκλοφορία και ο αυξημένος εξωκυττάριος όγκος με αποτέλεσμα τον αυξημένο όγκο κατανομής των φαρμάκων και τη διαφοροποίηση των απαιτούμενων δόσεων.

Τα βρέφη και τα νήπια απαιτούν μεγαλύτερες ενδοφλέβιες δόσεις σουκκινυλοχολίνης (3 και 2 mg/kg αντίστοιχα) σε σχέση με μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες, χωρίς διαφορές στη διάρκεια αποκλεισμού (4-6 min). Η ενδομυϊκή χορήγηση σουκκινυλοχολίνης (4 ή 5 mg/kg σε βρέφη και παιδιά >6 μηνών) επιτυγχάνει μέγιστο αποκλεισμό σε 3-4 min με διάρκεια 15-20 min (1,2). Η ταχεία ανακατανομή στον αυξημένο εξωκυττάριο όγκο των βρεφών θεωρείται ότι είναι ο λόγος για τις αυξημένες δόσεις. Μετά το 1994 και τη προειδοποίηση του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (υπερκαλιαιμία και καρδιακή ανακοπή, ραβδομύλυση και οξέωση, ειδικά σε ασθενείς με μη διαγνωσμένη μυϊκή δυστροφία, σπασμό μασητήρων και κακοήθη υπερπυρεξία), η χρήση της σουκκινυλοχολίνης στα παιδιά περιορίζεται πλέον στην εξασφάλιση του αεραγωγού σε επείγουσες καταστάσεις (3,4).

Για τους μη αποπολωτικούς NMA οι μελέτες υποδεικνύουν ότι τα βρέφη είναι γενικά πιο ευαίσθητα σε αυτά τα φάρμακα και η απάντησή τους παρουσιάζει μεγάλες διαφοροποιήσεις. Αν και η αρχική δόση είναι παρόμοια για παιδιά όλων των ηλικιών, ο μεγαλύτερος όγκος κατανομής και η μειωμένη νεφρική και ηπατική λειτουργία των νεογνών έχει ως αποτέλεσμα βραδύτερο ρυθμό αποβολής και παράταση της δράσης. Ο νευρομυϊκός αποκλεισμός επιτυγχάνεται με μικρότερη συγκέντρωση στο αίμα.

Από τις ενώσεις βενζυλισοκινολινίου, το ατρακούριο επιτυγχάνει ταχύτερη εγκατάσταση του αποκλεισμού σε βρέφη παρά σε παιδιά και ταχύτερη ανάνηψη. Η απελευθέρωση ισταμίνης παραμένει η σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια εμφανιζόμενη ως ερύθημα και σπανιότερα ως σοβαρή αλλεργική αντίδραση (5: Level of evidence II-2). Το cis-ατρακούριο έχει παρόμοιο προφίλ με καρδιαγγειακή σταθερότητα, μικρότερο κίνδυνο απελευθέρωσης ισταμίνης και βραδύτερη εγκατάσταση του αποκλεισμού σε σχέση με το ατρακούριο. Η ταυτόχρονη χορήγηση εισπνευστικού παράγοντα (αλοθάνιο, σεβοφλουράνιο) επιταχύνει την εγκατάσταση του αποκλεισμού κατά 20-30%. Στα βρέφη παρατηρείται ταχύτερη εγκατάσταση αποκλεισμού και μεγαλύτερη διάρκεια δράσης σε σχέση με τα παιδιά [(6,8: Level of evidence I), (7,9,10: Level of evidence II-1)].

Η κάθαρση του μιβακούριου λόγω του μεταβολισμού του από βουτυροχολινεστεράσες μειώνεται με την ηλικία και αυτό αντανακλά στην ταχεία ανάνηψη και στις αυξημένες απαιτήσεις συνεχούς χορήγησης σε βρέφη σε σχέση με ενήλικες (11).

Από τα αμινοστεροειδή, το βεκουρόνιο είναι ασφαλέστερο καθώς δεν απελευθερώνει ισταμίνη, αλλά η διάρκεια δράσης του είναι περισσότερο παρατεταμένη στα νεογνά σε σχέση με τα μεγαλύτερα παιδιά. Το ροκουρόνιο προκαλεί ταχύτερο αποκλεισμό σε νεογνά αλλά εμφανίζει μεγαλύτερης διάρκειας δράση σε σχέση με μεγαλύτερα παιδιά (12,13: Level of evidence II-2). Το

αποτέλεσμα και η ταχύτητα του αποκλεισμού είναι δόσοεξαρτώμενα (14,15: Level of evidence II-2). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης μεγάλων δόσεων (3xED95, 0,9 mg/kg) σε βρέφη και παιδιά προσφέροντας ικανοποιητικές συνθήκες διασωλήνωσης σε 60 sec, κάνει τον παράγοντα ιδανικό ως εναλλακτική λύση σε διασωλήνωση ταχείας εισαγωγής (4,16-18), (19,20: Level of evidence I). Η παρατεταμένη διάρκεια αποκλεισμού αποτελεί το μειονέκτημα της μεθόδου. (21: Level of evidence II-2)

### ***Αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού στα παιδιά***

Η αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού θεωρείται απαραίτητη ιδιαίτερα σε νεογνά και βρέφη τα οποία εμφανίζουν παρατεταμένη δράση των αποκλειστών, μειωμένες αναπνευστικές εφεδρείες και εύκολη κόπωση και είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην εμφάνιση υπολειπόμενου νευρομυϊκού αποκλεισμού (1,2).

Η νεοστιγμίνη αποτελεί παραδοσιακά τον συχνότερα χρησιμοποιούμενο παράγοντα αναστροφής. Λόγω του μικρότερου χρόνου ημισείας ζωής και της ταχύτερης κάθαρσης, οι δόσεις της νεοστιγμίνης στα βρέφη και στα παιδιά (0,02 – 0,06 mg/kg) είναι μικρότερες σε σχέση με τους ενήλικες (22: Level of evidence I, 23: Level of evidence II-1). Ο χρόνος αναστροφής ποικίλλει και εξαρτάται από το βαθμό υπολειπόμενου αποκλεισμού. Στην κλινική πράξη, στα παιδιά δόση νεοστιγμίνης 0,03-0,05 mg/kg στην επαν εμφάνιση της T2 ένδειξης στη μέτρηση TOF θεωρείται ότι επιτυγχάνει πλήρη αναστροφή (λόγος TOF  $\geq$  0,9) σε 4-5 min (24,25: Level of evidence I). Ο συνδυασμός με ατροπίνη 20  $\mu$ g/kg συνιστάται από όλους τους μελετητές. Μεγαλύτεροι χρόνοι αναφέρονται σε πρόσφατη μελέτη σε παιδιά 7-18 ετών που υποβλήθηκαν σε νευροχειρουργική επέμβαση και όπου η χορήγηση νεοστιγμίνης 0,04 mg/kg (+ ατροπίνης 0,02 mg/kg) σε ένδειξη T2 επέτυχε λόγο TOF  $\geq$  0,9) σε  $25,5 \pm 6,4$  min. (26: level of evidence I). Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα σε μελέτη με 60 παιδιά (2-12 ετών) που υποβλήθηκαν σε αναισθησία για ΩΡΛ επέμβαση. Μετά από χορήγηση νεοστιγμίνης 0,06 mg/kg και ατροπίνης 0,2 mg/kg σε ένδειξη TOF2, ο χρόνος επίτευξης λόγου TOF  $\geq$  0,9 ήταν >25min. (27: Level of evidence I). Και στις 2 μελέτες παράγων αναισθησίας ήταν το σεβοφλουράνιο.

Δεδομένα για την επίπτωση του υπολειπόμενου νευρομυϊκού αποκλεισμού στα παιδιά από τυχαιοποιημένες μελέτες δεν υπάρχουν. Δύο πρόσφατες μελέτες παρατήρησης (25, 28: Level of evidence II-2) εκτιμούν το ποσοστό σε 10-28%. Οι de Souza και συνεργάτες (25) μελέτησαν πόσο σωστή ήταν η εκτίμηση για χορήγηση αναστροφής και αποδιασωλήνωση σε 60 παιδιά (3 μηνών – 12 ετών), στα οποία παράγων νευρομυϊκού αποκλεισμού ήταν το ροκουρόνιο ή το ατρακούριο. Οι αναισθησιολόγοι στηρίχτηκαν μόνο στα κλινικά σημεία και δεν είχαν πρόσβαση στην ένδειξη TOF. Η αναστροφή με νεοστιγμίνη (0,03 – 0,05 mg/kg) έγινε στο 48% της ομάδας του ροκουρονίου σε λανθασμένη στιγμή (1 ή 0 ένδειξη στο TOF) και 3 παιδιά από κάθε ομάδα αποδιασωληνώθηκαν με λόγο TOF  $\leq$  0,9. Στην συγκεκριμένη μελέτη ο υπολειπόμενος νευρομυϊκός αποκλεισμός (λόγος TOF  $\leq$  0,9) στα παιδιά υπολογίζεται στο 10% και η χρήση του αντικειμενικού monitoring άλλαξε την πρακτική σε 45% των περιπτώσεων. Ακολουθώντας παρόμοια μεθοδολογία οι Ledowski και συν. (28) εντόπισαν 28% των παιδιών να αποδιασωληνώνονται με λόγο TOF < 0,9. Παρ' όλα αυτά το ποσοστό των συμβαμάτων στη ΜΜΑΦ δεν παρουσίασε σημαντικές διαφορές σε σχέση με τα παιδιά που αποδιασωληνώθηκαν με λόγο TOF > 0,9 ( 23,1% vs 10% p=0,361). Μεγάλη κλινική μελέτη που ερευνά τη συχνότητα του ΥΝΜΑ σε παιδιατρικό πληθυσμό μετά τη χρήση νευρομυϊκών αποκλειστών έχει ολοκληρωθεί και τα αποτελέσματά της αναμένονται (29).

Για τον νεώτερο παράγοντα αναστροφής, το sugammadex, τα δεδομένα φαίνονται ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Οι αρχικές μελέτες των Plauid και συνεργατών σε βρέφη, παιδιά και ενήλικες

έδειξαν ότι δόση 2 mg/kg την στιγμή της εμφάνισης T2 έδειξης στον επιταχυνσιογράφο, αναστρέφει τον αποκλεισμό (λόγος TOF  $\geq 0,9$ ) σε χρόνο 1,2, 1,1 και 1,2 min σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες, αντίστοιχα (30). Νεώτερες μελέτες επιβεβαιώνουν τα αρχικά συμπεράσματα σε σχέση με την ταχύτητα αναστροφής, τη δοσολογία ανάλογα με το βάθος του νευρομυϊκού αποκλεισμού, αλλά και την ασφάλεια και στον παιδιατρικό πληθυσμό. Στη μελέτη των Ghoneim AA και συν (26: Level of evidence I) η χορήγηση sugammadex 4 mg/kg για αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού με ροκουρόνιο, πέτυχε ηλικίο TOF  $>0,9$  σε στατιστικά μικρότερο χρόνο ( $1,4 \pm 1,2$  min) συγκρινόμενο με την χορήγηση νεοστιγμίνης ( $25,16 \pm 6,49$  min). Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα από τη μελέτη των Ozgün και συν. (27: Level of evidence I), στην οποία η χορήγηση sugammadex 2 mg/kg για αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού πέτυχε λόγο TOF  $> 0,9$  σε  $1,8 \pm 0,6$  min συγκρινόμενο με την ομάδα της νεοστογμίνης, στην οποία λόγος TOF  $> 0,9$  επιτεύχθηκε 20 min αργότερα. Η ομάδα του sugammadex εμφάνισε μικρότερους χρόνους αποδιασώληνωσης ( $p < 0,001$ ), ταχύτερη ανάνηψη της μυϊκής ισχύος ( $P < 0,001$ ), ενώ δεν υπήρξαν διαφορές στην εμφάνιση ναυτίας, εμέτου και συμβαμάτων αποκορεσμού.

Η παρακολούθηση και η χρήση monitoring του νευρομυϊκού αποκλεισμού συστήνεται από όλους τους μελετητές (24,25,28: Level of evidence II). Η ασφάλεια του sugammadex στο νεογνικό πληθυσμό ερευνάται μέσα από παρουσίαση μεμονωμένων περιστατικών και δεν υπάρχουν στοιχεία που να τεκμηριώνουν τη χρήση στην ομάδα αυτή του παιδιατρικού πληθυσμού (31).

Η εμφάνιση υπερευαισθησίας σχετιζόμενης με το sugammadex μελετάται σε άρθρο ανασκόπησης του 2014 και σε ανακοινώσεις μεμονωμένων περιστατικών (32-34). Σε 15 καταγεγραμμένα περιστατικά ανά τον κόσμο, 4 περιστατικά αναφυλαξίας αφορούσαν παιδιά ηλικίας 7-17 ετών. Τρία από τα τέσσερα παιδιά είχαν ιστορικό άσθματος και αλλεργίας σε σκόνη ή σε φυστίκια. Η αντίδραση εμφανίστηκε άμεσα μετά τη χορήγηση 3,3 mg/kg ή 200 mg sugammadex και εκδηλώθηκε με δερματικό ερύθημα στον κορμό και τα χείλη, ταχυκαρδία, υπόταση, υποξυγοναιμία, και αναπνευστικό συριγμό. Όλοι οι ασθενείς παρέμειναν σε ΜΕΘ για 18 ώρες χωρίς άλλες επιπλοκές. Η τρυπτάση μετρήθηκε σε υψηλά επίπεδα σε 3 από του 4 ασθενείς ενώ σε όλους οι δερματικοί έλεγχοι ήταν θετικοί. Απαιτούνται περισσότερες και μεγαλύτερες μελέτες σε ενήλικες αλλά και παιδιατρικό πληθυσμό για να αποδειχτεί η ασφάλεια του παράγοντα σχετικά με την εμφάνιση υπερευαισθησίας.

### Συστάσεις:

- Η χρήση των NMA παρουσιάζει ιδιαιτερότητες στις διάφορες ηλικίες του παιδιατρικού πληθυσμού. Σε νεογνά και βρέφη οι δόσεις πρέπει να τιτλοποιούνται (Level of recommendation: A)
- Η σουκκινυλοχολίνη παραμένει ο ιδανικός παράγων για ταχεία εισαγωγή σε παιδιά κάθε ηλικίας προσφέροντας τις καλύτερες συνθήκες διασωλήνωσης σε 60 sec με ταχύτερη ανάνηψη (Level of recommendation: A)
- Το ατρακούριο προκαλεί ταχύτερο αποκλεισμό και ταχύτερη ανάνηψη σε βρέφη σε σχέση με μεγαλύτερα παιδιά (Level of recommendation: B). Το cis-ατρακούριο προκαλεί ταχύτερο αλλά μεγαλύτερης διάρκειας αποκλεισμό στα βρέφη σε σχέση με τα μεγαλύτερα παιδιά (Level of recommendation: A)
- Το ροκουρόνιο (0,9 mg/kg) σε βρέφη και παιδιά επιτυγχάνει ιδανικές συνθήκες διασωλήνωσης σε 60 sec αλλά παρατεταμένο αποκλεισμό (Level of recommendation: A)

- Η αναστροφή του NMA στα παιδιά θεωρείται απαραίτητη και επιβεβλημένη (Level of evidence: A). Η παρακολούθηση του NMA με αντικειμενικές μεθόδους φαίνεται να προλαμβάνει τον υπολειπόμενο νευρομυϊκό αποκλεισμό (Level of recommendation: B)
- Η νεοστιγμίνη εμφανίζει τη δράση της σε 4-5 min και η δόση της είναι παρόμοια σε βρέφη και παιδιά και μειωμένη σε σχέση με τους ενήλικες (Level of of recommendation: B)
- Ο νεώτερος παράγων sugammadex σε δόσεις 2 mg/kg επιτυγχάνει πλήρη αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού και σημαντικά ταχύτερα σε σχέση με τη νεοστιγμίνη (Level of recommendation: A)
- Ο νεώτερος παράγων sugammadex φαίνεται ασφαλής σε δόσεις 2 mg/kg σε παιδιά ηλικίας άνω των 2 ετών (Level of recommendation: A). Για τον νεογνικό πληθυσμό δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα επαρκή να τεκμηριώσουν συστάσεις.

Πίνακας 10. Παιδιατρικός πληθυσμός. Μελέτες που ανασκοπήθηκαν, έτος πραγματοποίησης της κάθε μελέτης, σκοπός, αριθμός ασθενών που μελετήθηκαν και επίπεδο ιεράρχησης.					
Συγγραφείς	Έτος	Σκοπός μελέτης	Αριθμός ασθενών	Τύπος μελέτης	Level of evidence
Módolo et al.	2002	Συγκριτική εκτίμηση έναρξης και διάρκειας αποκλεισμού με ροκουρόνιο, μιβακούριο και ατρακούριο	67 παιδιά 30μηνών - 12 ετών	Συγκριτική μελέτη	II-2
Soltész et al.	2002	Συγκριτική εκτίμηση έναρξης και διάρκειας αποκλεισμού με cis ατρακούριο σε αναισθησία με σεβοφλουράνιο ή προποφόλη	30 παιδιά (1-12 ετών)	Συγκριτική μελέτη	II-1
Shang Guang et al.	2008	Σύγκριση διαφορετικών δόσεων (2xED95, 3xED95, 4xED95) cis-ατρακούριου και αποτέλεσμα στην εισαγωγή και διατήρηση αποκλεισμού	75 παιδιά (15-60 μηνών)	Συγκριτική τυχαιοποιημένη	I
Brandom & Woelfel	1998	Φαρμακολογική δράση cis-ατρακούριου δόσης 2xED95 και συνεχούς έγχυσης	30 παιδιά (2-10 ετών)	Παρατήρησης	II-2
Meakin & Meretoja	2007	Συγκριτική εκτίμηση cis-ατρακούριου 0.15mg/kg σε βρέφη και παιδιά υπό O2-N2O και αλοθάνιο ή φεντανίλη-πεντοθάλη	181 παιδιά (1 μηνός-10 ετών)	Τυχαιοποιημένη	II-1
Taivainen et al.	2000	Φαρμακολογική δράση cis-ατρακούριου 0,15mg/kg σε βρέφη και παιδιά	54 παιδιά (1 μηνός-12 ετών)	Συγκριτική μελέτη	II-2



Taivainen et al.	1996	Εκτίμηση νευρομυϊκού αποκλεισμού με ροκουρόνιο σε βρέφη, παιδιά, ενήλικες	20 βρέφη 20 παιδιά 20 ενήλικες	Συγκριτική μελέτη	II-2
Rapp et al.	2004	Εναρξη και διατήρηση νευρομυϊκού αποκλεισμού μετά από διαφορετικές δόσεις ροκουρονίου (0,45 vs 0,6mg/kg) σε 3 ομάδες παιδιών	60 νεογνά (0-1μηνών - 2-6μηνών - 6-12μηνών)	Συγκριτική μελέτη	II-1
Eikermann et al.	2002	Επίδραση του σεβοφλουρανίου 8% στις δόσεις και στους χρόνους εισαγωγής με ροκουρόνιο	120 παιδιά 2-7 ετών	Συγκριτική παρατήρησης	II-1
Chao-Tsen et al.	2005	Συνθήκες διασωλήνωσης με μικρή δόση ροκουρονίου για εισαγωγή με σεβοφλουράνιο και O <sub>2</sub> σε διαφορετικές ηλικίες παιδιών σε 60 ή 90 sec	80 παιδιά 1-6 ετών	Συγκριτική μελέτη	II-2
Cheng et al.	2002	Σύγκριση δόσεων ροκουρονίου (0,6 και 0,9mg.kg) και σουκκινυλοχολίνης 1,5mg/kg για ταχεία εισαγωγή	120 παιδιά (1-10 ετών)	Συγκριτική τυφλή τυχαιοποιημένη	I
Mazurek et al.	1998	Σύγκριση δόσεων ροκουρονίου (1,2mg/kg) και σουκκινυλοχολίνης (1,5mg/kg) για ταχεία εισαγωγή	26 παιδιά (2-15 ετών)	Συγκριτική μελέτη	II-3
Fuchs-Buder & Tassonyi	1996	Συνθήκες και χρόνος διασωλήνωσης με ροκουρόνιο 0.9mg/kg	70 παιδιά	Συγκριτική τυχαιοποιημένη	II
Hopkinson et al.	1997	Χρόνος διασωλήνωσης με διαφορετικές δόσεις ροκουρόνιου 0,3 - 0,6mg/kg	80 παιδιά 2-12 ετών	Συγκριτική μελέτη	II-1
Bevan & Collins	1999	Χρόνοι αναστροφής ροκουρονίου και βεκουρονίου σε ενήλικες και παιδιά αυτόματα και με νεοστιγμίνη (TOFr=0,7)	80 ενήλικες και 80 παιδιά (2-12 ετών)	Τυχαιοποιημένη πολυκεντρική	I
Abdulatif & Mowafi	1996	Συγκριτική μελέτη διαφόρων δόσεων νεοστιγμίνης για	40 ενήλικες και 40 παιδιά	Συγκριτική μελέτη	II-1

		αναστροφή αποκλεισμού με ροκουρόνιο σε ενήλικες και παιδιά			
Kara & Ozbagriacik	2014	Χρόνοι και ασφάλεια αναστροφής με νεοστιγμίνη ή sugammadex	80 παιδιά 2-12 ετών	Τυχαιοποιημένη προοπτική διπλή-τυφλή	I
de Souza et al.	2011	Εκτίμηση του νευρομυϊκού αποκλεισμού κατά την αποδιασώληνωση με κλινική παρατήρηση ή αντικειμενική μέτρηση μετά από αποκλεισμό με ατρακούριο ή ροκουρόνιο.	60 παιδιά 3μηνών -12 ετών	Συγκριτική μελέτη παρατήρησης	II-2
Sinem et al.	2013	Ασφάλεια του sugammadex σε παιδιά	40 παιδιά 2 μηνών-12 ετών	Αναδρομική	II-2
Benigni et al.	2013	Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα 4mg/kg sugammadex σε παιδιατρικό πληθυσμό	34 παιδιά 2-8 ετών	Παρατήρησης	II-3

## Βιβλιογραφία

1. Meakin GH. Neuromuscular blocking drugs in infants and children. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain 2007;7:143-147
2. Meretoja OA. Neuromuscular block and current treatment strategies for its reversal in children. Pediatric Anesthesia 2010;20: 591–604
3. Rawicz M, Brandom BW, Wolf A. The place of suxamethonium in pediatric anesthesia. Paediatr Anaesth 2009; 19: 561–570.
4. Perry JJ, Lee JS, Sillberg VA, Wells GA. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. Cochrane Database Syst Rev. 2008;16:CD002788.
5. Módolo NS, Paulo do Nascimento Júnior, Lorena Brito da Justa Croitor. Onset Time and Duration of Rocuronium, Atracurium and Mivacurium in Pediatric Patients. Rev Bras Anesthesiol 2002; 52:2:185 – 196
6. Shang Guan W, Lian Q, Li J, Gao F. Clinical pharmacology of cisatracurium during nitrous oxide-propofol anesthesia in children. J Clin Anesth 2008; 20: 411-4.
7. Brandom BW<sup>1</sup>, Woelfel SK. Effects of cisatracurium in children during halothane-nitrous oxide anesthesia. J Clin Anesth 1998;10: 195-9.
8. Meakin GH, Meretoja OA, Perkins RJ et al. Tracheal intubating conditions and pharmacodynamics following cisatracurium in infants and children undergoing halothane and thiopental-fentanyl anesthesia. Paediatr Anaesth 2007; 17: 113–120
9. Soltész S, Silomon M, Mencke T, Schlaich N, Fuchs-Buder T [Neuromuscular blockade with cisatracurium in infants and children. Its course under sevoflurane anesthesia]. Anaesthesist 2002;5: 374-7.
10. T. Taivainen, G. H. Meakin, O. A. Meretoja. The safety and efficacy of cisatracurium 0.15 mg/kg during nitrous oxide+opioid anaesthesia in infants and children. Anaesthesia 2000; 55: 1047-51
11. Schmitt HJ, Wick S, Münster T. Onset and duration of mivacurium-induced neuromuscular blockade in children with Charcot-Marie-Tooth disease. A case series with five children. Paediatr Anaesth. 2006;16: 182-7
12. Taivainen T, Meretoja OA, Erkola O, Rautoma P, Juvakoski M. Rocuronium in infants, children and adults during balanced anaesthesia. Paediatr Anaesth. 1996; 6: 271-5.

13. Rapp HJ, Altenmueller CA, Waschke C. Neuromuscular recovery following rocuroniumbromide single dose in infants. *Paediatric Anesthesia* 2004;14: 329–335
14. Eikermann M, Hunkemoller I, Peine L et al. Optimal rocuronium dose for intubation during inhalation induction with sevoflurane in children. *Br J Anaesth* 2002; 89: 277–281.
15. Chao-Tsen Hung, Ming-Hung Shih, Chih-Jen Shih. Intubation Conditions with Low Dose Rocuronium under Sevoflurane Induction for Children. *Chang Gung Med J* 2005;28:174-9
16. Mazurek AJ, Rae B, Hann S et al. Rocuronium versus succinylcholine: are they equally effective during rapid-sequence induction of anesthesia? *Anesth Analg* 1998; 87: 1259-62
17. Rawicz M, Brandom B. Pro–Con Debate. The place of suxamethonium in pediatric anesthesia. *Pediatric Anesthesia* 2009;19: 561–570
18. Perry JJ, Lee JS, Sillberg VAH, Wells GA. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1, 2009
19. Cheng CA, Aun CS, Gin T. Comparison of rocuronium and suxamethonium for rapid tracheal intubation in children. *Paediatric Anaesthesia* 2002;12:140–5
20. Fuchs-Buder T, Tassonyi E. Intubating conditions and time course of rocuronium-induced neuromuscular block in children. *Br J Anaesth* 1996; 77: 335-8
21. Hopkinson JM<sup>1</sup>, Meakin G, McCluskey A, Baker RD. Dose-response relationship and effective time to satisfactory intubation conditions after rocuronium in children. *Anaesthesia* 1997;52:428-32
22. Bevan J.C, Collins L. Early and Late Reversal of Rocuronium and Vecuronium with Neostigmine in Adults and Children. *Anesth Analg* 1999;89:333–9
23. Abdulatif M, Mowafi H. Dose-response relationships for neostigmine antagonism of rocuronium induced neuromuscular block in children and adults. *BJA* 1996; 77:710-715
24. Turhan Kara, Ozgur Ozbagriacik, Sugammadex versus neostigmine in pediatric patients: a prospective randomized study. *Rev Bras Anesthesiol.* 2014; 64: 400-405
25. de Souza CM, Romero FE, Tardelli MA. Assessment of Neuromuscular Blockade in Children at the Time of Block Reversal and the Removal of the Endotracheal Tube. *Rev Bras Anesthesiol* 2011;61:2: 145-155
26. Ghoneim AA, El Beltagy MA. Comparative study between sugammadex and neostigmine in neurosurgical anesthesia in pediatric patients. *Saudi J Anaesth.* 2015; 9: 247-52
27. Ozgün C, Cakan T, Baltacı B, Başar H. Comparison of reversal and adverse effects of sugammadex and combination of Anticholinergic-Anticholinesterase agents in pediatric patients *J Res Med Sci.* 2014 Aug;19(8):762-8.
28. Ledowski T, O’Dea B, Meyerkort L, Hegarty M. von Ungern-Sternberg BS. Postoperative Residual Neuromuscular Paralysis at an Australian Tertiary Children’s Hospital. *Anesthesiol Res Pract.* 2015;2015:410248.
29. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01786863>. Frequency of Residual Neuromuscular Blockade in the Pediatric Population
30. Plaud B. Reversal of Rocuronium-induced Neuromuscular Blockade with Sugammadex in Pediatric and Adult Surgical Patients. *Anesthesiology* 2009; 110:284–94
31. Víctor Hugo González Cárdenasa, Freddy Danilo Munar González. Sugammadex in the neonatal patient. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2013;41:171–174
32. Tsur A., Kalansky A.. Hypersensitivity associated with sugammadex administration: a systematic review *Anaesthesia* 2014; 69:1251–1257
33. Sadleir PH.M.. Intraoperative anaphylaxis to sugammadex and a protocol for intradermal skin testing. *Anaesth Intensive Care* 2014; 42: 93-96
34. Takazawa et al. Three suspected cases of sugammadex-induced anaphylactic shock. *BMC Anesthesiology* 2014; 14:92

### III. MONITORING ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Η ακριβής παρακολούθηση της δράσης των νευρομυϊκών αποκλειστών απαιτεί την καταγραφή και αξιολόγηση της απάντησης των μυών σε προκλητή νευρική διέγερση. Στην κλινική πράξη χορηγείται ένα μέγιστο ηλεκτρικό ερέθισμα σε περιφερικό νεύρο και καταγράφεται η απάντηση του μυός που νευρώνεται από αυτό. Για την εκτίμηση του νευρομυϊκού αποκλεισμού χορηγείται «υπερμέγιστο» ερέθισμα, δηλαδή ερέθισμα 20-25% ισχυρότερο από αυτό που απαιτείται για να επιτευχθεί μέγιστη απάντηση του μυός, ενώ η ακρίβεια της παρακολούθησης είναι ανεπίτρεπτα χαμηλή όταν χορηγείται ρεύμα χαμηλότερης έντασης (1: Level of evidence II-1).

Κατά την παρακολούθηση της κατάστασης της νευρομυϊκής σύναψης θα πρέπει να θυμόμαστε ότι η απάντηση του μυός σε υπερμέγιστο ερέθισμα εξαρτάται από τη συχνότητα με την οποία διεγείρεται το νεύρο (2,3) και είναι αυξημένη τα πρώτα 8-12 min μετά τη διέγερση (Level of evidence II-1). Το γεγονός αυτό καθιστά αναγκαία την αναμονή για τη λήψη της βασικής τιμής αναφοράς (baseline) της μυϊκής απάντησης (4: Level of evidence II-1).

#### IIIα. ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ

##### 1. Μηχανομυογραφία (*mechanomyography, MMG*)

Η μέθοδος αυτή μετρά τη δύναμη που παράγει ένας μυς μετά από προκλητή διέγερση του νεύρου που τον νευρώνει. Ουσιαστικά μετράται η κίνηση του αντίχειρα στον οποίο εφαρμόζεται τάση ηρεμίας 200-300 gr. Με τη διέγερση του ωλένιου νεύρου ο αντίχειρας μετατοπίζει ένα μορφομετατροπέα και ο βαθμός μετατόπισης μετατρέπεται σε ηλεκτρικό σήμα το οποίο ενισχύεται και καταγράφεται. Η μηχανομυογραφία θεωρείται ως η μέθοδος αναφοράς για την εκτίμηση της νευρομυϊκής σύναψης και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην έρευνα, αλλά είναι εξαιρετικά δύσχρηστη στην καθημερινή κλινική πράξη (5: Level of evidence II-1).

##### 2. Ηλεκτρομυογραφία (*Electromyography, EMG*)

Με τη μέθοδο αυτή καταγράφονται τα δυναμικά των μυών που παράγονται μετά τη διέγερση ενός κινητικού νεύρου (6). Συνήθως καταγράφονται τα δυναμικά που προκαλούνται σε μύες που νευρώνονται από το μέσο ή το ωλένιο νεύρο στην περιοχή του θέναρος ή του υποθέναρος ή από τον πρώτο ραχιαίο μεσόστυο μυ του χεριού. Τα τελευταία χρόνια στην κλινική έρευνα έχει αναπτυχθεί η ηλεκτρομυογραφία των μυών του λάρυγγα και του διαφράγματος (7).

##### 3. Επιταχυνσιομυογραφία (*Acceleromyography, AMG*)

Η μέθοδος αυτή μετρά την επιτάχυνση που προκαλείται -για παράδειγμα στον αντίχειρα- από τη δράση συγκεκριμένου μυός (π.χ. προσαγωγός του αντίχειρα). Η μέθοδος χρησιμοποιεί πιεζοηλεκτρικό κεραμικό με ηλεκτρόδια και από τις δύο πλευρές. Η διέγερση του ωλένιου νεύρου προκαλεί κίνηση στον αντίχειρα. Η κίνηση αυτή οδηγεί την παραγωγή ηλεκτρικού δυναμικού από το ηλεκτρόδιο, ανάλογου της επιτάχυνσης του αντίχειρα. Χαρακτηριστική συσκευή που χρησιμοποιεί αυτήν τη μέθοδο είναι το TOF-Watch (Organon, Teknika). Η συγκεκριμένη μέθοδος δεν είναι αξιόπιστη όταν παρακολουθούνται μύες που δεν παράγουν σημαντική κίνηση ή επιτάχυνση (μύες του προσώπου) (5: Level of evidence II-2). Σε μελέτες φαρμακοδυναμικής ή καταγραφής καμπυλών δόσης- αποτελέσματος, η AMG δεν εμφανίζει καλή συσχέτιση με τη MMG και την EMG (8-10). Κατά τη χρήση της AMG θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι συχνά κατά τη λήψη της τιμής αναφοράς (baseline) η τιμή είναι  $TOF > 1$ . Υπάρχουν μελέτες που υποδεικνύουν ότι κατά την ανάνηψη του ασθενούς θα πρέπει να γίνει αναγωγή του TOF ανάνηψης στο TOF ελέγχου ώστε

να είναι >0.9 για να αποκλειστεί η πιθανότητα υπολειπόμενου αποκλεισμού (normalization) (10-12: Level of evidence II-2).

#### **4. Πιεζοηλεκτρικά monitors του νευρομυϊκού αποκλεισμού, κινεμογραφία (kinemyography, KMG)**

Η μέθοδος στηρίζεται στην αρχή ότι η έκταση ή η κάμψη ενός εύκαμπτου πιεζοηλεκτρικού φιλμ, το οποίο εφαρμόζει για παράδειγμα στον αντίχειρα, ως απάντηση στη διέγερση του ωλένιου νεύρου παράγει ηλεκτρικό δυναμικό ανάλογο του βαθμού κάμψης ή έκτασης. Στην αγορά κυκλοφορούν το ParaGraph Neuromuscular Blockade Monitor (VitalSigns, Totowa, NJ) και το NMT-Mechanosensor, το οποίο αποτελεί μέρος του συστήματος monitor του μηχανήματος αναισθησίας της Datex (Aestiva και Avance). Υπάρχουν λίγες μελέτες οι οποίες συγκρίνουν τη μέθοδο αυτή με την επιταχυνσιομογραφία και την μηχανομογραφία, με αντικρουόμενα αποτελέσματα (13-16). Καλύτερη συσχέτιση έχει βρεθεί για την εκτίμηση της ανάνηψης της νευρομυϊκής σύναψης σε σχέση με την εκτίμηση της έναρξης δράσης του NMA (level of evidence II-3). Επίσης, δεν υπάρχουν μελέτες που να επιβεβαιώνουν ότι η χρήση του περιεγχειρητικά, μειώνει την επίπτωση υπολειπόμενου νευρομυϊκού αποκλεισμού. Επομένως η χρήση του για την ανίχνευση υπολειπόμενου νευρομυϊκού αποκλεισμού δεν έχει επιβεβαιωθεί (level of evidence III). Το NMT δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ερευνητικούς σκοπούς (17).

Άλλες μέθοδοι που πιθανά στο μέλλον μπουν στην κλινική πράξη είναι η Φωνομογραφία (Phonomyography, PMG) (18) και η Μυογραφία Συμπίεσης (Compressomyography, CMG) (19). Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν εμπορικά διαθέσιμες συσκευές που εφαρμόζουν αυτές τις μεθόδους δεν θα γίνει περαιτέρω αναφορά.

### **IIIβ. ΤΥΠΟΙ ΝΕΥΡΙΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ**

Για την εκτίμηση της νευρικής διέγερσης στην κλινική πράξη οι συνηθέστερα χρησιμοποιούμενοι τύποι διέγερσης είναι: η Μονήρης Διέγερση (SingleTwitch, ST), η Σειρά Τεσσάρων Διεγέρσεων (Train-of-Four, TOF), η Τετανική Διέγερση, η Μετα-τετανική Μέτρηση (Post-Tetanic Count, PTC) και η Διπλή Σειρά Διεγέρσεων (Double Burst Stimulation, DBS).

#### **1. Μονήρης Διέγερση (Single Twitch, ST)**

Όταν χρησιμοποιείται η μονήρης διέγερση (ST) για την εκτίμηση της νευρομυϊκής σύναψης χορηγείται ένα μοναδικό υπερμέγιστο ερέθισμα με συχνότητα από 1-0,1Hz (ένα ερέθισμα/sec – ένα ερέθισμα/10 sec). Όταν το 75% των μετασυναπτικών υποδοχέων έχουν αποκλειστεί από κάποιον NMA, τότε το ύψος της απάντησης στη μονήρη διέγερση αρχίζει να μειώνεται, ενώ με την κατάληψη του 100% των υποδοχέων δεν εκλύεται καμία απάντηση. Λόγω της μειωμένης συχνότητας χορήγησης του ερεθίσματος, η ST χρησιμοποιείται κατά την εισαγωγή στην αναισθησία, ώστε να προσδιοριστεί η έναρξη δράσης των NMA. Επίσης, αποτελεί χρήσιμη μέθοδο για όσους εκτιμούν την κατάσταση της νευρομυϊκής σύναψης οπτικά ή ψηλαφητικά (5).

#### **2. Σειρά Τεσσάρων Διεγέρσεων (Train of Four, TOF)**

Κατά τη χρήση του TOF χορηγούνται 4 ερεθίσματα σε 2 sec (0,5 Hz) κάθε ένα από τα οποία έχει διάρκεια 0,2 msec. Η κάθε διέγερση προκαλεί σύσπαση των μυών, ενώ η εμφάνιση σταδιακής μείωσης (fade) του ύψους (amplitude) της σύσπασης αποτελεί τη βάση για την εκτίμηση της κατάστασης της νευρομυϊκής σύναψης. Ο λόγος της σειράς των τεσσάρων διεγέρσεων (TOF ratio

TOFR) είναι ο λόγος του ύψους της 4<sup>ης</sup> διέγερσης προς το ύψος της 1<sup>ης</sup> διέγερσης. Κατά τον μη αποπολωτικό αποκλεισμό ο λόγος του TOF μειώνεται αντιστρόφως ανάλογα προς το βαθμό του αποκλεισμού. Να σημειωθεί ότι κατά τον αποπολωτικό αποκλεισμό ο λόγος TOF παραμένει 1, ενώ η εμφάνιση μείωσης του λόγου σηματοδοτεί την ανάπτυξη αποκλεισμού φάσης II από τη σουκκινυλοχολίνη. Τα βασικά πλεονεκτήματα του TOF είναι ότι δεν απαιτείται λήψη προεγχειρητικής τιμής ελέγχου, είναι λιγότερο επώδυνο έναντι της τετανικής διέγερσης, δεν επηρεάζει το βαθμό του νευρομυϊκού αποκλεισμού, κάτι που παρατηρείται με την τετανική διέγερση και, μπορεί να διαχωρίσει τον αποπολωτικό από τον μη- αποπολωτικό αποκλεισμό (20).

### **3. Τετανική Διέγερση**

Η τετανική διέγερση συνίσταται στην ταχεία (30-, 50- ή 100-Hz) χορήγηση ηλεκτρικού ερεθίσματος. Στην κλινική πράξη συνήθως χορηγείται ερέθισμα με συχνότητα 50 Hz για 5 sec. Κατά τη διάρκεια φυσιολογικής νευρομυϊκής μεταβίβασης η απάντηση στη διέγερση διατηρείται, ενώ κατά τη διάρκεια μη αποπολωτικού αποκλεισμού ή αποκλεισμού φάσης II από σουκκινυλοχολίνη παρατηρείται σταδιακή μείωση (fade) της απάντησης. Ο βαθμός μείωσης της απάντησης εξαρτάται από το βάθος του αποκλεισμού, τη συχνότητα (Hz) και τη διάρκεια (sec) του ερεθίσματος. Η τετανική διέγερση παρέχει τις ίδιες ακριβώς πληροφορίες με το TOF και δεδομένου ότι είναι ιδιαίτερα επώδυνη, η θέση της στην κλινική πράξη είναι περιορισμένη, εκτός εάν συνδυάζεται με τη μετα- τετανική μέτρηση (Post-Tetanic Count, PTC).

### **4. Μετα-τετανική Μέτρηση (Post-Tetanic Count, PTC)**

Κατά τη διάρκεια μερικού μη αποπολωτικού νευρομυϊκού αποκλεισμού η τετανική διέγερση ενός νεύρου ακολουθείται από μετα-τετανική αύξηση της απάντησης μετά από μονήρη διέγερση (μετα-τετανική διευκόλυνση/post-tetanic facilitation, PTF). Για την ποσοτικοποίηση του βαθύς νευρομυϊκού αποκλεισμού χορηγείται τετανικό ερέθισμα (50 Hz για 5 sec) και παρακολουθείται η απάντηση του μυός σε μονήρη διέγερση συχνότητας 1 Hz που χορηγείται 3 sec μετά το τετανικό ερέθισμα (21,22). Ο βαθύς νευρομυϊκός αποκλεισμός έχει ως αποτέλεσμα την απουσία τόσο τετανικών όσο και μετατετανικών συσπάσεων, ενώ με την ανάνηψη της νευρομυϊκής σύναψης αρχίζουν να εμφανίζονται μετατετανικές συσπάσεις.

### **5. Διπλή Σειρά Διεγέρσεων (Double Burst Stimulation, DBS)**

Η διπλή σειρά διεγέρσεων συνίσταται στη χορήγηση δύο μικρής διάρκειας σειρών τετανικών διεγέρσεων. Η δεύτερη σειρά διεγέρσεων ακολουθεί την πρώτη μετά από 750 msec, ενώ η διάρκεια κάθε διέγερσης είναι 0,2 msec. Συνήθως χορηγούνται 3 διεγέρσεις σε κάθε σειρά των δύο τετανικών διεγέρσεων (DBS<sub>3,3</sub>). Η εφαρμογή της DBS πριν τη χορήγηση νευρομυϊκών αποκλειστών θα οδηγήσει σε δύο μυϊκές συσπάσεις ίσης δύναμης, ενώ με τη χρήση NMA, η δεύτερη σύσπαση θα έχει μειωμένη ισχύ. Η DBS αναπτύχθηκε ώστε να επιτρέπει την ψηλαφητική εκτίμηση της ανάνηψης της νευρομυϊκής σύναψης κατά το τέλος του χειρουργείου. Παρ' όλο που εμφανίζει καλή συσχέτιση με το TOF όταν η απάντηση του μυός καταγράφεται μηχανικά (23), η απουσία μείωσης της απάντησης που εκτιμάται ψηλαφητικά δεν αποκλείει τη πιθανότητα υπολειπόμενου νευρομυϊκού αποκλεισμού (24).

## **IIIγ. ΒΑΘΟΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ**

Το βάθος του νευρομυϊκού αποκλεισμού ορίζεται από την απάντηση του προσαγωγού του αντίχειρα (25):

- Έντονος αποκλεισμός: καμία απάντηση σε TOF ή PTC
- Βαθύς αποκλεισμός: 1- 2 συσπάσεις στο PTC, καμία στο TOF (TOFC =0)
- Μέτριος αποκλεισμός: έως 2 συσπάσεις στο TOF (TOFC =2)
- Έναρξη ανάνηψης της σύναψης: TOFC = 4, μέτρηση λόγου TOF (TOFR)

### III.6. ΘΕΣΕΙΣ ΝΕΥΡΙΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ

Διαφορετικές μυϊκές ομάδες εμφανίζουν διαφορετική ευαισθησία στους NMA σε ότι αφορά την έναρξη και τη λήξη της δράσης, καθώς και τη μέγιστη δράση τους. Αυτό οφείλεται σε διαφορετική συγκέντρωση των υποδοχέων ακετυλοχολίνης των μυών, όπως επίσης και σε διαφορές στην αιματική ροή, που επηρεάζει τη μεταφορά των NMA προς το μυ καθώς και την κάθαρσή τους. Η παρακολούθηση μέσω του TOF, κυρίως του ανείχτηρα αλλά και του σφικτήρα των βλεφάρων, αποτελεί καλύτερο οδηγό για το νευρομυϊκό αποκλεισμό του διαφράγματος και των μυών του λάρυγγα, ενώ ο προσαγωγός του αντίχειρα παρέχει πληροφορίες για την κατάσταση των μυών του φάρυγγα (26-28: Level of evidence I). Η παρακολούθηση του προσαγωγού του αντίχειρα με PTC επίσης δίνει καλές πληροφορίες σε ότι αφορά την ανάνηψη του διαφράγματος (29: Level of evidence II-2).

#### Συστάσεις:

- Για την ακριβή παρακολούθηση της κατάστασης της νευρομυϊκής σύναψης απαιτείται αντικειμενική παρακολούθηση με monitor (Level of recommendation: A)
- Ως υπολειπόμενος νευρομυϊκός αποκλεισμός ορίζεται το TOF ratio < 0,9 μετρούμενο με μηχανομυογραφία στον προσαγωγό του αντίχειρα (Level of recommendation: A)
- Σχετικά με την επιταχυνσιομυογραφία:
  - Τα αποτελέσματα μελετών που χρησιμοποιούν αυτή τη μέθοδο για φαρμακοδυναμικές μελέτες δεν μπορούν να συγκριθούν με αυτά που έχουν ληφθεί από μελέτες που χρησιμοποίησαν MMG ή EMG (Level of recommendation: B)
  - Στην κλινική πράξη είναι εξίσου αποτελεσματική με τη MMG για την ανίχνευση υπολειπόμενου νευρομυϊκού αποκλεισμού (Level of recommendation: B)
  - Δεδομένου ότι δεν υπάρχει ακριβής συσχέτιση μεταξύ της MMG και της AMG για την εξάλειψη του υπολειπόμενου νευρομυϊκού αποκλεισμού πιθανά απαιτείται TOF 1 όταν χρησιμοποιείται η AMG (Level of recommendation: B)
  - Πιθανά η αναγωγή του TOF στο TOF ελέγχου (normalization) να βελτιώνει τη συσχέτιση μεταξύ AMG, MMG και EMG και την ανίχνευση υπολειπόμενου αποκλεισμού. (Level of recommendation: B)

**Πίνακας 11. Monitoring νευρομυϊκής σύναψης. Μελέτες που ανασκοπήθηκαν, έτος πραγματοποίησης της κάθε μελέτης, σκοπός, αριθμός ασθενών που μελετήθηκαν και επίπεδο ιεράρχησης.**

Συγγραφείς	Έτος	Σκοπός της μελέτης	Τύπος μελέτης	Αριθμός ασθενών	Level of Evidence
Helbo-Hansen et al.	1992	Έλεγχος (validation) της έντασης του ρεύματος που απαιτείται να χορηγηθεί ώστε να είναι ακριβής η εκτίμηση του NMA	Μελέτη παρατήρησης	20	II-1
Meretoja et al.	1994	Εκτίμηση της επίδρασης της συχνότητας εφαρμογής του ΤΟΦστην απάντηση των μυών	Μελέτη παρατήρησης σε παιδιά	24	II-3
McCoy et al.	1995	Επίδραση της διάρκειας χορήγησης βασικού (control) ερεθίσματος στην απάντηση του μυός κατά τη χορήγηση ατρακούριου, βεκουρόνιου και μιβακούριου	Συγκριτική μελέτη	150	II-1
Lee et al.	1997	Επίδραση της διάρκειας χορήγησης και του είδους του βασικού (control) ερεθίσματος στην απάντηση του μυός κατά τη χορήγηση βεκουρονίου	Συγκριτική μελέτη με ομάδα ελέγχου	26	II-1
Hemmerling & Le	2007	Τεχνικές παρακολούθησης του NMA	Ανασκόπησης		
Churchill-Davidson & Christie	1959	Παρουσίαση των μεθόδων εκτίμησης της λειτουργίας της νευρομυϊκής σύναψης	Ανασκόπηση		
Hemmerling & Donati	2003	Ευαισθησία διαφορετικών μυϊκών ομάδων στους νευρομυϊκούς αποκλειστές	Ανασκόπηση		
Kirkegaard-Nielsen et al.	1998	Σύγκριση μηχανομυομετρίας με επιταχυνσιομυομετρία	Συγκριτική μελέτη ελέγχου	52	II-2 (αφορά μόνο γυναίκες)



			αξιολογίας 2 μεθόδων		
Dahaba et al.	1997	Σύγκριση ηλεκτρομυογραφίας με την επιταχυνσιομετρία	Συγκριτική μελέτη ελέγχου αξιολογίας 2 μεθόδων	25	II-2
Claudius & Viby-Mogensenn	2008	Ανασκόπηση βιβλιογραφίας για την επιταχυνσιομετρία	Ανασκόπηση		
Suzuki et al.	2006	Εκτίμηση των τιμών ελέγχου που λαμβάνονται με επιταχυνσιομετρία	Μελέτη παρατήρησης	120	II-2
Heier et al.	2010	Συσχέτιση κλινικού υπολειπόμενου νευρομυϊκού αποκλεισμού με τιμές TOF με αναγωγή στις βασικές τιμές	Μελέτη σε εθελοντές	10	II-2
Kern et al.	1994	Σύγκριση (validation) κινεμογραφίας με τη μηχανομυομετρία	Συγκριτική μελέτη τιμών από τα δύο monitor στον ίδιο ασθενή	23	II- 2
Dahaba et al.	1999	Σύγκριση (validation) κινεμογραφίας (paragraph) με τη μηχανομυομετρία	Συγκριτική μελέτη τιμών από τα δύο monitor στον ίδιο ασθενή	20	II-2
Dahaba et al.	2002	Σύγκριση (validation) κινεμογραφίας (M-NMT) με τη μηχανομυομετρία	Συγκριτική μελέτη τιμών από τα δύο monitor στον ίδιο ασθενή	20	II-2
Hemmerling & Donati	2001	Παρατηρήσεις σχετικά με την κινεμογραφία	Γράμμα που αμφισβητεί την αξιολογία του NMT	1	III
Trager et al.	2006	Σύγκριση (validation) κινεμογραφίας, μηχανομυομετρία και φωνομυογραφίας	Συγκριτική μελέτη τιμών από τα τρία monitor στον ίδιο ασθενή	14	II-2
Dascalu et al.	1999	Σύγκριση (validation) κινεμογραφίας, μηχανομυομετρία, φωνομυογραφίας, και	Συγκριτική μελέτη τιμών από τα τέσσερα	25	II-2

		ηλεκτρομυογραφίας	monitor στον ίδιο ασθενή		
Dahaba et al.	2008	Σύγκριση μυογραφίας συμπίεσης με τη μηχανομυομετρία (η πρώτη μελέτη παρουσίασης της νέας μεθόδου)	Συγκριτική μελέτη τιμών από τα δύο monitor στον ίδιο ασθενή	16	II-2
Kelly & Brull	1993	Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για το νευρομυϊκό monitoring	Ανασκόπηση		
Viby-Mogensen et al.	1981	Εκτίμηση του βάθους του νευρομυϊκού αποκλεισμού με την εφαρμογή μετα-τετανικών ερεθισμάτων	Συγκριτική μελέτη	30	II-2
Muchhal et al.	1987	Εκτίμηση του βάθους του νευρομυϊκού αποκλεισμού με την εφαρμογή μετα-τετανικών ερεθισμάτων σε ασθενείς υπό βεκουρόνιο	Συγκριτική μελέτη	60	II-2
Engbæk et al.	1989	Παρουσίαση του DBS ως μεθόδου εκτίμησης του YNMA και σύγκριση με το TOF	Συγκριτική μελέτη παρατήρησης	10	II-3
Fruegaard et al.	1998	Σύγκριση της απτικής αξιολόγησης του TOF ή του DBS σε σχέση με αμιγώς κλινικά κριτήρια στην εμφάνιση YNMA	Τυχαιοποιημένη μελέτη	60	II-1
Fuchs-Buder et al.	2007	Οδηγίες για τη σωστή αξιολόγηση του νευρομυϊκού αποκλεισμού	Κατευθυντήριες οδηγίες		
Lee et al.	2009	Αξιολόγηση της μυϊκής ομάδας που εκτιμά καλύτερα τη χάλαση στους μύες του λάρυγγα και τις συνθήκες διασωλήνωσης	Τυχαιοποιημένη μελέτη	201	II-1
Plaud B.	2001	Αξιολόγηση της μυϊκής ομάδας που εκτιμά καλύτερα τη χάλαση	Συγκριτική μελέτη τιμών από τα δύο	12	II-3

		στους μύες του λάρυγγα	monitor σε 4 διαφορετικές μυϊκές ομάδες στον ίδιο ασθενή		
Thilen SR.	2012	Συσχέτιση της εμφάνισης ΥΝΜΑ με τη μυϊκή ομάδα που εφαρμόζεται το monitor	Σειρά περιστατικών	150	II-2
Dhonneur G.	2007	Σύγκριση της ανάνηψης νευρομυϊκής κατάστασης του διαφράγματος με την ανάνηψη του σφιγκτήρα ή του ανελκτήρα των βλεφάρων με 2 διαφορετικούς τύπους ερεθίσματος	Σειρά περιστατικών	12	II-3

## Βιβλιογραφία

1. Helbo-Hansen HS, Bang U, Nielsen HK, Skovgaard LT. The accuracy of train-of-four monitoring at varying stimulating currents. *Anesthesiology* 1992; 76: 199
2. Meretoja OA, Taivanen T, Brandom BW, et al: Frequency of train-of-four stimulation influences neuromuscular response. *Br J Anaesth* 1994; 72: 686-7
3. McCoy EP, Mirakhur RK, Connolly FM, et al: The influence of the duration of control stimulation on the onset and recovery of neuromuscular block. *Anesth Analg* 1995; 80:364-7
4. Lee GC, Lyengar S, Szenohradzky J, et al: Improving the design of muscle relaxant studies. *Anesthesiology* 1997;86:48-54
5. Hemmerling TM, Le N. Brief review: Neuromuscular monitoring: an update for the clinician. *Can J Anesth* 2007; 54: 58–72
6. Churchill-Davidson HC, Christie TH. The diagnosis of neuromuscular block in man. *Br J Anaesth* 1959; 31: 290–301.
7. Hemmerling TM Donati F. Neuromuscular blockade at the larynx, the diaphragm and the corrugator supercilii muscle: a review. *Can J Anesth* 2003; 50:779–94
8. Kirkegaard-Nielsen H, Helbo-Hansen HS, Lindholm P, Pedersen HS, Severinsen I K, Schmidt MB. New equipment for neuromuscular transmission monitoring: a comparison of the TOF-Guard with the Myograph 2000. *J Clin Monit Comput* 1998; 14: 19–27
9. Dahaba AA, Rehak PH, List WF. Assessment of accelerography with the TOF-GUARD: a comparison with electromyography. *Eur J Anaesthesiol.* 1997;14:623-9.
10. Claudius C, Viby-Mogensenn J. Acceleromyography for use in scientific and clinical practice. *Anesthesiology* 2008; 108:1117– 40
11. Suzuki T, Fukano N, Kitajima O, Saeki S, Ogawa S. Normalization of acceleromyographic train-of-four ratio by baseline value for detecting residual neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2006; 96: 44–7
12. Heier T, Caldwell JE, Feiner JR, Liu L, Ward T, Wright PM. Relationship between normalized adductor pollicis train-of-four ratio and manifestations of residual neuromuscular block: a study using acceleromyography during near steady-state concentrations of mivacurium. *Anesthesiology* 2010; 113:825–32

13. Kern SE, Larsen PB, Johnson JO, Westenskow DR, Orr JA. An effectiveness study of a new piezoelectric sensor for train-of-four measurement. *Anesth Analg* 1994;78:978-82
14. Dahaba AA, von Klobucar F, Rehak PH, List WF. Comparison of a new piezoelectric train-of-four neuromuscular monitor, the ParaGraph and the Relaxometer mechanomyograph. *Br J Anaesth* 1999;82:780-2
15. Dahaba AA, von Klobucar F, Rehak PH. The neuromuscular transmission module versus the relaxometer mechanomyograph for neuromuscular block monitoring. *Anesth Analg* 2002;95:591-6
16. Hemmerling TM, Donati F. The M-NMT mechanosensor cannot be considered as a reliable clinical neuromuscular monitor in daily anesthesia practice. *Anesth Analg* 2002; 95:1826-7
17. Trager G, Michaud G, Deschamps S, Hemmerling TM. Comparison of phonomyography, kinemyography and mechanomyography for neuromuscular monitoring. *Can J Anesth* 2006; 53: 130-5
18. Dascalu A, Geller E, Moalem Y, Manoah M, Enav S, Rudick Z. Acoustic monitoring in intraoperative neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1999; 83: 405-9
19. Dahaba AA, Bornemann H, Holst B, Wilfinger G, Metzler H. Comparison of a new neuromuscular transmission monitor compressomyograph with mechanomyograph. *Br J Anaesth* 2008; 100: 344-50
20. Kelly D, Brull J. Monitoring of neuromuscular function in the clinical setting. *Yale Journal Of Biology and Medicine* 1993; 66: 473-89
21. Viby-Mogensen J, Howardy-Hansen P, Chraemmer-Jorgensen B, Ording H, Engbaek J, Nielsen A. Posttetanic count (PTC): a new method of evaluating an intense nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1981; 55: 458-61.
22. Muchhal KK, Viby-Mogensen J, Fernando PU, Tamilarasan A, Bonsu AK, Lambourne A. Evaluation of intense neuromuscular blockade caused by vecuronium using posttetanic count (PTC). *Anesthesiology* 1987; 66: 846-9.
23. Engbaek J, Østergaard D, Viby-Mogensen J. Double burst stimulation (DBS). A new pattern of nerve stimulation to identify residual curarization. *Br J Anaesth* 1989; 62: 274-8
24. Fruegaard K, Viby-Mogensen J, Berg H, el-Mahdy AM. Tactile evaluation of the response to double burst stimulation decreases, but does not eliminate the problem of postoperative residual paralysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 1168-74.
25. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 789-808.
26. Lee HJ, Kim KS, Jeong JS, Cheong MA, Shim JC. Comparison of the adductor pollicis, orbicularis oculi, and corrugator supercilii as indicators of adequacy of muscle relaxation for tracheal intubation. *Br J Anaesth* 2009; 102: 869-74
27. Plaud B, Debaene B, Donati F. The corrugator supercilii, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. *Anesthesiology* 2001; 95: 96-101
28. Thilen SR, Hansen BH, Ramaiah R, Kent D, Treggiari MM, Bhananker SM. Intraoperative neuromuscular monitoring site and residual paralysis. *Anesthesiology* 2012; 117:964-72
29. Dhonneur G, Kirov K, Motamed C, Amathieu R, Kamoun W, Slavov V, Ndoko SK. Post-tetanic count at adductor pollicis is a better indicator of early diaphragmatic recovery than train-of-four count at corrugator supercilii. *Br J Anaesth* 2007; 99: 376-9

#### **IV. ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ**

Ο υπολειπόμενος νευρομυϊκός αποκλεισμός (ΥΝΜΑ) χαρακτηρίζεται από την παρουσία συμπτωμάτων μυϊκής αδυναμίας κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, μετά τη διεγχειρητική χορήγηση μη αποπολωτικών αποκλειστών της νευρομυϊκής σύναψης (1).

##### **TOF και υπολειπόμενος νευρομυϊκός αποκλεισμός**

Λόγος της σειράς τεσσάρων διεγέρσεων (TOFRatio: TOFR)  $\geq 0,9$  μετρούμενος με αντικειμενική μέθοδο παρακολούθησης του νευρομυϊκού αποκλεισμού εξασφαλίζει την απουσία ΥΝΜΑ και την επιθυμητή ασφάλεια στον ασθενή (2: Level of evidence I).

Σε TOFR  $< 0,9$  έχει διαπιστωθεί δυσλειτουργία των φαρυγγικών μυών και αυξημένος κίνδυνος εισρόφησης, ενώ μειωμένη εισπνευστική ροή και μερική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού υφίσταται όταν το TOFR είναι 0,8 (3-6: Level of evidence II-1). Τονίζεται δε ότι, τιμές TOFR  $\leq 0,7$  αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση μετεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών (7: Level of evidence I). Κλινικά σημεία, όπως η διατήρηση ανοικτών των οφθαλμών, το σφίξιμο του χεριού, η προβολή της γλώσσας και η συγκράτηση της κεφαλής σε όρθια θέση για 5 sec αντιστοιχούν σε TOFR 0,7, το οποίο δεν εξασφαλίζει επαρκή αποκατάσταση της νευρομυϊκής λειτουργίας (8-10: Level of evidence II-1).

Ο έλεγχος της ύπαρξης ΥΝΜΑ όμως απαιτεί, εκτός από τις αντικειμενικές μετρήσεις του λόγου TOF (TOFRatio: TOFR) και προσεκτική κλινική εκτίμηση, δεδομένου ότι υπάρχουν ασθενείς, των οποίων το ενδεικτικό επαρκούς αποκατάστασης της νευρομυϊκής λειτουργίας TOF δεν συνοδεύεται από ικανοποιητική μυϊκή ισχύ. Η επιμονή των συμπτωμάτων μυϊκής αδυναμίας παρά την επαναφορά του TOFR στο φυσιολογικό στη Μονάδα μετ-Αναισθητικής Φροντίδας (ΜΜΑΦ) δεν έχει ακόμα πλήρως εξηγηθεί. Πιθανόν, ένας σημαντικός αριθμός υποδοχέων στη νευρομυϊκή σύναψη να εξακολουθεί να παραμένει κατελιημένος από ΝΜΑ, ακόμα και σε TOFR = 0,95-1,0 (11: Level of evidence I, 12: Level of evidence II-1).

##### **Συχνότητα ΥΝΜΑ**

Η συχνότητα του υπολειπόμενου νευρομυϊκού αποκλεισμού δεν είναι αμελητέα. Σε μετα-ανάλυση 24 μελετών η συχνότητα TOFR  $< 0,7$  ήταν 12%, ενώ TOFR  $< 0,9$  ήταν 41% (13: Level of evidence I).

##### **Συνέπειες ΥΝΜΑ**

Σε κλινικές μελέτες της προηγούμενης δεκαετίας διαπιστώθηκε ότι η ελλιπής αποκατάσταση της νευρομυϊκής λειτουργίας στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο αυξάνει τον κίνδυνο αναπνευστικών επιπλοκών και παρατείνει τη διάρκεια παραμονής του ασθενούς στη ΜΜΑΦ. Οι κίνδυνοι συνδέθηκαν με την χρήση του μεγάλης διάρκειας δράσης πανκουρονίου σε σχέση με το βεκουρόνιο και το ατρακούριο (7: Level of evidence I, 14: Level of evidence II-2).

Πρόσφατες μελέτες δεν απενεχοποιούν τους μέσης διάρκειας δράσης ΝΜΑ. Σημαντικού βαθμού ΥΝΜΑ παρατηρήθηκε σε ασθενείς που εμφάνισαν κρίσιμα συμβάματα από το αναπνευστικό (μέση τιμή TOF  $0,62 \pm 0,2$ ) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (μέση τιμή TOF  $> 0,98 \pm 0,07$ ). Ως κρίσιμα συμβάματα από το αναπνευστικό θεωρήθηκαν η απόφραξη του ανώτερου αναπνευστικού, η ήπια, μέτρια ή σοβαρή υποξαιμία, σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας ή αναπνευστικής ανεπάρκειας (αναπνευστική συχνότητα  $> 20$  αναπνοές/λεπτό ή η χρήση επικουρικών μυών), η αδυναμία βαθιάς αναπνοής, η υποκειμενική αίσθηση δυσκολίας της

αναπνοής, κατάποσης και ομιλίας, η ανάγκη επαναδιασώληνωσης και η κλινική ένδειξη ή υποψία πνευμονικής εισρόφησης μετά την αποδιασώληνωση (15: Level of evidence II-2).

Επίσης, η συχνότητα και η βαρύτητα των κλινικών συμπτωμάτων και σημείων μυϊκής αδυναμίας βρέθηκαν σημαντικά αυξημένες έως και μία ώρα μετά την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΜΑΦ, όταν ο λόγος TOF ήταν  $<0,9$  (16: Level of evidence I). Επακόλουθο αποτελεί η διαπίστωση της σημαντικής αύξησης του χρόνου παραμονής στην ΜΜΑΦ ασθενών με ΥΝΜΑ μετά από την χρήση ενδιάμεσης διάρκειας δράσης ΝΜΑ (17: Level of evidence II-2).

Τα προαναφερθέντα δεδομένα μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι απαιτείται γνώση των επιπλοκών που μπορεί να προκύψουν από την παρουσία ΥΝΜΑ κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, ώστε να εντοπιστούν ακόμα και ήπιες διαταραχές που οφείλονται αιτιολογικά σε αυτόν και να βελτιστοποιηθεί η έκβαση όσων ασθενών υφίστανται την επίδρασή του.

### **Πώς μπορούμε να μειώσουμε τον κίνδυνο του ΥΝΜΑ?**

#### **A. Παρακολούθηση του νευρομυϊκού αποκλεισμού με επιστημονικά εργαλεία (Monitoring)**

Η περιεγχειρητική παρακολούθηση των προκλητών νευρομυϊκών απαντήσεων καθοδηγεί τη χορήγηση αναστολέων της νευρομυϊκής σύναψης και πιστοποιεί την επάνοδο της νευρομυϊκής λειτουργίας (ΝΜΑ) στο φυσιολογικό, πρέπει δε να είναι βασική αρχή φροντίδας (standard of care) (18). Αυτή η άποψη έρχεται να καλύψει το κενό που είχε αφήσει η ASA, η οποία στη δημοσίευση των “Standards for Basic Anesthetic Monitoring” το 2005 δεν αναφέρθηκε στην ανάγκη παρακολούθησης της ΝΜΑ. Στο πρόσφατο όμως “Updated Report of the ASA Task Force on Postanesthetic Care” (2013) διατυπώθηκε η σύσταση ότι «Η εκτίμηση της νευρομυϊκής λειτουργίας πρέπει να εφαρμόζεται κατά την διάρκεια της ανάνηψης σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν μη αποπολωτικοί ΝΜΑ ή σε ασθενείς που πάσχουν από καταστάσεις που σχετίζονται με μυϊκή δυσλειτουργία» (19: Level of evidence I).

Ο ασφαλέστερος τρόπος αποφυγής του ΥΝΜΑ και των επιπτώσεών του είναι η παρακολούθησή του (monitoring) με τη χρήση ειδικών συσκευών, οι οποίες ελέγχουν την νευρομυϊκή λειτουργία υποκειμενικά ή αντικειμενικά.

Με την υποκειμενική-ποιοτική (εις το εξής: υποκειμενική) παρακολούθηση της νευρομυϊκής λειτουργίας εκτιμάται η απάντηση σε διέγερση ενός περιφερικού νεύρου με διαφορετικούς τύπους ερεθισμάτων (TOF, DBS κλπ). Ο αναισθησιολόγος αναγνωρίζει οπτικά ή απτικά (το τελευταίο πιο αξιόπιστο) την εξασθένηση (fade) της απάντησης στην αλληλουχία των ερεθισμάτων, καθώς και το επίπεδο του TOF στο οποίο εξακολουθεί να γίνεται αντιληπτή η εξασθένηση (18). Συγκεκριμένα, στις διάφορες μελέτες έχει διαπιστωθεί αδυναμία να αναγνωρισθεί η εξασθένηση με την χρήση του TOFR όταν αυτό ήταν  $>0,40$ , ενώ με τη χρήση του DBS βελτιώνονταν η δυνατότητα αναγνώρισης ΥΝΜΑ, αφού η εξασθένηση αναγνωριζόταν όταν το TOFR ήταν 0,6-0,7 (8: Level of evidence II-1, 20: Level of evidence II-2).

Από τις συσκευές παρακολούθησης της νευρομυϊκής λειτουργίας, που στηρίζονται στην αντικειμενική-ποσοτική (εις το εξής: αντικειμενική) καταγραφή του TOFR, ο ευκολότερος στη χρήση περιεγχειρητικά είναι ο επιταχυνσιομογράφος (acceleromyography). Η χρήση του μειώνει τον ΥΝΜΑ και τις αναπνευστικές επιπλοκές μετά την αποδιασώληνωση, ενώ εμφανίζει μεγαλύτερη ευαισθησία από τις κλινικές ενδείξεις και την υποκειμενική παρακολούθηση όσον αφορά την αναγνώριση του ΥΝΜΑ (21: Level of evidence I, 22: Level of evidence I, 23).

Η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι ο αναισθησιολόγος, τουλάχιστον πριν μεταφέρει τον ασθενή στην ΜΜΑΦ, πρέπει να έχει διαπιστώσει με αντικειμενικές μετρήσεις ότι το TOF είναι  $\geq 0,9$  (11: Level of evidence I, 18).

## **B. Χρήση NMA μέσης διάρκειας δράσης**

Στην προσπάθεια αποφυγής ΥΝΜΑ σημαντική ασφάλεια προσφέρει η χρήση NMA μέσης διάρκειας. Η συχνότητα ΥΝΜΑ είναι σημαντικά μικρότερη όταν χρησιμοποιούνται μέσης σε σχέση με μακράς διάρκειας δράσης NMA, σύμφωνα με μετα-ανάλυση (13: Level of evidence I).

Φαίνεται όμως ότι δεν λύνουν πλήρως το πρόβλημα. Η χορήγηση μίας μόνο δόσης NMA μέσης διάρκειας δράσης δεν μπορεί να αποκλείσει την παρουσία ΥΝΜΑ ακόμα και μετά από 2 ή και περισσότερες ώρες από την χορήγηση (9,24: Level of evidence II-1).

## **Γ. Χορήγηση αναστροφής νευρομυϊκού αποκλεισμού**

Τα αντιχολινεστερασικά φάρμακα αποτελούσαν για πολλά χρόνια τον αποκλειστικό τρόπο αναστροφής του NMA και συστήνονταν η συστηματική χορήγησή τους (25: Level of evidence III). Όμως, η χορήγηση αντιχολινεστερασών δεν εγγυάται την αποκατάσταση της νευρομυϊκής λειτουργίας στη ΜΜΑΦ. Εάν η νεοστιγμίνη χορηγηθεί ενώ η νευρομυϊκή λειτουργία έχει επανέλθει πλήρως στο φυσιολογικό, εμφανίζεται μυϊκή αδυναμία, η οποία είναι βραχύβια και πιθανόν οφείλεται σε διαταραχή της λειτουργίας του γενειογλωσσικού μυός και του διαφράγματος, καταλήγοντας σε μειωμένη δραστηριότητα των μυών του ανώτερου αεραγωγού και σε ελάττωση του αναπνεόμενου όγκου (26,27). Η χορήγηση νεοστιγμίνης είτε σε υψηλές δόσεις είτε χωρίς καθοδήγηση με monitoring NMA, ή σε καταστάσεις οι οποίες υποδεικνύουν την ύπαρξη μεγάλου βάθους αποκλεισμού, φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα από το αναπνευστικό σύστημα, όπως μετεγχειρητική ατελεκτασία, παράταση της παραμονής στην ΜΜΑΦ κ.τ.λ. (28: Level of evidence II-2).

Σε ό,τι αφορά τη χρονική στιγμή χορήγησης της νεοστιγμίνης, οι μελέτες υποδεικνύουν ότι, όταν αυτή χορηγείται σε μέτριο αποκλεισμό (TOF 1-2) ή σε επιφανειακότερο επίπεδο νευρομυϊκού αποκλεισμού, δηλαδή σε αριθμό απαντήσεων 4 στο TOF, είναι πιθανότερη η αποκατάσταση φυσιολογικής νευρομυϊκής λειτουργίας (29: level of evidence II-2, 30: level of evidence II-1).

Τα παραπάνω δεδομένα αποτελούν πρόσθετους λόγους χρήσης monitoring της νευρομυϊκής λειτουργίας, ώστε να διαπιστωθεί αν και πότε υπάρχει πράγματι ανάγκη χορήγησης αντιχολινεστερασών, υποδεικνύοντας επιπλέον ότι η αντικειμενική παρακολούθηση είναι η ασφαλέστερη για την διαπίστωση του ΥΝΜΑ.

## **Sugammadex και ΥΝΜΑ**

Το sugammadex χορηγείται για την αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού που οφείλεται στο ροκουρόνιο ή το βεκουρόνιο. Η χρήση του έχει βρεθεί ότι επιταχύνει την αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού σε σχέση με την νεοστιγμίνη, άσχετα από το βάθος αυτού, σύμφωνα με μετα-ανάλυση 18 τυχαιοποιημένων μελετών. Όταν χορηγηθεί κατά την επανεμφάνιση του T2 σε δόση 2 mg/kg αναστρέφει τον αποκλεισμό εντός 3 λεπτών, πολύ πιο γρήγορα από την νεοστιγμίνη, ενώ η συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν <1% (βρογχόσπασμος σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος). Επιπλέον, ο βαθύς αποκλεισμός (PTC 1-2) αναστρέφεται μετά από 2-3 λεπτά όταν χορηγηθεί sugammadex σε δόση 4 mg/kg (31: level of evidence I, 32).

Η ταχύτητα αναστροφής του αποκλεισμού με το sugammadex φαίνεται να επηρεάζεται από τον βαθμό του ΥΝΜΑ τη στιγμή χορήγησης της αναστροφής και εξαρτάται από τον αριθμό των απαντήσεων στη διέγερση TOF κατά την αναστροφή (33: level of evidence II-2). Η πιθανότητα ΥΝΜΑ μετεγχειρητικά παρά την χορήγηση sugammadex δεν μπορεί να αποκλειστεί, σύμφωνα με πρόσφατες βιβλιογραφικές αναφορές. Κυμαίνεται δε μεταξύ 1,7% ως 9,4% μετά την αναστροφή

με sugammadex, χωρίς όμως να έχει εφαρμοσθεί monitoring της ΝΜΛ (34: Level of evidence II-2). Έχουν επίσης δημοσιευθεί μεμονωμένα περιστατικά αδυναμίας αναστροφής του ΥΝΜΑ ή περιπτώσεις επανακουραρισμού μετά τη χρήση sugammadex, κυρίως σε ασθενείς με παχυσαρκία, χωρίς πάντα να εφαρμόζεται monitoring της ΝΜΛ. Ιδιοσυστασιακοί παράγοντες που συμβάλλουν σε μη αναμενόμενη ανταπόκριση στην δράση του φαρμάκου δεν μπορούν ακόμα να αποκλειστούν (35,36: Level of evidence III).

Ο μηχανισμός δράσης του sugammadex τον καθιστά ιδιαίτερα δελεαστικό παράγοντα αναστροφής, η χορήγησή του όμως γίνεται ασφαλέστερη όταν εφαρμόζεται αντικειμενική παρακολούθηση του επιπέδου του νευρομυϊκού αποκλεισμού.

### **Συστάσεις:**

1. Ο ΥΝΜΑ καθορίζεται από TOFR <0,9 διαπιστωμένο με αντικειμενική μέθοδο παρακολούθησης του ΝΜΑ (Level of recommendation: A)
2. Ο ΥΝΜΑ μετά από χορήγηση μακράς ή μέσης διάρκειας δράσης ΝΜΑ ευθύνεται για την εμφάνιση αναπνευστικών επιπλοκών μετεγχειρητικά (Level of recommendation: A) και παρατείνει την παραμονή του ασθενούς στην ΜΜΑΦ (Level of recommendation: B). Συνεπώς, συστήνεται η πρόληψη και η αντιμετώπισή του με σκοπό την αποκατάσταση της ΝΜΛ στο φυσιολογικό μετεγχειρητικά.
3. Ο ασφαλέστερος τρόπος αποφυγής του ΥΝΜΑ και των επιπτώσεων του είναι η αντικειμενική παρακολούθηση (monitoring) της νευρομυϊκής λειτουργίας με τη χρήση ειδικών συσκευών (Level of recommendation: A)
4. Η χρήση επιταχυνσιομογραφίας μειώνει τον κίνδυνο ΥΝΜΑ και αναπνευστικών επιπλοκών μετεγχειρητικά (Level of recommendation: A)
5. Η χρήση μέσης διάρκειας δράσης ΝΜΑ προτιμάται σε σχέση με τους μακράς διάρκειας δράσης ΝΜΑ, διότι μειώνει τη συχνότητα ΥΝΜΑ (Level of recommendation: A)
6. Προκειμένου να εξασφαλιστεί η αποκατάσταση της ΝΜΛ στο φυσιολογικό, η νεοστιγμίνη συστήνεται να χορηγείται όταν ο αποκλεισμός είναι τουλάχιστον μέτριος και όχι βαθύς (Level of recommendation: A)
7. Η χορήγηση νεοστιγμίνης μετά την πλήρη επαναφορά της ΝΜΛ στο φυσιολογικό μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία (Level of recommendation: B)
8. Η χρήση του sugammadex επιταχύνει την αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού σε σχέση με τη νεοστιγμίνη, άσχετα από το βάθος αυτού (Level of recommendation: A)
9. Το βάθος του νευρομυϊκού αποκλεισμού καθορίζει την απαιτούμενη δόση του sugammadex, ώστε να επιτευχθεί πλήρης αποκατάσταση της ΝΜΛ. Προτείνεται δόση 2 mg/kg σε μέτριο αποκλεισμό και 4 mg/kg σε βαθύ αποκλεισμό (Level of recommendation: A)
10. Η χορήγηση sugammadex δεν αποκλείει την πιθανότητα μετεγχειρητικού ΥΝΜΑ, γι'αυτό συστήνεται να συνδυάζεται με αντικειμενική παρακολούθηση της ΝΜΛ (Level of recommendation: C)



**Πίνακας 12. Υπολειπόμενος νευρομυϊκός αποκλεισμός. Μελέτες που ανασκοπήθηκαν, έτος πραγματοποίησης της κάθε μελέτης, σκοπός, αριθμός ασθενών που μελετήθηκαν και επίπεδο ιεράρχησης.**

Αριθμός βιβλιογρ. αναφοράς	Έτος	Σκοπός της μελέτης	Τύπος μελέτης	Αριθμ. συμμετεχόντων	Level of Evidence
Murphy & Brull	2010	ΥΝΜΑ: συχνότητα, επιπτώσεις	Ανασκόπηση		
Caron et al.	2004	Σύγκριση μεταξύ τιμών TOFR μέσω MMG & AMG στην αναγνώριση ΥΝΜΑ	Τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη	60	I
Sundman et al.	2000	Μελέτη της επίδρασης του ατρακούριου στην λειτουργία φαρυγγικών μυών & στην κατάποση	Κλινική μελέτη σε υγιείς εθελοντές	20	II-1
Eriksson et al.	1997	Μελέτη επίδρασης ΥΝΜΑ σε λειτουργία μυών φάρυγγα & οισοφάγου & σε κίνδυνο εισρόφησης	Κλινική μελέτη σε υγιείς εθελοντές	14	II-1
Eikermann et al.	2003	Μελέτη τιμής TOFR στην οποία αποκαθίσταται η αναπνευστική και η λειτουργία φαρυγγικών μυών	Κλινική μελέτη σε υγιείς εθελοντές	12	II-1
Hardernark Cedlorg et al.	2014	Μελέτη επίδρασης ΥΝΜΑ στη λειτουργία φάρυγγα, μυών αναπνοής- κατάποσης & προστασία αεραγωγού σε άτομα > 65 ετών	Κλινική μελέτη σε υγιείς εθελοντές	17	II-1
Berg et al.	1997	Σύγκριση μετεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών με χρήση πανκουρονίου, βεκουρονίου και ατρακούριου. Επίδραση ΥΝΜΑ στην επίπτωση αναπνευστικών επιπλοκών	Τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη	691	I
Cammu et al.	2006	Μελέτη επίπτωσης ΥΝΜΑ σε νοσηλευόμενους ή εξωτερικούς ασθενείς. Σύγκριση κλινικών κριτηρίων, φαρμ. αναστροφής και monitoring ως προς την αποφυγή ΥΝΜΑ	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	640	II-1
Debaene et al.	2003	Μελέτη επίπτωσης ΥΝΜΑ στη ΜΜΑΦ μετά από μία δόση ενδιάμεσης διάρκειας δράσης μη αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού	Προοπτική μελέτη παρατήρησης μη τυχαιοποιημένη	526	II-1
Heier et al.	2010	Συσχέτιση TOFR με κλινικά σημεία ΥΝΜΑ και πνευμονικούς όγκους	Κλινική μελέτη σε υγιείς εθελοντές	12	II-1M
Murphy et al.	2011	Σύγκριση συχνότητας και βαθμού ΥΝΜΑ μεταξύ της παρακολούθησης	Τυχαιοποιημένη συγκριτική	185	I

		με συμβατικό νευροδιεγέρτη και AMG	μελέτη		
Kopman et al.	1997	Μελέτη της παρουσίας συμπτωμάτων-σημείων μυικής αδυναμίας όταν TOFR= 0,7-0,9	Κλινική μελέτη σε υγιείς εθελοντές	10	II-1
Naguib et al.	2007	24 μελέτες που αφορούν την επίδραση διεγχειρητικού monitoring NMA στην επίπτωση του YNMA	Μετα-ανάλυση	3375	I
Ballantyne et al.	1997	Σύγκριση μεταξύ μακράς και ενδιάμεσης δράσης NMA ως προς τον χρόνο μετεγχειρητικής ανάνηψης	Αναδρομική μελέτη	270	II-2
Murphy et al.	2008	Σύγκριση TOFR ασθενών που εμφάνισαν ή δεν εμφάνισαν αναπνευστικές επιπλοκές στην MMAΦ	Προοπτική μελέτη	84	II-2
Murphy et al.	2013	Μελέτη της σχέσης μεταξύ επιπέδου TOFR και συμπτωμάτων-σημείων μυικής αδυναμίας στην MMAΦ	Τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη	155	I
Butterly et al.	2010	Παράταση παραμονής ασθενών και καθυστέρηση εισόδου νέων ασθενών στην MMAΦ λόγω YNMA	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	248	II-2
Murphy & Brull	2010	YNMA: Τρόποι αποφυγής	Ανασκόπηση		
Apfelbaum et al.	2013	Μεταναισθητική φροντίδα ασθενούς	Κατευθυντήριες οδηγίες		I
Drenck et al.	1989	Σύγκριση ευαισθησίας DBS και TOF στην διαπίστωση YNMA	Συγκριτική μελέτη	52	II-2
Murphy et al.	2008	Σύγκριση παρουσίας συμπτωμάτων-σημείων μυικής αδυναμίας στην MMAΦ μεταξύ ασθενών που παρακολούθησαν με συμβατικό νευροδιεγέρτη ή AMG	Τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη	155	I
Claudius & Viby-Mogensen	2008	AMG στην έρευνα και κλινική πρακτική, διαφορές με MMG, EMG, αποτελεσματικότητα AMG στην διαπίστωση YNMA	Ανασκόπηση		
Gatke et al.	2002	Σύγκριση επίπτωσης και βαθμού YNMA σε ασθενείς χωρίς ή με παρακολούθηση NMA με AMG	Τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη	120	I
Grosse-Sundru et al.	2012	Σύγκριση της συχνότητας μη αναπνευστικών επιπλοκών σε ασθενείς που έλαβαν ή δεν έλαβαν NMA μέσης διάρκειας δράσης	Προοπτική συγκριτική μελέτη παρατήρησης	18579	II-1

Miller & Ward	2010	Ανάγκη για σταθερή χρήση monitoring και αναστροφή YNMA	Άρθρο σύνταξης		III
Kopman et al.	2009	Κατάλληλη δοσολογία νεοστιγμίνης ανάλογα με το βάθος YNMA	Ανασκόπηση		
Eikermann et al.	2007	Μελέτη επίδρασης χορήγησης αντιχολινεστερασών σε μύες και όγκο ανώτερου αεραγωγού απουσία YNMA	Έρευνα σε πειραματόζωα		
Sasaki et al.	2014	Μελέτη της χρήσης νεοστιγμίνης στην επίπτωση μη αναπνευστικής ανεπάρκειας	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	2893	II-2
Kim et al.	2004	Μελέτη του χρόνου αποκατάστασης NMA μετά από χορήγηση νεοστιγμίνης σε διαφορετικό αριθμό απαντήσεων στο TOF σε αναισθησία με προποφόλη ή σεβοφλουράνιο	Συγκριτική μελέτη	160	II-2
Kirkegaard-Nielsen et al.	1996	Μελέτη χρόνου αποκατάστασης NMA μετά την χορήγηση νεοστιγμίνης σε διαφορετικό βάθος νευρομυϊκού αποκλεισμού	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	103	II-1
Abrishami et al.	2009	Η ασφάλεια κατά την χρήση SGX και η αποτελεσματικότητα του στην αποφυγή YNMA	Μελέτη Cochrane (18 RCTs)	1321	I
Paton et al.	2010	Σύγκριση SGX και νεοστιγμίνης/ γλυκοπυρρολάτης ως προς το κόστος και την ταχύτητα αναστροφής από μέτριο ή βαθύ αποκλεισμό	Ανασκόπηση		
White et al.	2009	Μελέτη επίδρασης του βάθους αποκλεισμού στην ταχύτητα αναστοφής με συγκεκριμένη δόση SGX	Πολυκεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης	171	II-2
Kotake et al.	2013	Σύγκριση μεταξύ νεοστιγμίνης και SGX ως προς αποφυγή YNMA απουσία monitoring	Πολυκεντρική προοπτική συγκριτική μελέτη παρατήρησης	226	II-2
Ortiz-Gomez et al.	2014	Δυσκολία αναστροφής YNMA παρά τις υψηλές δόσεις SGX	Παρουσίαση περιστατικού	1	III
Bellod et al.	2014	Επανακουραρισμός μετά την χρήση SGX	Παρουσίαση περιστατικού	2	III

## Βιβλιογραφία

1. GS Murphy, SJ Brull. Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg* 2010; 111: 120-8
2. Capron F et al. Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? A probability approach to detect a mechanomyographic TOF ratio of 0.9. *Anesthesiology* 2004;100: 1119-24
3. Sundman E et al. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralysed humans. Pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology* 2000;92: 977-84
4. Eriksson LI et al. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralysed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology* 1997;87:1035-43
5. Eikermann M et al. Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 2003;98:1333-7
6. Hardernark Cedlorg A et al. Pharyngeal function and breathing pattern during partial neuromuscular block in the elderly: Effects on airway protection. *Anesthesiology* 2014;120: 312-25
7. H Berg, J Roed, J Viby-Mogensen et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomized, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:1095-103
8. Cammu G et al. Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesth Analg* 2006;102:426-9
9. Debaene B et al. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarising muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003;98: 1042-8
10. Heier T. et al. Relationship between normalized adductor pollicis train-of-four ratio and manifestations of residual neuromuscular block. *Anesthesiology* 2010;113: 825-32
11. Murphy GS et al. Intraoperative acceleromyography monitoring reduces symptoms of muscle weakness and improves quality of recovery in the early postoperative period. *Anesthesiology* 2011; 115:946-954
12. Kopman AF et al. Relationship of the TOF fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997;86: 765-71
13. M Naguib, AF Kopman, JE Ensor. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2007;98: 302-316
14. JC Ballantyne, Chang Y. The impact of choice of muscle relaxant on postoperative recovery time: a retrospective study. *Anesth Analg* 1997;85: 476-82
15. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH et al. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the PACU. *Anesth Analg* 2008;107:130-7
16. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ. Postoperative residual neuromuscular blockade is associated with impaired clinical recovery. *Anesth Analg* 2013;117:133-141
17. Butterly A, Bittner E.A, George E et al. Postoperative residual curarization from intermediate-acting neuromuscular blocking agents delays recovery room discharge. *BJA* 2010;105:304-9
18. GS Murphy, SJ Brull. Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. Part II: Methods to reduce the risk of residual weakness. *Anesth Analg* 2010;111:129-40
19. Apfelbaum JL, Silverstein JH, Chung FF et al. Practice guidelines for postanesthetic care. An Updated Report of the ASA Task Force on Postanesthesia Care. *Anesthesiology* 2013;118:1-17
20. NE Drenck, Ueda N, Olsen NV et al. Manual evaluation of residual curarization using DBS: a comparison with TOF. *Anesthesiology* 1989;70:578-81
21. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH et al. Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology* 2008;109:389-98
22. Claudius C, Viby-Mogensen J. Acceleromyography for use in scientific and clinical practice: a systematic review of the evidence. *Anesthesiology* 2008;108:1117-40
23. Gatke MR et al. Postoperative muscle paralysis after rocuronium: less residual block when acceleromyography is used. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:207-13
24. Grosse-Sundrup M., Henneman JP, Sandberg WS et al. Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. *BMJ* 2012;345:e6329 doi:10.1136/bmj.e6329
25. Miller RD, Ward TA. Monitoring and pharmacological reversal of a nondepolarizing neuromuscular blockade should be routine. *Anest Analg* 2010;11:3-5
26. Kopman AF, Eikermann M. Antagonism of non-depolarising neuromuscular block: current practice. *Anesthesia* 2009;6: 22-30
27. Eikermann M, Fassbender P, Malhotra A et al. Unwarranted administration of acetylcholinesterase inhibitors can impair genioglossus and diaphragm muscle function. *Anesthesiology* 2007;107:621-9
28. Sasaki N et al. Effects of neostigmine reversal of nondepolarizing neuromuscular blocking agents on postoperative respiratory outcomes: a prospective study. *Anesthesiology* 2014;121: 959-68

29. Kim KS, Cheong MA, Lee HJ et al. Tactile assessment for the reversibility of rocuronium induced neuromuscular blockade during propofol or sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2004;99: 1080-5
30. Kirkegaard-Nielsen H et al. Optimum time for neostigmine reversal of atracurium-induced neuromuscular blockade. *Can J Anesth* 1996;43:932-8
31. Abrishami A, Ho J, Wong J et al. Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD007362. DOI: 10.1002/14651858.CD007362.pub2.
32. Paton F et al. Sugammadex compared with neostigmine/glycopyrrolate for routine reversal of neuromuscular block: a systematic review and economic evaluation. *Br J Anaesth* 2010 Nov;105:558-67.
33. White PF, Tufanogullari B, Sacan Oz et al. The effect of residual neuromuscular blockade on the speed of reversal with sugammadex. *Anesth Analg* 2009;108: 846-51
34. Kotake Y, Ochiai R, Suzuki T et al. Reversal with sugammadex in the absence of monitoring did not preclude residual neuromuscular block. *Anesth and Analg* 2013;117: 345-51
35. Ortiz-Gomez JR et al. Failure of sugammadex to reverse rocuronium-induced NMB. A case report. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:708-9
36. Bellod A et al. Delayed recurarization after sugammadex reversal. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 710-11

# ΣΥΝΟΨΗ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ ΤΗΣ ΕΑΕ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

## I. ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

### Νεοστιγμίνη:

Οι προτεινόμενες δόσεις νεοστιγμίνης μετά από επιβεβαίωση με monitoring του νευρομυϊκού αποκλεισμού είναι (Level of recommendation A):

- Όταν υπάρχουν 4 απαντήσεις στη διέγερση TOF → 0,015-0,025 mg/kg.
- Όταν υπάρχουν 2-3 απαντήσεις στη διέγερση TOF → 0,04-0,05 mg/kg.
- Σε ≤ 1 απάντηση στη διέγερση TOF η χορήγηση νεοστιγμίνης είναι αναποτελεσματική

Μέγιστη δόση νεοστιγμίνης: 0,07 mg/kg. Μέγιστη δράση: 7-15 min (Level of recommendation: A).

### Sugammadex:

- Η χορήγηση του sugammadex συνδέεται με αποτελεσματική και ταχεία αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού (Level of recommendation A)
- Η αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού με sugammadex είναι ταχύτερη σε σχέση με τη χορήγηση νεοστιγμίνης (Level of recommendation A)
- Η ταχύτητα της αναστροφής είναι δόσοεξαρτώμενη (Level of recommendation A)
- Οι προτεινόμενες δόσεις του sugammadex (μετά από επιβεβαίωση με monitoring της νευρομυϊκής λειτουργίας) είναι:
  - 16 mg/kg → για άμεση αναστροφή μετά από χορήγηση 1,2 mg/kg ροκουρονίου (Level of recommendation: B)
  - 4 mg/kg → για αναστροφή από βαθύ αποκλεισμό (PTC 1-2) σε  $2 \pm 0,4$  min (Level of recommendation: A)
  - 2 mg/kg → για αναστροφή από μέτριο αποκλεισμό (TOF  $\geq 2$ ) σε  $2 \pm 0,6$  min (Level of recommendation: A)
- Ο συνδυασμός ροκουρονίου - sugammadex αποτελεί εναλλακτική λύση για τη διασωλήνωση ταχείας ακολουθίας (Level of recommendation: A)
- Όσον αφορά το χρόνο και τις συνθήκες διασωλήνωσης δε φαίνεται να υπάρχει διαφορά ανάμεσα στο ροκουρόνιο και τη σουκκινυλοχολίνη στις προτεινόμενες δόσεις για διασωλήνωση ταχείας ακολουθίας (Level of recommendation: B)
- Η χορήγηση sugammadex πιθανόν να συνδέεται με αύξηση των χρόνων προθρομβίνης (PT) και μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) με αντιφατικά αποτελέσματα στην κλινική εκδήλωση αιμορραγίας. Συνιστάται η αυξημένη προσοχή σε ασθενείς με διαταραχή του μηχανισμού αιμόστασης (συγγενή ή επίκτητο) και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις αυξημένου κινδύνου για αιμορραγία (level of recommendation B)
- Μεμονωμένες περιπτώσεις αντιδράσεων υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση sugammadex. Συνιστάται η αυξημένη προσοχή για τη γρήγορη αναγνώριση των συμπτωμάτων (Level of recommendation: D)

## II. ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΡΟΦΕΙΣ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

### ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

- Τα δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση των νευρομυϊκών αποκλειστών σε υπερήλικες ασθενείς υποδεικνύουν παράταση της διάρκειας δράσης των αμινοστεροειδών, καθώς και του μιβακούριου. Συνιστάται τιτλοποίηση της δοσολογίας, αποφυγή επαναληπτικών δόσεων ή συνεχούς έγχυσης και εφαρμογή monitoring της νευρομυϊκής λειτουργίας σε αυτήν την ομάδα ασθενών (Level of recommendation: B)
- Η κλινική δράση των ενώσεων βενζυλισοκινολινίου ατρακούριο και cis-ατρακούριο δεν φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά από την αύξηση της ηλικίας (Level of recommendation: A)
- Η δράση των αντιχολινεστερασών φαίνεται να παρατείνεται στους υπερήλικες ασθενείς. Δεν συνιστάται τροποποίηση της δοσολογίας σε αυτήν την ομάδα ασθενών (Level of recommendation: B)
- Η έναρξη δράσης του sugammadex καθυστερεί και η διάρκεια δράσης του παρατείνεται σε υπερήλικες ασθενείς. Δεν συνιστάται τροποποίηση της δοσολογίας σε αυτήν την ομάδα ασθενών (Level of recommendation: C)

### ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

- Η χορήγηση των αποπολωτικών αποκλειστών της NM σύναψης για την επίτευξη ιδανικών συνθηκών διασωλήνωσης στους παχύσαρκους ασθενείς συνιστάται να γίνεται με βάση το πραγματικό βάρος σώματος (Level of recommendation: B)
- Στους παχύσαρκους ασθενείς συνιστάται η χρήση των μη αποπολωτικών αποκλειστών της NM σύναψης να γίνεται με βάση το ιδανικό βάρος σώματος (Level of recommendation: B)
- Η χορήγηση του sugammadex στους παχύσαρκους ασθενείς με βάση το ιδανικό βάρος σώματος είναι ανεπαρκής για την αναστροφή του NM αποκλεισμού. Προτείνεται προσαύξηση τουλάχιστον 40% επί του ιδανικού βάρους σώματος ή χρήση του πραγματικού βάρους σώματος για τον υπολογισμό της δόσης του sugammadex (Level of recommendation: B)
- Συνιστάται εφαρμογή monitoring της νευρομυϊκής λειτουργίας σε αυτήν την ομάδα ασθενών (Level of recommendation: B)

### ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

- Η χορήγηση των αποπολωτικών αποκλειστών της NM σύναψης πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με σημαντική νεφρική δυσλειτουργία και επηρεασμένο  $K^+$  ορού (Level of recommendation: B)
- Η διάρκεια δράσης του ατρακούριου και cis-ατρακούριου δεν επηρεάζεται σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, ενώ η διάρκεια δράσης του μιβακούριου παρατείνεται (Level of recommendation: B)
- Η διάρκεια δράσης όλων των αμινοστεροειδών αποκλειστών της NM σύναψης παρατείνεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (Level of recommendation: B)
- Σε περίπτωση χορήγησης επαναλαμβανόμενων δόσεων, η φαρμακοκινητική των περισσότερων αποκλειστών της NM σύναψης τροποποιείται. Η χορήγηση μίας μόνο δόσης μη αποπολωτικών αποκλειστών της NM σύναψης δεν φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα τον χρόνο ανάνηψης των ασθενών (Level of recommendation: B)

- Η χορήγηση του sugammadex πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min (Level of recommendation: A)
- Η παρακολούθηση με νευροδιεγέρτη κρίνεται απαραίτητη σε αυτήν την ομάδα ασθενών (Level of recommendation: B)

#### **ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

- Η φαρμακοκινητική των αμινοστεροειδών αποκλειστών της NM σύναψης τροποποιείται στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και η διάρκεια δράσης τους παρατείνεται, ιδιαίτερα στην περίπτωση χορήγησης επαναλαμβανόμενων δόσεων ή συνεχούς έγχυσης. Προτείνεται αυστηρή τιτλοποίηση των δόσεων, αποφυγή επαναλαμβανόμενης χορήγησης και παρακολούθηση του βάθους του νευρομυϊκού αποκλεισμού με νευροδιεγέρτη (Level of recommendation: B)
- Η κλινική δράση του ατρακούριου και του cis-ατρακούριου δεν φαίνεται να επηρεάζεται ιδιαίτερα από την ηπατική δυσλειτουργία (Level of recommendation: B)
- Η διάρκεια δράσης του μιβακούριου παρατείνεται σε ηπατική δυσλειτουργία και απαιτείται προσεκτική τιτλοποίηση των δόσεων (Level of recommendation: B)
- Η χορήγηση sugammadex σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία συστήνεται να γίνεται υπό monitoring της νευρομυϊκής λειτουργίας. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στη συνύπαρξη νεφρικής δυσλειτουργίας (Level of recommendation: C)

#### **ΚΑΙΣΑΡΙΚΗ ΤΟΜΗ**

- Η διασωλήνωση ταχείας ακολουθίας σε περίπτωση καισαρικής τομής πραγματοποιείται με τη χορήγηση σουκκινυλοχολίνης ως νευρομυϊκό αποκλειστή εκλογής (Level of recommendation: A)
- Η χορήγηση ροκουρονίου και η αναστροφή του με sugammadex πιθανώς αποτελούν μία εναλλακτική λύση στη χορήγηση σουκκινυλοχολίνης σε ασθενείς που υπόκεινται σε καισαρική τομή υπό γενική αναισθησία (Level of recommendation: C)

#### **ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

**A. Σε καταστάσεις που συνοδεύονται από αύξηση των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης ισχύουν τα εξής:**

- Η χορήγηση σουκκινυλοχολίνης θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω κινδύνου εμφάνισης σοβαρής υπερκαλιαϊμίας (Level of recommendation: A)
- Η χορήγηση σουκκινυλοχολίνης σχετίζεται με την πυροδότηση κακοήθους υπερθερμίας σε Central Core Disease, Multiminicore disease, μυοπάθεια Nemaline rod και σύνδρομο King-Denborough (Level of recommendation: C)
- Η χορήγηση σουκκινυλοχολίνης επίσης σχετίζεται με ραβδομύλυση σε ασθενείς με μυοπάθεια Duchenne και Becker (Level of recommendation: B)
- Παρατηρείται αντίσταση των υποδοχέων και αυξημένη ευαισθησία των ασθενών στους μη αποπολωτικούς νευρομυϊκούς αποκλειστές (Level of recommendation: D). Αυτό μεταφράζεται κλινικά σε καθυστέρηση στην εμφάνιση και παρατεταμένη δράση του αποκλεισμού. Το συμπέρασμα αυτό είναι καλύτερα τεκμηριωμένο μόνο για ασθενείς με μυϊκή δυστροφία Duchenne (Level of recommendation: B)



- Σε ότι αφορά την αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού, υπάρχουν κάποιες μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών που μπορούν να υποστηρίξουν τη χρήση πυριδοστιγμίνης ή νεοστιγμίνης σε ασθενείς με μυϊκή δυστροφία Duchenne (Level of recommendation: C)
- Για το sugammadex υπάρχουν μόνο αναφορές περιστατικών (Level of recommendation: D)
- Συνιστάται χορήγηση νευρομυϊκών αποκλειστών σε μειωμένη δοσολογία και μόνο εφόσον είναι απολύτως απαραίτητο και στενή παρακολούθηση της νευρομυϊκής λειτουργίας με νευροδιεγέρτη (Level of recommendation: D)

#### **B. Οι ασθενείς με μυσθένεια Gravis εμφανίζουν αντίσταση στη σουκκινυλοχολίνη και ευαισθησία στους μη αποπολωτικούς νευρομυϊκούς αποκλειστές.**

- Η δοσολογία των μη αποπολωτικών αποκλειστών θα πρέπει να μειώνεται και να τιτλοποιείται με τη βοήθεια νευροδιεγέρτη (Level of recommendation B).
- Η χορήγηση αντιχολινεστερασών είναι αναποτελεσματική σε συνθήκες πλήρους αναστολής της δράσης της ακετυλοχολινεστεράσης από την προεγχειρητική αγωγή του ασθενούς (Level of recommendation: C)
- Υπάρχουν αναφορές περιστατικών όπου η χορήγηση νεοστιγμίνης προκάλεσε χολινεργική κρίση (Level of recommendation: D)
- Η χρήση sugammadex περιορίζεται σε αναφορές περιστατικών και μικρές σειρές ασθενών (Level of recommendation: D)

#### **ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ**

- Η χρήση των NMA παρουσιάζει ιδιαιτερότητες στις διάφορες ηλικίες του παιδιατρικού πληθυσμού. Σε νεογνά και βρέφη οι δόσεις πρέπει να τιτλοποιούνται (Level of recommendation: A)
- Η σουκκινυλοχολίνη παραμένει ο ιδανικός παράγων για ταχεία εισαγωγή σε παιδιά κάθε ηλικίας προσφέροντας τις καλύτερες συνθήκες διασωλήνωσης σε 60 sec με ταχύτερη ανάνηψη (Level of recommendation: A)
- Το ατρακούριο προκαλεί ταχύτερο αποκλεισμό και ταχύτερη ανάνηψη σε βρέφη σε σχέση με μεγαλύτερα παιδιά (Level of recommendation: B). Το cis-ατρακούριο προκαλεί ταχύτερο αλλά μεγαλύτερης διάρκειας αποκλεισμό στα βρέφη σε σχέση με τα μεγαλύτερα παιδιά (Level of recommendation: A)
- Το ροκουρόνιο (0,9 mg/kg) σε βρέφη και παιδιά επιτυγχάνει ιδανικές συνθήκες διασωλήνωσης σε 60 sec αλλά παρατεταμένο αποκλεισμό (Level of recommendation: A)
- Η αναστροφή του NMA στα παιδιά θεωρείται απαραίτητη και επιβεβλημένη (Level of evidence: A). Η παρακολούθηση του NMA με αντικειμενικές μεθόδους φαίνεται να προλαμβάνει τον υπολειπόμενο νευρομυϊκό αποκλεισμό (Level of recommendation: B)
- Η νεοστιγμίνη εμφανίζει τη δράση της σε 4-5 min και η δόση της είναι παρόμοια σε βρέφη και παιδιά και μειωμένη σε σχέση με τους ενήλικες (Level of of recommendation: B)
- Ο νεότερος παράγων sugammadex σε δόσεις 2 mg/kg επιτυγχάνει πλήρη αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού και σημαντικά ταχύτερα σε σχέση με τη νεοστιγμίνη (Level of recommendation: A)

- Ο νεώτερος παράγων sugammadex φαίνεται ασφαλής σε δόσεις 2 mg/kg σε παιδιά ηλικίας άνω των 2 ετών (Level of recommendation: A). Για τον νεογνικό πληθυσμό δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα επαρκή να τεκμηριώσουν συστάσεις.

### III. MONITORING ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

- Για την ακριβή παρακολούθηση της κατάστασης της νευρομυϊκής σύναψης απαιτείται αντικειμενική παρακολούθηση με monitor (Level of recommendation: A)
- Ως υπολειπόμενος νευρομυϊκός αποκλεισμός ορίζεται το TOF ratio < 0,9 μετρούμενο με μηχανομυογραφία στον προσαγωγό του αντίχειρα (Level of recommendation: A)
- Σχετικά με την επιταχυνσιομυογραφία:
  - Τα αποτελέσματα μελετών που χρησιμοποιούν αυτή τη μέθοδο για φαρμακοδυναμικές μελέτες δεν μπορούν να συγκριθούν με αυτά που έχουν ληφθεί από μελέτες που χρησιμοποίησαν MMG ή EMG (Level of recommendation: B)
  - Στην κλινική πράξη είναι εξίσου αποτελεσματική με τη MMG για την ανίχνευση υπολειπόμενου νευρομυϊκού αποκλεισμού (Level of recommendation: B)
  - Δεδομένου ότι δεν υπάρχει ακριβής συσχέτιση μεταξύ της MMG και της AMG για την εξάλειψη του υπολειπόμενου νευρομυϊκού αποκλεισμού πιθανά απαιτείται TOF 1 όταν χρησιμοποιείται η AMG (Level of recommendation: B)
  - Πιθανά η αναγωγή του TOF στο TOF ελέγχου (normalization) να βελτιώνει τη συσχέτιση μεταξύ AMG, MMG και EMG και την ανίχνευση υπολειπόμενου αποκλεισμού (Level of recommendation: B)

### IV. ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ (ΥΝΜΑ)

- Ο ΥΝΜΑ καθορίζεται από TOFR <0,9 διαπιστωμένο με αντικειμενική μέθοδο παρακολούθησης του ΝΜΑ (Level of recommendation: A)
- Ο ΥΝΜΑ μετά από χορήγηση μακράς ή μέσης διάρκειας δράσης ΝΜΑ ευθύνεται για την εμφάνιση αναπνευστικών επιπλοκών μετεγχειρητικά (Level of recommendation: A) και παρατείνει την παραμονή του ασθενούς στην ΜΜΑΦ (Level of recommendation: B). Συστήνεται συνεπώς, η πρόληψη και αντιμετώπισή του, με σκοπό την αποκατάσταση της ΝΜΛ στο φυσιολογικό μετεγχειρητικά.
- Ο ασφαλέστερος τρόπος αποφυγής του ΥΝΜΑ και των επιπτώσεων του είναι η αντικειμενική παρακολούθησή (monitoring) της νευρομυϊκής λειτουργίας με τη χρήση ειδικών συσκευών (Level of recommendation: A)
- Η χρήση επιταχυνσιομυογραφίας μειώνει τον κίνδυνο ΥΝΜΑ και αναπνευστικών επιπλοκών μετεγχειρητικά (Level of recommendation: A)
- Η χρήση μέσης διάρκειας δράσης ΝΜΑ προτιμάται σε σχέση με τους μακράς διάρκειας δράσης ΝΜΑ, διότι μειώνει τη συχνότητα ΥΝΜΑ (Level of recommendation: A)
- Προκειμένου να εξασφαλιστεί η αποκατάσταση της ΝΜΛ στο φυσιολογικό, η νεοστιγμίνη συστήνεται να χορηγείται όταν ο αποκλεισμός είναι τουλάχιστον μέτριος και όχι βαθύς (Level of recommendation: A)
- Η χορήγηση νεοστιγμίνης μετά την πλήρη επαναφορά της ΝΜΛ στο φυσιολογικό μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία (Level of recommendation: B)

- Η χρήση του sugammadex επιταχύνει την αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού σε σχέση με τη νεοστιγμίνη, άσχετα από το βάθος αυτού (Level of recommendation: A)
- Το βάθος του νευρομυϊκού αποκλεισμού καθορίζει την απαιτούμενη δόση του sugammadex, ώστε να επιτευχθεί πλήρης αποκατάσταση της ΝΜΛ. Προτείνεται δόση 2 mg/kg σε μέτριο αποκλεισμό και 4 mg/kg σε βαθύ αποκλεισμό (Level of recommendation: A)
- Η χορήγηση sugammadex δεν αποκλείει την πιθανότητα μετεγχειρητικού ΥΝΜΑ, γι'αυτό συστήνεται να συνδυάζεται με αντικειμενική παρακολούθηση της ΝΜΛ (Level of recommendation: C)