Δημήτριος Ν. Γκέλης, Δρ

Ιατρός, Οδοντίατρος, Ωτορινολαρυγγολόγος, Διδάκτωρ του Πανεπιστημίου Αθηνών

Με ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην ΩΡΛ αλλεργία, ακοολογία, φωνιατρική, παθήσεις θυρεοειδούς, ιατρικ

Δαμασκηνού 46, Κόρινθος 20100, τηλ. 2741026631, 6944280764, e-mail:

pharmage@otenet.gr

www.gelis.gr,

www.gkelanto.gr,

www.allergopedia.gr,

www.orlpedia.gr

Λαμπροπούλου Αικατερίνη, Δρ, Ιατρός, Αναισθησιολόγος, Καλαμάτα

Τα μυοχαλαρωτικά είναι η συχνότερη αιτία αναφυλακτικών και αναφυλακτοειδών αντιδράσεων κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας. Το 2006 ο Kubitz και οι συν. ανέφεραν αναφυλακτική αντίδραση, που απείλησε τη ζωή ασθενούς, κατά τη διάρκεια της εισαγωγής στην αναισθησία με σοβαρό βρογχόσπασμο, ως το πρώτο κλινικό σύμπτωμα.

Ο βρογχόσπασμος κατέστησε αδύνατο το μηχανικό αερισμό του ασθενούς. Ο ασθενής για να συνέλθει χρειάστηκε πολύτροπη αντιαλλεργική αγωγή και υψηλή δόση κατεχολαμινών για σταθεροποίησή του. Μετά τη διενέργεια δερματικών δοκιμασιών βρέθηκε το ένοχο αλλεργιογόνο φάρμακο, που ήταν το βρωμιούχο ροκουρόνιο. Το βρωμιούχο ροκουρόνιο είναι ένας νευρομυικός αποκλειστής, ο οποίος δρα με ανταγωνισμό της δράσης της ακετυλχολίνης στους υποδοχείς της τελικής κινητικής πλάκας.

Προκαλεί απελευθέρωση ισταμίνης σε μικρό αριθμό ασθενών. Η χρήση του πρέπει να συνοδεύεται από επαρκή αναισθησία και ηρέμηση, διότι το φάρμακο δεν έχει αποτέλεσμα στη συνείδηση, τον ουδό του πόνου ή την ικανότητα του σκέπτεσθαι. Ανάλογα με τη δόση που θα χορηγηθεί έχει μια ταχεία προς ενδιάμεση έναρξη δράσης και μια ενδιάμεση διάρκεια δράσης. Χρησιμοποιείται ως συμπληρωματικό φάρμακο στη γενική αναισθησία για τη διευκόλυνση της διασωλήνωσης της τραχείας και για την πρόκληση μυοχάλασης κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης ή τη μηχανική αναπνοή.

Στις **παρενέργειες του φαρμάκου** περιλαμβάνονται: **καρδιακές αρρυθμίες, ταχυκαρδία, ανώ μαλο ηλεκτροκαρδιογράφημα, παροδική υπόταση και υπέρταση, συμπτώ ματα, όπως του άσθματος, περιλαμβανομένου του βρογχόσπασμου, του εκπνευστικού συριγμού, ρόγχοι, λόξιγκας, εξάνθημα, οίδημα στο σημείο της ένεσης, κνησμός, αναφυλακτικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις.**

Ο Barthelet και συν. (1999) αναφέρουν 4 περιπτώσεις σοβαρών αναφυλακτικών αντιδράσεων (βαθμού III και IV) μετά από χορήγηση ροκουρονίου, οι τρεις από τις οποίες οφείλονταν σε διαμεσολάβηση IgE ανοσοσφαιρινών. Στις τρεις από αυτές της αντιδράσεις η έκθεση σε μυοχαλαρωτικό είχε γίνει για πρώτη φορά. Σε τρεις από τους ασθενείς βρέθηκε ότι η αλλεργική αντίδραση έγινε με τη μεσολάβηση IgE ανοσοσφαιρινών. Στις δύο από αυτές τις περιπτώσεις ανευρέθηκε διασταυρουμένη αλλεργιογονικότητα και με άλλα μυοχαλαρωτικά (σουξαμεθώνιο, βεκουρόνιο και ατρακούριο στον ένα ασθενή και σουξαμεθώνιο, βεκουρόνιο και πανκουρόνιο στον άλλο ασθενή).

Μάλιστα, ο Baillard και συν., (2002) αναφέρουν δύο περιπτώσεις αποδεδειγμένης αναφυλαξίας III βαθμού, μετά από χορήγηση βρωμιούχου ροκουρονίου, που οδήγησε τον ένα εκ των ασθενών στο μοιραίο. Στον ασθενή που επέζησε παρατηρήθηκε σοβαρή υπόταση και ταχυκαρδία μετά τη χορήγηση του ροκουρόνιου, χωρίς βρογχόσπασμο. Η χορήγηση νεοσυνεφρίνης επέτρεψε ταχεία ανάνηψη και ο ασθενής συνήλθε πλήρως.

Ύποπτοι ασθενείς για εμφάνιση αλλεργίας κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας αναφέρονται από το 1974. Από τότε που εισήλθε το ροκουρόνιο στην παγκόσμια αγορά έχει εκφραστεί ανησυχία για τη δυνατότητά του να προκαλεί αναφυλαξία. Ο Rose και Fisher, (2001) εντόπισαν 24 ασθενείς, που εκπληρούσαν τα εργαστηριακά και κλινικά κριτήρια για την αναφυλαξία στο ροκουρόνιο. Η συχνότητα της αλλεργίας στο ροκουρόνιο στην περιοχή της New South Wales, Australia αυξήθηκε παράλληλα με τις πωλήσεις του προϊόντος, ενώ παρατηρήθηκε πτώση των αντιδράσεων προς τους λοιπούς νευρομυικούς αποκλειστές.

Δεδομένα από ενδοδερμικές δοκιμασίες έδειξαν ότι το ροκουρόνιο είναι έχει μια ενδιάμεση τάση να προκαλεί αλλεργία σε άτομα που είναι γνωστό ότι πάσχουν από αλλεργία στους νευρομυικούς αποκλειστές, σε σύγκριση με τους χαμηλού κινδύνου παράγοντες (π.χ. πανκουρόνιο, βεκουρόνιο) και τους παράγοντες υψηλοτέρου κινδύνου π.χ. αλκουρόνιο, σουκκινυλχολίνη).

Για την επιβεβαίωση της πρόκλησης των αναφυλακτικών αντιδράσεων κατά τη γενική αναισθησία, από φάρμακα που προκαλούν νευρομυικό αποκλεισμό χρησιμοποιούνται συχνά οι ενδοεπιδερμικές δοκιμασίες νυγμού (Prick tests). Γιαυτό πριν από κάθε επέμβαση θα πρέπει να γίνονται ενδοεπιδερμικές δοκιμασίες νυγμού (Prick tests) με τα διάφορα μυοχαλαρωτικά και που θα χορηγήσει ο αναισθησιολόγος, στον ασθενή που θα υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση.

Πρόσφατα ο Νορβηγικός Ε.Ο.Φ. συνέστησε την απόσυρση του βρωμιούχου ροκουρονίου από την καθημερινή αναισθησιολογική εργασία ρουτίνας, λόγω των συνεχών αναφορών αναφυλαξίας που έχουν γίνει για το φάρμακο στη Νορβηγία. Σε μια χρονική περίοδο 2.5 ετών χορηγήθηκε ροκουρόνιο σε 150.000 ασθενείς, ως μέρος της γενικής τους αναισθησίας. Κατά το χρονικό αυτό διάστημα οι Νορβηγικές αρχές δέχτηκαν 29 αναφορές αναφυλαξίας ή αναφυλακτοειδών αντιδράσεων σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ροκουρόνιο. Το γεγονός αυτό βρίσκεται σε καθαρή αντίθεση προς τις λοιπές Σκανδιναβικές χώρες, στις οποίες αναφέρθηκαν συνολικά μόνο 7 περιπτώσεις αναφυλαξίας επί 800.000 ασθενών, στους οποίους χορηγήθηκε ροκουρόνιο και είχαν καταγραφεί μέχρι το Δεκέμβριο του 2000. (Laake & Rottingen, 2001).

Προκειμένου να ανιχνευτεί η αλλεργία στο ροκουρόνιο συνιστάται να γίνονται οι ενδοεπιδερμικές δοκιμασίες (skin prick test), προτού αποφασιστεί η χορήγησή του σε ασθενείς που θα δεχθούν γενική αναισθησία, (Dhonneur et al, 2004, Kubitz et al, 2006). Γενικότερα η διάγνωση της αναφυλαξίας από νευρομυικούς αποκλειστές δεν είναι πάντοτε άμεση. Έχει επιδειχτεί ότι η κυτταρομετρική ανάλυση των ενεργοποιημένων βασεοφίλων αποτελεί αξιόπιστο μέσο διάγνωσης της αναφυλαξίας από ροκουρόνιο, (Ebo et al, 2006) . Αυτή η τεχνική επιτρέπει επίσης την ταχεία ταυτόχρονη ανίχνευση διαφόρων αλλεργιογόνων γενικών αναισθητικών , τα οποία εμφανίζουν μεταξύ τους διασταυρουμένη αλλεργιογονικότητα, αποτελώντας μια ασφαλή εναλλακτική μέθοδο διάγνωσης της αλλεργίας προς το ροκουρόνιο.

Για τους ανωτέρω λόγους έχει αρχίσει από το 1990 στη Γαλλία, σε 8 Πανεπιστημιακά

νοσοκομεία, η συνδυασμένη έρευνα από αλλεργιολόγο και αναισθησιολόγο των ασθενών, που έπαθαν αναφυλακτικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας (Laxenaire et al, 1990). Επειδή ο πραγματικός ουδός της συγκέντρωσης των διαλυμάτων των περισσοτέρων νευρομυικών αποκλειστών ήταν αμφιλεγόμενος ο Dhonneur και συν (2004) μελέτησαν τις δερματικές αντιδράσεις ερυθρότητας και πομφού σε ενδοεπιδερμικές δοκιμασίες με ροκουρόνιο και βεκουρόνιο, χρησιμοποιώντας αραιώσεις 1:1000, 1:100, 1:10, και 1 σε υγιείς εθελοντές και πάσχοντες από αλλεργία στα ανωτέρω αλλεργιογόνα φάρμακα. Βρήκαν λοιπόν και για τα δύο μυοχαλαρωτικά ότι η μη αντιδρώσα συγκέντρωση είναι το 1:1000. Συνεπώς στις ενδοεπιδερμικές αντιδράσεις νυγμού για το βρωμιούχο ροκουρόνιο μπορεί να χρησιμοποιηθούν οι αραιώσεις 1:100, 1:10, και 1.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Οι ωτορινολαρυγγολόγοι πρέπει να βρίσκονται σε πλήρη συνεργασία με τους αναισθησιολόγους, όσον αφορά τη χρησιμοποίηση φαρμάκων που δυνητικά μπορούν να προκαλέσουν παρενέργειες στον υπό χειρουργική ΩΡΛ επέμβαση ασθενή. Οι ωτορινολαρυγγολόγοι, όταν αποφασίζουν τη χορήγηση κάποιου φαρμάκου κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας πρέπει να έχουν προκαταβολικά ενημερώσει τον αναισθησιολόγο του τι θα χορηγήσουν και πότε θα το χορηγήσουν.

Η απόφαση για να χορηγηθεί βρομιούχο ροκουρονίο πρέπει να λαμβάνεται, μόνον όταν είναι βέβαιο με *in vivo* και *in vitro* δοκιμασίες ότι ο ασθενής δεν είναι αλλεργικός στο βρωμιούχο ροκουρόνιο και τα λοιπά φάρμακα της ίδιας κατηγορίας, προς τα οποία το ροκουρόνιο παρουσιάζει διασταυρουμένη αλλεργιογονικότητα.

Η γνώση της δυνατότητας πρόκλησης αναφυλαξίας από το ροκουρόνιο και τα ομοειδή του φάρμακα θα προστατεύσει, τόσο τον ασθενή από ένα ανεπιθύμητο αναφυλακτικό shock, όσο και τους συμμεχοντες στην επέμβαση αναισθησιολόγο και ΩΡΛ. Η σύσταση του Νορβηγκού ΕΟΦ ότι το βρωμιούχο ροκουρόνιο πρέπει να αποφεύγεται στις επεμβάσεις ρουτίνας, θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη και να μελετηθεί από τους υπευθύνους του Ελληνικούβ ΕΟΦ. Η απόφαση των Γάλλων να εκτελούν τις δερτματικές δοκιμασίες νυγμού , προκειμένου να ανιχνεύσουν την αλλεργία του βρωμιούχου ροκουρονίου και των συναφών προς αυτό φάρμακα, αποτελεί σημαντική δικλείδα ασφαλείας για τους ασθενείς, τους

αναισθησιολόγους και τους ΩΡΛ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Baillard C, Korinek AM, Galanton V, Le Manach Y, Larmignat P, Cupa M, Samama CM. Anaphylaxis to rocuronium. Br J Anaesth. 2002 Apr;88(4):600-2.

Barthelet Y, Ryckwaert Y, Plasse C, Bonnet-Boyer MC, d'Athis F. Severe anaphylactic reactions after administration of rocuronium. Ann Fr Anesth Reanim. 1999 Oct;18(8):831-3.

Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, Mertens CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Flow-assist ed diagnostic management of anaphylaxis from rocuronium bromide. Allergy. 2006 Aug;61(8):935-9.

Dhonneur G, Combes X, Chassard D, Merle JC. Skin sensitivity to rocuronium and vecuronium: a randomized controlled prick-testing study in healthy volunteers. Anesth Analg. 2004 Apr;98(4):986-9, table of contents.

Kubitz JC, Krause T, Dietz R, Friederich P, Goetz AE. Severe anaphylaxis from rocuronium. Anaesthesist. 2006 Aug 22.

Laake JH, Rottingen JA. Rocuronium and anaphylaxis--a statistical challenge. Acta Anaesthesiol Scand. 2001 Nov;45(10):1196-203.

Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, Widmer S, Mouton C, Gueant JL, Bonnet MC, Bricard H, Facon A, Lesage F, Valfrey J, et al. Anesthetics responsible for anaphylactic shock. A French multicenter study Ann Fr Anesth Reanim. 1990;9(6):501-6.

Rees D. T. Aesthetic Plastic Surgery. W.B.Saunders Co. p. 42. 1980

Rose M, Fisher M. Rocuronium: high risk for anaphylaxis? Br J Anaesth. 2001 May;86(5):678-82.