

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αισθάνομαι την ανάγκη, πριν από κάθε άλλη σκέψη, να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στο διευθυντή της Πανεπιστημιακής Αναισθησιολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Καθηγητή κ. Γεώργιο Στ. Παπαδόπουλο, τόσο για την ανάθεση του θέματος αυτής της διατριβής, όσο για τη συνεχή και αμέριστη συμπαράστασή του και επίβλεψη στην εκπόνηση αυτής.

Ιδιαίτερη επίσης ευγνωμοσύνη εκφράζω στο διευθυντή του Αναισθησιολογικού Τμήματος και Ιατρείου Πόνου του “Αχιλλοπούλειου” Γενικού Νοσοκομείου Βόλου, κ. Παναγιώτη Αραμπατζή, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και για την πολύτιμη συμβολή του στη διεκπεραίωση αυτής της διατριβής.

Ευχαριστώ τον Επίκουρο Καθηγητή της Αγγειοχειρουργικής, κ. Ματσάγκα Μιλτιάδη και τον Αναπληρωτή Καθηγητή της Οφθαλμολογίας, κ. Καλογερόπουλο Χρήστο, τόσο για τη βοήθειά τους, ως μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, όσο και για τη συμπαράστασή τους στην εκπόνηση αυτής της διατριβής.

Ιδιαίτερώς ευχαριστώ την ειδικευόμενη αναισθησιολόγο, κ. Φιλίππια Αρώνη, για την ουσιαστική και σημαντική βοήθειά της στην εκπόνηση αυτής της διατριβής. Σε όλους τους άλλους συναδέλφους, τους επιμελητές και τους νοσηλευτές του Αναισθησιολογικού Τμήματος του “Αχιλλοπούλειου” Γενικού Νοσοκομείου Βόλου, θέλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου για την καθημερινή και συνεχή βοήθειά τους. Επίσης, ευχαριστώ τη Χειρουργική κλινική του “Αχιλλοπούλειου” Γενικού Νοσοκομείου Βόλου για τη συμπαράστασή τους στη συγκέντρωση του υλικού της διατριβής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου, Θανάση και Ειρήνη, και τον αδερφό μου, Θωμά, για τη συνεχή ενθάρρυνσή τους στην προσπάθειά μου να ολοκληρώσω αυτή τη διατριβή, καθώς και για τη συνεχή στήριξή τους σε οποιαδήποτε προσπάθεια μου.

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

### **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

#### **1. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ**

**1.1 Νοητική λειτουργία μετά την αναισθησία στους ηλικιωμένους ασθενείς.**

**1.2 Αντιχολινεργικό σύνδρομο μετά την αναισθησία.**

**1.3 Φυσοστιγμίνη.**

#### **2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ**

### **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

**3.1 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

**3.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ**

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

**ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

**SUMMARY**

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ**

#### **1.1 Νοητική λειτουργία μετά την αναισθησία στους ηλικιωμένους ασθενείς**

Δεδομένου της προοδευτικής και σταθερής αύξησης του μέσου όρου ηλικίας, ένας συνεχώς αυξανόμενος αριθμός από ηλικιωμένους ασθενείς θα υποβάλλεται σε αναισθησία [1]. Λόγω των φυσιολογικών αλλαγών που συνδέονται με το φαινόμενο της γήρανσης, οι ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσιάζουν ένα αυξανόμενο ρίσκο για μετεγχειρητικές επιπλοκές που οφείλονται σε φαρμακευτικές ουσίες [2]. Μετά από χειρουργική επέμβαση, οι ηλικιωμένοι ασθενείς συχνά εμφανίζουν μία περιοδική και αναστρέψιμη κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από εμφάνιση εγκεφαλικών διαταραχών στην προσοχή και στη νόηση. Μελέτες δείχνουν ότι η αναισθησία και η χειρουργική επέμβαση συνδέονται με μετεγχειρητική έκπτωση της νοητικής λειτουργίας σε συχνότητα 10-14% των ηλικιωμένων ασθενών [3].

Η πρόοδος στις χειρουργικές τεχνικές και στην αναισθησιολογική φροντίδα έχουν συνεισφέρει στη σημαντική μείωση στην περιεγχειρητική θνησιμότητα και νοσηρότητα στους ηλικιωμένους ασθενείς. Ασθενείς, με πολλαπλά ιατρικά προβλήματα, μπορούν σήμερα να υποβληθούν σε πολύπλοκες χειρουργικές επεμβάσεις σε προχωρημένη σχετικά ηλικία. Η δυσλειτουργία του Κ.Ν.Σ., παρ' αυτά, αναγνωρίζεται πιο συχνά μετά από καρδιοχειρουργικές και μη επεμβάσεις [4].

Ανάμεσα σε αυτές τις νοητικές δυσλειτουργίες που εμφανίζονται μετά από χειρουργικές θεραπείες, μία κατάσταση παραληρήματος είναι πιθανό να αναπτυχθεί για μικρή χρονική περίοδο. Το παραλήρημα είναι ένα αιτιολογικά μη ειδικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ταυτόχρονες διαταραχές συνείδησης και προσοχής, αντίληψης, σκέψης, μνήμης, ψυχοκινητικής συμπεριφοράς και του κύκλου ύπνος-αφύπνισης [5]. Η αβέβαιη παθογένεση του μετεγχειρητικού παραληρήματος δεν έχει επιτρέψει μία ομογενή αντιμετώπιση, ώστε να αναπτυχθεί μία αποτελεσματική θεραπεία [6].

Το παραλήρημα πιθανολογείται ότι εμφανίζεται στο 10-26% των ασθενών πάνω από 65 ετών [7,8]. Οι μελέτες υποστηρίζουν ένα μη ειδικό, πολυπαραγοντικής αιτιολογίας σύνδρομο, στο οποίο είναι πιθανόν να εφαρμοστεί ένας διαχωρισμός ανάμεσα σε προ-, διε- και μετεγχειρητικούς παράγοντες επικινδυνότητας (πίνακας 1).

Η μετεγχειρητική αναστρέψιμη νοητική δυσλειτουργία συνδέεται συχνά με σημαντική αύξηση σε νοσηρότητα και θνησιμότητα [9]. Άλλα σημαντικά ζητήματα που αφορούν τη διαχείριση των ηλικιωμένων χειρουργημένων ασθενών περιλαμβάνει την υψηλή πιθανότητα παρατεταμένης νοσηλείας, αυξημένων επιπλοκών, αυξημένου κόστους και μακροχρόνιας ανικανότητας [6,10].

Το χολινεργικό σύστημα είναι ένα από τα πιο σπουδαία ρυθμιστικά νευροδιαβιβαστικά συστήματα στον εγκέφαλο και ελέγχει δραστηριότητες από τις οποίες εξαρτάται η εκλεκτική προσοχή, η οποία είναι απαραίτητο συστατικό της εγρήγορσης του μυαλού. Αυτό υποστηρίζεται από ενδείξεις παθολογικές και φαρμακολογικές. Φάρμακα που ανταγωνίζονται μουσκαρινικούς υποδοχείς μπορούν να προκαλέσουν ψευδαισθήσεις και να ελαττώσουν το επίπεδο συνείδησης, ενώ οι νικοτινικοί υποδοχείς φαίνεται να εμπλέκονται στο μηχανισμό δράσης των γενικών (πτητικών) αναισθητικών. Σε εκφυλιστικές ασθένειες του εγκεφάλου (π.χ. Alzheimer), οι διαταραχές στο επίπεδο συνείδησης συνδέονται με τοπικά υπολείμματα στο χολινεργικό σύστημα [11, 12].

Η λειτουργία του Κ.Ν.Σ. βασίζεται στην κατάλληλη προσφορά οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών, στην αποτελεσματική απομάκρυνση των βλαπτικών ουσιών και σε ένα σωστό νευροχημικό δίκτυο. Μια υπόθεση υποστηρίζει ότι ο μειωμένος οξειδωτικός μεταβολισμός στον εγκέφαλο μπορεί να οδηγήσει σε ανωμαλίες σε διάφορα νευροδιαβιβαστικά συστήματα [13]. Η σύνθεση της ακετυλοχολίνης στον εγκέφαλο είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στην υποξία. Οι οδοί του κεντρικού χολινεργικού συστήματος εμπλέκονται στη ρύθμιση της διαδικασίας της μνήμης και της εγρήγορσης [14].

Έχουν υπάρξει πολλές θεωρίες (πίνακας 1) όσον αφορά τις πιθανές αιτίες της νοητικής έκπτωσης, αλλά η αιτιολογία παραμένει άγνωστη. Μία πιθανή αιτία για τη μετεγχειρητική νοητική έκπτωση στους ηλικιωμένους μπορεί να θεωρηθεί η ίδια η γενική αναισθησία [15]. Η γενική αναισθησία επηρεάζει τη λειτουργία

του εγκεφάλου σε όλα τα επίπεδα, συμπεριλαμβάνοντας τις μεμβράνες των νευρώνων, υποδοχείς, κανάλια ιόντων, νευροδιαβιβαστές, εγκεφαλική αιματική ροή και μεταβολισμό [16]. Επιπλέον, ο γερασμένος εγκέφαλος είναι περισσότερο επιρρεπής στη δράση των αναισθητικών και πιο ευαίσθητος σε μη-αναισθητικά φάρμακα [17,18]. Οι αλλαγές που συνδέονται με τη γήρανση του εγκεφάλου αφορούν τη μορφολογία και τη φυσιολογία του, και τη λειτουργία των νευρώνων [19]. Τα νευροδιαβιβαστικά συστήματα που επηρεάζονται εκπροσωπούνται από το ντοπαμινεργικό τμήμα (σκέψεις, κινήσεις), σεροτονινεργικά τμήματα (εμμονή/μηρυκασμός), νοραδρενεργικά τμήματα (ανταμοιβές που συνδέονται με τη συμπεριφορά), και χολινεργικά τμήματα, που εμπλέκονται στη διαδικασία της μάθησης, της μνήμης και του μακροπρόθεσμου δυναμισμού [13,20].

Είναι γεγονός ότι τα περισσότερα πειραματικά και κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν μια εμπλοκή της κεντρικής χολινεργικής νευρομεταβίβασης και του πρωταρχικού της ρόλου στην παθογένεση του “παραληρήματος” [11, 21-23]. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η νοητική έκπτωση μπορεί να ακολουθήσει μετά από αναστολή κεντρικών νικοτινικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης από τη δράση φαρμάκων που χορηγούνται κατά τη διάρκεια αναισθησίας [11,12,24]. Σήμερα, υπάρχει επίσης ένα συγκεκριμένο ενδιαφέρον όσον αφορά το ρόλο των μουσκαρινικών ακετυλοχολινικών υποδοχέων, στο πλαίσιο του κεντρικού χολινεργικού συστήματος, ώστε να αξιολογηθεί εάν τα φάρμακα της αναισθησίας παίζουν έναν ουσιαστικό αιτιολογικό ρόλο στην ανάπτυξη του μετεγχειρητικού παραληρήματος στους ηλικιωμένους.

Η καταστολή των χολινεργικών κυττάρων είναι, τουλάχιστον εν μέρει, ένας από τους μηχανισμούς της αναισθησίας. Για παράδειγμα, οι δράσεις των πτητικών αναισθητικών στο Κ.Ν.Σ. μπορούν να παράγουν ένα αριθμό από διάφορες αλλαγές στο επίπεδο συνείδησης μετεγχειρητικά, όπως πονοκέφαλος, διέγερση, παραλήρημα [25]. Οι δράσεις των αναισθητικών περιγράφονται σε σχέση με τις φυσιολογικές αλλαγές που συνδέονται με την ηλικία [26].

Καταλήγοντας, η απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης στον εγκέφαλο και η νοητική συμπεριφορά είναι στενά συνδεδεμένες. Οι χολινεργικοί νευρώνες ενεργούν σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου και η προσωρινή διακοπή ή η αποδιοργάνωση της νευροδιαβίβασης της ακετυλοχολίνης στους μουσκαρινικούς υποδοχείς σε αυτές τις περιοχές παράγει δυσλειτουργία σε μια

ευρεία ποικιλία από νοητικές, συναισθηματικές και ψυχολογικές δραστηριότητες [27]. Είναι απαραίτητο να λαμβάνουμε υπόψη μας τις διακυμάνσεις των επιπέδων της ακετυλοχολίνης σε σχέση με τις αλλαγές στον εγκέφαλο και αλληλεπίδραση αναισθητικής ουσίας/ φαρμάκου που συνδέονται με την ηλικία [28]. Σε ηλικιωμένα ποντίκια, τα επίπεδα της ακετυλοχολίνης στο φλοιό και στον ιππόκαμπο είναι σαφώς χαμηλότερα σε σύγκριση με τα νεότερα [29]. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, υπάρχει μία μείωση των χολινεργικών διαβιβαστών [30, 91, 92].

Η παρέμβαση του εγκεφάλου στη γενική αναισθησία δεν είναι ακόμα καθαρή. Οι χειρουργικές και αναισθησιολογικές διαδικασίες συχνά ωφελούνται από τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών με αντιχολινεργική δράση που βλάπτει υψηλότερες νοητικές λειτουργίες και παράγει καταστάσεις παραληρήματος. Η συχνότητα του παραληρήματος αυξάνει σε ασθενείς που έχουν λάβει υψηλότερες δόσεις αντιχολινεργικών [31]. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τη ζωτική σημασία που έχει η κατάλληλη αναστολή της χολινεργικής οδούς προκειμένου να αποφευχθεί η διεγχειρητική μνήμη, θα έπρεπε γενικά να είναι αποδεκτό ότι όλα τα αναισθητικά και τα φάρμακα που χορηγούνται κατά τη διάρκεια αναισθησίας, με λίγες εξαιρέσεις, μπορούν να αλληλεπιδράσουν με χολινεργικές νευρικές οδούς με σοβαρά, αναμενόμενα δυσάρεστα, πρόσθετα αποτελέσματα. Έχοντας εις γνώσιν τις λειτουργίες των κεντρικών μουσκαρινικών υποδοχέων και τα πολλαπλά επίπεδα αλληλεπίδρασης μεταξύ των αναισθητικών φαρμάκων, φαίνεται προφανές ότι η αναστολή αυτών των υποδοχέων θα μπορούσε να παίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεση αυτού του πολύπλοκου φαινομένου που περικλείει η ονομασία “μετεγχειρητική νοητική δυσλειτουργία”. Είναι σύμφωνο με αυτή την αναφορά κι το γεγονός ότι στους ηλικιωμένους ασθενείς, εξαιτίας της μείωσης των χολινεργικών διαβιβαστών, αντιχολινεργικές ουσίες, όπως επίσης αναισθητικά, είναι δυνατόν να προκληθεί παραλήρημα [30, 91,92].

Πίνακας 1: Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση μετεγχειρητικού παραληρήματος σε χειρουργικούς ασθενείς [4,6,32-36]

Προγνωστικοί παράγοντες για ηλικιωμένους ασθενείς υποψήφιοι σε καρδιοχ/κές και μη επεμβάσεις

Προεγχειρητικά	Διεγχειρητικά	Μετεγχειρητικά
Ηλικία>70 έτη	Είδος και διάρκεια αναισθησίας	Βιοχημικές διαταραχές
Επίπεδο συνείδησης	Χρόνος και είδος χειρουργικής επέμβασης	Υψηλότερο σκορ πόνου ηρεμίας
Γενικές ψυχοπαθολογικές και καταθλιπτικές διαταραχές	Επιπλοκές κατά τη διάρκεια του χειρουργείου	Κακή σίτιση
Αισθητικές εκπτώσεις	Σοβαρές μεταβολικές διαταραχές	Αφυδάτωση
Διαταραχές ακοής	Υποξία	Προσθήκη τριών ή περισσότερων φαρμάκων
Διαβήτης	Υπόταση	Τοποθέτηση καθετήρα κύστεως
Υπέρταση	Τρόπος χορήγησης των φαρμάκων	Φλεγμονές
Υπερχολιστεριναιμία	Πιθανή μετάγγιση	Επιπλοκές και πτώσεις
Ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας	Αέρια αίματος και πιέσεις	Χρήση μορφίνης
Ιστορικό σημαντικής έκτασης ακρωτηριασμού	Η πορεία της αναισθησίας	Επίπεδο ικανοποίησης ύπνου
Στένωση καρωτίδας	Αιμοδυναμικές επιπλοκές	
Προεγχειρητικοί λειτουργικοί περιορισμοί	Αιμορραγία	
Ο χρόνος της νοσηλείας πριν την χ/κη επέμβαση	Ανάγκη χρήσης κρυσταλλοειδών όγκων	
Πολυασθένεια και πολυφαρμακευτική αγωγή	Διε- ή μετεγχειρητική μείωση των τιμών της αιμοσφαιρίνης (Hb<10g/dl)	
Κατάχρηση αλκοόλ και/ή ουσιών	Ανάπτυξη οξέωσης	
Ιστορικό εμφάνισης παραληρήματος	Υπεραρισμός	
Φυσική κατάσταση	Μειωμένη εγκεφαλική ροή	
Βιοχημικές εξετάσεις	Σοβαρά επιπλεγμένη πορεία	
Χρήση ναρκωτικών αναλγητικών άμεσα προεγχειρητικά		
Εγκεφαλικό έμφρακτο και κολπική μαρμαρυγή		
Ψυχολογική κατάσταση		
Διανοητική ικανότητα		

## **1.2 Αντιχολινεργικό σύνδρομο μετά την αναισθησία**

Η διάγνωση του κεντρικού αντιχολινεργικού συνδρόμου (Κ.Α.Σ.) είναι γνωστή από το 1958, όταν χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις (200mg) ατροπίνης προκειμένου να προκληθεί κώμα, με σκοπό τη θεραπεία ψυχιατρικών διαταραχών [37]. Το Κ.Α.Σ. κάποτε υπήρξε συνηθισμένο φαινόμενο μετά την αναισθησία, κυρίως λόγω της συχνής χρήσης του αντιχολινεργικού παράγοντα: σκοπολαμίνη. Σήμερα είναι πολύ σπάνιο φαινόμενο, τόσο που συχνά δε συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση για τις διαταραχές της νοητικής κατάστασης μετά την αναισθησία. Το Κ.Α.Σ., αφενός μεν, δε λαμβάνεται συχνά υπόψη, αφετέρου δε, η διάγνωσή του μπορεί να είναι ανακριβής, διότι μπορεί να εμφανιστεί με μια μεγάλη ποικιλία σημείων και συμπτωμάτων του κεντρικού νευρικού συστήματος, που κυμαίνονται από σύγχυση και διέγερση έως λήθαργο και κώμα [38-41]. Όταν παρουσιάζεται με παρατεταμένη καταστολή, η διάγνωσή του είναι ιδιαίτερα δύσκολη, διότι η καταστολή αποδίδεται στην υπολειπόμενη δράση των αναισθητικών φαρμάκων. Επιπλέον, είναι τυπικό το γεγονός ότι απουσιάζουν τα περιφερικά αντιχολινεργικά συμπτώματα στο Κ.Α.Σ. άμεσα συνδεδεμένο με την αναισθησία, φαινόμενο που δυσκολεύει περαιτέρω τη διάγνωση [38, 42]. Το αντιχολινεργικό σύνδρομο συνδεδεμένο με την αναισθησία σήμερα αναφέρεται σπανίως στη βιβλιογραφία.



## Σημεία και συμπτώματα του αντιχολινεργικού συνδρόμου

Η ακετυλοχολίνη και οι υποδοχείς της είναι ευρέως καταμεμημένοι στον εγκέφαλο. Αυτός ο νευροδιαβιβαστής είναι σημαντικός στη ρύθμιση πολλών λειτουργιών, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται ο κύκλος του ύπνου-αφύπνισης, μνήμη, εγρήγορση, προσανατολισμός, και αναλγησία [38, 39, 43]. Μία απόλυτη ή σχετική έκπτωση της δραστηριότητας του χολινεργικού συστήματος στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Κ.Ν.Σ.) μπορεί να καταλήξει σε Κ.Α.Σ.. Εξαιτίας της απανταχού παρουσίας και των πολλών και διαφορετικών λειτουργιών της ακετυλοχολίνης στο Κ.Ν.Σ., το Κ.Α.Σ. μπορεί να εκδηλωθεί με μια ποικιλία σημείων και συμπτωμάτων (πίνακας 2). Το αντιχολινεργικό σύνδρομο περιγράφεται συνήθως σε τρία “πεδία μάχης”: στη ψυχιατρική, στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και στην μονάδα μεταναισθητικής φροντίδας. Πολλά ψυχιατρικά φάρμακα έχουν αντιχολινεργικές ιδιότητες που μπορούν να προκαλέσουν Κ.Α.Σ.. Σκόπιμη ή τυχαία κατάποση ή έκθεση σε προϊόντα με αντιχολινεργικές ιδιότητες συχνά καταλήγει σε εισαγωγή στα επείγοντα. Επίσης, πολλοί αναισθητικοί παράγοντες είναι αντιχολινεργικά και προκαλούν Κ.Α.Σ. μετεγχειρητικά [44].

Οι εκδηλώσεις από το Κ.Ν.Σ. μπορούν να εμφανίζονται με διέγερση ή καταστολή. Είναι δυνατό να περιλαμβάνουν σπασμούς, διέγερση, ψευδαισθήσεις, αποπροσανατολισμό, υπεραλγησία, αταξία, νοητική έκπτωση, καταστολή και κώμα [38-41]. Επιπλέον, το σύνδρομο μπορεί να παρουσιάζει στον ίδιο ασθενή διακυμάνσεις ανάμεσα στα διεγερτικά και κατασταλτικά συμπτώματα του Κ.Ν.Σ. [45, 46]. Στα περιστατικά που δε συνδέονται με την αναισθησία, τα 2/3 των ασθενών παρουσιάζουν φαινόμενα διέγερσης του Κ.Ν.Σ.[47].

Σε αντίθεση με τους ψυχιατρικούς ασθενείς και αυτούς στο τμήμα των επειγόντων, στους οποίους η πλειοψηφία των ασθενών με αντιχολινεργικό σύνδρομο παρουσιάζουν παραλήρημα και ανησυχία, οι Link και συν., διαπίστωσαν ότι οι περισσότεροι ασθενείς που εμφανίζουν το σύνδρομο μετεγχειρητικά (88%) εκδηλώνουν καταστολή του Κ.Ν.Σ. [42]. Οι Holzgrafe και συν., παρατήρησαν επίσης ότι η πλειοψηφία των μεταναισθητικών ασθενών με αντιχολινεργικό σύνδρομο εμφανίζονται με παρατεταμένη καταστολή (85.2%) και η μειοψηφία αυτών παρουσιάζουν παραλήρημα (14.8%). Το γεγονός ότι στο

αντιχολινεργικό σύνδρομο που συνδέεται με την αναισθησία προεξάρχει η καταστολή του Κ.Ν.Σ., ίσως οφείλεται στις αλληλεπιδράσεις με φάρμακα που χορηγήθηκαν προηγουμένως και δρουν κεντρικά [38]. Η παρουσίαση με καταστολή της λειτουργίας του Κ.Ν.Σ. κάνει τη διάγνωση αυτού του συνδρόμου δύσκολη, διότι πρέπει να διαφοροποιηθεί από την καταστολή που οφείλεται σε παρατεταμένη δράση των αναισθητικών φαρμάκων.

Η ύπαρξη της καταστολής του αναπνευστικού ποικίλει στο αντιχολινεργικό σύνδρομο και είναι άσχετη με τη χρήση οπιοειδών ή την έλλειψη μυϊκής δύναμης [38]. Η υπερπυρεξία υφίσταται στο 25% των ασθενών με Κ.Α.Σ. [48]. Ο πυρετός μπορεί να οφείλεται στην αυξημένη μυϊκή δραστηριότητα και στη μειωμένη εφίδρωση, αλλά είναι πιθανότερο να οφείλεται σε κεντρικό μηχανισμό. Ο πυρετός συνήθως είναι ήπιας μορφής, αλλά σπανίως μπορεί να είναι αρκετά υψηλός [49, 50].

Περιφερικά σημεία του αντιχολινεργικού συνδρόμου μπορούν να είναι: μειωμένες εκκρίσεις, ξηρό, ζεστό και ερυθρό δέρμα, ταχυκαρδία, καρδιακές αρρυθμίες, μυδρίαση, απώλεια της προσαρμογής του οφθαλμού, φωτοφοβία, μειωμένη περίσταση, κατακράτηση ούρων [38-41]. Αυτές οι εκδηλώσεις από το περιφερικό αντιχολινεργικό σύστημα είναι εμφανής στους περισσότερους ασθενείς που παρουσιάζονται στα επείγοντα με αντιχολινεργικό σύνδρομο [51]. Κατόπιν αναισθησίας όμως, οι εκδηλώσεις του περιφερικού χολινεργικού συστήματος είναι συνήθως απόντες. Δεν είναι ξεκάθαρο για πιο λόγο οι περιφερικές εκδηλώσεις είναι ασυνήθιστες μετά την αναισθησία. Μία υπόθεση είναι ότι ίσως οι παράγοντες της γενικής αναισθησίας καλύπτουν τις περιφερικές δράσεις [38]. Όταν αντιχολινεστερασικοί παράγοντες που δρουν περιφερικά, όπως η νεοστιγμίνη, χρησιμοποιούνται για να αναστρέψουν το νευρομυϊκό αποκλεισμό, είναι πιθανό να αναστρέφουν επίσης τις περιφερικές εκδηλώσεις του αντιχολινεργικού συνδρόμου, ενώ δεν επηρεάζουν τις εκδηλώσεις από το κεντρικό ακετυλοχολινεργικό σύστημα [52]. Η έλλειψη περιφερικών συμπτωμάτων μετά την αναισθησία κάνει την αναγνώριση και διάγνωση αυτού του συνδρόμου πιο δύσκολη.

Η συχνότητα του αντιχολινεργικού συνδρόμου μετά την αναισθησία ερευνήθηκε σε δύο μελέτες. Οι Holzgrafe και συν., [53] μελέτησαν προοπτικά όλα τα αναισθητικά κατά τη διάρκεια 1 έτους (1917 αναισθητικά), σε ένα μοναδικό κέντρο και βρήκαν ότι 11.2% (194 ασθενείς) είχαν συμπτώματα

παραληρήματος ή παρατεταμένης καταστολής (>1 ώρα) που ισοδυναμούσαν με Κ.Α.Σ. και επιβεβαιώθηκαν με τη χορήγηση φυσοστιγμίνης. Οι Link και συν.,I μελέτησαν προοπτικά 962 ασθενείς προκειμένου να καθορίσουν τη συχνότητα του Κ.Α.Σ. σε ένα μόνο κέντρο. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι 1.9% [42] ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια για τη διάγνωση του Κ.Α.Σ. Η χρήση αναισθητικών παραγόντων με γνωστές αντιχολινεργικές ιδιότητες προφανώς συνεισέφεραν στην ανάπτυξη του αντιχολινεργικού συνδρόμου στους συμμετέχοντες στη μελέτη. Π.χ. Στο 87% των ασθενών χρησιμοποιήθηκε η ατροπίνη, στο 16% χρησιμοποιήθηκε δροπεριδόλη κ.τ.λ.

## Πίνακας 2. Σημεία και συμπτώματα του αντιχολινεργικού συνδρόμου[38,39,41,51]

<b>Κεντρικό νευρικό σύστημα:</b>	παραλήρημα, ψύχωση, σπασμοί, ψευδαισθήσεις, αποπροσανατολισμός, διαταραχές μνήμης, κόπωση, υπνηλία, κώμα, υπερθερμία, υποθερμία.
<b>Καρδιαγγειακό σύστημα:</b>	ταχυκαρδία, υπέρταση, ορθοστατική υπόταση, στηθάγχη, κολλική μαρμαρυγή/πτερυγισμό, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, επιμήκυνση του QT.
<b>Αναπνευστικό σύστημα:</b>	Ταχύπνοια, υποαερισμός, ξηρότητα του βλεννογόνου της μύτης.
<b>Γαστρεντερικό σύστημα:</b>	μειωμένη γαστρ/κή κινητικότητα, δυσκοιλιότητα, ειλεός,, ξηροστομία, μείωση του τόνου του οισοφαγικού σφιγκτήρα, δυσφαγία.
<b>Ουρογεννητικό σύστημα:</b>	κατακράτηση ούρων, ακράτεια, ανικανότητα
<b>Οφθαλμός:</b>	μυδρίαση, κυκλοπληγία, θολή όραση, φωτοφοβία, αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης.
<b>Νευρομυϊκό σύστημα:</b>	σκελετικό μυϊκό τρόμο, ραβδομύλυση
<b>Δέρμα:</b>	μειωμένη εξίδρωση, ζεστή και ξηρή επιδερμίδα, έκζεμα
<b>Αυτί:</b>	υπερτρίχωση, απώλεια ακοής

## Ουσίες με αντιχολινεργική δραστηριότητα

Αρχικά το αντιχολινεργικό σύνδρομο περιγράφηκε με τη χρήση αλκαλοειδών της “belladonna”, όπως η ατροπίνη και η σκοπολαμίνη [54]. Αυτές οι ουσίες συναγωνιστικά ανταγωνίζονται την ακετυλοχολίνη στους μουσκαρινικούς υποδοχείς. Πολλά άλλα φάρμακα είναι γνωστά για τις αντιχολινεργικές ιδιότητες που έχουν. Υπάρχουν πάνω από 500 τέτοιες ουσίες [38]. Αυτά τα φάρμακα δεν είναι όλα συναγωνιστές ανταγωνιστές των μουσκαρινικών υποδοχέων. Μερικά ασκούν την αντιχολινεργική τους δράση ελαττώνοντας τη σύνθεση της ακετυλοχολίνης ή αναστέλλοντας την απελευθέρωση της [38]. Μερικά φάρμακα ίσως τροποποιούν άλλους νευροδιαβιβαστές, οι οποίοι με τη σειρά τους ελαττώνουν τη χολινεργική δραστηριότητα. Επιπλέον της μειωμένης χολινεργικής δραστηριότητας, τα φάρμακα που προκαλούν αντιχολινεργικό σύνδρομο πρέπει να είναι λιπόφιλα, έτσι ώστε να είναι ικανά να διαπεράσουν τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό και να εισέρθουν στο Κ.Ν.Σ. Η ατροπίνη και η σκοπολαμίνη είναι λιπόφιλες και μπορούν να προκαλέσουν Κ.Α.Σ.

Η πιο συνηθισμένη κατηγορία φαρμάκων και φάρμακα με γνωστή κεντρική αντιχολινεργική δράση περιλαμβάνουν τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (ιδίως την αμιτριπτιλίνη), φαινοθειαζίνες, αντισταμινικά (H1,H2), αντιπαρκινσονιακοί παράγοντες (όπως βενζτροπίνη), αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, αντισπασμοδικά για το γαστρεντερικό τμήμα (όπως η δικυκλομίδη), δροπεριδόλη, ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων και κάποια δηλητηριώδη φυτά (π.χ. *Datura stramonium*) [44].

Το Κ.Α.Σ. είναι πιθανότερο να συμβεί όταν παράγοντες με αντιχολινεργικές ιδιότητες χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό [55]. Συνεργικά αντιχολινεργικά αποτελέσματα από συνδυασμό φαρμάκων αναφέρονται στην ψυχιατρική. Ο συνδυασμός παραγόντων με αντιχολινεργικές ιδιότητες μπορεί να είναι υπεύθυνος και για τα φαινόμενα αντιχολινεργικού συνδρόμου μετά από αναισθησία. Αρκετοί αναισθητικοί παράγοντες συχνής χρήσης πιστεύεται ότι έχουν αντιχολινεργικές ιδιότητες. Σε ένα άρθρο ανασκόπησης, ο Schneck και ο Ruprecht [38] αναφέρουν ότι αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν τοπικά αναισθητικά, πτητικά αναισθητικά (και NO), οπιοειδή (μορφίνη και φαιντανύλη), δροπεριδόλη, βενζοδιαζεπίνες, προποφόλη και κεταμίνη. Οι συγγραφείς του

συγκεκριμένου άρθρου παρολ' αυτά δεν παραθέτουν αναφορές που να προσφέρουν κλινική ή επιστημονική ένδειξη η οποία να εμπλέκει αυτούς τους αναισθητικούς παράγοντες ως έχοντες αντιχολινεργικές ιδιότητες. Υπάρχει ένδειξη αντιχολινεργικής δραστηριότητας σε ισχυρά πτητικά αναισθητικά και οπιοειδή. Έχει παρατηρηθεί ότι ισχυροί πτητικοί αναισθητικοί παράγοντες καταστέλλουν χολινεργικές οδούς στο Κ.Ν.Σ. [43, 56, 57] και έχει διαπιστωθεί ότι οπιοειδή δεσμεύονται με συνεργικό ανταγωνισμό σε μουσκαρινικούς υποδοχείς του εγκεφάλου, καθώς επίσης αναστέλλουν την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης σε τμήματα του εγκεφάλου ρυθμίζοντας την αφύπνιση [58]. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι σε διάφορες μελέτες, διαπιστώθηκε πως η φυσοστιγμίνη ενισχύει την αναλγησία που προκαλείται από τα οπιοειδή, ενώ ταυτόχρονα αναστρέφει τα κατασταλτικά φαινόμενα των οπιοειδών [37-39, 93].

Πολλές από τις ενδείξεις της αντιχολινεργικής δράσης των αναισθητικών παραγόντων, παρολ'αυτά βασίζονται στην παρατήρηση ότι η χορήγηση της φυσοστιγμίνης στους ασθενείς που εκτίθενται στο αναισθητικό παράγοντα υπό εξέταση, μεταβάλλει τη νοητική τους κατάσταση. Εάν το ζώο ή ο άνθρωπος υπό εξέταση παρουσιάσει μεγαλύτερη εγρήγορση, θεωρείται ότι η δράση του φαρμάκου διεξάγεται, τουλάχιστον εν μέρη, από κάποιο αντιχολινεργικό μηχανισμό. Έχει παρατηρηθεί ποικιλοτρόπως ότι η φυσοστιγμίνη αναστρέφει τα αποτελέσματα των βενζοδιαζεπινών, της κεταμίνης, ισχυρών πτητικών αναισθητικών, της προποφόλης, οπιοειδών και του πρωτοξειδίου του αζώτου. Παρολ'αυτά, η ικανότητα της φυσοστιγμίνης να ανταγωνιστεί αναισθητικούς παράγοντες ίσως να οφείλεται σε κάποιου είδους κεντρικής αφύπνισης που προκαλείται από την αύξηση της συγκέντρωσης της ακετυλοχολίνης, ασχέτως με τη δράση των αναισθητικών παραγόντων στο χολινεργικό σύστημα. Επιπλέον, η φυσοστιγμίνη ίσως να βελτιώνει τη διανοητική λειτουργία μέσω μηχανισμών που είναι ανεξάρτητοι από τα επίπεδα της ακετυλοχολίνης στο Κ.Ν.Σ., όπως για παράδειγμα αυξάνοντας τις ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις του κυκλικού AMP [44, 59]. Οπότε, η αύξηση της αφύπνισης μετά τη χορήγηση φυσοστιγμίνης δε σημαίνει απαραίτητα ότι ο υπό μελέτη παράγοντας έχει αντιχολινεργικές ιδιότητες.

Η έρευνα που έγινε από τους Tune και συν., υποστηρίζει ότι το μετεγχειρητικό παραλήρημα συνδέεται με τον αποκλεισμό αντιχολινεργικών υποδοχέων από φαρμακευτικές ουσίες [60]. Σύμφωνα με τη μελέτη, σε 29

καρδιοχειρουργικούς ασθενείς εκτιμήθηκε προεγχειρητικά και κατόπιν μεταεγχειρητικά το επίπεδο συνείδησης. Τη στιγμή της κάθε εξέτασης μετρήθηκαν στο πλάσμα τα επίπεδα των παραγόντων που μπλοκάρουν τους μουσκαρινικούς αντιχολινεργικούς υποδοχείς και καταγράφηκαν αυτά ως ατροπίνης ισοδύναμα. Κάποια χρονική στιγμή μετεγχειρητικά, 10 από τους 29 ασθενείς παρουσίασαν παραλήρημα. Από τα 16 δείγματα αίματος που λήφθηκαν στους κλινικά συγχυτικούς ασθενείς, τα 14 έδειξαν αντιχολινεργικά επίπεδα στο πλάσμα υψηλότερα από 1.5 pmol ισοδύναμα ατροπίνης/0.2mL. Μόνο σε 5 από τα 33 δείγματα σε ασθενείς που δεν παρουσίασαν παραλήρημα, καταγράφηκαν παρόμοια επίπεδα. Η σύγκριση μεταξύ των κλινικών τεστ για την εκτίμηση της αλλαγής στο επίπεδο συνείδησης και των αντιχολινεργικών επιπέδων στο πλάσμα, αποκάλυψαν μία πολύ σημαντική αντιστρόφως ανάλογη σχέση. Οπότε, όσο τα επίπεδα των αντιχολινεργικών φαρμάκων στο πλάσμα αυξάνονταν, τόσο υπήρχε μια σταδιακή έκπτωση σε υψηλότερες νοητικές λειτουργίες [44].

## **Θεραπεία του αντιχολινεργικού συνδρόμου.**

Η φυσοστιγμίνη είναι το φάρμακο εκλογής στη θεραπεία του αντιχολινεργικού συνδρόμου. Η φυσοστιγμίνη είναι ένας ανταγωνιστής της αντιχολινεστεράσης. Η παρουσία της στο Κ.Ν.Σ. αυξάνει τη συγκέντρωση της ακετυλοχολίνης στον εγκέφαλο. Η αυξημένη συγκέντρωση της ακετυλοχολίνης θα μετατοπίσει τους συνεργικούς μουσκαρινικούς ανταγωνιστές από τους ακετυλοχολινικούς υποδοχείς, και με αυτό τον τρόπο θα αποκατασταθεί μερικώς ή πλήρως η φυσιολογική χολινεργική κατάσταση. Το γεγονός ότι η φυσοστιγμίνη είναι τριτογενής αμίνη, της επιτρέπει την άμεση και γρήγορη είσοδό της στο Κ.Ν.Σ., σε αντίθεση με τις άλλες αντιχολινεστερασικές ουσίες.

Η φυσοστιγμίνη έχει γρήγορη έναρξη δράσης και η εξάλειψη των συμπτωμάτων από το Κ.Ν.Σ. είναι άμεση. Οι Holzgrafe και συν. [53] και οι Burns και συν. [51] διαπίστωσαν κλινική νευρολογική βελτίωση σε χρονικό διάστημα του οποίου ο μέσο όρος ήταν 5.8 και 10.9 λεπτά, αντίστοιχα, μετά από θεραπεία του Κ.Α.Σ. με φυσοστιγμίνη. Μετά τη χορήγησή της επηρεάζονται πολύ γρήγορα το επίπεδο συνείδησης, η καρδιακή συχνότητα και η κινητικότητα του εντέρου [44]. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η επαναφορά στο κανονικό της διαμέτρου της κόρης οφθαλμού και της απάντησης στο φως είναι εξαιρετικά αργή, και η μυδρίαση μπορεί να επιμένει για ώρες, ακόμα και μέρες [44]. Επίσης, η υπερθερμία υποχωρεί σταδιακά μέσα σε κάποιες ώρες [39]. Σημειωτέον, η φυσοστιγμίνη όταν χορηγείται ενδοφλεβίως, έχει σύντομη διάρκεια δράσης (0.5-2 ώρες) συγκριτικά με πολλούς αντιχολινεργικούς παράγοντες, οπότε μπορεί να χρειαστεί επαναληπτική χορήγηση φυσοστιγμίνης. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς, στους οποίους γίνεται αναστροφή του Κ.Α.Σ. μετά τη χορήγηση φυσοστιγμίνης, πρέπει να συνεχίσουν υπό στενή παρακολούθηση για τυχόν επανεμφάνιση αντιχολινεργικών συμπτωμάτων.

Η δόση της φυσοστιγμίνης αναφέρεται ως 0.01-0.04 mg/kg ή 1-3 mg στους ενήλικες ασθενείς. Μπορεί να χορηγηθεί ενδομυϊκώς, αλλά η ενδοφλέβια οδός χρησιμοποιείται πιο συχνά. Η ενδοφλέβια χορήγηση της φυσοστιγμίνης πρέπει να είναι αργή, πάνω από 1-2 λεπτά ή όχι γρηγορότερα από 1mg/min. Η πιο γρήγορη χορήγηση μπορεί να κάνει πιο έντονα τα περιφερικά χολινεργικά φαινόμενα της φυσοστιγμίνης, εκ των οποίων το πιο ανησυχητικό είναι η ελάττωση της καρδιακής συχνότητας. Η βραδυκαρδία είναι σπάνια και συνήθως

όχι σημαντική. Στη μελέτη των Holzgrafe και συν., [53] από τους 193 ασθενείς που έλαβαν φυσοστιγμίνη, ένας μόνο παρουσίασε βραδυκαρδία, με καρδιακή συχνότητα περί των 52 σφύξεων, η οποία ήταν παροδική και δε χρειάστηκε να αντιμετωπιστεί με θεραπεία. Στη μελέτη των Burns και συν. [51], στους 52 ασθενείς με αντιχολινεργικό σύνδρομο, η φυσοστιγμίνη προκάλεσε μόνο ένα κρούσμα ασυμπτωματικής φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας (51 σφύξεις). Παρά το γεγονός ότι η σημαντική βραδυκαρδία είναι σπάνια, έχει αναφερθεί περίπτωση ασυστολίας μετά χορήγηση φυσοστιγμίνης [61]. Επίσης, μπορεί να προκληθούν και σπασμοί μετά από υπερβολική κεντρική χολινεργική διέγερση. Γι' αυτό το λόγο, η ατροπίνη πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμη, για να ανταγωνιστεί τη βραδυκαρδία ή τους σπασμούς που μπορεί να προκληθούν από τη φυσοστιγμίνη. Άλλες παρενέργειες της φυσοστιγμίνης είναι πιο συνηθισμένες και περιλαμβάνουν εφίδρωση και σιελόρροια, ναυτία και επιγαστραλγία, υπερπερίσταση και διάρροια, μύση, δακρύρροια, θολή όραση και οφθαλμικό πόνο. Αυτά τα χολινεργικά φαινόμενα ίσως είναι καλύτερο να αντιμετωπίζονται με τη χρήση γλυκοπυρρολάτης παρά ατροπίνης, γιατί η γλυκοπυρρολάτη δε δρα κεντρικά. Σχετικές αντενδείξεις στη χορήγηση φυσοστιγμίνης είναι σακχαρώδης διαβήτης, στεφανιαία νόσος, άσθμα, πεπτικό έλκος, γάγγραινα, απόφραξη κύστεως ή εντέρου, καρδιακός αποκλεισμός [44].



## **Διαφορική διάγνωση του αντιχολινεργικού συνδρόμου**

Η διάγνωση του Κ.Α.Σ. βασίζεται στην κλινική εικόνα (πρόσφατη έκθεση σε αντιχολινεργικές ουσίες, σημεία και συμπτώματα), αποκλεισμό άλλων συνθηκών και θετική απάντηση σε κεντρικώς δρώντες αντιχολινεργικές, τυπικά στη φυσοστιγμίνη. Εξαιτίας της ποικιλίας των συμπτωμάτων και την έλλειψη ενός ειδικού τεστ που να επιβεβαιώνει τη διάγνωση του Κ.Α.Σ., η διάγνωση του βασίζεται στον αποκλεισμό άλλων πιθανών αιτιών που προκαλούν διαταραχές του επιπέδου συνείδησης. Η διαφορική διάγνωση είναι ευρεία και περιλαμβάνει τόσο μεταβολικές διαταραχές όσο και πρωτοπαθή παθολογία του Κ.Ν.Σ. Οι μεταβολικές διαταραχές περιλαμβάνουν υποξία, υπερκαπνία, υπογλυκαιμία, οξεοβασικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ενδοκρινολογικές δυσλειτουργίες, υποθερμία και νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια. Στις πιο σημαντικές νευρολογικές διαταραχές πρέπει να λαμβάνονται υπόψη το εγκεφαλικό οίδημα, η ανοξική εγκεφαλική βλάβη, το εγκεφαλικό, η ενδοκράνια αιμορραγία και η πρόσφατη επιληπτική δραστηριότητα [38]. Εάν ο ασθενής επιπλέον παρουσιάζει υψηλή θερμοκρασία, τότε πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και η πιθανότητα κακοήθους υπερθερμίας, νευροληπτικού κακοήθους συνδρόμου, θυρεοτοξικότητας και φλεγμονής.

Όταν το Κ.Α.Σ. συνοδεύεται με σύγχυση και παραλήρημα, το σύνδρομο αναγνωρίζεται πιο εύκολα μετά την αναισθησία παρά όταν συνοδεύεται με υπνηλία και καταστολή σαν κύρια συμπτώματα. Μετά από αναισθησία, η πιο συχνή αιτία παρατεταμένης καταστολής είναι η υπολειπόμενη δράση αναισθητικών παραγόντων, και αυτό πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από τα καταθλιπτικά συμπτώματα του Κ.Ν.Σ. που υπάρχουν στο Κ.Α.Σ. Τι είναι αυτό που καθιστά φυσιολογική μια ανάρρωση από την αναισθησία και ο ορισμός του τι είναι μια μη φυσιολογικά παρατεταμένη και δυνητικά επικίνδυνα παρατεταμένη αναισθησία θα επηρεάσει, εν μέρη, τη σωστή διάγνωση του Κ.Α.Σ. σε ιδιαίτερους ασθενείς. Η χρονική στιγμή της ανάρρωσης από την αναισθησία ποικίλλει αρκετά και αυτό οφείλεται στις διαφορές των αναισθητικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται, στη δόση και τη στιγμή της χορήγησης τους, καθώς και ιδιαιτερότητες στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική σε κάθε ασθενή. Κάποιοι ισχυρίζονται ότι περιπτώσεις Κ.Α.Σ. μετά την αναισθησία συχνά δεν αναγνωρίζονται και η παρατεταμένη καταστολή λανθασμένα

αποδίδεται στην υπολειπόμενη δράση αναισθητικών. Άλλοι πιστεύουν το αντίθετο. Οι Cook και Spence [52] παρατήρησαν ότι η συχνότητα του 1.9% του Κ.Α.Σ. μετά από αναισθησία που αναφέρουν οι Link και συν. [42], φαίνεται υψηλό ποσοστό συγκρινόμενο με την εμπειρία των αναισθησιολόγων και πιστεύουν ότι η δράση της υπολειπόμενης αναισθησίας είναι υπεύθυνη για κάποιες από αυτές τις περιπτώσεις Κ.Α.Σ. Οι Cook και Spence επίσης παρατήρησαν ότι η διάγνωση του Κ.Α.Σ. κυρίως εξαρτάται από την απάντηση στη φυσοστιγμίνη. Όπως περιγράψαμε προηγουμένως, όμως, η φυσοστιγμίνη μπορεί να αυξήσει την αφύπνιση και την εγρήγορση σε ασθενείς χωρίς αντιχολινεργικό σύνδρομο.

Παρά την ασάφεια της διάγνωσης, η άμεση αναγνώριση και θεραπεία του Κ.Α.Σ. είναι σημαντική. Ανήσυχτοι, συγχυτικοί ασθενείς συχνά θέτουν σε κίνδυνο το νοσηλευτικό προσωπικό, τους ίδιους και κάποιες φορές το χειρουργικό τους αποτέλεσμα. Επίσης οι ασθενείς με διαταραγμένο επίπεδο συνείδησης ίσως υποστούν άχρηστες εξετάσεις, όπως CT εγκεφάλου ή παρατεταμένη ενδοτραχειακή διασωλήνωση με μηχανική υποστήριξη σε εντατική μονάδα και φαρμακοθεραπεία. Στη βιβλιογραφία περιγράφονται αρκετές περιπτώσεις τέτοιων περιστατικών [62, 63].

## 1.3 ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ:

### Ιστορική αναδρομή

Η φυσοστιγμίνη είναι μία σημαντική φαρμακευτική ουσία, πολύ χρήσιμη στη νευρολογία, στη μετα-αναισθητική περίοδο και σε δηλητηριάσεις από αντιχολινεργικές ουσίες.

Η φυσοστιγμίνη, ή εσερίνη, είναι ένα αλκαλοειδές που αποκτάται από το φασόλι το γένος των Καλαβάρων, ο αποξηραμένος σπόρος του *Physostigma venenosum* Balfour, ένα διαρκώς αναρριχόμενο φυτό της τροπικής Δυτικής Αφρικής. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε από φυλές της Δυτικής Αφρικής σαν ένα «δηλητήριο βασανισμού» σε δίκες μαγισσών. Τα θύματα είτε πέθαιναν από ασφυξία λόγω σπασμών και άρα ήταν ένοχοι, είτε επιβίωναν, οπότε και θεωρούνταν αθώοι [64, 65].

Τους σπόρους αυτού του δηλητηριώδους φυτού, τους έφερε στη Μ. Βρετανία ο Daniell, ένας άγγλος στρατιωτικός γιατρός. Μαζί με τον Freeman, το 1840 δημοσίευσε τις περιγραφές του περί βοτάνων στο *Edinb. Philos. J.* Ακολούθησαν πολλές έρευνες, και το απόσταγμα των φασολιών εξετάστηκε σαν δηλητήριο. Η «αντι-ατροπινική» του δράση διαπιστώθηκε και ακολούθησε μάλιστα ικανή και συχνή χρήση αυτού στη θεραπεία του γλαυκώματος. Μία ενδιαφέρουσα ανακάλυψη ήταν ότι το μυοκάρδιο δεν επηρεαζόταν από το «δηλητήριο» όπως αποδείχτηκε από τον Harley το 1863 και τον Papi το 1868. Ο Bauer, το 1866, και ο v. Bezold και ο Gotz, το 1867, επίσης διαπίστωσαν ότι τα πειραματόζωά τους πέθαιναν από ασφυξία και όχι από καταπληξία του μυοκαρδίου [66, 67].

Το 1864, στη Πράγα, συνέβη κρούσμα σοβαρής δηλητηρίασης από ατροπίνη. Πέντε φυλακισμένοι ήπιαν ένα μπουκάλι διαυγές διαλύματος με ατροπίνη, ενώ καθάριζαν το ιατρείο των φυλακών. Ακολούθησε βαθύ κώμα, το οποίο δεν καλυτέρευε με τις συνήθειες θεραπείες της εποχής και τα θύματα θεωρήθηκαν χαμένα. Παρολ'αυτά, ο νέος ιατρός Ludwig Kleinwachter συζήτησε το περιστατικό με το συνάδελφό του, ο οποίος ήταν οφθαλμίατρος. Τότε έγινε η πρόταση να δοκιμαστεί μία 'αντι-ατροπινική' ουσία, απόσταγμα από το 'Calabar bean'. Ο Kleinwachter, ο οποίος ήταν ο γιατρός των φυλακών, χορήγησε το απόσταγμα από το στόμα και αντίκρισε ένα εκπληκτικό αποτέλεσμα: και οι πέντε φυλακισμένοι που βρίσκονταν σε κωματώδη κατάσταση σώθηκαν. Λίγο

αργότερα, το περιστατικό που αντιμετώπισε ο Kleinwachter δημοσιεύτηκε στην πρώτη σελίδα του Berl. Klin. Wochenschr. Ο Kleinwachter κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η επιτυχία του αποστάγματος από το 'Calabar bean' ενάντια στη δηλητηρίαση από ατροπίνη βασιζόταν σε συγκεκριμένη ανταγωνιστική δράση [66].

Το 1876, οι Harnack και Witkowski παρουσίασαν μία μεταμελέτη όσον αφορά το 'Calabar bean' βασισμένο σε 192 δημοσιεύσεις. Κατέληξαν σε δύο συστάσεις: να χρησιμοποιείται στην οφθαλμολογία για την αντιμετώπιση του γλαυκώματος και, αναφερόμενος στη δημοσίευση του 1864 του Kleinwachter, της σοβαρής δηλητηρίασης από ατροπίνη. Το 1900, ο Pal απέδειξε ότι η προκαλούμενη από κουράριο χάλαση σε σκύλο μπορεί να καταργηθεί από τη φυσοστιγμίνη. Παρόλο που η σύνθεση της ακετυλοχολίνης πραγματοποιήθηκε από το Baeyer το 1867, η λειτουργία της σα νευροδιαβιβαστής δεν είχε διαλευκανθεί έως το 1910-1933, κυρίως από τον Dale. Οι έρευνες έγιναν χρησιμοποιώντας φυσοστιγμίνη [66]. Η νεοστιγμίνη υπήρξε για πρώτη φορά διαθέσιμη το 1931. Το 1943, οι Mendel και Rudney χρησιμοποιώντας τη φυσοστιγμίνη κατόρθωσαν να ξεχωρίσουν την αληθινή χολινεστεράση από αυτή του πλάσματος. Η φυσοστιγμίνη κυρίως ανταγωνίζεται την αληθινή χολινεστεράση του κεντρικού νευρικού συστήματος (Κ.Ν.Σ), ενώ είναι πιο ήπιος ανταγωνιστής της ψευδοχολινεστεράσης του πλάσματος [68]. Σημαντική υπήρξε η προσφορά του Longo το 1966 στην κατανόηση του κεντρικού χολινεργικού συστήματος σε συνάρτηση με τη συμπεριφορά. Ο Longo απέδειξε ότι η διαταραχή του χολινεργικού συστήματος στο Κ.Ν.Σ. μπορεί να προκαλέσει είτε υπερκινητική ανησυχία, είτε υποκινητική υπνηλία έως και κώμα. Τα διάφορα συμπτώματα που προκύπτουν από την κατάργηση του κεντρικού μουσκαρινικού συστήματος ονομάζονται κεντρικό αντιχολινεργικό σύνδρομο (Κ.Α.Σ.). Οι έρευνες του Longo προκάλεσαν το ενδιαφέρον ψυχιάτρων και αναισθησιολόγων. Εκτός από τα τυπικά αντιχολινεργικά φάρμακα που περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, όπως η ατροπίνη και η σκοπολαμίνη, τα περισσότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη γενική αναισθησία μπορούν να προκαλέσουν Κ.Α.Σ. [69,38]. Διάφορα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε διαφορετικούς κλάδους της ιατρικής μπορούν επίσης να προκαλέσουν Κ.Α.Σ. [71].

Η επαναφορά σε φυσιολογική κατάσταση ενός διαταραγμένου κεντρικού χολινεργικού συστήματος είναι εύκολα εφικτή με την χορήγηση ενός ανταγωνιστή της χολινεστεράσης, ικανός να περάσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η φυσοστιγμίνη παραμένει το φάρμακο εκλογής για την επαναφορά της σωστής λειτουργίας του κεντρικού μουσκαρινικού συστήματος. Η γαλανταμίνη, τακρινικό οξύ και 4αμιδοπυριδίνη έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί, άλλα κανένα από αυτά δεν υπήρξε ικανό να αντικαταστήσει τη φυσοστιγμίνη [66].

## **Οι ανταγωνιστές της χολινεστεράσης.**

Η φυσοστιγμίνη ανήκει σε μια μεγάλη κατηγορία φαρμάκων, τους ανταγωνιστές της χολινεστεράσης. Οι ανταγωνιστές της χολινεστεράσης και οι αγωνιστές του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης μαζί περιλαμβάνουν μια μεγάλη ομάδα φαρμάκων που μιμούνται τη δράση της ακετυλοχολίνης (χολινομιμητικά). Τα χολινομιμητικά ταξινομούνται φαρμακολογικώς βάση της δράσης στο είδος του υποδοχέα που ενεργοποιούν, τους νικοτικούς ή μουσκαρινικούς. Επίσης μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με το μηχανισμό δράσης τους, επειδή κάποια χολινομιμητικά συνδέονται και ενεργοποιούν άμεσα τους υποδοχείς, ενώ άλλα δρουν με έμμεσο τρόπο, αδρανοποιώντας την υδρόλυση της ενδογενούς ακετυλοχολίνης [72, 73].

Οι δράσεις της ακετυλοχολίνης που απελευθερώνεται από το αυτόνομο και από το περιφερικό κινητικό νευρικό σύστημα τερματίζονται με ενζυματική καταστροφή του μορίου. Η υδρόλυση πραγματοποιείται από την ακετυλοχολινεστεράση, μια πρωτεΐνη με μοριακό βάρος περίπου 320.000, που βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στη χολινεργική σύναψη [73].

Η φυσοστιγμίνη ανήκει στα φάρμακα που μπλοκάρουν τη δράση της ακετυλοχολινεστεράση (AChE) και ονομάζονται αντιχολινεστερασικά (anti-ChE). Αδρανοποιώντας το ένζυμο αυξάνουν τη συγκέντρωση της ενδογενούς ακετυλοχολίνης (ACh) στην περιοχή των τελικών χολινεργικών νεύρων και συνεπώς είναι ικανά να προκαλέσουν φαινόμενα παρόμοια με αυτά της διέγερσης των χολινεργικών υποδοχέων μέσω του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος. Αυτές οι ουσίες είναι λοιπόν στη πραγματικότητα “πολλαπλασιαστές” της ενδογενούς ακετυλοχολίνης και δρουν πρωτίστως όπου φυσιολογικά απελευθερώνεται ακετυλοχολίνη. Δεδομένου της ευρύτατης παρουσίας των χολινεργικών υποδοχέων στα διάφορα είδη ζώων, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι τα anti-ChE έχουν εφαρμοστεί ποικιλοτρόπως, υπό τη μορφή εντομοκτόνων, φυτοφαρμάκων, κτλ. Η πιο σημαντική χρήση αυτών των χημικών ουσιών, όσον αφορά το εμπόριο, είναι αυτή ως εντομοκτόνα. Λίγοι από αυτούς τους παράγοντες χρησιμοποιούνται για θεραπευτικούς σκοπούς [74].

Μέχρι το 2<sup>ο</sup> παγκόσμιο πόλεμο, μόνο τα αναστρέψιμα anti-ChE ήταν γνωστά, εκ των οποίων η φυσοστιγμίνη αποτελεί το πρότυπο. Λίγο αργότερα

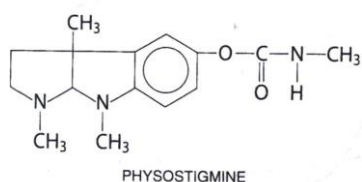
και κατά τη διάρκεια του 2<sup>ου</sup> παγκοσμίου πολέμου, μια νέα τάξη πολύ τοξικών φαρμάκων, των οργανοφωσφωρικών ενώσεων, αναπτύχθηκε από τον Schrader, αρχικά ως αγροτικά φυτοφάρμακα και αργότερα ως ισχυρά χημικά όπλα. Η εξαιρετικά τοξική δράση αυτών των φαρμάκων οφείλεται στην “μη αναστρέψιμη” αδρανοποίηση μακράς διάρκειας της AChE [72].

Τρεις διαφορετικές θέσεις στο μόριο της AChE αποτελούν σημεία σύνδεσης για ανασταλτικούς δεσμούς και αποτελούν τη βάση για τη διαφοροποίηση ανάμεσα στις διάφορες μορφές AChE και βουτυρυλχολινεστεράση: η ακυλική τσέπη του ενεργούς κέντρου και του περιφερικού ανιόντος σκέλους. Ο ορισμός “αναστρέψιμη” και “μη αναστρέψιμη” αναφέρεται στην καρ-βαμολ-εστέρα και οργανοφωσφορική αντιχολινεστερασική ουσία. Η κύρια δράση τους είναι το ενεργές σημείο του ενζύμου, αν και κάποια από αυτά έχουν άμεση δράση σε νικοτινικούς υποδοχείς. Οι κύριες διαφορές ανάμεσα στα μέλη αυτής της ομάδας ουσιών είναι στη χημική δομή και στη φαρμακοκινητική. Όσον αφορά τη φαρμακοδυναμική τους είναι παρόμοια [75].

## Χημική δομή και φαρμακοκινητική της φυσοστιγμίνης.

Η φυσοστιγμίνη (ή εσερίνη) είναι μια φυσική καρβαματική τριτογενής αμίνη με μεγάλη λιποδιαλυτότητα, που χρησιμοποιείται για θεραπευτικούς σκοπούς (εικόνα 1) [73].

Η φυσοστιγμίνη, σε αντίθεση με τα υπόλοιπα anti-ChE, παρουσιάζει πολύ καλή απορρόφηση από όλες τις οδούς χορήγησης και μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί και τοπικά στον οφθαλμό. Απορροφάται και διαχέεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και παρουσιάζει μεγαλύτερη τοξικότητα, σε σύγκριση με τις πιο ασφαλείς από άποψη τοξικότητας τεταρτογενής καρβαματικές ενώσεις. Οι καρβαματικές ενώσεις είναι σχετικά σταθερές σε υδατικό περιβάλλον, αλλά μπορούν να μεταβολιστούν από μη ειδικές εστεράσες στον ανθρώπινο οργανισμό, όπως επίσης και από τη χολινεστεράση. Έτσι λοιπόν, η διάρκεια δράσης τους καθορίζεται κυρίως από τη σταθερότητα του συμπλέγματος ανταγωνιστής-ένζυμο, και όχι από το μεταβολισμό ή την απέκκριση [76,77].



**εικόνα 1**



## Φαρμακοδυναμική της φυσοστιγμίνης.

### ➤ Μηχανισμός δράσης

Η ακετυλοχολινεστεράση είναι ο κύριος στόχος του φαρμάκου, αλλά και η βουτυρυλ-χολινεστεράση αδρανοποιείται επίσης. Η ακετυλοχολινεστεράση είναι ένα ιδιαίτερα ενεργές ένζυμο. Στην πρώτη φάση, η ακετυλοχολίνη δένεται στην ενεργή θέση του ενζύμου και υδρολύεται αποδεσμεύοντας ελεύθερη χολίνη και ακετύλ-ένζυμο. Στη δεύτερη φάση, ο σταθερός δεσμός του ακετυλενζύμου διασπάται, με την προσθήκη νερού (ενυδάτωση). Η όλη διαδικασία διαρκεί 150 microseconds [73, 76].

Όλοι οι anti-ChE ασκούν τη δράση τους αδρανοποιώντας την ακετυλοχολινεστεράση, αυξάνοντας έτσι τη συγκέντρωση της ενδογενούς ακετυλοχολίνης στην περιοχή των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης. Παρολ' αυτά, οι μοριακές λεπτομέρειες της αλληλεπίδρασής τους ποικίλει σύμφωνα με τις υποομάδες στις οποίες ανήκουν και που προαναφέραμε.

Η ομάδα των καρβαμικών εστέρων, στην οποία ανήκει και η φυσοστιγμίνη, υφίσταται υδρόλυση σε δύο φάσεις ανάλογη αυτής της ακετυλοχολίνης. Όμως ο οργανικός δεσμός του καρβαμυλ-ενζύμου είναι σαφώς πιο σταθερός στη δεύτερη διαδικασία (ενυδάτωση), και αυτή η φάση παρουσιάζει σημαντική επιβράδυνση (της τάξεως των 30 λεπτών έως και 6 ώρες). Το εδροφώνιο και τα καρβαμικά θεωρούνται “αναστρέψιμοι” ανταγωνιστές [78].

### ➤ Όργανα στόχοι

Οι πιο σημαντικές φαρμακολογικές δράσεις της φυσοστιγμίνης ασκούνται στο καρδιοκυκλοφορικό και γαστρεντερικό σύστημα, στον οφθαλμό, και στη μυοσκελετική νευρική σύναψη. Επειδή η κύρια λειτουργία αυτής και γενικά των anti-ChE είναι αυτή του να ενισχύουν και να αυξάνουν τη δράση της ενδογενούς ακετυλοχολίνης, τα αποτελέσματα είναι παρόμοια (αλλά όχι ίδια) με αυτά των άμεσα χολινομιμητικών αγωνιστών [77, 79, 80].

1. Κεντρικό νευρικό σύστημα: Σε χαμηλές δόσεις, οι λιποδιαλυτές anti-ChE (π.χ. φυσοστιγμίνη) προκαλούν διάχυτη ενεργοποίηση του EEG και απάντηση εγρήγορσης. Σε υψηλότερες δόσεις, προκαλούν γενικευμένους σπασμούς, τους οποίους μπορεί να ακολουθήσει κώμα και αναπνευστική παύση [81, 82]

2) Οφθαλμός: Οι μουσκαρινικοί αγωνιστές που βρίσκονται στο επιπεφυκτιδικό σάκο προκαλεί σύσπαση των λείων μυών του σφιγκτήρα της ίριδας (με αποτέλεσμα τη μύση) και του ακτινωτό μυός (με αποτέλεσμα προσαρμογή). Σαν αποτέλεσμα η ίριδα μετακινείται από τη γωνία του προσθίου θαλάμου και ανοίγεται το δοκιδωτό δίκτυο στη βάση του ακτινωτού μυός. Και οι δυο δράσεις έχουν σαν αποτέλεσμα τη διευκόλυνση της εκροής του υδατοειδούς υγρού στο κανάλι του Schlemm, που αρδεύει τον πρόσθιο θάλαμο [79, 82].

3) Αναπνευστικό σύστημα: Οι λείοι μύες του βρογχικού δέντρου συσπώνται από τους μουσκαρινικούς αγωνιστές. Επίσης, οι αδένες του τραχεοβρογχικού βλεννογόνου αυξάνουν τις εκκρίσεις. Αυτός ο συνδυασμός δράσεων μπορεί περιστασιακά να προκαλέσει συμπτώματα, ιδίως σε άτομα με άσθμα [83, 84].

4) Γαστρεντερικό σύστημα: Η χορήγηση αγωνιστών των μουσκαρινικών υποδοχέων, όπως η διέγερση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος, προκαλεί αύξηση στην εκκριτική και κινητική δραστηριότητα του εντέρου. Οι σιελογόνοι και γαστρικοί αδένες υφίστανται έντονη διέγερση. Λιγότερη είναι αυτή του παγκρέατος και των μικρών εντερικών αδένων. Η περισταλτική δραστηριότητα του εντέρου αυξάνεται και οι περισσότεροι σφιγκτήρες χαλαρώνουν. Η αύξηση της συσπαστικότητας αυτού του συστήματος έδειξε να προκαλεί αποπόλωση των κυτταρικών μεμβρανών των λείων μυών και αύξηση της εισροής του ασβεστίου [84].

5) Ουρογεννητικού συστήματος: Οι μουσκαρινικοί υποδοχείς διεγείρουν τον εξωστήρα μυ και χαλαρώνουν το τρίγωνο και τους μύες του σφιγκτήρα της κύστης, οπότε προκαλούν ακράτεια. Η ανθρώπινη μήτρα δεν είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στους μουσκαρινικούς υποδοχείς.

6) Καρδιαγγειακό σύστημα: Τα anti-ChE μπορούν να αυξήσουν τη δραστηριότητα των γαγγλίων, τόσο του συμπαθητικού όσο και του παρασυμπαθητικού συστήματος στη καρδιά και στους λείες μύες των αγγείων.

Στην καρδιά υπερισχύει η επίδραση στο παρασυμπαθητικό, οπότε η χορήγηση π.χ. φυσοστιγμίνης έχει ως αποτέλεσμα φαινόμενα που μιμούνται την ενεργοποίηση του παρασυμπαθητικού νεύρου. Το αποτέλεσμα είναι αρνητική χρονότροπη, δρομότροπη και ινότροπη δράση, με μείωση της καρδιακής παροχής. Αυτή η μείωση της παροχής οφείλεται στη βραδυκαρδία, στη μειωμένη καρδιακή συστολή και μια ελάχιστη μείωση της κοιλιακής συστολής.

Το όψιμο αποτέλεσμα εμφανίζεται σαν αποτέλεσμα της προσυναπτικής τροποποίησης της συμπαθητικής δραστηριότητας (αναστολή της απελευθέρωσης της νορεπινεφρίνης) και αναστολή των μετασυναπτικών συμπαθητικών φαινομένων σε κυτταρικό επίπεδο [80, 85, 86].

Τα anti-ChE έχουν μικρότερη επίδραση στους λείους μύς των αγγείων και στην αρτηριακή πίεση σε σχέση με αυτή των άμεσων αγωνιστών των μουσκαρινικών υποδοχέων. Αυτό συμβαίνει, γιατί τα φάρμακα με την έμμεση δράση μπορούν να μεταβάλλουν τον αγγειακό τόνο μόνο όπου υπάρχει χολινεργική νεύρωση και επειδή το τελικό αποτέλεσμα του αγγειακού τόνου αντανακλά την ενεργοποίηση, τόσο του παρασυμπαθητικού όσο και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Το γεγονός, ότι λίγα αγγειακά συστήματα δέχονται νεύρωση από το χολινεργικό σύστημα, έχει ως αποτέλεσμα η χολινομιμητική δράση στο αγγειακό σύστημα να είναι ελάχιστη [84-86].

Τελικά, στο καρδιαγγειακό σύστημα, οι χαμηλές δόσεις της φυσοστιγμίνης έχουν ως αποτέλεσμα μια ήπια βραδυκαρδία, ελάττωση της καρδιακής παροχής και καμία αλλαγή ή μια ελάχιστη πτώση της αρτηριακής πίεσης. Υψηλές (τοξικές) δόσεις του φαρμάκου προκαλούν έντονου βαθμού βραδυκαρδία (ενίοτε και ταχυκαρδία) και υπόταση [86].

7) Νευρομυϊκή σύναψη: Τα anti-ChE έχουν σημαντικά θεραπευτικές και τοξικές δράσεις στη σκελετική νευρομυϊκή σύναψη. Οι χαμηλές, θεραπευτικές συγκεντρώσεις ελαφρώς παρατείνουν και ενισχύουν τις δράσεις της ακετυλοχολίνης που φυσιολογικά απελευθερώνεται. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της έντασης της μυϊκής σύσπασης, ιδίως σε μύς αδυνατισμένους από μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά ή σε μασθένεια Gravis. Σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, η συσσώρευση της ακετυλοχολίνης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ινιδισμούς των μυϊκών ινών. Η αντίδρομη διέγερση του κινητικού νευρώνα μπορεί επίσης να συμβεί και αυτό έχει ως αποτέλεσμα δεσμιδώσεις που αφορούν μια ολόκληρη κινητική μονάδα. Όταν η αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης είναι πολύ έντονη, την αρχική φάση εκπόλωσης του νευρομυϊκού αποκλεισμού μπορεί να ακολουθήσει μία φάση από μη αποπολωτικό αποκλεισμό όμοιο με αυτόν που παρατηρείται με τη σουκκινυλχολίνη. Μερικές τεταρτογενείς καρβαματικές anti-ChE, π.χ νεοστιγμίνη, παρουσιάζουν επιπρόσθετα έναν άμεσης δράσης αγωνιστή στους νικοτινικούς υποδοχείς στη νευρομυϊκή σύναψη. Ίσως αυτή η δράση είναι που

βοηθάει στην αποτελεσματικότητα αυτών των ουσιών στη θεραπεία της μυασθένειας [80, 87].

## Κλινική εφαρμογή της φυσοστιγμίνης

Το 1860, η φυσοστιγμίνη μελετήθηκε ως δηλητήριο. Η “αντι-ατροπινική” της δραστηριότητα μελετήθηκε αρκετά καλά και εφαρμόστηκε ιδίως στην οφθαλμολογική. Ο μηχανισμός δράσης αποκαλύφθηκε όταν μελετήθηκε η λειτουργία του χολινεργικού συστήματος. Η αληθινή συνάφεια της φυσοστιγμίνης για τις αληθείς χολινεστεράσες μπόρεσε να διαπιστωθεί όταν έγιναν διαθέσιμα τα συνθετικά ανάλογα. Η χημική δομή της, τριτογενής αμίνη, την κάνει ικανή να διαπερνάει τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό. Η γρήγορη υδρόλυση του φαρμάκου, 1-2 ώρες, αυξάνει την ασφάλειά της ως φαρμακευτική ουσία. Η δόση της φυσοστιγμίνης που επαρκεί, για να υπάρξει αποτέλεσμα στο κεντρικό νευρικό σύστημα, δεν είναι αρκετή για να αντικαταστήσει την κλινική χρήση της νεοστιγμίνης στην αναστροφή της υπολειπόμενης μυοχάλασης από μη αποπολωτική μυοχαλαρωτική ουσία. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ο πρώτος μεταβολίτης της φυσοστιγμίνης, η εσερολίνη, διατηρεί ακόμη αντιχολινεστερασικές ιδιότητες, αλλά είναι επίσης χημικά παρόμοια με τη μορφίνη. Μήπως λοιπόν είναι αυτός ο λόγος που εξηγεί το φαινόμενο ότι μετά θεραπεία με φυσοστιγμίνη, οι ασθενείς παραπονιούνται λιγότερο για πόνο;;[66, 58]

Η Αμερικανική εταιρεία O' Neal Jones παρήγαγε μία φαρμακευτική μορφή βραδείας αποδέσμευσης φυσοστιγμίνης για τη θεραπεία του αρχικού σταδίου της νόσου του Alzheimer. Το φάρμακο δε σταματά την πρόοδο της αναπηρίας, αλλά καλύτερεύει τις ανικανότητες του ασθενούς για 1-2 έτη. Επίσης χρησιμοποιείται στη θεραπεία του γλαυκώματος και της καθυστερημένης γαστρικής κένωσης. Στα τμήματα επείγουσας ιατρικής έχει χρησιμοποιηθεί η φυσοστιγμίνη, είτε σε θεραπεία δηλητηρίασης (υπερδοσολογίας) με φάρμακα που αναστέλλουν το κεντρικό χολινεργικό σύστημα, είτε για διαφορική διάγνωση με μικτές δηλητηριάσεις. Η φυσοστιγμίνη έχει υπάρξει καθοριστική στη διαφοροδιάγνωση απειλητικών για τη ζωή δηλητηριάσεων από εγκεφαλικά αγγειακά επεισόδια. Παρόλ'αυτά, πολλοί γιατροί δυσκολεύονται να κατανοήσουν το ρόλο που έχει το φυσιολογικό μουσκαρινικό σύστημα στον ανθρώπινο εγκέφαλο, όσον αφορά τη φυσιολογική και την ψυχολογική λειτουργία του οργανισμού. Οπότε και δε χρησιμοποιείται συχνά φυσοστιγμίνη για την

επαναφορά σε φυσιολογικά όρια τη λειτουργία του εγκεφάλου. Για παράδειγμα, πολλοί ψυχίατροι δεν αναγνωρίζουν το κεντρικό αντιχολινεργικό σύστημα ως παράγοντα στη νευροληπτική κακοήθη υπερπυρεξία. Αντί λοιπόν να μειώσουν τη δόση των νευροληπτικών και να χορηγήσουν φυσοστιγμίνη, οι συγκεκριμένοι ιατροί συχνά συνταγογραφούν κατασταλτικές ουσίες, οι οποίες επιβαρύνουν ακόμα περισσότερο την κατάσταση του ασθενούς. Ανάλογα περιστατικά μπορούν να περιγραφούν στη μεταναισθητική περίοδο, όταν ο αναισθησιολόγος δεν είναι εξοικειωμένος με τα συμπτώματα των κεντρικών αντιχολινεργικών δράσεων των φαρμάκων. Η γνώση των δράσεων του χολινεργικού μουσκαρινικού συστήματος έχει αυξηθεί εντυπωσιακά. Τουλάχιστον 5 υποείδη μουσκαρινικών υποδοχέων έχουν αναγνωριστεί και έχουν συνδεθεί με συγκεκριμένες φυσιολογικές και ψυχολογικές λειτουργίες (πίνακας 3). Όλες αυτές οι λειτουργίες μπορούν να επηρεαστούν από τη φυσοστιγμίνη. Πολλοί συγκεκριμένοι μουσκαρινικοί αναστολείς για κάθε υποείδος μουσκαρινικού υποδοχέος χρησιμοποιούνται ήδη ή βρίσκονται υπό έρευνα, όπως π.χ. Η σαλβουταμόλη που χρησιμοποιείται για βρογχοδιαστολή. Όμως, για να προκληθεί αύξηση της ακετυλοχολίνης στον εγκέφαλο, η φυσοστιγμίνη παραμένει η μοναδική ουσία με αντιχολινεστερασικές ιδιότητες, ικανή να εισχωρήσει στον εγκέφαλο μετά από συστηματική χορήγηση [73, 82].

## Πίνακας 3.

Λειτουργίες του οργανισμού που υπόκεινται σε έλεγχο από το κεντρικό νευρικό μουςκαρινικό (χολινεργικό) σύστημα [81]

Ακουστικό ερέθισμα
Οσφρητικό ερέθισμα
Έλεγχος του καρδιαγγειακού συστήματος
Έλεγχος του αναπνευστικού συστήματος
Κατανάλωση αλκοόλ
Περιποίηση, καλλωπισμός
Συναισθηματική συμπεριφορά
Μάθηση (αρχικό στάδιο)
Εργασία, βραχεία μνήμη
Απομνημόνευση
Προσοχή, εγρήγορση
Επαγρύπνηση
Μείωση αντίληψης πόνου
Θερμορύθμιση
Συντονισμό του μυϊκού συστήματος
Συντονισμό των αντανακλαστικών
REM-φάση ύπνου
Διαδικασία προσαρμογής

## **Υπερδοσολογία και ανεπιθύμητες ενέργειες της χρήσης της φυσοστιγμίνης.**

Οι απόλυτες αντενδείξεις στη χρήση της φυσοστιγμίνης είναι η βραδυκαρδία, αποφρακτικός ειλεός, βρογχόσπασμος.

Σχετικές αντενδείξεις είναι σακχαρώδης διαβήτης, γάγγραινα, στεφανιαία νόσος, καρδιακός αποκλεισμός, πεπτικό έλκος, άσθμα, γλαύκωμα, ταυτόχρονη χορήγηση αποπολωτικοί νευρομυικοί αποκλειστές [73].

Ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η εφίδρωση, αύξηση κινητικότητας εντέρου και ουροφόρων οδών, σιελόρροια, βραδυκαρδία.

Η εν δυνάμει τοξική δράση των αγωνιστών των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης ποικίλει σημαντικά κι αυτό εξαρτάται από την απορρόφηση, την πρόσβαση στο κεντρικό νευρικό σύστημα και το μεταβολισμό.

Τα οξεία τοξικά φαινόμενα των αναστολέων της αντιχολινεστεράσης, όπως και αυτά των άμεσων αγωνιστών, είναι άμεση προέκταση των φαρμακολογικών τους δράσεων. Η συχνότερη αιτία δηλητηρίασης από αυτή τη κατηγορία ουσιών είναι τα φυτοφάρμακα που χρησιμοποιούνται στη γεωργία και στην οικιακή χρήση.

Η οξεία δηλητηρίαση πρέπει να αναγνωρίζεται και να αντιμετωπίζεται άμεσα. Η υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει χολινεργικό σύνδρομο. Τα κυριότερα συμπτώματα που εμφανίζονται αρχικά είναι αυτά της μουσκαρινικής υπερδιέγερσης: μύση, σιελόρροια, εφίδρωση, βρογχόσπασμο, εμετός, και διάρροια. Συνήθως ακολουθεί γρήγορα εμπλοκή του κεντρικού νευρικού συστήματος (διέγερση, σύγχυση, αναπνευστική παύση, κώμα), που συνοδεύεται από συμπτώματα του περιφερικού νικοτινικού συστήματος, κυρίως αποπολώνοντας τη νευρομυική σύναψη [89].

Η θεραπεία περιλαμβάνει: 1) διατήρηση των ζωτικών σημείων-επηρεάζεται ιδίως η αναπνοή, 2) παύση της έκθεσης στην ουσία για αποφυγή περαιτέρω απορρόφησης, 3) χορήγηση μεγάλων δόσεων ατροπίνης παρεντερικά, όσο συχνά χρειάζεται, έτσι ώστε να ελεγχθούν τα συμπτώματα από την υπερδιέγερση των μουσκαρινικών υποδοχέων. Η θεραπεία σπάνια περιλαμβάνει και πραλιδοξίμη [73].



## **2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ**

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εξετάσει εάν η φυσοστιγμίνη, αυξάνοντας την ισχύ της κεντρικής χολινεργικής οδού, είναι ικανή να κάνει πιο γρήγορη την ανάνηψη και αν βοηθάει στην εγρήγορση μετά από γενική αναισθησία σε ηλικιωμένους ασθενείς. Δεδομένου τη σταθερή και συνεχή αύξηση του μέσου όρου ηλικίας, θα ήταν πολύ χρήσιμη μια γρήγορη ανάνηψη των ηλικιωμένων ασθενών μετά από χειρουργική επέμβαση, έτσι ώστε η διαμονή τους στο νοσοκομείο, η νοσηρότητα και τελικά το κόστος να μειώνεται. Πολλές μελέτες έχουν προσπαθήσει να εξετάσουν την αλληλεπίδραση μεταξύ της φυσοστιγμίνης και αρκετών αναισθητικών ουσιών [70, 96, 104, 105]. Σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες, αυτή μελετά μία συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, τους ηλικιωμένους, που είναι πιο επιρρεπής στην αναισθησία και η χορήγηση της φυσοστιγμίνης γίνεται σε αργή στάγδην έγχυση (45 min) και όχι σε μία εφάπαξ γρήγορη χορήγηση.

Σκοπός της έρευνας είναι, επίσης, να μελετήσουμε εάν η χορήγηση φυσοστιγμίνης κατά τη διάρκεια αναισθησίας μειώνει την μετεγχειρητική εμφάνιση σύγχυσης, ανησυχίας, αδυναμίας συγκέντρωσης, διαταραχές μνήμης σε ηλικιωμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση υπό γενική αναισθησία.

Τέλος, δεδομένου ότι έχει αποδειχθεί πως η φυσοστιγμίνη έχει αναλγητικές ιδιότητες [93-96], σκοπός της μελέτης είναι να αξιολογήσει και το μετεγχειρητικό επίπεδο αναλγησίας και τις ανάγκες σε αναλγητικές ουσίες.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **3.1 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

Στην έρευνα έλαβαν μέρος 80 ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών και κατηγορίας κινδύνου κατά ASA I, II και III. Ήταν μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε 2 ομάδες, στην ομάδα A (40 ασθενείς) και στην ομάδα B (40 ασθενείς). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε επέμβαση λαπαροσκοπικής χολεκυστεκτομής με γενική αναισθησία, μετά από έγκριση της Επιτροπής Δεοντολογίας του Νοσοκομείου, καθώς και γραπτή έγκριση από τους ίδιους τους ασθενείς. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε για την χειρουργική επέμβαση γενική αναισθησία. Η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με προποφόλη, ρεμιφεντανίλη και ροκουρόνιο. Η διατήρηση της αναισθησίας έγινε με μίγμα O<sub>2</sub>/Air, σεβοφλουράνιο και ρεμιφεντανίλη.

### **ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ**

Από την έρευνα αποκλείστηκαν:

- ασθενείς της κατηγορίας κινδύνου ASA IV
- ασθενείς ηλικίας < 65 ετών
- ασθενείς που αρνήθηκαν να δώσουν την έγγραφη συγκατάθεση τους για την έρευνα
- ασθενείς που ανέφεραν αλλεργίες ή αντένδειξη στα φάρμακα που θα χρησιμοποιούταν
- ασθενείς με παχυσαρκία (BMI>30)
- ασθενείς με γλαύκωμα
- ασθενείς με ψυχική ή νευρολογική νόσο
- ασθενείς που έκαναν χρήση αλκοολούχων ή ναρκωτικών ουσιών
- ασθενείς που ακολουθούσαν αγωγή με φάρμακα κατασταλτικά ή διεγερτικά του ΚΝΣ.
- ασθενείς με ιστορικό κακοήθους υπερθερμίας.

- ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια
- ασθενείς με άσθμα και χρόνια πνευμονοπάθεια
- ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη>1.5 mg/dl)
- ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (ασπαρτική και/ή αλανίνη αμινοτρασφεράση>40 U/l)

### **Προεγχειρητική αξιολόγηση ασθενών:**

Σε όλους τους ασθενείς έγινε την προηγούμενη ημέρα του χειρουργείου κατά τη διάρκεια της προαναισθητικής επίσκεψης η αξιολόγηση κινδύνου των ασθενών σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά ASA.

Μετά την αξιολόγηση των ευρημάτων οι ασθενείς ενημερώθηκαν για το είδος της αναισθησιολογικής τεχνικής που θα χρησιμοποιούνταν. Κανένας ασθενής δεν έλαβε προνάρκωση.

### **Αναισθησία**

Κατά την άφιξη του ασθενούς στο χειρουργείο, όλοι οι ασθενείς θα υποβληθούν στη δοκιμασία «συλλογής των σπύριτων», η οποία εκτιμά το συντονισμό, τη χειρωνακτική επιδεξιότητα και τη συγκέντρωση [70, 106]. Σύμφωνα με αυτή τη δοκιμασία, ο ασθενής καλούνταν να συλλέξει στο ένα του χέρι (δεξί για τους δεξιόχειρες και αριστερό για τους αριστερόχειρες) επτά σπύριτα, τα οποία ήταν τοποθετημένα σε συγκεκριμένες θέσεις πάνω σε ξύλινη επίπεδη επιφάνεια, διαστάσεων 0,5 m x 0,5 m και καταγράφονταν ο χρόνος συλλογής, με ψηφιακό χρονόμετρο [97]. Επίσης γινόταν υπενθύμιση στον ασθενή της τρέχουσας ημέρας και ημερομηνίας.

Από είκοσι φακέλους που περιείχαν χαρτάκι που έγραφε φυσοστιγμίνη (PHYSO) και είκοσι φακέλους που περιείχαν χαρτάκι που έγραφε PLACEBO, ανοιγόταν κάθε φορά τυχαία ένας φάκελος, με την είσοδο του ασθενή στο χειρουργείο, από έναν αναισθησιολόγο που δε συμμετείχε στην αναισθησία των ασθενών, ούτε στην επεξεργασία των δεδομένων. Ο ίδιος

αναισθησιολόγος θα ετοιμάζει ένα φυσιολογικό ορό 250 ml 0,9% που περιείχε 2 mg φυσοστιγμίνης ή ένα φυσιολογικό ορό 250 ml 0,9% σκέτο.

Κατόπιν έγινε μέτρηση της αρτηριακής πίεσης με την αυτόματη συσκευή μέτρησης DINA MAP της εταιρείας Criticon και απαγωγή ηλεκτροκαρδιογραφήματος στο monitor (απαγωγή V κατά Kaplan). Τοποθετήθηκε ένας περιφερικός φλεβοκαθετήρας διαμέτρου 18 G της εταιρείας Braun στο αντίθετο χέρι από αυτό που χρησιμοποιήθηκε για τη δοκιμασία «συλλογής των σπύριτων». Σε όλους τους ασθενείς χορηγούνταν 5 mg υδροχλωρικής τροπισετρόνης. Η ενυδάτωση με κρυσταλλοειδή διαλύματα προ της εισαγωγής στην αναισθησία και στις δύο ομάδες ήταν το 1/2 των υγρών της νηστείας και τα υγρά διατήρησης ήταν και στις δύο ομάδες ίδια.

Η εισαγωγή και η διατήρηση της αναισθησίας ήταν η ίδια σε όλους τους ασθενείς. Μετά από προοξυγόνωση 5 min, χορηγήθηκαν προποφόλη 1,5-2,5 mg/kg και ρεμιφεντανίλη 0,01 mg/kg. Για τη διασωλήνωση χορηγήθηκε ροκουρόνιο σε δοσολογία 0,6 mg/Kg ενδοφλεβίως. Μετά τη διασωλήνωση οι ασθενείς ετέθησαν σε μηχανικό αερισμό με οξυγόνο και αέρα σε σχέση 1:1 σε ημίκλειστο σύστημα (Julian, Draegerwerk, Luebeck). Οι συνθήκες αερισμού των ασθενών ήταν: Εισπνευστικός όγκος (tidal volume) = 6-8 ml/Kg ιδανικού βάρους σώματος, συχνότητα αναπνοών = 10 –12 /min, σχέση εισπνοής : εκπνοής = 1:2 και μέση μέγιστη πίεση αεραγωγών / plateau = 20/ 16 mBar.

Σε όλους τους ασθενείς μετά τη διασωλήνωση χορηγήθηκε σεβοφλουράνιο και ρεμιφεντανύλη σε συνεχή στάγδην έγχυση 0,2-0,5 μg/kg. Η τιτλοποίηση του πτητικού αναισθητικού (0,6-1 MAC) ρυθμιζόταν ανάλογα ώστε να εξασφαλίζεται επαρκές βάθος αναισθησίας (BIS <60%). Μεταβολές στη χορήγηση σεβοφλουρανίου ήταν ανάλογες με τις ανάγκες του ασθενούς και την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς, όπως αύξηση μέσης αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας >25% των αναμενόμενων τιμών για τον κάθε ασθενή. Περαιτέρω σημεία ανεπαρκούς αναισθησίας ήταν το δάκρυσμα, το κοκκίνισμα και η εμφάνιση ιδρώτα. Η αρχική αύξηση του σεβοφλουρανίου ήταν 1%. Όταν η μέση αρτηριακή πίεση ή η καρδιακή συχνότητα παρέμειναν αυξημένες (>25% από τις αναμενόμενες τιμές) μετά από 5 λεπτά γινόταν και δεύτερη αύξηση στη χορήγηση σεβοφλουρανίου. Σε περίπτωση ανεπαρκούς απάντησης στις παραπάνω αυξήσεις γινόταν αύξηση στη χορήγηση της ρεμιφεντανύλης της τάξεως του 0,1 μg / Kg /min. Σε περίπτωση πτώσεως της καρδιακής συχνότητας με σφίξεις < 45/min

χορηγούνταν ατροπίνη σε δοσολογία 0,5 mg ενδοφλέβια. Μείωση της δοσολογίας των αναισθητικών ήταν επιτρεπτή μόνο σε περίπτωση υπότασης και βραδυκαρδίας, μη ανατάξιμες στην χορήγηση υγρών ή στην χορήγηση ατροπίνης.

Στο τέλος της χειρουργικής επέμβασης έγινε διακοπή των αναισθητικών χωρίς σταδιακή μείωση ενώ ο αερισμός του ασθενούς γινόταν με 100% οξυγόνο σε ροή 6 λίτρα το λεπτό.

Η αποσωλήνωση του ασθενούς γινόταν όταν η αυτόματη αναπνοή ήταν επαρκής ( $V_t > 4 \text{ ml/Kg}$ ), ο ασθενής είχε ανακτήσει πλήρως τα αντανακλαστικά του και υπήρχε απάντηση σε λεκτικά ερεθίσματα.

### **Το διεγχειρητικό monitoring περιελάμβανε:**

- Ηλεκτροκαρδιογράφημα μιας απαγωγής (V5 κατά Karlan)
- Συσκευή μέτρησης αρτηριακής πίεσης αναίμακτα (DINAMAP)
- Οξύμετρο της εταιρείας Datex
- Καπνόμετρο της εταιρείας Datex
- Συνεχή μέτρηση BIS της εταιρείας Abbott με επικόληση ηλεκτροδίων Zipprep που τοποθετήθηκαν στην περιοχή του μετώπου και του κροτάφου
- Έλεγχος του επιπέδου του νευρομυϊκού αποκλεισμού

### **Καταγραφές στο πρωτόκολλο της έρευνας:**

#### **Προεγχειρητικά:**

- σωματομετρικά στοιχεία του ασθενούς όπως το φύλο, η ηλικία, το σωματικό βάρος και το ύψος του ασθενούς
- τα νοσήματα από το ιστορικό και τα παθολογικά ευρήματα από την κλινική εξέταση και τον εργαστηριακό έλεγχο.
- αξιολόγηση στον προσανατολισμό

- ο χρόνος στη «δοκιμασία συλλογής των σπύρτων»
- η ικανότητα καθίσματος στο χειρουργικό τραπέζι

### **Πριν την εισαγωγή**

Καταγράφηκε η αρτηριακή πίεση και η καρδιακή συχνότητα

### **Κατά τη διάρκεια της αναισθησίας**

- Μετά τη διασωλήνωση καταγράφηκαν η αρτηριακή πίεση και η καρδιακή συχνότητα κάθε 5 λεπτά.
- Καταγράφηκαν οι τιμές του τελοεκπνευστικού διοξειδίου (EtCO<sub>2</sub>), της παλμικής οξυμετρίας, καθώς και οι τιμές του BIS .
- Καταγράφηκε η διεγχειρητική χορήγηση ατροπίνης

### **Κατά τη διάρκεια της αφύπνισης**

Κατά την φάση αυτή καταγραφόταν ο χρόνος αφύπνισης, δηλαδή ο χρόνος που μεσολαβούσε από τη στιγμή που γινόταν η διακοπή χορήγησης του πτητικού αναισθητικού μέχρι τη στιγμή της αποσωλήνωσης.

### **Μετεγχειρητικά**

Στην μονάδα μεταναισθητικής φροντίδας οι ασθενείς παρακολουθούνταν για την εμφάνιση ναυτίας ή εμετού. Η αξιολόγηση του πόνου γινόταν σύμφωνα με την λεκτική κλίμακα VAS (0-10) (σε ηρεμία και σε κίνηση). Επίσης στον ίδιο χώρο, εάν κρινόταν απαραίτητο, χορηγούνταν αναλγητική αγωγή με πεθιδίνη (10-50 mg i.v.).

Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν στο χώρο της ανάνηψης (15 min), 8 και 24 ώρες μετά την αφαίρεση του ενδοτραχειακού σωλήνα στον προσανατολισμό, στην καταστολή, στη «δοκιμασία συλλογής των σπύρτων», στην ικανότητα καθίσματος και στην αίσθηση του πόνου.

Η αξιολόγηση του προσανατολισμού γινόταν με τέσσερις ερωτήσεις:

- Που βρίσκεσαι;
- Ποια είναι η τρέχουσα ημερομηνία;
- Ποια είναι η τρέχουσα ημέρα;
- Ποια είναι η ημερομηνία γενεθλίων σου;

Ο ασθενής βαθμολογούταν με ένα βαθμό για κάθε σωστή απάντηση.

Η καταστολή βαθμολογούταν ως εξής:

- ο ασθενής έπαιρνε 1 βαθμό, αν ήταν κοιμισμένος
- 2 βαθμούς, αν ήταν κοιμισμένος, που αφυπνίζεται όμως εύκολα,
- 3 βαθμούς, αν ήταν σε πλήρη εγρήγορση.

Επίσης, καταγραφόταν η ικανότητα καθίσματος και ακολουθούσε η δοκιμασία «συλλογής των σπύριτων».

Στο πρώτο μετεγχειρητικό 24ωρο παρακολούθησης, εφόσον αυτή κρίθηκε απαραίτητη, έγινε χορήγηση αναλγητικής αγωγής με δεξτροπροποξυφαίνη 75 mg i.m. Τέλος έγινε η καταγραφή όλων των παρενεργειών και τυχόν επιπλοκών.

### 3.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

Αρχικά έγινε έλεγχος για τον αν οι μεταβλητές ακολουθούν κανονική κατανομή με το Kolmogorov – Smirnov κριτήριο. Οι ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή περιγράφονται με τις μέσες τιμές (mean) και τις τυπικές αποκλίσεις (SD), ενώ αυτές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή περιγράφονται με τις διάμεσες τιμές (median) και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range). Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το  $\chi^2$  (chi-square) και Fisher's exact tests. Για τη σύγκριση μιας ποσοτικής μέτρησης μεταξύ των δυο ομάδων (ομάδα ελέγχου και ομάδα φυσοστιγμίνης) χρησιμοποιήθηκε το Student' s t-test, αν πληρούσε τις προϋποθέσεις της κανονικότητας και το Mann-Whitney test, εάν όχι. Για τη σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ διαφορετικών χρονικών στιγμών (π.χ. 15 λεπτά και 8 ώρες) στην ίδια ομάδα (π.χ. ομάδα φυσοστιγμίνης) χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Student' s t-test για ζευγαρωτές παρατηρήσεις (paired data). Για να ελεγχθεί αν οι μεταβολές των μετρήσεων στο χρόνο ήταν διαφορετικές μεταξύ των δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διασποράς για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (repeated measurements ANOVA) εάν οι μεταβλητές ήταν ποσοτικές και λογαριθμιστικά μοντέλα για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις εάν οι μεταβλητές ήταν ποιοτικές. Για μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή για τον έλεγχο repeated measurements ANOVA χρησιμοποιήθηκαν οι διατάξεις (ranks) των μετρήσεων τους. Για τον έλεγχο του σφάλματος τύπου I στις πολλαπλές συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Bonferroni. Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα. Η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05 και η ανάλυση έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 13.0.



## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το δείγμα αποτελείται από 80 ασθενείς μέσης ηλικίας 71,4 έτη (SD=4,3). Ο μέσος δείκτης μάζας σώματος, η ηλικία, η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και η διάρκεια της αναισθησίας ανάλογα με το αν ανήκουν στην ομάδα ελέγχου (PLACEBO) ή στην ομάδα της ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗΣ φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 4: Σωματομετρικά στοιχεία, διάρκεια χ/κής επέμβασης και αναισθησίας στις 2 ομάδες

	Total N=80		PLACEBO N=40		ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ N=40		P Student's t- test
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
<b>ΗΛΙΚΙΑ(έτη)</b>	<b>71,4</b>	<b>4,3</b>	<b>71,9</b>	<b>4,5</b>	<b>70,9</b>	<b>4,1</b>	<b>0,327</b>
<b>ΔΜΣ(kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>25,4</b>	<b>2,0</b>	<b>25,5</b>	<b>2,0</b>	<b>25,2</b>	<b>2,0</b>	<b>0,483</b>
<b>Διάρκεια χ/κής επέμβασης(min)</b>	<b>56,9</b>	<b>18,5</b>	<b>52,7</b>	<b>16,1</b>	<b>61,0</b>	<b>20,7</b>	<b>0,065</b>
<b>Διάρκεια αναισθησίας(min)</b>	<b>69,1</b>	<b>19,7</b>	<b>65,3</b>	<b>16,6</b>	<b>73,0</b>	<b>22,0</b>	<b>0,084</b>

Δεν υπάρχει σημαντική διαφορά ηλικίας, δείκτη μάζας σώματος, διάρκειας της χειρουργικής επέμβασης και διάρκειας της αναισθησίας μεταξύ των δυο ομάδων.

Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται το φύλο και οι κατηγορίες ASA στις δύο ομάδες:

Πίνακας 5: Φύλο και κατηγορίες ASA στις δύο ομάδες

		Ομάδα				Total		P X <sup>2</sup> test
		PLACEBO		ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ				
		N	%	N	%	N	%	
Φύλο	Άνδρες	11	27,5	14	35	25	31,25	0,469
	Γυναίκες	29	72,5	26	65	55	68,75	
ASA(I-II-III)	I	12	30	9	22,5	21	26,25	0,849
	II	26	65	29	72,5	55	68,75	
	III	2	5	2	5	4	5	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά το φύλο και τις κατηγορίες ASA μεταξύ των δυο ομάδων. Ο αριθμός των γυναικών ήταν μεγαλύτερος στο συνολικό δείγμα και στις επιμέρους κατηγορίες.

Στον ακόλουθο πίνακα συγκρίνονται διεγχειρητικές μετρήσεις και ο χρόνος αφύπνισης μεταξύ των δυο ομάδων.

Πίνακας 6: διάφορες διεγχειρητικές μετρήσεις και χρόνος αφύπνισης

	PLACEBO		ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ		P Student's t-test	
	Mean	SD	Mean	SD		
χρόνος αφύπνισης(min)	9,8	3,6	8,0	2,7	0,012	
Διάρκεια χργ φυσιολογ.ορού(min)	37,8	8,6	38,9	8,2	0,569	
Συνολική δόση ρεμ/νύλης(mg)	0,5	0,2	0,5	0,2	0,299	
Συνολική δόση ροκουρόνιο(mg)	48,0	7,9	49,9	8,2	0,301	
χορήγηση ατροπίνης, N-%	όχι	24	60	29	72,5	0,237
	ναι	16	40	11	27,5	
χορήγηση ατροπίνης (mg),διάμεσος-ενδοτεταρτημοριακό εύρος	0,5	0,5-0,5	0,5	0,5-0,5	0,806**	

\*Fisher's exact test  
\*\*Mann-Whitney test  
†χ<sup>2</sup> test

Στα άτομα της ομάδας «φυσοστιγμίνη» ο χρόνος αφύπνισης ήταν πιο σύντομος.

Στον ακόλουθο πίνακα συγκρίνονται οι ανάγκες αναλγησίας μεταξύ των δυο ομάδων :

Πίνακας 7: Ανάγκες αναλγησίας στις 2 ομάδες το πρώτο 24ωρο

		PLACEBO		ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ		
χργ πεθιδίνη (στα 15 λεπτά) , N-%	όχι	4	10	26	65	<0,001†
	ναι	36	90	14	35	
χργ πεθιδίνη (mg) (στα 15 λεπτά) ,διάμεσος- ενδοτεταρτημοριακό εύρος		30	27,5-40	0	0-30	<0,001**
χορήγηση αναλγησίας στο 24ωρο,διάμεσος- ενδοτεταρτημοριακό εύρος		75	75-150	70	75-150	0,010**

\*\*Mann-Whitney test

†χ<sup>2</sup> test

Στα άτομα της ομάδας «φυσοστιγμίνη» χορηγήθηκε σε μικρότερο ποσοστό πεθιδίνη. Ακόμη στα άτομα της ίδιας ομάδας χορηγήθηκαν μικρότερες δόσεις αναλγησίας στο 24ωρο.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται για τις δυο ομάδες οι χρόνοι συλλογής των σπύρτων για κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκαν:

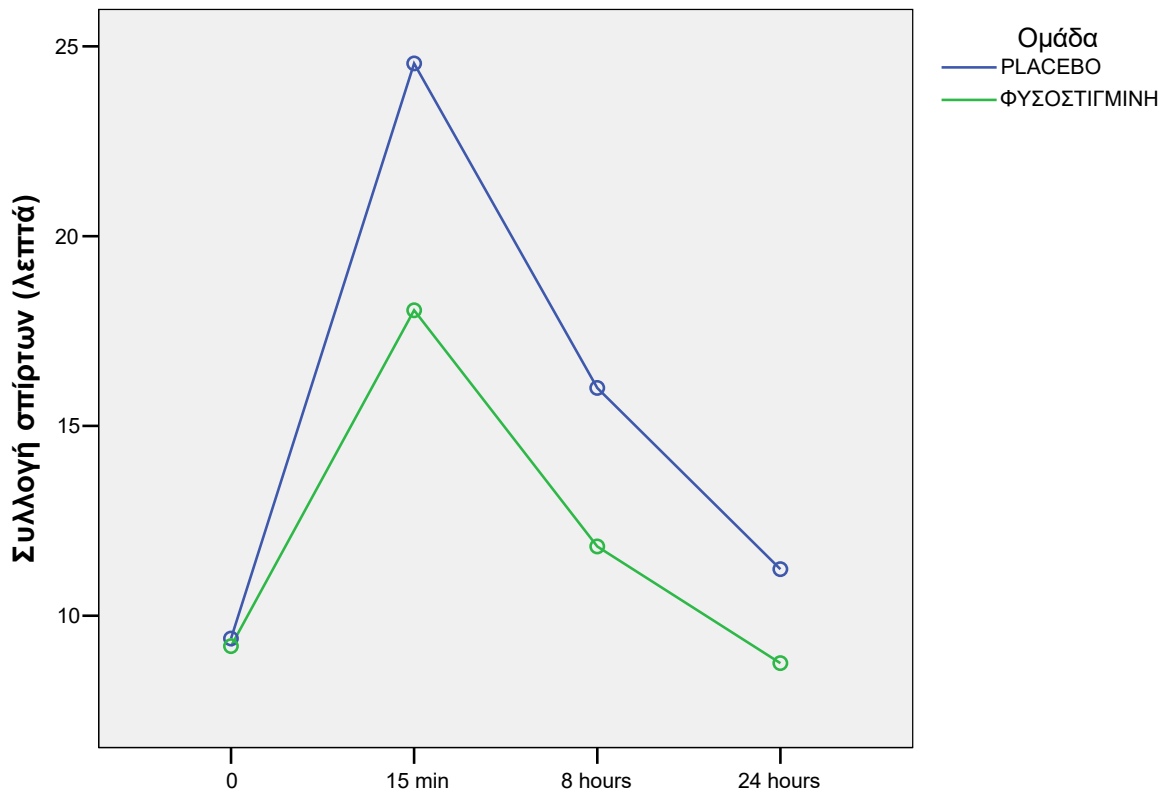
Πίνακας 8: Οι χρόνοι συλλογής των σπύρτων για τις 2 ομάδες για κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκε.

		Mean	SD	Σύγκριση με προεγχ. χρόνο	Σύγκριση με χρόνο 15 λεπτά	Σύγκριση με χρόνο 8 ώρες	P†
προεγχειρητικά	Συλλογή σπύρτα (sec)						0,001
	PLACEBO	9,4	3,5				
	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ	9,2	3,4				
	P*	0,798					
15 λεπτά	Συλλογή σπύρτα (sec)						
	PLACEBO	24,6	11,6	<0,001			
	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ	18,0	7,1	<0,001			
	P*	0,003					
8 ώρες	Συλλογή σπύρτα (sec)						
	PLACEBO	16,0	6,0	<0,001	<0,001		
	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ	11,8	3,9	0,009	0,001		
	P*	<0,001					
24 ώρες	Συλλογή σπύρτα (sec)						
	PLACEBO	11,2	4,7	0,019	<0,001	<0,001	
	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ	8,8	3,4	0,974	<0,001	<0,001	
	P*	0,008					

\*P για τη σύγκριση μεταξύ των δυο ομάδων κάθε χρονική στιγμή  
 † P για τη διαφορά στη μεταβολή του χρόνου συλλογής σπύρτων από τον προεγχειρητικό χρόνο έως το χρόνο 24 ώρες μετεγχειρητικά μεταξύ των δυο ομάδων (repeated measurements ANOVA).

Ο χρόνος συλλογής των σπύρτων είναι μικρότερος στην ομάδα φυσοστιγμίνη για κάθε στιγμή που μετρήθηκε εκτός από προεγχειρητικά. Η μεταβολή του χρόνου συλλογής των σπύρτων μεταξύ των τεσσάρων χρονικών στιγμών είναι διαφορετική στην ομάδα φυσοστιγμίνη από ότι στην ομάδα ελέγχου. Μάλιστα 24 ώρες μετά την επέμβαση ο χρόνος συλλογής των σπύρτων στην ομάδα φυσοστιγμίνη δεν διαφέρει από αυτόν που μετρήθηκε προεγχειρητικά για τους ίδιους ασθενείς.

Ακολουθεί γραφική απεικόνιση των μέσων τιμών συλλογής σπύρτων για τις δυο ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές:



Εικόνα 2: Γραφική απεικόνιση των μέσων τιμών συλλογής σπύρτων για τις δυο ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές:

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται για τις δυο ομάδες το score προσανατολισμού για κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκε:

Πίνακας 9: το score προσανατολισμού για τις δυο ομάδες για κάθε χρονική στιγμή που

	Median	Interquartile range	Σύγκριση με προεγχ. χρόνο	Σύγκριση με χρόνο 15 λεπτά	Σύγκριση με χρόνο 8 ώρες	P†
προεγχειρητικά	score προσανατολισμού					0,382
	PLACEBO	4,0	4,0-4,0			
	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ	4,0	4,0-4,0			
	p*	1,000				
15 λεπτά	score προσανατολισμού					
	PLACEBO	4,0	4,0-4,0	1,000		
	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ	4,0	4,0-4,0	1,000		
	p*	0,826				
8 ώρες	score προσανατολισμού					
	PLACEBO	4,0	4,0-4,0	0,896	0,975	
	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ	4,0	4,0-4,0	0,896	0,975	
	p*	0,155				
24 ώρες	score προσανατολισμού					
	PLACEBO	4,0	4,0-4,0	0,981	1,000	1,000
	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ	4,0	4,0-4,0	0,981	1,000	1,000
	p*	0,317				

\*P για τη σύγκριση μεταξύ των δυο ομάδων κάθε χρονική στιγμή  
 † P για τη διαφορά στη μεταβολή του score προσανατολισμού από τον προεγχειρητικό χρόνο έως το χρόνο 24 ώρες μετεγχειρητικά μεταξύ των δυο ομάδων (repeated measurements ANOVA).

Το score προσανατολισμού δεν διαφέρει μεταξύ των δυο ομάδων σε καμιά χρονική στιγμή. Η μεταβολή του score προσανατολισμού μεταξύ των τεσσάρων χρονικών στιγμών δεν είναι διαφορετική στην ομάδα φυσιοστιγμίνη από την ομάδα ελέγχου (p=0,382).

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται για τις δυο ομάδες το score καταστολής για κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκε:

Πίνακας 10: Το score καταστολής για τις δυο ομάδες για κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκε

		Median	Interquartile range	Σύγκριση με χρόνο 15 λεπτά	Σύγκριση με χρόνο 8 ώρες	P†
15 λεπτά	score καταστολής					0,211
	PLACEBO	3,0	2,0-3,0			
	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ	3,0	3,0-3,0			
	p*	0,110				
8 ώρες	score καταστολής					
	PLACEBO	3,0	3,0-3,0	0,591		
	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ	3,0	3,0-3,0	0,591		
	p*	1,000				
24 ώρες	score καταστολής					
	PLACEBO	3,0	3,0-3,0	0,591	1,000	
	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ	3,0	3,0-3,0	0,591	1,000	
	p*	1,000				

\*P για τη σύγκριση μεταξύ των δυο ομάδων κάθε χρονική στιγμή

† P για τη διαφορά στη μεταβολή του score καταστολής από το χρόνο 15 λεπτά έως το χρόνο 24 ώρες μετεγχειρητικά μεταξύ των δυο ομάδων (repeated measurements ANOVA).

Το score καταστολής δεν διαφέρει μεταξύ των δυο ομάδων σε καμιά χρονική στιγμή. Η μεταβολή του score καταστολής μεταξύ των τεσσάρων χρονικών στιγμών δεν είναι διαφορετική στην ομάδα φυσοστιγμίνη από την ομάδα ελέγχου (p=0,211).

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται για τις δυο ομάδες το score ηρεμίας (VAS) για κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκε:

Πίνακας 11: Το score ηρεμίας (VAS) για τις δυο ομάδες για κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκε

		Mean	SD	Σύγκριση με χρόνο 15 λεπτά	Σύγκριση με χρόνο 8 ώρες	P†
<b>15 λεπτά</b>	<b>VAS score ηρεμίας</b>					<b>&lt;0,001</b>
	<b>PLACEBO</b>	<b>5,1</b>	<b>2,4</b>			
	<b>ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ</b>	<b>2,6</b>	<b>2,0</b>			
	<b>P*</b>	<b>&lt;0,001</b>				
<b>8 ώρες</b>	<b>VAS score ηρεμίας</b>					
	<b>PLACEBO</b>	<b>2,6</b>	<b>1,1</b>	<b>&lt;0,001</b>		
	<b>ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ</b>	<b>1,6</b>	<b>1,1</b>	<b>0,014</b>		
	<b>P*</b>	<b>&lt;0,001</b>				
<b>24 ώρες</b>	<b>VAS score ηρεμίας</b>					
	<b>PLACEBO</b>	<b>1,2</b>	<b>0,9</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	
	<b>ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ</b>	<b>0,6</b>	<b>0,8</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	
	<b>P*</b>	<b>&lt;0,001</b>				

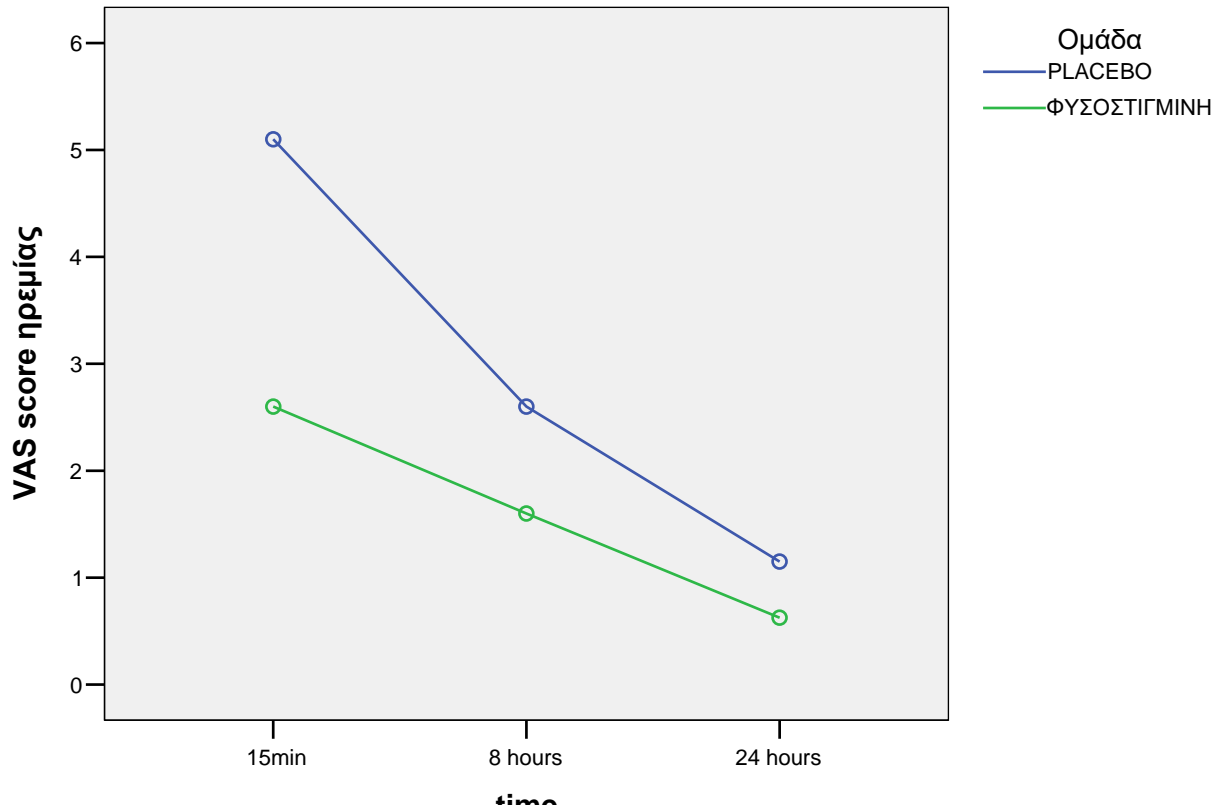
\*P για τη σύγκριση μεταξύ των δυο ομάδων κάθε χρονική στιγμή

† P για τη διαφορά στη μεταβολή του score ηρεμίας (VAS) από το χρόνο 15 λεπτά έως το χρόνο 24 ώρες μετεγχειρητικά μεταξύ των δυο ομάδων (repeated measurements ANOVA).

Το score ηρεμίας (VAS) είναι μικρότερο στην ομάδα φυσοστιγμίνη για κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκε. Η μεταβολή του score ηρεμίας (VAS) μεταξύ των τριών χρονικών στιγμών είναι διαφορετική στην ομάδα φυσοστιγμίνη από ότι στην ομάδα ελέγχου.



Ακολουθεί γραφική απεικόνιση των μέσων τιμών του score ηρεμίας (VAS) για τις δυο ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές:



Εικόνα 3: Γραφική απεικόνιση των μέσων τιμών του score ηρεμίας (VAS) για τις δυο ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται για τις δυο ομάδες το score κίνησης (VAS) για κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκε:

Πίνακας 12: Το score κίνησης (VAS) για τις 2 ομάδες για κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκε

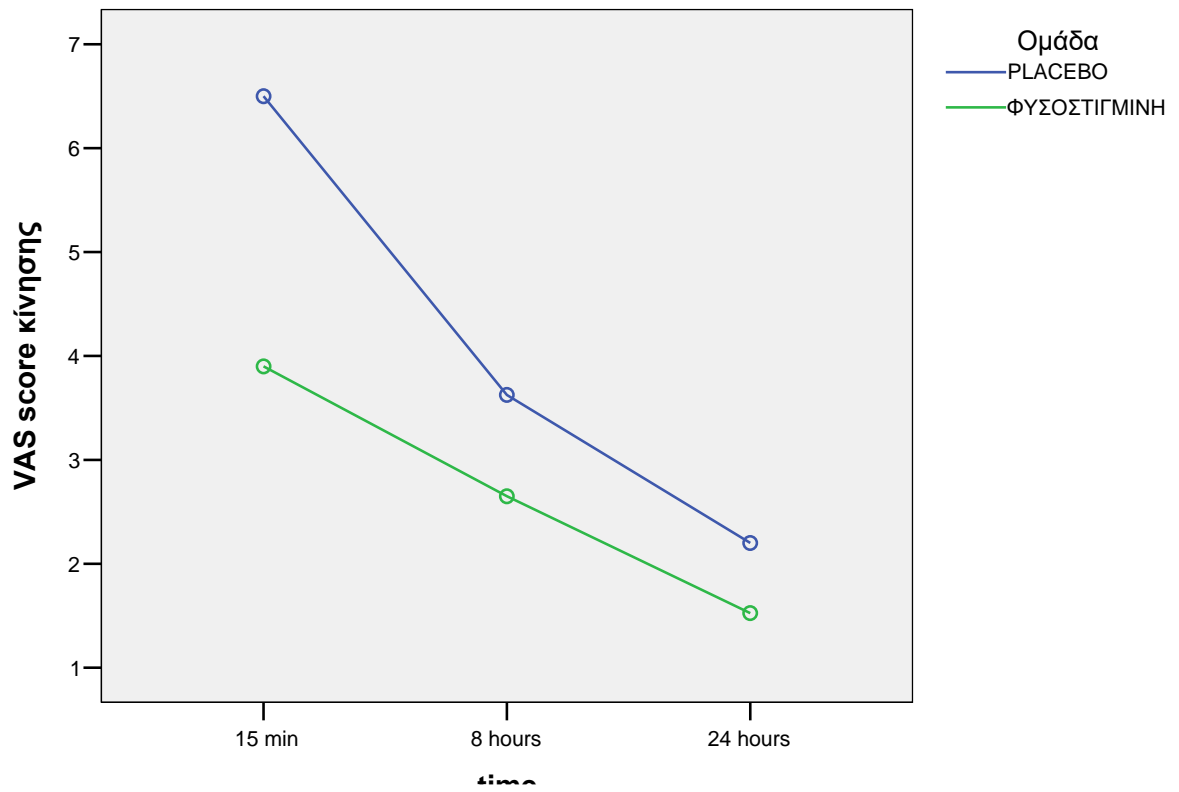
		Mean	SD	Σύγκριση με χρόνο 15 λεπτά	Σύγκριση με χρόνο 8 ώρες	P†
<b>15 λεπτά</b>	<b>VAS score κίνησης</b>					<b>&lt;0,001</b>
	<b>PLACEBO</b>	<b>6,5</b>	<b>2,5</b>			
	<b>ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ</b>	<b>3,9</b>	<b>1,9</b>			
	<b>p*</b>	<b>&lt;0,001</b>				
<b>8 ώρες</b>	<b>VAS score κίνησης</b>					
	<b>PLACEBO</b>	<b>3,6</b>	<b>1,0</b>	<b>0,001</b>		
	<b>ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ</b>	<b>2,7</b>	<b>0,9</b>	<b>&lt;0,001</b>		
	<b>p*</b>	<b>&lt;0,001</b>				
<b>24 ώρες</b>	<b>VAS score κίνησης</b>					
	<b>PLACEBO</b>	<b>2,2</b>	<b>0,9</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	
	<b>ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ</b>	<b>1,5</b>	<b>0,8</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	
	<b>p*</b>	<b>&lt;0,001</b>				

\*P για τη σύγκριση μεταξύ των δυο ομάδων κάθε χρονική στιγμή

† P για τη διαφορά στη μεταβολή του score κίνησης (VAS) από το χρόνο 15 λεπτά έως το χρόνο 24 ώρες μετεγχειρητικά μεταξύ των δυο ομάδων (repeated measurements ANOVA).

Το score κίνησης (VAS) είναι μικρότερο στην ομάδα φυσοστιγμίνη για κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκε. Η μεταβολή του score κίνησης (VAS) μεταξύ των τριών χρονικών στιγμών είναι διαφορετική στην ομάδα φυσοστιγμίνη από ότι στην ομάδα ελέγχου.

Ακολουθεί γραφική απεικόνιση των μέσων τιμών του score κίνησης (VAS) για τις δυο ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές:



Εικόνα 4: γραφική απεικόνιση των μέσων τιμών του score κίνησης (VAS) για τις δυο ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται για τις δυο ομάδες τα ποσοστά ικανότητας καθίσματος για κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκαν:

Πίνακας 13:ποσοστά ικανότητας καθίσματος για τις 2 ομάδες για κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκαν

		N	%	Σύγκριση με προεγχ. χρόνο	Σύγκριση με χρόνο 15 λεπτά	Σύγκριση με χρόνο 8 ώρες	P†
προεγχειρητικά	Ικανότητα καθίσματος PLACEBO	40	100				<0,001
	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ	40	100				
	P*	-					
15 λεπτά	Ικανότητα καθίσματος PLACEBO	18	45	<0,001			
	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ	32	80	0,003			
	P*	0,001					
8 ώρες	Ικανότητα καθίσματος PLACEBO	24	60	<0,001	0,179		
	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ	39	97,5	0,314	0,013		
	P*	<0,001					
24 ώρες	Ικανότητα καθίσματος PLACEBO	37	92,5	0,077	<0,001	<0,001	
	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ	40	100	-	0,002	0,314	
	P*	0,241**					

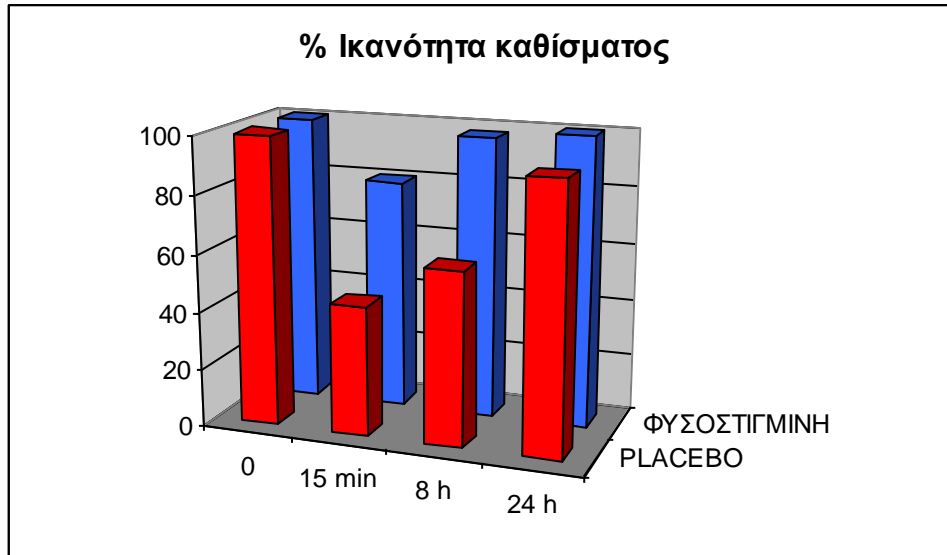
\*\* Fisher's exact test

\*P για τη σύγκριση μεταξύ των δυο ομάδων κάθε χρονική στιγμή

† P για τη διαφορά στη μεταβολή της ικανότητας καθίσματος από τον προεγχειρητικό χρόνο έως το χρόνο 24 ώρες μετεγχειρητικά μεταξύ των δυο ομάδων.

Τα ποσοστά αυτών με ικανότητα καθίσματος είναι μεγαλύτερα στην ομάδα φυσοστιγμίνη για τη χρονική στιγμή 15 λεπτά και 8 ώρες μετεγχειρητικά. Η μεταβολή των ποσοστών με ικανότητα καθίσματος μεταξύ των 4 χρονικών στιγμών είναι διαφορετική στην ομάδα φυσοστιγμίνη από ότι στην ομάδα ελέγχου. Τα ποσοστά αυτών με ικανότητα καθίσματος στις 8 ώρες στην ομάδα της φυσοστιγμίνης δεν διαφέρουν από τα προεγχειρητικά ενώ στην ομάδα ελέγχου είναι ακόμα χαμηλότερα από τα προεγχειρητικά.

Ακολουθεί γραφική απεικόνιση των ποσοστών για την ικανότητα καθίσματος για τις δυο ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές:



Εικόνα 5: γραφική απεικόνιση των ποσοστών για την ικανότητα καθίσματος για τις δυο ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται για τις δυο ομάδες τα ποσοστά ανησυχίας για κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκαν:

Πίνακας 14: ποσοστά ανησυχίας για τις 2 ομάδες για κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκαν

		N	%	Σύγκριση με χρόνο 15 λεπτά	Σύγκριση με χρόνο 8 ώρες	P†
<b>15 λεπτά</b>	<b>Ανησυχία</b>					<b>0,016</b>
	<b>PLACEBO</b>	<b>12</b>	<b>30,0</b>			
	<b>ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ</b>	<b>5</b>	<b>12,5</b>			
	<b>P*</b>	<b>0,056</b>				
<b>8 ώρες</b>	<b>Ανησυχία</b>					
	<b>PLACEBO</b>	<b>10</b>	<b>25,0</b>	<b>0,616</b>		
	<b>ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ</b>	<b>5</b>	<b>12,5</b>	-		
	<b>P*</b>	<b>0,152</b>				
<b>24 ώρες</b>	<b>Ανησυχία</b>					
	<b>PLACEBO</b>	<b>4</b>	<b>10,0</b>	<b>0,025</b>	<b>0,077</b>	
	<b>ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,020</b>	<b>0,020</b>	
	<b>P*</b>	<b>0,040</b>				

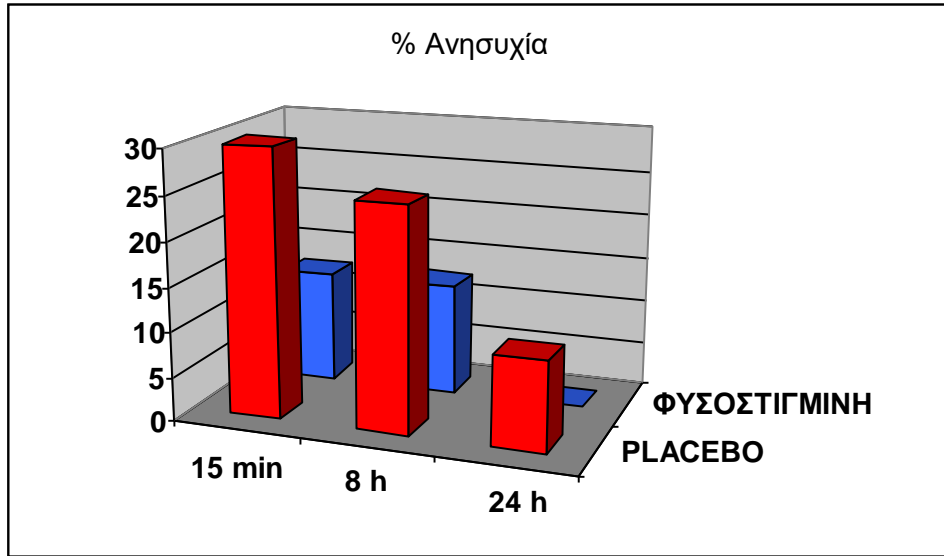
**\*\* Fisher's exact test**

**\*P για τη σύγκριση μεταξύ των δυο ομάδων κάθε χρονική στιγμή**

**† P για τη διαφορά στη μεταβολή των ποσοστών ανησυχίας από το χρόνο 15 λεπτά έως το χρόνο 24 ώρες μετεγχειρητικά μεταξύ των δυο ομάδων.**

Τα ποσοστά αυτών με ανησυχία είναι μικρότερα στην ομάδα φυσιοστιγμίνη για τη χρονική στιγμή 24 ώρες μετεγχειρητικά. Η μεταβολή των ποσοστών με ανησυχία μεταξύ των 3 χρονικών στιγμών είναι διαφορετική στην ομάδα φυσιοστιγμίνη από ότι στην ομάδα ελέγχου. Τα ποσοστά αυτών με ανησυχία στις 24 ώρες μειώνονται σημαντικά από αυτά στις 8 ώρες στην ομάδα της φυσιοστιγμίνης ( $p=0,020$ ), ενώ στην ομάδα ελέγχου η μείωση δεν είναι σημαντική ( $p=0,077$ ).

Ακολουθεί γραφική απεικόνιση των ποσοστών ανησυχίας για τις δυο ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές:



Εικόνα 6: γραφική απεικόνιση των ποσοστών ανησυχίας για τις δυο ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται για τις δυο ομάδες τα ποσοστά διέγερσης για κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκαν:

Πίνακας 15: ποσοστά διέγερσης για τις 2 ομάδες για κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκαν

		N	%	Σύγκριση με χρόνο 15 λεπτά	P†
15 λεπτά	Διέγερση				
	PLACEBO	2	5,0		-
	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ	0	0,0		
	P*	0,494**			
8 ώρες	Διέγερση				
	PLACEBO	0	0,0	0,152	
	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ	0	0,0	-	
	P*	-			
24 ώρες	Διέγερση				
	PLACEBO	0	0,0	0,152	
	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ	0	0,0	-	
	P*	-			

\*\* Fisher's exact test

\*P για τη σύγκριση μεταξύ των δυο ομάδων κάθε χρονική στιγμή

† P για τη διαφορά στη μεταβολή των ποσοστών διέγερσης από το χρόνο 15 λεπτά έως το χρόνο 24 ώρες μετεγχειρητικά μεταξύ των δυο ομάδων.

Τα ποσοστά αυτών με διέγερση δεν διαφέρουν στην ομάδα φυσοστιγμίνη από την ομάδα ελέγχου.



Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται για τις δυο ομάδες τα ποσοστά σύγκυσης για κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκαν:

Πίνακας 16:τα ποσοστά σύγκυσης για κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκαν για τις 2 ομάδες

		N	%	Σύγκριση με προεγχ. χρόνο	Σύγκριση με χρόνο 15 λεπτά	P†
15 λεπτά	Σύγκυση PLACEBO	5	12,5			0,598
	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ	3	7,5			
	P*	0,712**				
8 ώρες	Σύγκυση PLACEBO	2	5,0	0,235		
	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ	0	0,0	0,177		
	P*	0,494**				
24 ώρες	Σύγκυση PLACEBO	0	0,0	0,022	0,152	
	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ	0	0,0	0,177	-	
	P*	-				

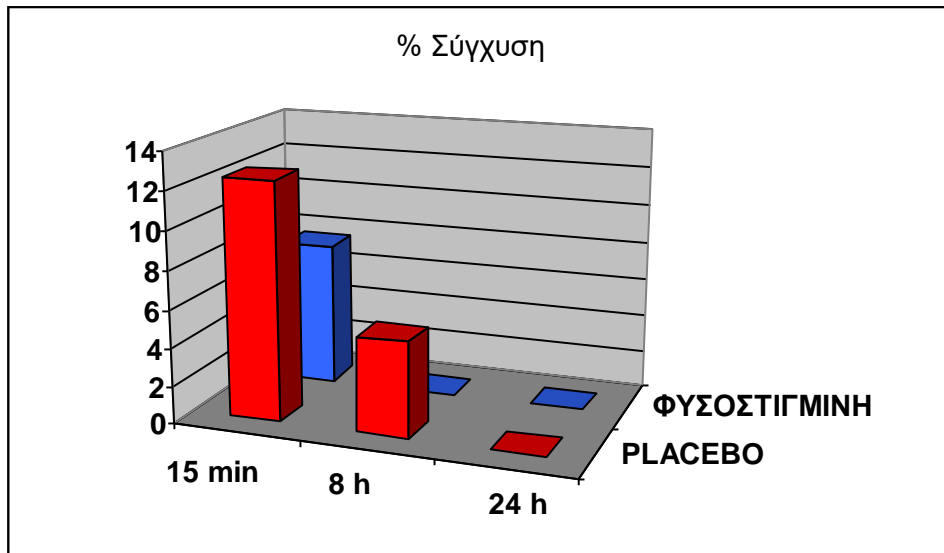
\*\* Fisher's exact test

\*P για τη σύγκριση μεταξύ των δυο ομάδων κάθε χρονική στιγμή

† P για τη διαφορά στη μεταβολή των ποσοστών σύγκυσης από το χρόνο 15 λεπτά έως το χρόνο 24 ώρες μετεγχειρητικά μεταξύ των δυο ομάδων.

Τα ποσοστά αυτών με σύγκυση δεν διαφέρουν στην ομάδα φυσοστιγμίνη από την ομάδα ελέγχου. Επίσης, η μεταβολή των ποσοστών σύγκυσης στις τρεις χρονικές στιγμές δεν διαφέρει μεταξύ των δυο ομάδων (p=0,598).

Ακολουθεί γραφική απεικόνιση των ποσοστών σύγκρισης για τις δυο ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές:



Εικόνα 7: γραφική απεικόνιση των ποσοστών σύγκρισης για τις 2 ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται για τις δυο ομάδες τα ποσοστά διαταραχών μνήμης για κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκαν:

Πίνακας 17: ποσοστά διαταραχών μνήμης για τις 2 ομάδες για κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκαν.

		N	%	Σύγκριση με προεγχ. χρόνο	Σύγκριση με χρόνο 15 λεπτά	P†
15 λεπτά	Διαταραχές μνήμης PLACEBO	3	7,5			-
	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ	0	0,0			
	P*	0,241**				
8 ώρες	Διαταραχές μνήμης PLACEBO	2	5,0	0,644		
	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ	0	0,0	-		
	P*	0,494**				
24 ώρες	Διαταραχές μνήμης PLACEBO	1	2,5	0,305	0,556	
	ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ	0	0,0	-	-	
	P*	1,000**				

\*\* Fisher's exact test

\*P για τη σύγκριση μεταξύ των δυο ομάδων κάθε χρονική στιγμή

† P για τη διαφορά στη μεταβολή της διαταραχής μνήμης από το χρόνο 15 λεπτά έως το χρόνο 24 ώρες μετεγχειρητικά μεταξύ των δυο ομάδων.

Τα ποσοστά αυτών με διαταραχές μνήμης δεν διαφέρουν στην ομάδα φυσοστιγμίνη από την ομάδα ελέγχου.

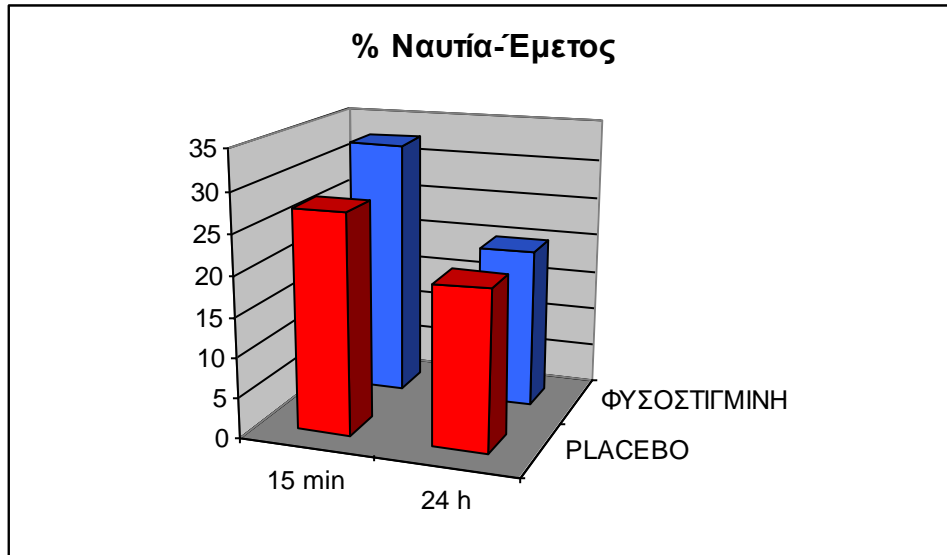
Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται για τις δυο ομάδες τα ποσοστά ναυτίας ή εμέτου για κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκαν:

πίνακα 18:ποσοστά ναυτίας ή εμέτου για κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκαν για τις 2 ομάδες

		PLACEBO		ΦΥΣΟΣΤΙΓΜΙΝΗ		P $\chi^2$ test
		N	%	N	%	
<b>ναυτία/έμετος στα 15 λεπτά</b>	<b>όχι</b>	<b>29</b>	<b>72,5</b>	<b>27</b>	<b>67,5</b>	<b>0,626</b>
	<b>ναι</b>	<b>11</b>	<b>27,5</b>	<b>13</b>	<b>32,5</b>	
<b>ναυτία/έμετος στο 24ωρο</b>	<b>όχι</b>	<b>32</b>	<b>80</b>	<b>32</b>	<b>80</b>	<b>1,000</b>
	<b>ναι</b>	<b>8</b>	<b>20</b>	<b>8</b>	<b>20</b>	

Τα ποσοστά αυτών με ναυτία ή έμετο δεν διαφέρουν στην ομάδα φυσοστιγμίνη από την ομάδα ελέγχου.

Ακολουθεί γραφική απεικόνιση των ποσοστών ναυτίας ή εμέτου για τις δυο ομάδες στις δυο χρονικές στιγμές:



Εικόνα 8: γραφική απεικόνιση των ποσοστών ναυτίας ή εμέτου για τις 2 ομάδες στις δυο χρονικές στιγμές.

Επίσης στον ακόλουθο πίνακα γίνεται η σύγκριση στην εμφάνιση άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών στο πρώτο μετεγχειρητικό 24ωρο μεταξύ των δύο ομάδων:

Πίνακας 19: σύγκριση στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών στο πρώτο μετεγχειρητικό 24ωρο μεταξύ των 2 ομάδων.

<b>γαστρικές ενοχλήσεις στο 24ωρο, N-%</b>	<b>όχι</b>	<b>40</b>	<b>100</b>	<b>38</b>	<b>95</b>	<b>0,152†</b>
	<b>ναι</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	
<b>πονοκέφαλος στο 24ωρο, N-%</b>	<b>όχι</b>	<b>38</b>	<b>95</b>	<b>39</b>	<b>97,5</b>	<b>1,000*</b>
	<b>ναι</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>2,5</b>	
<b>μετεγχειρητικό ρίγος στο 24ωρο, N-%</b>	<b>όχι</b>	<b>40</b>	<b>100</b>	<b>39</b>	<b>97,5</b>	<b>1,000*</b>
	<b>ναι</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2,5</b>	
<b>Πυρετός στο 24ωρο, N-%</b>	<b>όχι</b>	<b>40</b>	<b>100</b>	<b>38</b>	<b>95</b>	<b>0,494*</b>
	<b>ναι</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	
<b>*Fisher's exact test</b>						
<b>†χ<sup>2</sup> test</b>						

Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών είναι παρόμοια στις δύο ομάδες.

Πίνακας 20: οι μέσες τιμές συστολικής, διαστολικής και μέσης αρτηριακής πίεσης για τα πρώτα 45 διεγχειρητικά λεπτά στις 2 ομάδες.

	placebo		φυσοστιγμίνη		P*	P†
	Mean	SD	Mean	SD		
ΣΑΠ						
0	146,0	22,9	143,4	19,6	0,593	0,179
5	111,6 <sup>1</sup>	25,3	115,6 <sup>1</sup>	22,8	0,460	
10	105,5 <sup>1</sup>	22,6	103,0 <sup>1</sup>	18,2	0,595	
15	116,6 <sup>1</sup>	24,7	108,7 <sup>1</sup>	23,6	0,146	
20	126,4 <sup>1</sup>	25,2	120,8 <sup>1</sup>	27,9	0,355	
25	134,6 <sup>1</sup>	21,0	125,2 <sup>1</sup>	26,2	0,081	
30	128,5 <sup>1</sup>	25,5	121,4 <sup>1</sup>	21,2	0,176	
35	116,1 <sup>1</sup>	21,2	118,1 <sup>1</sup>	22,2	0,685	
40	109,3 <sup>1</sup>	17,6	113,9 <sup>1</sup>	19,4	0,265	
45	106,5 <sup>1</sup>	18,9	113,7 <sup>1</sup>	23,8	0,137	

<sup>1</sup>P για τη σύγκριση με τη χρονική στιγμή μηδέν

ΔΑΠ						
0	75,5	12,4	79,9 <sup>1</sup>	10,5	0,088	0,167
5	63,9 <sup>1</sup>	12,1	67,6 <sup>1</sup>	11,3	0,166	
10	62,2 <sup>1</sup>	11,7	63,9 <sup>1</sup>	9,6	0,479	
15	68,6 <sup>1</sup>	15,4	66,7 <sup>1</sup>	11,5	0,544	
20	72,8	12,4	73,2 <sup>1</sup>	13,9	0,899	
25	73,8	11,4	73,7 <sup>1</sup>	13,0	0,985	
30	69,8 <sup>1</sup>	12,1	72,6 <sup>1</sup>	11,6	0,298	
35	66,3 <sup>1</sup>	10,2	72,1 <sup>1</sup>	11,0	0,016	
40	61,9 <sup>1</sup>	7,7	68,8 <sup>1</sup>	9,3	0,001	
45	78,4	85,9	67,6 <sup>1</sup>	9,6	0,431	

<sup>1</sup>P για τη σύγκριση με τη χρονική στιγμή μηδέν

ΜΑΠ						
0	102,3	12,6	101,9	14,5	0,902	0,567
5	80,7 <sup>1</sup>	16,4	84,0 <sup>1</sup>	16,0	0,354	
10	77,4 <sup>1</sup>	14,9	77,2 <sup>1</sup>	12,7	0,949	
15	85,3 <sup>1</sup>	18,3	82,8 <sup>1</sup>	16,0	0,517	
20	93,3 <sup>1</sup>	15,7	91,9 <sup>1</sup>	19,0	0,721	
25	97,2	15,4	93,7 <sup>1</sup>	16,5	0,331	
30	92,7 <sup>1</sup>	18,7	93,8 <sup>1</sup>	14,6	0,760	
35	86,7 <sup>1</sup>	15,2	89,8 <sup>1</sup>	13,8	0,332	
40	80,9 <sup>1</sup>	12,2	85,4 <sup>1</sup>	10,7	0,078	
45	81,8 <sup>1</sup>	14,5	83,9 <sup>1</sup>	19,4	0,594	

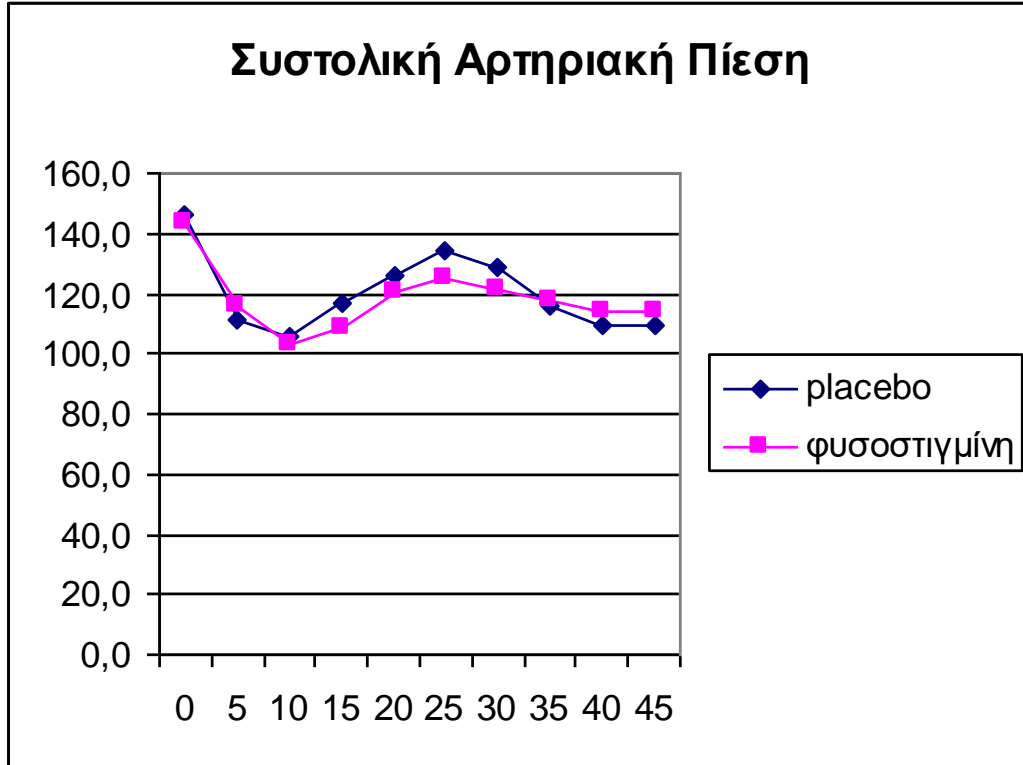
<sup>1</sup>P για τη σύγκριση με τη χρονική στιγμή μηδέν

\*P για τη σύγκριση μεταξύ των δυο ομάδων κάθε χρονική στιγμή

† P για τη διαφορά στη μεταβολή της πίεσης από τη αρχή του χειρουργείου έως το χρόνο 45 min μεταξύ των δυο ομάδων (repeated measurements ANOVA).

Δεν βρέθηκαν διαφορές στα επίπεδα πιέσεων μεταξύ των δυο ομάδων εκτός από τις μετρήσεις στα 35 και 40 λεπτά της διαστολικής πίεσης. Η μεταβολή των πιέσεων στο συνολικό χειρουργικό χρόνο των 45 λεπτών ήταν παρόμοια στις δυο ομάδες.

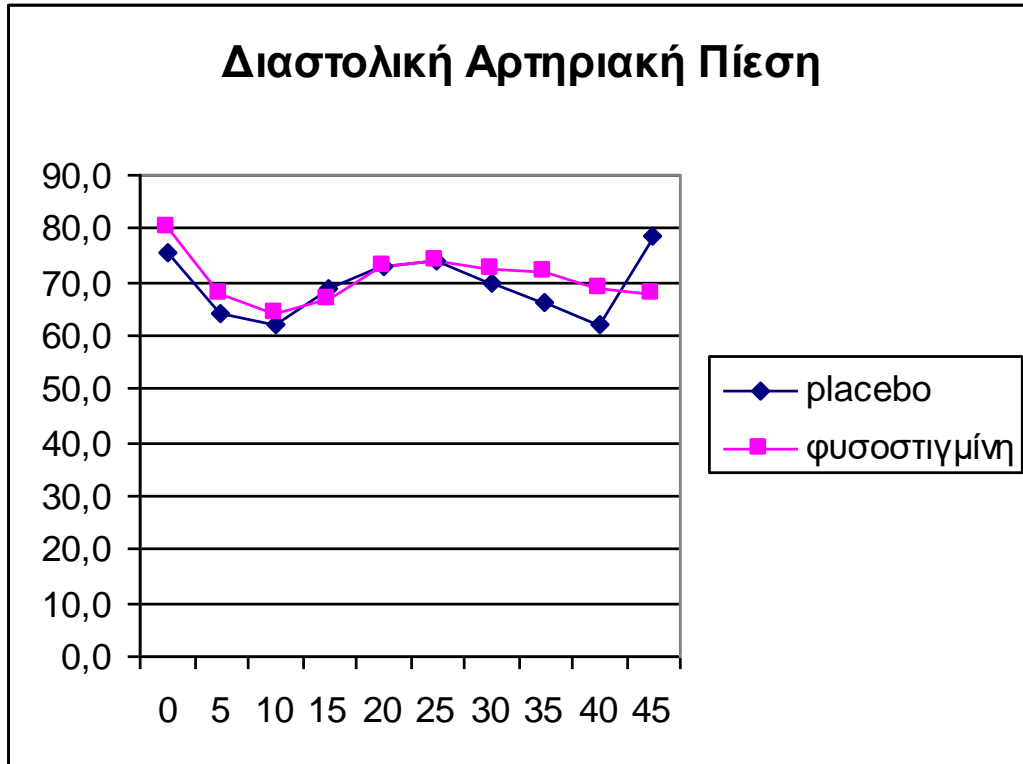
Ακολουθεί γραφική απεικόνιση των μέσων τιμών της συστολικής πίεσης για τις δυο ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές:



Εικόνα 9: γραφική απεικόνιση των μέσων τιμών της συστολικής πίεσης για τις 2 ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές

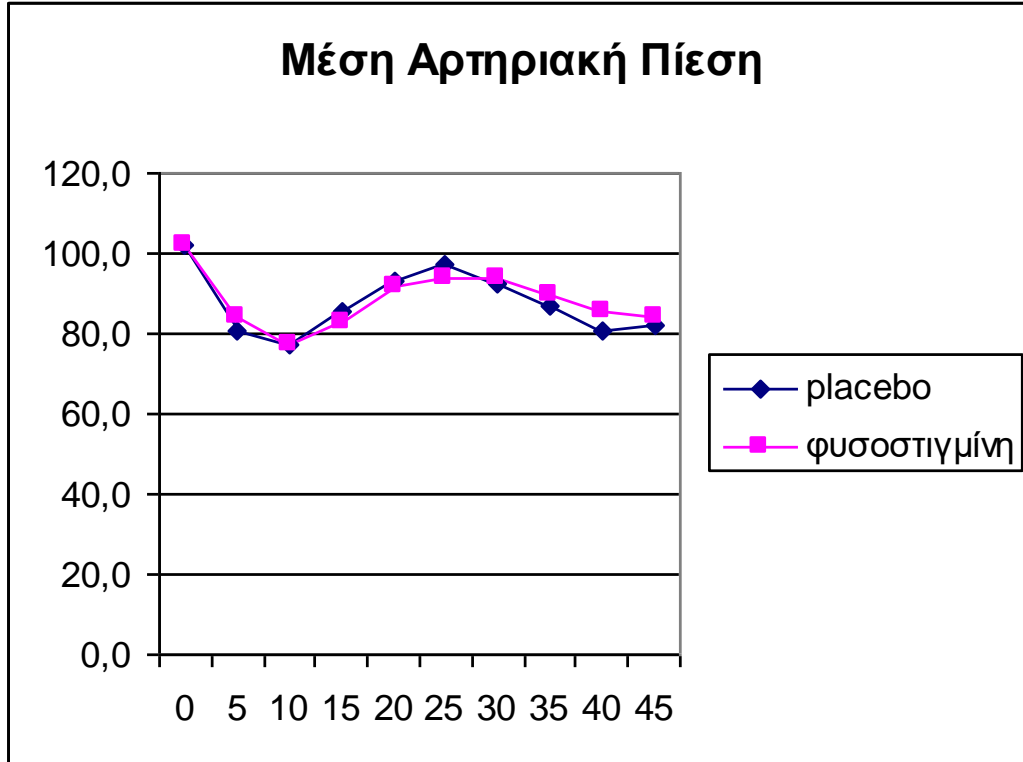


Ακολουθεί γραφική απεικόνιση των μέσων τιμών της διαστολικής πίεσης για τις δυο ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές:



Εικόνα 10: γραφική απεικόνιση των μέσων τιμών της διαστολικής πίεσης για τις 2 ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές.

Ακολουθεί γραφική απεικόνιση των μέσων τιμών της μέσης πίεσης για τις δυο ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές:



Εικόνα 11: γραφική απεικόνιση των μέσων τιμών της μέσης πίεσης για τις 2 ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές.

Ακολούθως φαίνονται οι μέσες τιμές της Καρδιακής Συχνότητας (σφύξεις/min) για τα πρώτα 45 διεγχειρητικά λεπτά στις δυο ομάδες:

Πίνακας 21: μέσες τιμές της Καρδιακής Συχνότητας (σφύξεις/min) για τα πρώτα 45 διεγχειρητικά λεπτά στις 2 ομάδες.

	placebo		Φυσοστιγμίνη		P*	P†
	Mean	SD	Mean	SD		
ΚΣ						
<b>0</b>	<b>74,9</b>	<b>10,7</b>	<b>75,9</b>	<b>11,0</b>	<b>0,689</b>	<b>0,700</b>
<b>5</b>	<b>64,5<sup>1</sup></b>	<b>11,5</b>	<b>68,1<sup>1</sup></b>	<b>12,4</b>	<b>0,184</b>	
<b>10</b>	<b>63,1<sup>1</sup></b>	<b>11,7</b>	<b>65,1<sup>1</sup></b>	<b>10,5</b>	<b>0,407</b>	
<b>15</b>	<b>64,1<sup>1</sup></b>	<b>11,8</b>	<b>65,0<sup>1</sup></b>	<b>10,9</b>	<b>0,717</b>	
<b>20</b>	<b>64,7<sup>1</sup></b>	<b>10,8</b>	<b>64,1<sup>1</sup></b>	<b>11,1</b>	<b>0,784</b>	
<b>25</b>	<b>65,1<sup>1</sup></b>	<b>10,2</b>	<b>64,6<sup>1</sup></b>	<b>11,2</b>	<b>0,811</b>	
<b>30</b>	<b>63,1<sup>1</sup></b>	<b>10,7</b>	<b>63,0<sup>1</sup></b>	<b>11,0</b>	<b>0,967</b>	
<b>35</b>	<b>62,3<sup>1</sup></b>	<b>10,1</b>	<b>64,1<sup>1</sup></b>	<b>12,6</b>	<b>0,477</b>	
<b>40</b>	<b>61,2<sup>1</sup></b>	<b>10,1</b>	<b>64,9<sup>1</sup></b>	<b>10,7</b>	<b>0,119</b>	
<b>45</b>	<b>62,4<sup>1</sup></b>	<b>10,8</b>	<b>66,1<sup>1</sup></b>	<b>12,0</b>	<b>0,154</b>	

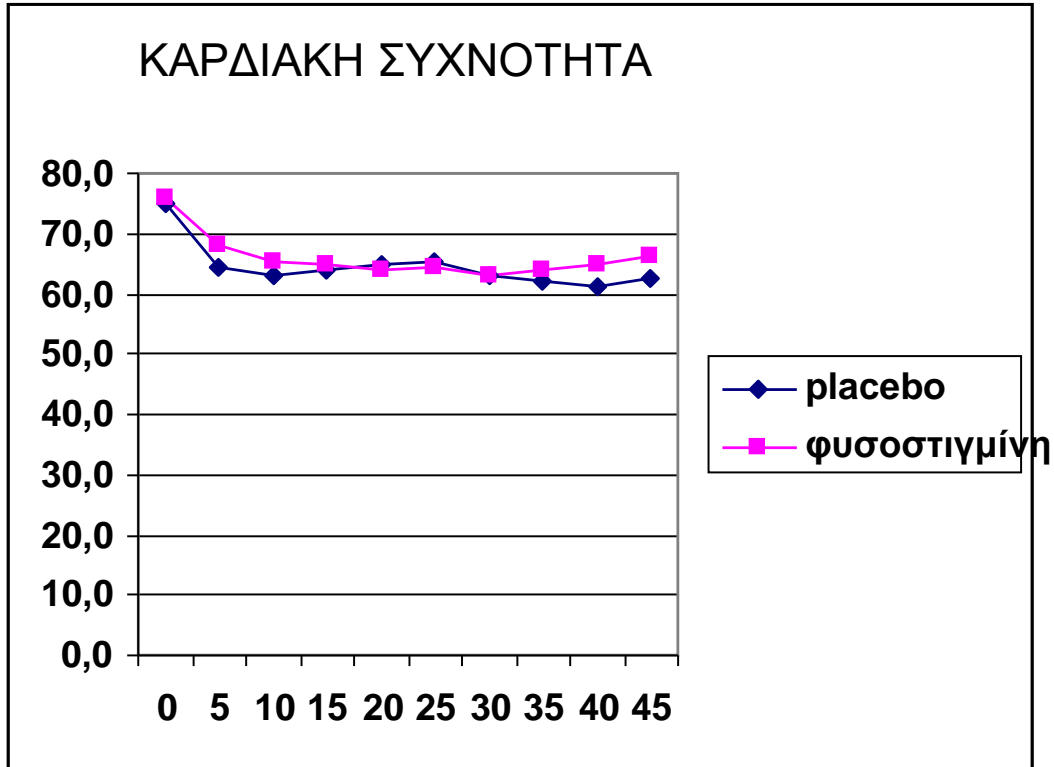
<sup>1</sup>P για τη σύγκριση με τη χρονική στιγμή μηδέν

\*P για τη σύγκριση μεταξύ των δυο ομάδων κάθε χρονική στιγμή

† P για τη διαφορά στη μεταβολή της Καρδιακής Συχνότητας από τη αρχή του χειρουργείου έως το χρόνο 45 min μεταξύ των δυο ομάδων (repeated measurements ANOVA).

Δεν βρέθηκαν διαφορές στην καρδιακή συχνότητα μεταξύ των δυο ομάδων. Η μεταβολή της καρδιακής συχνότητας στο συνολικό χειρουργικό χρόνο των 45 λεπτών ήταν παρόμοια στις δυο ομάδες.

Ακολουθεί γραφική απεικόνιση των μέσων τιμών καρδιακής συχνότητας για τις δυο ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές:



Εικόνα 12: γραφική απεικόνιση των μέσων τιμών καρδιακής συχνότητας για τις 2 ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές.

Ακολουθως φαίνονται οι μέσες τιμές του SO<sub>2</sub> για τα πρώτα 45 διεγχειρητικά λεπτά στις δυο ομάδες:

Πίνακας 22: μέσες τιμές του SO<sub>2</sub> για τα πρώτα 45 διεγχειρητικά λεπτά στις δυο ομάδες.

	placebo		Φυσοστιγμίνη		P*	P†
	Mean	SD	Mean	SD		
SO <sub>2</sub>						
0	98,6	1,9	98,5 <sup>1</sup>	1,6	0,800	0,714
5	99,4 <sup>1</sup>	1,0	99,6 <sup>1</sup>	0,8	0,323	
10	99,5 <sup>1</sup>	0,9	99,7 <sup>1</sup>	0,7	0,389	
15	99,6 <sup>1</sup>	0,7	99,6 <sup>1</sup>	0,8	1,000	
20	99,4 <sup>1</sup>	1,0	99,4 <sup>1</sup>	1,1	0,915	
25	99,2 <sup>1</sup>	0,9	99,3 <sup>1</sup>	1,0	0,642	
30	99,2 <sup>1</sup>	1,0	99,2 <sup>1</sup>	1,0	0,908	
35	99,0	0,9	99,0 <sup>1</sup>	1,0	0,907	
40	99,0	1,0	99,0	1,0	1,000	
45	99,0	1,0	99,1 <sup>1</sup>	0,9	0,553	

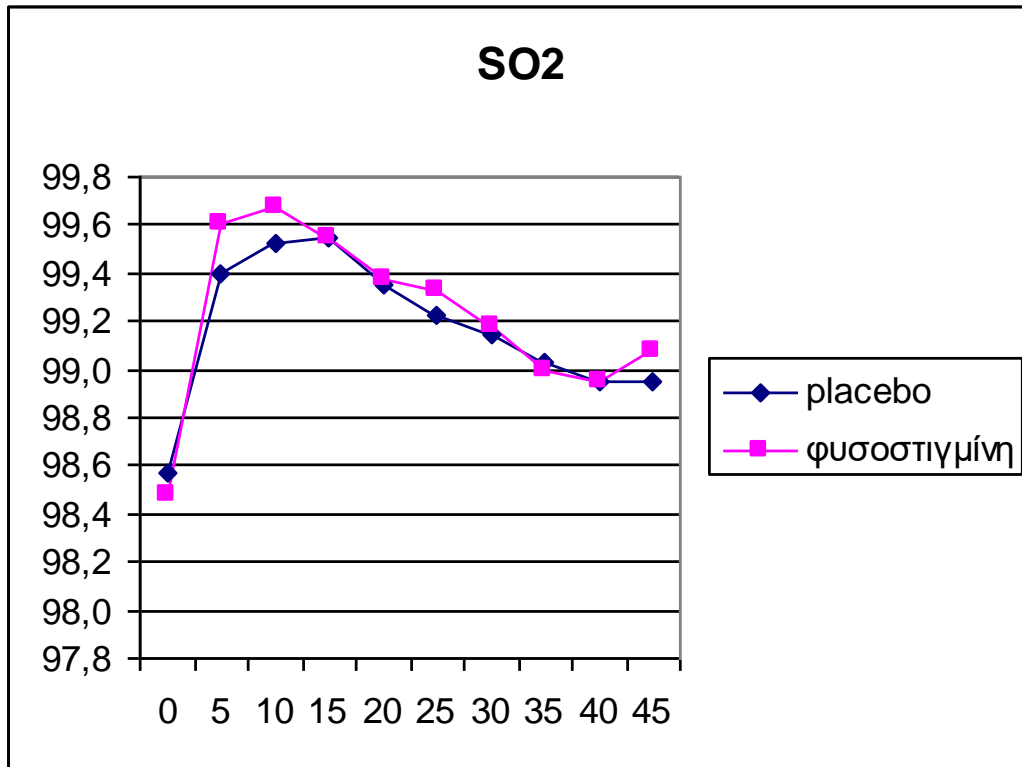
<sup>1</sup>P για τη σύγκριση με τη χρονική στιγμή μηδέν

\*P για τη σύγκριση μεταξύ των δυο ομάδων κάθε χρονική στιγμή

† P για τη διαφορά στη μεταβολή του SO<sub>2</sub> από τη αρχή του χειρουργείου έως το χρόνο 45 min μεταξύ των δυο ομάδων (repeated measurements ANOVA).

Δεν βρέθηκαν διαφορές στο SO<sub>2</sub> μεταξύ των δυο ομάδων. Η μεταβολή του SO<sub>2</sub> στο συνολικό χειρουργικό χρόνο των 45 λεπτών ήταν παρόμοια στις δυο ομάδες.

Ακολουθεί γραφική απεικόνιση των μέσων τιμών  $\text{SO}_2$  για τις δυο ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές:



Εικόνα 13: γραφική απεικόνιση των μέσων τιμών  $\text{SO}_2$  για τις 2 ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές.

Ακολούθως φαίνονται οι μέσες τιμές του EtCO<sub>2</sub> για τα πρώτα 45 διεγχειρητικά λεπτά στις δυο ομάδες:

Πίνακας 23: μέσες τιμές του EtCO<sub>2</sub> για τα πρώτα 45 διεγχειρητικά λεπτά στις 2 ομάδες.

	placebo		φυσοστιγμίνη		P*	P†
	Mean	SD	Mean	SD		
<b>EtCO<sub>2</sub></b>						
<b>0</b>	<b>33,8</b>	<b>2,0</b>	<b>33,2</b>	<b>2,1</b>	<b>0,213</b>	<b>0,564</b>
<b>5</b>	<b>31,9<sup>1</sup></b>	<b>1,8</b>	<b>31,1<sup>1</sup></b>	<b>2,2</b>	<b>0,092</b>	
<b>10</b>	<b>31,0<sup>1</sup></b>	<b>1,6</b>	<b>30,6<sup>1</sup></b>	<b>1,8</b>	<b>0,351</b>	
<b>15</b>	<b>32,2</b>	<b>5,6</b>	<b>30,6<sup>1</sup></b>	<b>2,2</b>	0,043	
<b>20</b>	<b>31,9<sup>1</sup></b>	<b>2,1</b>	<b>30,9<sup>1</sup></b>	<b>2,3</b>	0,045	
<b>25</b>	<b>31,9<sup>1</sup></b>	<b>1,9</b>	<b>31,1<sup>1</sup></b>	<b>2,3</b>	<b>0,103</b>	
<b>30</b>	<b>31,9<sup>1</sup></b>	<b>2,2</b>	<b>31,4<sup>1</sup></b>	<b>2,1</b>	<b>0,323</b>	
<b>35</b>	<b>32,3<sup>1</sup></b>	<b>1,9</b>	<b>31,8<sup>1</sup></b>	<b>2,2</b>	<b>0,278</b>	
<b>40</b>	<b>32,3<sup>1</sup></b>	<b>2,1</b>	<b>32,0<sup>1</sup></b>	<b>2,0</b>	<b>0,480</b>	
<b>45</b>	<b>32,4<sup>1</sup></b>	<b>1,9</b>	<b>32,4</b>	<b>2,1</b>	<b>1,000</b>	

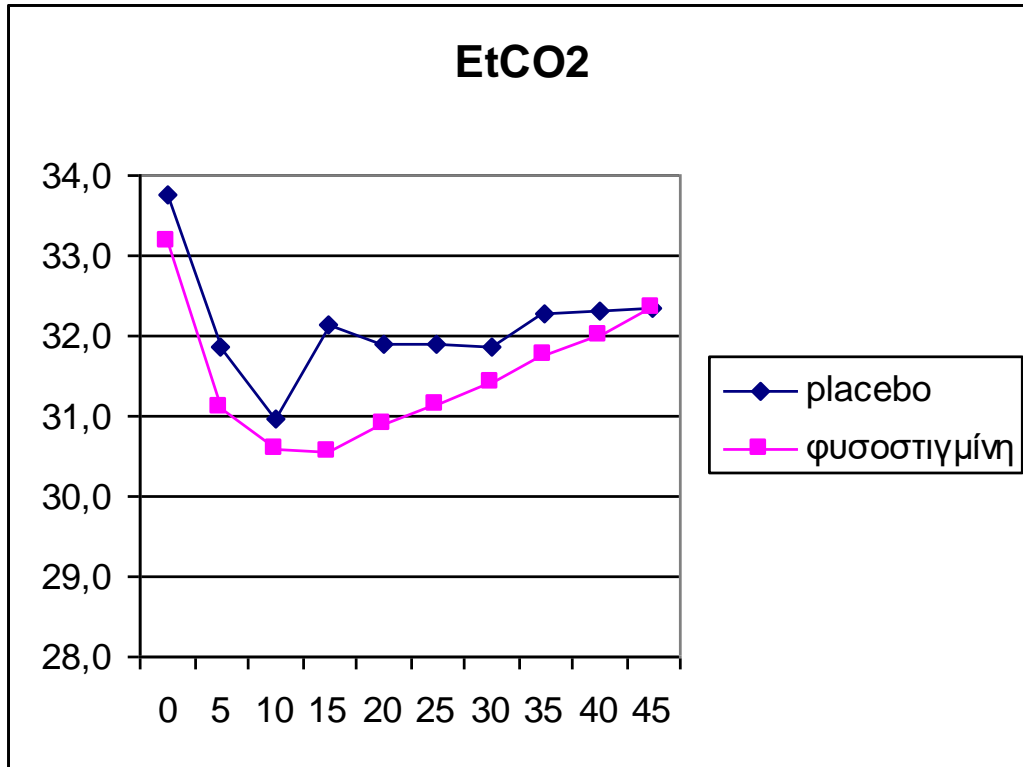
<sup>1</sup>P για τη σύγκριση με τη χρονική στιγμή μηδέν

\*P για τη σύγκριση μεταξύ των δυο ομάδων κάθε χρονική στιγμή

† P για τη διαφορά στη μεταβολή του EtCO<sub>2</sub> από τη αρχή του χειρουργείου έως το χρόνο 45 min μεταξύ των δυο ομάδων (repeated measurements ANOVA).

Δεν βρέθηκαν διαφορές του EtCO<sub>2</sub> μεταξύ των δυο ομάδων εκτός από τις μετρήσεις στα 15 και 20 λεπτά της διαστολικής πίεσης. Η μεταβολή των πιέσεων στο συνολικό χειρουργικό χρόνο των 45 λεπτών ήταν παρόμοια στις δυο ομάδες.

Ακολουθεί γραφική απεικόνιση των μέσων τιμών EtCO<sub>2</sub> για τις δυο ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές:



Εικόνα 14: γραφική απεικόνιση των μέσων τιμών EtCO<sub>2</sub> για τις δυο ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές:



Ακολούθως φαίνονται οι μέσες τιμές του BISPECTRAL INDEX (BIS) για τα πρώτα 45 διεγχειρητικά λεπτά στις δυο ομάδες:

Πίνακας 24: μέσες τιμές του BISPECTRAL INDEX (BIS) για τα πρώτα 45 διεγχειρητικά λεπτά στις 2 ομάδες.

BIS	placebo		φυσοστιγμίνη		P*	P†
	Mean	SD	Mean	SD		
0	96,8	1,9	96,8	1,5	0,845	0,714
5	46,3 <sup>1</sup>	9,5	47,6 <sup>1</sup>	11,0	0,559	
10	50,4 <sup>1</sup>	8,9	48,4 <sup>1</sup>	10,5	0,361	
15	48,5 <sup>1</sup>	7,0	49,9 <sup>1</sup>	7,6	0,403	
20	46,8 <sup>1</sup>	6,5	48,0 <sup>1</sup>	7,4	0,433	
25	46,3 <sup>1</sup>	6,1	46,6 <sup>1</sup>	5,8	0,808	
30	46,4 <sup>1</sup>	5,5	45,8 <sup>1</sup>	5,3	0,593	
35	45,4 <sup>1</sup>	4,6	45,8 <sup>1</sup>	5,1	0,697	
40	46,5 <sup>1</sup>	5,8	46,2 <sup>1</sup>	5,2	0,807	
45	48,4 <sup>1</sup>	11,5	46,8 <sup>1</sup>	6,6	0,435	

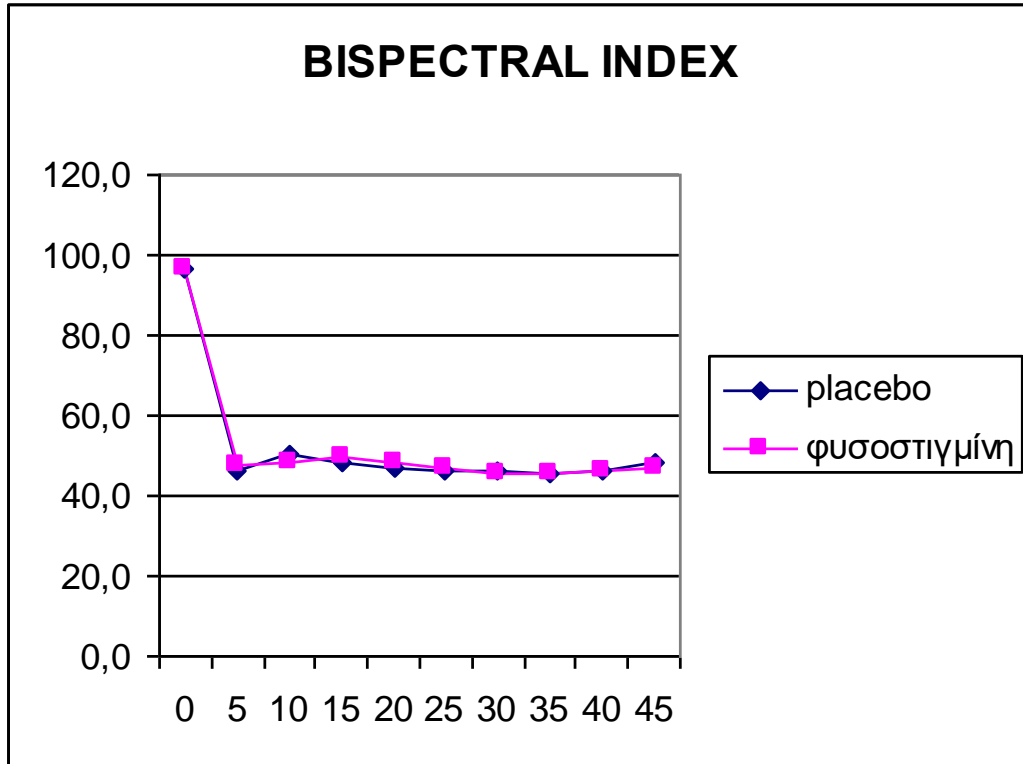
<sup>1</sup>P για τη σύγκριση με τη χρονική στιγμή μηδέν

\*P για τη σύγκριση μεταξύ των δυο ομάδων κάθε χρονική στιγμή

† P για τη διαφορά στη μεταβολή του BISPECTRAL INDEX (BIS) από τη αρχή του χειρουργείου έως το χρόνο 45 min μεταξύ των δυο ομάδων (repeated measurements ANOVA).

Δεν βρέθηκαν διαφορές στο BISPECTRAL INDEX μεταξύ των δυο ομάδων. Η μεταβολή του BISPECTRAL INDEX στο συνολικό χειρουργικό χρόνο των 45 λεπτών ήταν παρόμοια στις δυο ομάδες.

Ακολουθεί γραφική απεικόνιση των μέσων τιμών του BISPECTRAL INDEX για τις δυο ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές:



Εικόνα 15: γραφική απεικόνιση των μέσων τιμών του BISPECTRAL INDEX για τις δυο ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές:

**Υποσημείωση:** όπου στα P υπάρχει (-) σημαίνει ότι δεν μπορεί να υπολογιστεί λόγω της μη υπάρξεως κατανομής.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μετά από τη λήψη γενικής αναισθησίας οι ηλικιωμένοι ασθενείς συχνά εμφανίζουν μία αναστρέψιμη κατάσταση διαταραχών του επιπέδου συνείδησης, κυρίως στην προσοχή, στη μνήμη και στο συντονισμό, που οφείλεται, τουλάχιστον εν μέρη, στην αντιχολινεργική δράση που παρουσιάζουν φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αναισθησιολογική πρακτική [6, 39]. Η κλινική μας μελέτη δείχνει ότι η φυσοστιγμίνη επηρεάζει θετικά την ανάνηψη μετά από γενική αναισθησία σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Πράγματι, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ο χρόνος αφύπνισης και αποσωλήνωσης είναι συντομότερος στην ομάδα της φυσοστιγμίνης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, τα ποσοστά αυτών με ικανότητα καθίσματος είναι μεγαλύτερα στην ομάδα φυσοστιγμίνη για τη χρονική στιγμή 15 λεπτά και 8 ώρες μετεγχειρητικά. Ο χρόνος συλλογής των σπύρτων είναι μικρότερος στην ομάδα φυσοστιγμίνη για κάθε στιγμή που μετρήθηκε εκτός από προεγχειρητικά. Η μεταβολή του χρόνου συλλογής των σπύρτων μεταξύ των τεσσάρων χρονικών στιγμών είναι διαφορετική στην ομάδα φυσοστιγμίνη από ότι στην ομάδα ελέγχου. Μάλιστα, 24 ώρες μετά την επέμβαση, ο χρόνος συλλογής των σπύρτων στην ομάδα φυσοστιγμίνη δεν διαφέρει από αυτόν που μετρήθηκε προεγχειρητικά για τους ίδιους ασθενείς. Οπότε, παρατηρούμε μία ταχύτερη ανάνηψη στην ομάδα που έλαβε τη φυσοστιγμίνη, μια αντιχολινεστεράση που διαπερνά άμεσα και γρήγορα τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό και είναι ικανή να αυξήσει τα επίπεδα της ακετυλοχολίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Κ.Ν.Σ.) [90]. Η δόση της φυσοστιγμίνης που χορηγήθηκε, επιλέχθηκε βασιζόμενοι σε προηγούμενες μελέτες [70, 105].

Όσον αφορά το επίπεδο αναλγησίας, τόσο το σκορ (VAS) ηρεμίας, όσο και το σκορ (VAS) κίνησης είναι μικρότερο στην ομάδα φυσοστιγμίνη για κάθε χρονική στιγμή που μετρήθηκε και η μεταβολή του σκορ (VAS) ηρεμίας και κίνησης μεταξύ των τριών χρονικών στιγμών είναι διαφορετική στην ομάδα φυσοστιγμίνη από ότι στην ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, στα άτομα της ομάδας της φυσοστιγμίνης χορηγήθηκε σε μικρότερο ποσοστό πεθιδίνη και μικρότερες δόσεις αναλγησίας στο 24ωρο.

Στην κλινική μελέτη που πραγματοποιήσαμε, οι ασθενείς που έλαβαν φυσοστιγμίνη αποσωληνώθηκαν γρηγορότερα απ' ότι αυτοί της ομάδας

ελέγχου. Οι Rohm K. D. και συν. [104], αναφέρουν ότι ασθενείς που έλαβαν φυσοστιγμίνη και υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση διάρκειας >150 min υπό γενική αναισθησία με δεσφλουράνιο παρουσίασαν στατιστικώς σημαντικά ταχύτερο χρόνο αποσωλήνωσης.

Η μετεγχειρητική εγρήγορση εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας δοκιμασίες όπως ο προσανατολισμός ( μια νοητική λειτουργία που επανέρχεται σύντομα μετά την αφύπνιση), η καταστολή, η ικανότητα καθίσματος, και η “συλλογή των σπύριτων”, η οποία εκτιμά το συντονισμό, τη χειρωνακτική επιδεξιότητα και τη συγκέντρωση [91, 97]. Τα πτητικά αναισθητικά καταστέλλουν την έκκριση της ακετυλοχολίνης στο Κ.Ν.Σ. και αλληλεπιδρούν με τους νικοτινικούς υποδοχείς της ακετυλοχολίνης [98, 57]. Η φυσοστιγμίνη αναστρέφει την υπνηλία που προκαλείται από αναισθησία με προποφόλη [70, 99] και με σεβοφλουράνιο, όπως αποκαλύπτεται από τη μελέτη των Plourde G και συν. [100]. Τα αποτελέσματά μας είναι σύμφωνα με αυτές τις μελέτες, καθώς δείχνουν ότι υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στο ποσοστό των ασθενών με ικανότητα καθίσματος που είναι υψηλότερο στην ομάδα της φυσοστιγμίνης κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 ωρών μετεγχειρητικά. Επιπλέον, καταγράψαμε σημαντικά χαμηλότερους χρόνους για τη δοκιμασία της “συλλογής των σπύριτων” στην ομάδα της φυσοστιγμίνης. Σύμφωνα με τους Wezenberg E. και συν., η ακετυλοχολίνη είναι ρυθμιστής των όπτικο-χωροταξικών ικανοτήτων [101]. Σε αντίθεση με αυτές τις μελέτες, οι Paraskeva και συν. [105] δεν κατέγραψαν σημαντική διαφορά στην εκτέλεση αυτών των δοκιμασιών στις δύο ομάδες. Το γεγονός, ίσως, να οφείλεται στη νεαρότερη ηλικία των ασθενών, στην αποκλειστική χρήση σεβοφλουρανίου, ως αναισθητικό παράγοντα, και στη μικρότερη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης σε σχέση με τη δική μας μελέτη. Σε πλήρη συμφωνία με άλλες μελέτες, δεν καταγράψαμε στατιστικά σημαντική διαφορά στο σκορ του προσανατολισμού και της καταστολής στις δύο ομάδες [104, 105].

Εξετάσαμε επίσης την αναλγητική δράση. Η φυσοστιγμίνη εμφανίζει αναλγητικό αποτέλεσμα στη θεραπεία του μετεγχειρητικού πόνου και αυτό οφείλεται στην ικανότητά της να ενδυναμώνει τη χολινεργική οδό, καθώς και στο μεταβολίτη της, την εσερολίνη, η οποία διαθέτει αναλγητική δράση παρόμοια με τα οπιοειδή. Παρόλ'αυτά, η δράση της διαρκεί μόνο 30-60 λεπτά [93-95]. Αυτή η ιδιότητα μπορεί να εξηγήσει το γεγονός ότι η μελέτη μας έδειξε υψηλότερα VAS

σκορ στην ομάδα ελέγχου στα 15 λεπτά μετεγχειρητικά. Οι Beilin και συν., δημοσίευσαν μία μελέτη που δείχνει ότι η συνεχή στάγδην έγχυση της συνδυασμένης (μορφίνη-φουσοστιγμίνη) αναλγησίας ελεγχόμενης από τον ασθενή (P.C.A.) μειώνει την κατανάλωση μορφίνης [95]. Στη μελέτη μας, κατά τη διάρκεια της 1ης μετεγχειρητικής ημέρας, η συνολική κατανάλωση οπιοειδών αναλγητικών ουσιών (πεθιδίνη και δεξτροπροποξυφαίνη) ήταν λιγότερη στους ασθενείς που έλαβαν διεγχειρητικά φουσοστιγμίνη. Αυτή η παρατήρηση είναι σύμφωνη με τα αποτελέσματα δύο πρόσφατων δημοσιεύσεων [96, 104].

Δε σημειώθηκαν, στατιστικώς σημαντικές διαφορές, όσον αφορά την αιμοδυναμική σταθερότητα ανάμεσα στις δύο ομάδες. Πράγματι, η συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ), η διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) και η καρδιακή συχνότητα (ΚΣ) ήταν παρόμοιες στις δύο ομάδες. Μόνο προς το τέλος της έγχυσης του διαλύματος της φουσοστιγμίνης καταγράψαμε υψηλότερη ΔΑΠ στην ομάδα της φουσοστιγμίνης (χρονική στιγμή: 35, 40 min). Οι Paraskeva και συν. [105], δε βρήκαν καμία διαφορά στην αιμοδυναμική σταθερότητα σε όλες τις χρονικές στιγμές μετά την εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση της φουσοστιγμίνης. Αντιθέτως, οι Latasch και συν. [97] κατέγραψαν μειωμένη ΔΑΠ και ΚΣ στην ομάδα της φουσοστιγμίνης. Οι Janowsky και συν. [103] ισχυρίζονται ότι η φουσοστιγμίνη προκαλεί μία γρήγορη και υψηλή αύξηση της αρτηριακής πίεσης και καρδιακής συχνότητας, γεγονός που θα μπορούσε δυνητικά να έχει αρνητικά αποτελέσματα στους ηλικιωμένους ασθενείς. Σε αυτές τις μελέτες, έγινε εφάπαξ γρήγορη χορήγηση της φουσοστιγμίνης. Αντιθέτως, στη δική μας μελέτη, χορηγήσαμε φουσοστιγμίνη σε αργή συνεχή έγχυση που διήρκεσε  $38.9 \pm 8.2$  min. Οι Beilin και συν. χρησιμοποίησαν σε συνεχή στάγδην έγχυση τη φουσοστιγμίνη σε συνδυασμό με μορφίνη και δεν κατέγραψαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες, όσον αφορά τη μέση αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα [95].

Τέλος, η εμφάνιση των παρενεργειών ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Δεν καταγράψαμε στατιστικώς σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης της μετεγχειρητικής ναυτίας ή/και εμέτου, μία από τις πιο συνηθισμένες παρενέργειες. Οι Paraskeva και συν. [105] κατέγραψαν παρόμοια αποτελέσματα, ενώ αντιθέτως οι Rohm και συν. [104] και οι Plourde και συν. [100] σημείωσαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μετεγχειρητικής ναυτίας ή/και εμέτου στην ομάδα της φουσοστιγμίνης. Οι Rohm και συν. δε χρησιμοποίησαν

αντιεμετική προφύλαξη στη μελέτη τους, ενώ οι Plourde και συν. χρησιμοποίησαν την οντασετρόνη. Στη δική μας μελέτη χρησιμοποιήσαμε την τροπισετρόνη σαν αντιεμετική προφύλαξη. Η τροπισετρόνη είναι ένας εκλεκτικός 5-HT<sub>3</sub> ανταγωνιστής και έχει πιο μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής και βραδεία απέκκριση, γεγονός που ίσως να φέρει πιο παρατεταμένο αποτέλεσμα [103].

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η φυσοστιγμίνη είναι ένα αντιχολινεστερασικό φάρμακο που περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και αυξάνει τη συγκέντρωση της ακετυλοχολίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Τα ουσιώδη συμπεράσματα της μελέτης μας είναι ότι η διεγχειρητική ενδοφλέβια, αργή έγχυση της φυσοστιγμίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής, υπό γενική αναισθησία:

- 1) δεν επηρεάζει μετεγχειρητικά την μνήμη των ασθενών, τον προσανατολισμό και το βάθος της καταστολής
- 2) έχει θετική επίδραση στην εγρήγορση αυτών, αφού μειώνει το χρόνο αφύπνισης και το χρόνο εκτέλεσης του τεστ “συλλογής σπίρτων”. Αυτό το αποτέλεσμα ίσως να υποδεικνύει ένα τρόπο συντόμευσης του χρόνου ανάνηψης.
- 3) μειώνει σημαντικά το σκορ πόνου και την κατανάλωση οπιοειδών κατά τη διάρκεια του 1ου μετεγχειρητικού 24ώρου
- 4) ο συγκεκριμένος τρόπος χορήγησης της φυσοστιγμίνης δεν προκαλεί την εμφάνιση σημαντικών παρενεργειών.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός:** Το κεντρικό χολινεργικό σύστημα εμπλέκεται στη ρύθμιση της νοητικής λειτουργίας. Η παροδική νοητική δυσλειτουργία είναι μία συχνή κατάσταση στους ηλικιωμένους ασθενείς. Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι να ερευνηθεί εάν η χορήγηση φυσοστιγμίνης, ενός κεντρικού αναστολέα της χολινεστεράσης, μπορεί να συντομεύσει την ανάνηψη και να αυξήσει την εγρήγορση μετά τη γενική αναισθησία σε ηλικιωμένους ασθενείς.

**Υλικό και μέθοδος:** Μελετήθηκαν 80 ασθενείς, ASA I-III, ηλικίας > 65 ετών, σε μια προοπτική διπλή τυφλή μελέτη, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή. Τυχαιοποιήθηκαν είτε στην ομάδα Φύσο (N=40), στην οποία χορηγήθηκαν 2 mg φυσοστιγμίνη σε 250 ml N/S 0.9%, είτε στην ομάδα Ελέγχου, στην οποία χορηγήθηκε μόνο 250 ml N/S 0.9% σε αργή ενδοφλέβια στάγδην έγχυση (30-40 min) μετά την εισαγωγή στην αναισθησία. Προεγχειρητικά όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν στη δοκιμασία “συλλογής σπύρτων”. Επίσης αξιολογήθηκε η μνήμη των ασθενών με τον προσανατολισμό τους ως προς τον τόπο και το χρόνο. Η γενική αναισθησία έγινε με προποφόλη, ρεμιφεντανύλη και σεβοφλουράνιο και ήταν κοινή και στις δύο ομάδες. Μετεγχειρητικά καταγράφηκε ο χρόνος αφύπνισης των ασθενών. Έγινε αξιολόγηση της καταστολής (σκορ 1-3), του προσανατολισμού (σκορ 0-4), του πόνου (VAS: 0-10) ηρεμίας και κίνησης, της ικανότητας καθίσματος, της δοκιμασίας “συλλογής σπύρτων” στα 15 min, 8 και 24 ώρες μετεγχειρητικά. Επίσης, καταγράφηκαν οι ανάγκες σε οπιοειδή και οι παρενέργειες κατά τη διάρκεια του 1ου μετεγχειρητικού 24ώρου.

**Αποτελέσματα:** Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Ο χρόνος αφύπνισης ήταν μικρότερος στην ομάδα Φύσο ( $8.0 \pm 2.7$  vs  $9.8 \pm 3.6$ ,  $p=0.012$ ). Σε όλες τις χρονικές στιγμές μετεγχειρητικά, ο χρόνος “συλλογής των σπύρτων” ήταν μικρότερος για την ομάδα Φύσο (15 min:  $18 \pm 7.1$  vs  $24.6 \pm 11.6$ ,  $p=0.003$ , 8 ώρες:  $11.8 \pm 3.9$  vs  $16.0 \pm 6.0$ ,  $p<0.001$ , 24 ώρες:  $8.8 \pm 3.4$  vs  $11.2 \pm 4.7$ ,  $p=0.008$ ). Τα σκορ της καταστολής και του προσανατολισμού ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Το ποσοστό των ασθενών με ικανότητα καθίσματος ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα Φύσο συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου στα 15 min (32 ασθενείς vs 18 ασθενείς,  $p=0.001$ ) and 8 ώρες μετεγχειρητικά: (39 ασθενείς vs 24 ασθενείς,  $p<0.001$ ). Τα σκορ VAS ηρεμίας



και κίνησης και η κατανάλωση οπιοειδών ήταν μικρότερα στην ομάδα Φύσο στο πρώτο μετεγχειρητικό 24ωρο. Δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά τις παρενέργειες και την αιμοδυναμική σταθερότητα στις δύο ομάδες.

**Συμπεράσματα:** Η διεγχειρητική χορήγηση φυσοστιγμίνης φαίνεται ότι έχει θετική επίδραση στην εγρήγορση, συντομεύοντας την ανάνηψη σε ηλικιωμένους που υποβάλλονται σε λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή με γενική αναισθησία. Επιπλέον, ελαττώνει σημαντικά την κατανάλωση οπιοειδών, χωρίς την εμφάνιση σημαντικών παρενεργειών. Αυτά τα φαινόμενα παρατηρήθηκαν σε ηλικιωμένους κατά τη διάρκεια του 1ου μετεγχειρητικού 24ώρου.

## SUMMARY

“Intraoperative administration of physostigmine and postoperative vigilance and memory disturbances in the elderly patients”.

Panagopoulou Vasiliki

**Background:** Central cholinergic system is implicated in cognitive functioning. Transient cognitive dysfunction after general anaesthesia is a frequent condition in elderly patients. The aim of the present study was to determine whether physostigmine, a centrally acting cholinesterase inhibitor, may shorten the recovery from general anaesthesia in elderly patients.

**Methods:** Eighty ASA I-III patients aged > 65 years, in a double-blind study protocol, scheduled for laparoscopic cholecystectomy were enrolled to receive either 2 mg physostigmine in 250 ml N/S 0.9% (group Physo) or 250 ml N/S 0.9% as placebo (group Control) with slow intravenous infusion (over 45 minutes) after induction in anaesthesia. General anaesthesia using remifentanyl, propofol, and sevoflurane was performed for surgery.

Extubation time was recorded. Patients were assessed for: sedation (scale 1-3), orientation (scale 0-4), pain (VAS: 0-10) at rest and movement, sitting ability, “picking up matches” test at 15 minutes, 8 and 24 hours postoperatively. The analgesic requirements and side effects were recorded until the 1<sup>st</sup> postoperative day.

**Results:** Demographics were similar in both groups. Extubation time was significant lower for Physo group ( $8.0 \pm 2.7$  vs  $9.8 \pm 3.6$ ,  $p=0.012$ ). At all time points postoperatively, the seconds to perform the picking up matches test were significant lower for the Physo group (15 minutes postoperatively:  $18 \pm 7.1$  vs  $24.6 \pm 11.6$ ,  $p=0.003$ , 8 hours postoperatively:  $11.8 \pm 3.9$  vs  $16.0 \pm 6.0$ ,  $p<0.001$ , 24 hours postoperatively:  $8.8 \pm 3.4$  vs  $11.2 \pm 4.7$ ,  $p=0.008$ ). Orientation and sedation did not differ at any time point between the two groups. Both VAS score at rest and at movement and consumption of analgesics were significant lower for Physo group during the 1<sup>st</sup> postoperative day. The proportion of patients with sitting ability was significant greater for the Physo group compared to control group 15 minutes (32 patients vs 18 patients,  $p=0.001$ ) and 8 hours postoperatively: (39 patients vs 24 patients,  $p<0.001$ ). No difference concerning side effects and hemodynamics was found between the two groups.

**Conclusion:** We conclude that the intraoperative infusion of physostigmine shortens the recovery time from general anaesthesia in the elderly patients. Furthermore, physostigmine reduces analgesic consumption without any significant side - effects. These effects seen in the elderly patients were within the 1<sup>st</sup> postoperative day.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Lauven PM, Nadstawek J, Albrecht S. The safe use of anesthetics and muscle relaxants in older surgical patients. *Drugs Aging* 1993;3:502-509.
2. Fredman B, Sheffer O, Zohar E, et al. Fast-track eligibility of geriatric patients undergoing short urologic surgery procedures. *Anesth Analg* 2002;94:560-4.
3. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study: ISPOCD investigators. International study of postoperative cognitive dysfunction. *Lancet* 1998;351:857-61.
4. Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003;17:259-272.
5. The Tenth Revision of the International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10; World Health Organization, 1992).
6. Pratico C, Quattrone D, Lucanto T, et al. Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. *Medical Hypotheses* (2005) 65, 972-82.
7. Cole MG, McCusker J, Bellavance F et al. Systematic detection and multidisciplinary care of delirium in older medical inpatients: a randomized trial. *CMAJ* 2002;167:753-9.
8. Lin SM, Liu CY, Wang Ch, et al. The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004;32:2254-9.
9. Yildizeti B, Ozyurtkan MO, Batirel HF et al. Factors associated with postoperative delirium after thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1004-9.

10. Lundstrom M, Edlund A, Bucht G et al. Dementia after delirium in patients with femoral neck fractures. *J Am Geriatr Soc* 2003;51 (Jul): 1002-6.
11. Perry E., Walker M., Grace J et al. Acetylcholine in mind:a neurotransmitter correlate of consciousness? (Review) *TINS* no 6, 1999;22:273-280.
12. Fodale V, Santamaria LB. The inhibition of central nicotinic nACh receptors is the possible cause of prolonged cognitive impairment after anesthesia. *Anesth Analg* 2003;97:1207.
13. van der Mast RC. Pathophysiology of delirium. *J Geriatr Psychiatry and Neurol* 1998; 11:138-145.
14. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2001;62 (supplement 21): 11-14.
15. Culley DJ, Baxter M, Yukhananov R et al. The memory effects of general anesthesia persist for weeks in young and aged rats. *Anesth Analg* 2003;96:1004-9.
16. Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature* 1994;367:607-14.
17. Magnusson KR, Scanga C, Wagner AE, et al. Changes in anesthetic sensitivity and glutamate receptors in the aging canine brain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:B448-54.
18. Ingram DK, Garofalo P, Spangler EL, et al. Reduced density of NMDA receptors and increased sensitivity to dizocilpine induced learning impairment in aged rats. *Brain Res* 1992;580:273-80.

19. Mrak RE, Griffin ST, Graham DI. Aging-associated changes in human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:1269-75.\
20. Flacker JM, Lipsitz LA. Neural mechanisms of delirium: current hypotheses and evolving concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54:B275.
21. Perry EK, Perry RH. Acetylcholine and hallucinations; disease-related compared to drug-induced alterations in human consciousness. *Brain Cogn* 1995;28:240-58.
22. Ross CA, Peyser CE, Shapiro I et al. CNS arousal systems: possible role in delirium. *Int Psychogeriatr* 1991;3:353-71.
23. Tune LE, Egeli S. Acetylcholine and delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:342.
24. Fodale V, Santamaria LB. Drugs of anesthesia, central nicotinic receptors and postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1180.
25. Boucher BA, Witt WO, Foster TS. The postoperative adverse effects of inhalational anesthetics. *Heart Lung* 1986;15:63-9.
26. Ancelin ML, De Roquefeuil G, Ritchie K. Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction in the elderly:a review of clinical and epidemiological observations. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2000;48:459-72.
27. Richardson JS, Miller PS, Lemay JS, et al. Mental dysfunction and the blockade of muscarinic receptors in the brains of the normal elderly. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1985;9:651-4.

28. Vannucchi MG, Pepeu G. Muscarinic receptor modulation of acetylcholine release from rat cerebral cortex and hippocampus. *Neurosci Lett* 1995;190:53-6.
29. Vannucchi MG, Scali C, Kopf SR, et al. Muscarinic antagonists differentially affect in vivo acetylcholine release and memory performances of young and aged rats. *Neuroscience* 1997;79:837-46.
30. Freye E, Levy JV. Use of opioids in the elderly-pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004;39:527-37.
31. Tune LE. Serum anticholinergic activity levels and delirium in the elderly. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5:149-53.
32. Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE, et al. The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesth Analg* 1998;86:781-5.
33. Litaker D, Locala J., Franco K., et al. Preoperative risk factors for postoperative delirium. *Gen Hosp Psychiatry* 2001;23:84-9.
34. Marcantonio ER, Goldman L., Orav EJ, et al. The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am J Med* 1998;105:380-4.
35. Parikh SS, Chung F. Postoperative delirium in the elderly. *Anesth Analg* 1995;80:1223-32.
36. Schuurmans MJ, Duursma SA, Shortridge-Baggett LM, et al. Elderly patients with a hip fracture: the risk of delirium. *Appl Nurs Res* 2003;16:75-84.
37. Forrer G, Miller J. Atropine coma: asomatic therapy in psychiatry. *Am J Psychiatry*. 1958;115:455-458.

38. Schneck HJ, Ruprecht J. Central anticholinergic syndrome (CAS) in anaesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1989;40:219-28.
39. Ruprecht J. The central muscarinic transmission during anaesthesia and recovery-the central anticholinergic syndrome. *Anaesthesiol Reanim.* 1991;16:250-58.
40. Barkin RL, Stein ZLG. Drugs with anticholinergic side effects. *Southn Med J.* 1989; 82:1547-1549.
41. Leikin JB, Paloucek FP. *Poisoning and Toxicology Handbook.* 3<sup>rd</sup> ed. Hudson, OH: Lexicomp Inc.;2000.
42. Link J, Papadopoulos G, Dopjans D, et al. Distinct central anticholinergic syndrome following general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 1997;14:15-23.
43. Durieux ME. Muscarinic signaling in the central nervous system: recent developments and anesthetic implications. *Anesthesiology* 1996;84:173-189.
44. Brown D., Heller F., Barkin R.: Anticholinergic syndrome after anesthesia: a case report and review. *American J. of Therapeutics* 11, 144-153 (2004).
45. Katsanoulas K, Papaioannou A, Fraidakis O, et al. Undiagnosed central anticholinergic syndrome may lead to dangerous complications. *Eur J Anaesthesiol.* 1999;16:803-809.
46. Granacher RP, Baldessarini RJ, Messner E. Physostigmine treatment of delirium induced by anticholinergics. *Am Fam Phys.* 1976;13:99-103.
47. Marchlewski MB. Anticholinergic syndrome. Avoiding misdiagnosis. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 1994;32:22-24.



48. Greenblat DJ, Shader RI. Drug therapy, anticholinergics. *Med Intell.* 1973;288:1215-1219.
49. Ruprecht J, Dworacek B. Central anticholinergic syndrome in anesthetic practice. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1976;2:45-60.
50. Torline RL. Extreme hyperpyrexia associated with central anticholinergic syndrome. *Anesthesiology.* 1992;76:470-471.
51. Burns MJ, Linden CH, Graudins A, et al. A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. *Ann Emerg Med.* 2000;35:374-381.
52. Cook B, Spence AA. Postoperative central anticholinergic syndrome. *Eur J Anaesthesiol.* 1997;14:1-2.
53. Holzgrafe RE, Vondrell JJ, Mintz SM. Reversal of postoperative reactions to scopolamine with physostigmine. *Anesth Analg.* 1973;52:921-925.
54. Longo VG. Behavioral and electroencephalographic effects of atropine and related compounds. *Pharmacol Rev.* 1966;18:965-996.
55. Lauen PM, Stoeckel H. Flumazenil and physostigmine. *Resuscitation.* 1988;16:S41-S48.
56. Nietgen GW, Honemann CW, Chan CK, et al. Volatile anaesthetics have differential effects on recombinant m1 and m3 muscarinic acetylcholine receptor function. *Br J Anaesth.* 1998;81:569-577.
57. Flood P, Ramirez-Latorre J, Role L. Alpha4 beta 2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the central nervous system are inhibited by isoflurane and propofol, but alpha 7-type nicotinic acetylcholine receptors are unaffected. *Anesthesiology.* 1997;86:859-865.

58. Ruprecht J. Physostigmine and nitrous oxide in anaesthesia. Thesis, Erasmus University Rotterdam, The Netherlands; 4. October 1985; 155 pp.
59. Anderson JA. Reversal agents in sedation and anesthesia: a review. *Anest Prog.* 1988;35:43-47.
60. Tune LE, Holland A, Folstein MF, et al. Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. *Lancet.* 1981;28:651-653.
61. Pentel P, Peterson CD. Asystole complicating physostigmine treatment of tricyclic antidepressant overdose. *Ann Emerg Med.* 1980;9:588-590.
62. Brunner GA, Fleck S, Pieber TR, et al. Near fatal anticholinergic intoxication after routine funduscopy. *Intensive Care Med.* 1998;24:730-731.
63. Speich R, Haller A. Central anticholinergic syndrome with the antimalarial drug mefloquine. *N Engl J Med.* 1994;331:57-58.
64. Neary Susan Russe, PhD, ARNP-BC "From Poisons to therapeutics: the historical origins of Contemporary Pharmacology".
65. Weed Jimson (*Datura stramonium*) Poisoning. *Clinical toxicology review.* Dec 1995, Vol 18 (No 3).
66. Dworacek B., Ruprecht J. "Physostigmine: short history and its impact on anaesthesiology of present days". *International congress series 1242 (2002)* 87-93.
67. Palmer T. Anticholinesterase agents, Goodman and Gilman's .The pharmacological basis of therapeutics, 6<sup>th</sup> edn., Macmillan, New York, 1975, pp.100-101

68. Aeschliman J.A, Reinert M. Pharmacological action of some analogues of physostigmine, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 43 (1931) 413-444.
69. Granacher R. P., Baldessarini R.J. Physostigmine, *Arch. Gen. sychiatry* 32 (1970) 375-380
70. Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Derveniotis Ch. Physostigmine creases the dose of propofol required to induce anaesthesia. *Can J Anaesth* 1997; 44:1148-51.
71. Aquilonius S.M. Physostigmine in the treatment of drug overdose, in: J.D. Jensen (Ed.), *Cholinergic Mechanisms and Psychopharmacology*, vol.24. Plenum, New York, 1977, pp 817-825.
72. Palmer T. Anticholinesterase agents, Goodman and Gilman's .The pharmacological basis of therapeutics, 11<sup>th</sup> edn., MacGraw-Hill,2006 New York, pp. 201-216.
73. Pappano Achilles J., Phd. Cholinoceptor-Activating and Cholinesterase-Inhibiting Drugs. *Basic and clinical pharmacology*,8<sup>th</sup> edn., Lange and MacGraw-Hill,2001, pp. 92-106
74. Aquilonius S-M, Hartvig P: Clinical pharmacology of cholinesterase inhibitors. *Clin. Pharmacokinet* 1986; 11:236.
75. Benowitz NL: Pharmacology of nicotine: Addiction and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36:597
76. Hobbiger F: Pharmacology of anticholinesterase drugs. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Vol.42:Neuromuscular Junction. Zaimis E (editor). Springer, 1976.

77. Levine RR, Birdsall NJM, Nathanson NM (editors): Subtypes of muscarinic receptors. *Life Sci* 1999;64:355.
78. Rockwood EJ: The pharmacology of medical management. Practical aspects. Higginbotham EJ, Lee DA (editor). Blackwell, 1994.
79. Goyal RK: Muscarinic receptor subtypes: Physiology and clinical implications. *N Engl J Med* 1989;321:1022.
80. Marrion NV., Smart TG., Marsh SJ., et al: Muscarinic suppression of the M-current in the rat sympathetic ganglion is mediated by receptors of the M1-subtype. *Br J Pharmacol* 1989;98:557
81. A.M.L. Van Delft, J.J. Hagan, J.A.D.M. Tonnaer. Muscarinic receptors in the central nervous system, *Prog. Pharmacol.* 7 (1988) 93-117.
82. Honkanen RE, Howard EF, Abdel-Latif AA: M3-muscarin receptor subtype predominates in the bovine sphincter smooth muscle and ciliary processes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:590
83. Costello RW et al: Localization of eosinophilic to airway nerves and effect on neuronal M2 muscarinic receptor function. *Am J Physiol* 1997;273:L93.
84. Eglen RM, Hedge SS, Watson N: Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol Rev* 1996;48:531.
85. Brodde O-E., Korschak U., Becker K., et al: Cardiac muscarinic receptors decrease with age. *J Clin Invest* 1998;101:471.
86. Deighton NM., Motomura S., Borquez D., et al: Muscarinic cholinergic receptors in the human heart: demonstration, subclassification and distribution. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1990;341:14

87. Drachman DH: Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994;330:1797.
88. Brenner, G. M.(2000). *Pharmacology*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company. ISBN 0-7216-7757-6.
89. Tune LE. Serum anticholinergic activity levels and delirium in the elderly. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5:149-53.
90. Freo U, Ricciardi E, Pietrini P., et al. Pharmacological modulation of prefrontal cortical activity during a working memory task in young and older humans: a Pet study with physostigmine. *Am J Psychiatry* 2005;162:2061-70.
91. Everett B, Robbins TW. Central cholinergic systems and cognition. *Annu Rev Psychol* 1997;48:649-84.
92. Gibson GE, Peterson C, Jenden DJ. Brain acetylcholine synthesis declines with senescence. *Science* 1981;213: 674-76.
93. Berkenbosch A, Olievier CN, Wolsink J.G., et al. Effects of morphine and physostigmine on the ventilatory response to carbon dioxide. *Anesthesiology* 1994;80:1303-10.
94. Petersson J, Gordh E, Hartvig P. et al. A double-blind trial of the analgesic properties of physostigmine in postoperative patients. *Acta Anaesth Scand* 1986;30:283-8.
95. Beilin B, Bessler H, Papismedov L., et al. Continuous physostigmine combined with morphine-based patient-controlled analgesia in the postoperative period. *Acta Anaesth Scand* 2005;49:78-84.
96. Latasch L, Muller B, Freye E. Postoperative routine use of physostigmine on vigilance, cardiovascular parameters and need of analgesics. *Anaesth Intensiv Notfallmed Schmerzther* 2003; 91:583-6.

97. Cooper G. Recovery from anaesthesia. Anaesthesia Rounds, Number 19, Imperial Chemical Industries. PLC 1986.
98. Shichino T, Murakawa M, Adachi T., et al. Effects of inhalation anaesthetics on the release of acetylcholine in the rat cerebral cortex in vivo. *Br J Anaesth* 1998;80:365-70.
99. Meuret P, Backman SB, Bonhomme V., et al. Physostigmine reverses propofol-induced unconsciousness and attenuation of the auditory steady state response and bispectral index in human volunteers. *Anesthesiology* 2000;93:708-17.
100. Plourde G, Chartrand D, Fiset P., et al. Antagonism of sevoflurane anaesthesia by physostigmine: effects on the auditory steady-state response and bispectral index. *Br J Anaesth* 2003;91:583-6.
101. Wezenberg E, Verkes RJ, Sabbe BG., et al. Modulation of memory and visuospatial processes by biperiden and rivastigmine in elderly healthy subjects. *Psychopharm* 2005; 181:582-94.
102. Janowsky DS, Risch C., Leighton H. Central cardiovascular effects of physostigmine in humans. *Hypertension* 7:140-5, 1985.
103. Jokela R, Koivuranta M. Tropisetron or droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesth Scand* 1999; 43:645-650
104. Rohm K. D, Riechmann J, Boldt J, et al. Do patients profit from physostigmine in recovery from desflurane anaesthesia? *Acta Anaesth Scand* 2007.
105. Paraskeva A, Papilas K, Fassoulaki A, et al. Physostigmine does not antagonize sevoflurane anaesthesia assessed by bispectral index or enhance recovery. *Anesth Analg* 2002; 94:569-72.

**Η εργασία έχει παρουσιαστεί:**

- 1) Στο “9<sup>ο</sup> Συνέδριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής”, που πραγματοποιήθηκε στη Χαλκιδική το Σεπτέμβριο του 2006 με τον τίτλο  
“Η επίδραση της φυσοστιγμίνης στη μετεγχειρητική αναλγησία, εγρήγορση και στις διαταραχές μνήμης σε ηλικιωμένους ασθενείς” .
- 2) Στο “World International of Pain Congress”, που πραγματοποιήθηκε στη Βουδαπέστη της Ουγγαρίας, το Σεπτέμβριο του 2007 με τον τίτλο:  
“Efficacy of intraoperative administration of physostigmine for postoperative pain relief”.
- 3) Στο “Euroanaesthesia 2008”, που πραγματοποιήθηκε στη Κοπεγχάγη της Δανίας, το Μάιο του 2008 με τον τίτλο:  
“Intraoperative administration of physostigmine and postoperative vigilance in the elderly patients”.
- 4) Στο “10<sup>ο</sup> Συνέδριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής”, που πραγματοποιήθηκε στη Χαλκιδική το Σεπτέμβριο του 2008 με τον τίτλο  
“Η επίδραση της φυσοστιγμίνης στη μετεγχειρητική εγρήγορση, διαταραχές μνήμης και αναλγησία σε ηλικιωμένους ασθενείς”.