

## ARTYKUŁ POGŁĄDOWY/REVIEW PAPER

Wpłynęło/Submitted: 25.02.2009 • Zaakceptowano/Accepted: 01.06.2009

© Akademia Medycyny

### ***Neostigmine as a reversal agent: Effects and side-effects***

### **Neostigmina jako środek odwracający blokadę: Działanie i efekty uboczne**

**Leo H.D.J. Booi<sup>1</sup>, Leon Drobnik<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Department of Anesthesiology, Radboud University Nijmegen, The Netherlands

<sup>2</sup> Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy, Poznan University of Medical Sciences, Poland



## Summary

The importance of postoperative residual curarization for patients safety has not been appreciated for a long time. In the last decades, neostigmine acetylcholinesterase (acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase) inhibitor has been commonly used in anesthesiology such a drug for reversal of nondepolarizing neuromuscular blockade. In the article, the pharmacological properties of neostigmine and the other anticholinesterase drugs were presented. The influence of type of diseases, patients' age, temperature, anesthesia-technique and additional drugs on efficacy of neostigmine and frequency of adverse effects was prescribed. *Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 304-335.*

*Keywords: acetylcholine, acetylo-cholinesterse, butyryl-cholinesterase, antibiotics, atropine, edrophonium, physostigmine, glicopyrrolate, gens, haemodynamics, myasthenia, neostigmine, neuro-muscular junction, neuro- motoric endplate, nicotine receptors, muscarin receptors, muszle relaxants, central cholinergi syndrome, phosphoorganics*

## Streszczenie

Znaczenie resztkowej kuraryzacji dla bezpieczeństwa chorych w okresie pooperacyjnym było długo niedoceniane. W ostatnich dziesięcioleciach neostygmina, bloker rozkładających acetylocholinę enzymów, acetylocholinoesterazy i butyrylocholinoesterazy, znalazła swoje miejsce w anestezjologii - jako środek umożliwiający szybsze ustąpienie bloku nerwowo-mięśniowego. W artykule przedstawiono właściwości farmakologiczne neostygminy i grupy leków o zbliżonym profilu działania. Omówiony został wpływ schorzeń dodatkowych, wieku, temperatury oraz rodzaju znieczulenia i dodatkowych leków na skuteczność działania neostygminy i częstość występowania objawów niepożądanych. *Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 304-335.*

*Słowa kluczowe: acetylocholina, acetylocholinoesteraza, butyrylocholinoesteraza, antybiotyki, blokery, atropina, edrofonium, fizostygmina, glikopirolinian, geny, hemodynamika, miastenia, neostygmina, płytka nerwowo-mięśniowa, receptory nikotynowe, receptory muskarynowe, środki zwiotczające, zespół cholinergiczny, związki fosforoorganiczne*

## 1. Introduction

Reversal of the effect of 'curare' started late after the introduction of the relaxants for routine clinical use by Griffith and Johnson in 1942 [1]. Although it had been recognized long time before the clinical introduction of curare that eserine was able to reverse its effect, and despite Griffith and Johnson in their paper mentioned that prostigmine should be available was the drug hardly used. Cullen mentioned in 1944 that in 800 administrations of curare prostigmine was used only once [2]. In 1946 did Gray and Halton, describing over 1000 cases of curare administration not even mention the use of neostigmine [3]. Only after Sir Cecil Gray had introduced the Liverpool technique of high dose curare, became administration of neostigmine at the end of surgery more or less routine in the UK [4]. In continental Europe, however, administration of neostigmine was not considered 'a must', and even was it believed that use of reversal agents indicated poor capabilities of the anaesthetist, not being able to appropriately dose the various drugs according to the need of the individual patient. Only when monitoring of the neuromuscular transmission became more frequently executed, did the need to reverse neuromuscular blockade clearer. Variability of relaxant effect and residual curarization nowadays underline the need for adequate reversal of every neuromuscular block.

In prior publications we described the variability in the effect of muscle relaxants and the need to reverse neuromuscular blockade [5,6]. The conclusion of the first mentioned paper is that many factors contribute to variability in the effect of muscle relaxants and that residual paralysis therefore is likely to occur in our patients. The second paper concludes that monitoring and reversal of neuromuscular blockade at the end of the anaesthetic are very wise actions. In the present manuscript we describe the currently used reversal agents of neuromuscular blockade. For the understanding of the action and profile of the reversal agents is it important to know the mechanism of action and the pharmacology of both the relaxants and the reversal agents. In order to secure the safety of the patient postoperatively we must obtain a recovery until a train-of-four response of 0.9 [6]. Such a response is difficult to assess and therefore quantitative monitoring of the neuromuscular transmission is indicated. Monitoring of

## 1. Wprowadzenie

Odwracanie działania "kurary" rozpoczęło się późno, po wprowadzeniu środków zwiotczających do rutynowej praktyki klinicznej przez Griffitha i Johnsona w 1942 roku [1]. Było tak, chociaż na długo przed wprowadzeniem kurary do praktyki klinicznej wiedziano, że eseryna była w stanie odwrócić jej skutek i pomimo że Griffith i Johnson pisali w swojej pracy, że prostygmina powinna być w pogotowiu, była ona lekiem prawie wcale nie stosowanym. Cullen zauważył w 1944 roku, że prostygmینę zastosowano tylko 1 raz na 800 podań kurary [2]. W 1946 roku Gray i Halton, opisując ponad 1000 przypadków podania kurary, nawet nie wspomnieli o stosowaniu neostygminy [3]. Dopiero, kiedy Sir Cecil Gray wprowadził technikę Liverpool wysokich dawek kurary, stosowanie neostygminy pod koniec operacji stało się w Zjednoczonym Królestwie prawie regułą [4]. W Europie kontynentalnej jednak stosowanie neostygminy nie stało się "musem" a nawet wierzono, że stosowanie środka odwracającego jest dowodem niskich kwalifikacji anestezjologa, który nie jest w stanie właściwie dawkować różne leki odpowiednio do potrzeb chorego. Dopiero, kiedy częściej zaczęto stosować monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, konieczność odwracania bloku nerwowo-mięśniowego stała się bardziej oczywista. Zmienny skutek działania środków zwiotczających i resztkowa kuraryzacja podkreślają współczesną potrzebę właściwego odwracania każdego bloku nerwowo-mięśniowego.

W poprzednich publikacjach opisaliśmy zmienność efektu środków zwiotczających i potrzebę odwracania blokady nerwowo-mięśniowej [5,6]. Z wymienionych artykułów wynika, że na zmienność działania środków zwiotczających ma wpływ wiele czynników i że w związku z tym prawdopodobne jest utrzymywanie się resztkowego zwiotczenia u naszych chorych. Drugi artykuł kończy się konkluzją, że monitorowanie i odwracanie bloku nerwowo-mięśniowego pod koniec znieczulenia jest działaniem zasadnym. W tej pracy przedstawiamy środek współcześnie stosowany do znoszenia blokady nerwowo-mięśniowej. By zrozumieć działanie i charakter środków odwracających, należy poznać mechanizmy działania i farmakologię tak środków zwiotczających, jak i odwracających. By zapewnić bezpieczeństwo chorego w okresie pooperacyjnym, należy uzyskać powrót funkcji, wyrażony wskaźnikiem odpowiedzi na czwarty bodziec w stosunku do pierwszego z ciągu czterech TOF  $\geq 0.9$  [6]. Odpowiedź taka

neuromuscular transmission will be discussed in a following paper.

## 2. The mechanism of action of neuromuscular blockers

Muscle contraction is present when at the motor nerve terminal acetylcholine (ACh) is released and binds to the acetylcholine receptor (AChR) in muscle membrane underneath the motor endplate. Only 50% of the ACh molecules liberated from the nerve terminal reach the postsynaptic receptors, the rest is hydrolyzed immediately after release by acetylcholinesterase (AChE) in the synaptic cleft. ACh hydrolysis takes place in 80-1  $\mu$ seconds. Preventing the binding of ACh to the postsynaptic receptors causes blockade of the neuromuscular transmission. This can be obtained with either depolarizing or non-depolarizing neuromuscular blocking agents. The depolarizers have intrinsic activity and thus are agonists for the AChR, thus initially causing neuromuscular contraction. They keep the receptor occupied and prevent repolarisation of the muscle membrane, which results in paralysis. The non-depolarizers have no intrinsic activity; they occupy the receptor and prevent the binding of the endogenous ligand ACh. They therefore are competitive antagonists for the pentameric AChR. Binding of relaxants to the receptor takes place at specific binding sites at the interfaces of the adult  $\alpha$ - $\delta$  and fetal  $\alpha$ - $\epsilon$  (or  $\alpha$ - $\gamma$ ) subunits [7]. The different relaxants have preference for one of the binding sites and bind with a different affinity (expressed in the association and the dissociation constant). The affinity of the antagonist for the receptor binding-site depends on the amino acid sequence at that site. In the receptors can the amino acid sequence of the units be different, causing inter-individual differences in the binding of the ligand [8]. In this way also the differences in effect on the different muscles can be explained. The non-depolarizers also bind to presynaptic AChRs which are neuronal nicotinic AChR with  $\alpha$ 3 $\beta$ 2 constitution [9]. The nicotinic receptor on the presynaptic surface of the nerve senses transmitter in the cleft and, by means of a feedback system, the cause adjustment of the rate of release to the nerve stimulation frequency. This positive feedback is complemented by a negative-feedback system that senses when the concentration of transmitter in the synaptic cleft has increased appropriately, and shuts down the release

jest trudna do oceny, stąd konieczne jest monitorowanie ilościowe przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego będzie omówione w kolejnym artykule.

## 2. Mechanizm działania środków zwiotczających

Skurcz mięśnia następuje wtedy, gdy na zakończeniu nerwu ruchowego uwalnia się acetylocholina (ACh) i wiąże się z receptorem acetylocholino (AChR) w błonie mięśniowej poniżej motorycznej płytki końcowej. Tylko 50% cząsteczek ACh uwolnionych z zakończenia nerwowego dociera do receptora synaptycznego, reszta jest natychmiast po uwolnieniu hydrolyzowana przez cholinesterazę (AChE) w szczelinie synaptycznej. Hydrolyza ACh trwa 80-1  $\mu$ sekund. Zapobieganie wiązaniu ACh z receptorem postsynaptycznym powoduje blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Może być to osiągnięte za pomocą depolaryzujących lub niedepolaryzujących środków zwiotczających. Depolaryzujące mają swoistą aktywność i tym samym są agonistyczne do receptorów AChR, powodując początkowo skurcz mięśnia. Blokują receptor i zapobiegają repolaryzacji błony mięśniowej, co powoduje zwiotczenie. Środki niedepolaryzujące nie mają własnej aktywności, zajmują receptor i zapobiegają wiązaniu z endogennym ligandem ACh. Tym samym są one konkurencyjne w stosunku do pentameru ACh. Wiązanie środka zwiotczającego z receptorem, odbywa się w specyficznym miejscu wiązania na złączu podjednostek dorosłych  $\alpha$ - $\delta$  lub płodowych  $\alpha$ - $\epsilon$  (albo  $\alpha$ - $\gamma$ ) [7]. Różne środki zwiotczające mają preferencje do jednego z tych miejsc wiązania i wiążą się z różnym powinowactwem (wyrażonym stałą wiązania i stałą dysocjacji). Powinowactwo antagonisty do miejsca wiązania receptora zależy od sekwencji aminokwasów w miejscu czynnym. Sekwencja aminokwasów w jednostkach receptorów może być różna, powodując indywidualne różnice w wiązaniu liganda [8]. W taki sposób można także tłumaczyć różnice działania między różnymi mięśniami. Środki niedepolaryzujące wiążą się także z receptorem przedsynaptycznym AChR, jakim jest neuronalny AChR nikotynowy o budowie  $\alpha$ 3 $\beta$ 2 [9]. Receptor nikotynowy na presynaptycznej powierzchni nerwu czuje transmitter w szczelinie i, na zasadzie sprzężenia zwrotnego, dostosowuje szybkość wydzielania do częstości pobudzania nerwu. To dodatnie sprzężenie zwrotne jest uzupełnione układem ujemnego sprzężenia zwrotnego, który rejestruje dostateczny wzrost stężenia

system. These receptors thus are important for the regulation of a constant Ach output upon every nerve stimulation and prevent depletion of transmitter. The occupation of the presynaptic receptor decreases Ach release via the negative feed-back system and its action is reflected in a fading response to tetanic or train-of-four stimulation. Binding to the presynaptic receptor is weaker than binding to the postsynaptic receptor and also varies for the various non-depolarizers. Succinylcholine does not bind to the presynaptic auto-receptor at clinically relevant concentrations, and therefore it does not show fading [10].

When single twitch stimulations are used, 75% of the postsynaptic AchRs must be occluded before paralysis starts. When 90% of the AchRs are occupied full paralysis exist. With higher stimulation frequencies more receptors have to be occupied before paralysis is observed [11]. This probably is due to a higher amount of Ach competing with the relaxant. With the depolarizer succinylcholine only 25% of the receptors must be blocked to provide full paralysis. The blockade with both types of relaxants is recovering when the receptors are freed from the relaxants and Ach in a competitive way can occupy the receptors again. This decrease in occupation takes place when the biophase has a decrease in relaxant concentration because of its redistribution to other compartments.

*In a future paper we will describe the anatomy and physiology of neuromuscular transmission more in detail.*

### 3. Plasma cholinesterase and acetylcholinesterase [12-14]

Both butyrylcholinesterase (BchE) and AchE are glycoproteins. The cholinesterases play an important role in the physiology as they inactivate Ach and many other esters. For example BchE is involved in the metabolism of ester type local anaesthetics and cocaine. The esterases are present in many tissues. BchE is produced in the liver and AchE is produced near the synapses in the brain and in the muscles. Regulation of the esterases takes place for AchE by one specific gene and for BchE also by another specific gene (see section 4). Especially with the BchE is there interindividual variability in their expression. The AchE and BchE genes are amplified, mutated, and/or aberrantly expressed in a variety of human

w szczelinie i zamyka system uwalniania. Receptory te mają więc znaczenie w regulacji równej ilości, uwalnianej przy każdym pobudzeniu nerwu i zapobieganiu niedoborom neuroprzekaźnika. Związanie receptora presynaptycznego zmniejsza wydzielanie acetylcholiny w systemie ujemnego sprzężenia zwrotnego i działanie to przejawia się jako zanikanie odpowiedzi na pobudzenie tężcowe lub ciąg czterech pobudzeń. Wiązanie z receptorem presynaptycznym jest słabsze niż wiązanie z receptorem postsynaptycznym i jest różne dla różnych środków niedepolaryzujących. Sukcynylocholina nie wiąże się z presynaptycznym autoreceptorem w klinicznie stosowanych stężeniach i tym samym nie wykazuje reakcji zanikania [10].

Przy zastosowaniu pobudzenia jednym impulsem początek porażenia jest zauważalny, gdy zamkniętych jest 75% postsynaptycznych AchR. Gdy zajętych jest 90% AchR, następuje pełne zwiotczenie. Przy wyższych częstotliwościach pobudzeń, by pojawiło się porażenie, zajętych musi być więcej receptorów [11]. Jest to prawdopodobnie spowodowane większą ilością Ach, konkurującej ze środkiem zwiotczającym. Przy depolaryzującej sukcynylocholinie wystarcza zablokowanie 25% receptorów, by osiągnąć pełne zwiotczenie. Zniesienie blokady wywołanej obu typami środków zwiotczających następuje wtedy, gdy receptor zostaje uwolniony od środka zwiotczającego i Ach może znowu zajmować receptor w sposób kompetytywny. Uwolnienie receptorów od środków zwiotczających następuje wtedy, gdy w biofazie maleje stężenie tych środków lub następuje ich redystrybucja do innych kompartmentów.

*W następnej publikacji postaramy się omówić bardziej szczegółowo anatomię i fizjologię przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.*

### 3. Cholinoesteraza i acetylcholinoesteraza [12-14]

Zarówno butyrylocholinoesteraza (BchE), jak i AchE są glikoproteinami. Cholinoesterazy odgrywają istotną rolę w fizjologii, unieczynniając Ach i szereg innych estrów. Dla przykładu, BchE jest odpowiedzialna za metabolizm anestetyków miejscowych o budowie estrowej i kokainy. Esterazy występują w różnych tkankach. BchE jest wytwarzana w wątrobie, a AchE jest wytwarzana w pobliżu synaps w mózgowiu i mięśniach. Regulacja esteraz ma miejsce w swoistym genie dla AchE (zobacz część czwarta). Duża zmienność osobnicza ekspresji dotyczy szczególnie BchE. Geny AchE i BchE

tumour types. There is down-regulation of AchE and BchE in colorectal carcinoma. There is an increase in AchE besides a drop in BchE activity in breast cancer, and a fall of AchE but not of BchE activity in metastasized lymph nodes, and a variation of both activities in lung tumours, depending on their histological features. This indicates that change in AchE activity depends on the kind of cell from which the tumour originates. This may have clinical consequences for the administration of neuromuscular blockers; however, studies in these areas have not yet been performed.

### 3.1. Acetylcholinesterase

AchE was first described in 1914 as an observation that serum contained an "esteratic activity" while studying the effects of choline esters on smooth muscle contraction [15]. Soon thereafter Ach was recognized as the neurotransmitter of the cholinergic system and its high concentration at the sites where nerve and muscle contact each other [16,17]. In 1942, the fundamental role of AchE in cholinergic transmission was firmly established [18]. The physiologic role of AchE is the elimination of impulse transmission by rapid hydrolysis of the neurotransmitter Ach. Several substances involved in the formation of the neuromuscular junction, including neurotrophic substances, influences nerve impulse patterns, and muscle mechanical activity, have been implicated in the maintenance of AchE expression [19-21]. AchE is synthesized in the rough endoplasmic reticulum of the skeletal muscle cells, and rapidly assembled into dimers and tetramers. It is co-transported to the cell surface together with the nicotinic AchR [22,23]. Transcripts encoding AchE are more highly concentrated at the neuromuscular junction as is the protein, thus insuring a higher concentration of the enzyme at sites of nerve contact. AchE is accumulated at the neuromuscular junction between the nerve terminal and the postsynaptic membrane [24]. This actually is the basal membrane, where it is attached to the extracellular matrix via a complex of associated proteins, including perlecan, dystroglycan, and a muscle-specific tyrosine kinase [25]. The enzyme at the neuromuscular junction consists of three catalytic tetramers associated with the collagen-like tail. For the fixation is this collagen Q (ColQ) essential [26]. Absence of perlecan severely reduces the clustering of AchEs at neuromuscular junctions [27]. In denervated

są wzmacniane, mutowane i/lub błędnie prezentowane w różnych typach nowotworów ludzkich. W raku jelita grubego i odbyticy zmniejszona jest aktywność AchE i BchE. W raku piersi wzrasta aktywność AchE przy spadku BchE i spadek AchE, ale nie aktywności BchE w przerzutach do węzłów chłonnych, a w nowotworach płuc aktywność zmienia się w zależności od histologicznego obrazu. Wskazuje to, że zmiany aktywności AchE zależą od typu komórek, z jakich wywodzi się nowotwór. Może mieć to kliniczne konsekwencje w zastosowaniu blokerów nerwowo-mięśniowych, jednakże dotychczas nie podjęto badań na taki temat.

### 3.1. Acetylcholinoesteraza

AchE opisano po raz pierwszy w roku 1914 jako spostrzeżenie z badań nad wpływem estrów cholicy na czynność mięśni gładkich, że surowica posiada "aktywność esterazy" [15]. Wkrótce potem poznano Ach jako neuroprzebiegacz układu cholinergicznego oraz to, że występuje on w dużych stężeniach w miejscach styku włókien nerwowych i mięśni [16,17]. W 1942 roku ostatecznie udowodniono fundamentalną rolę AchE w przewodnictwie cholinergicznym [18]. Fizjologiczną rolą AchE jest zakończenie przewodzenia impulsu poprzez szybką hydrolizę neuroprzebiegacza Ach. Szereg czynników odpowiedzialnych za tworzenie połączenia nerwowo-mięśniowego, z czynnikami neurotroficznymi włącznie, wpływa na charakter pobudzenia i mechaniczną aktywność mięśnia i, jak się uważa, podtrzymuje ekspresję AchE [19-21]. AchE jest syntetyzowana w szorstkiej ergastoplazmie komórek mięśni szkieletowych i natychmiast łączona w dimery i tetramery. Jest przenoszona do powierzchni komórki razem z nikotynowym AchR [22,23]. Transkrypty kodowe AchE są liczniejsze w połączeniu nerwowo-mięśniowym niż samo białko, zapewniając tym samym większe stężenie enzymu w miejscu kontaktu nerwowego. AchE jest skupiona w połączeniu nerwowo-mięśniowym i na błonie postsynaptycznej [24]. Doczepiona jest do błony podstawowej, przenika do macierzy pozakomórkowej przez związany z nią kompleks protein, jak perlecan, dystroglikan i swoistą dla mięśnia kinazę tyrozyny [25]. Enzymy połączenia nerwowo-mięśniowego składają się z trzech katalizujących tetramerów, złączonych z podobną do kolagenu częścią ogoniastą. Ten kolagen Q (CoQ) jest niezbędny do zakotwiczenia w miejscu [26]. Brak perlecanu poważnie ogranicza skupianie AchE w złączu nerwowo-mięśniowym [27]. W mięśniu odnerwionym maleje stężenie AchE. Wiele właściwości

muscles does the AchE concentration decrease. Many aspects of AchR and AchE dynamics are regulated by the same factors [28]. Besides in the basal lamina in the synaptic cleft, is there a small amount of AchE located at the presynaptic membrane.

Each sub-unit of the AchE tetramer contains 2 binding places: one anionic and one esteratic place. The active esteratic-site is a primarily hydrophobic active gorge shown by x-ray crystallography to be 20 Å deep, and located at the bottom of a deep and narrow cleft, lined by 14 conserved amino acid residues [29,30]. This means that every tetramer AchE can bind 8 molecules of Ach, and that for every molecule of Ach released there are approximately 10 binding sites available. The negatively charged anionic side binds the positive quaternary nitrogen group of Ach. The esteratic site complexes with the carbamate group of Ach, and hydrolysis it rapidly, thereby inactivating Ach. Ach is hydrolyzed to choline and acetate, thereby terminating its neurotransmitter function. There is a very high degree of molecular safety built into this system to insure that under normal physiological conditions there is an excessive amount of esterase available. However, still the levels of enzyme can vary depending on the physiological demands of the moment. A single unit of AchE can cleave some  $1 \times 10^5$  molecules of Ach per second.

The principal element of the so called 'anionic' sub site of the active site is not a cluster of negatively charged residues, as had been assumed previously, but the indole ring of Trp84, with which the quaternary group of the choline moiety of Ach makes a cation-p interaction. Similarly, the principal element of the peripheral 'anionic' site at the top of the gorge, with which bisquaternary and peripheral site ligands interact, is the indole of Trp279. Thus, at this site, quaternary ligands interact with the enzyme via a cation-p interaction and potent bisquaternary ligands, such as decamethonium, align along the axis of the active-site gorge, making cation-p interactions with the two highly conserved tryptophan residues. At its other extremity, the acetyl moiety of Ach is confined by the so-called "acyl pocket", of which Phe288 and Phe290 are prominent elements. Hydrolysis is accomplished by a Glu327-His440-Ser200 catalytic triad, similar to that found in other serine hydrolases, and a three-pronged oxyanion hole serves to stabilize the transition state, as is, again, the case for other serine hydrolases [31]. However, whereas AchE can be tem-

AchR i AchE podlega działaniu tych samych czynników [28]. Ponadto na blaszce podstawowej w szczelinie synaptycznej znajdują się niewielkie ilości AchE, na błonie presynaptycznej.

Każda podjednostka tetrameru AchE zawiera 2 miejsca wiązania; jedno anionowe i jedno esterazowe. Aktywne miejsce esterazy to pierwotnie hydrofobowa, czynna gardziel, głęboka według krystalograficznych badań X na 20 Å i zlokalizowana na dnie głębokiej i wąskiej szczeliny, wyścielonej resztami 14 zachowanych aminokwasów [29,30]. Oznacza to, że każdy tetramer AchE może wiązać 8 cząsteczek Ach i że na każdą uwolnioną cząsteczkę Ach czeka około 10 miejsc wiązania. Ujemnie naładowane anionowe miejsca wiązania przyciągają dodatkowo czterorzędowe grupy azotowe Ach. Miejsce esterazowe wchodzi w połączenie z węglanową częścią Ach i natychmiast ją hydrolizuje, tym samym unieczynniając Ach. Ach jest hydrolizowane do choliny i octanu, tracąc w ten sposób właściwości neuroprzekaznika. W system wbudowany jest układ wysokiego bezpieczeństwa molekularnego, zapewniający w prawidłowych warunkach nadmiar dostępnej esterazy. Niezależnie od tego, stężenie enzymu może zmieniać się w zależności od fizjologicznego zapotrzebowania w danym momencie. Jedna AchE może rozłożyć w ciągu 1 sekundy  $1 \times 10^5$  cząsteczek Ach.

Zasadniczym elementem tak zwanej "anionowej" podjednostki nie jest zespół naładowanych ujemnie reszt, jak poprzednio uważano, lecz pierścień indolowy Trp84, z którym czwartorzędowe grupy cholinowe Ach wchodzi w interakcje kation-p. Podobnie głównym elementem obwodowego miejsca „anionowego” w górnej części szczeliny, z którym wiążą się ligandy podwójnie czwartorzędowe i ligandy miejsca obwodowego, jest indol z Trp279. Zatem w tym miejscu ligandy czwartorzędowe reagują z enzymem na drodze interakcji kation-p i silnych wiązań czwartorzędowych, jak dekametonium, wywołując reakcje kation-p z dwiema dobrze zachowanymi resztami tryptofanu. Z jej drugiego końca octanowa część Ach trafia do tzw. kieszonki „acylowej”, której istotnymi elementami są Phe288 i Pe 290. Hydrolizy dokonuje triada katalizująca; Glu327-His440-Ser200, podobna do odkrytych w innych hydrolazach serynowych. Trzy wyraźne zagłębienia oksyanionowe służą stabilizacji stanu przejściowego, podobnie jak to się dzieje w innych hydrolazach serynowych [31]. Jeśli AchE zostaje czasowo wymieniona na BchE, jej brak staje się śmiertelny w ciągu trzech tygodni [32].

porarily replaced by BchE, its absence becomes lethal within three weeks [32].

An excellent review on AchE was recently published [33].

### 3.2. Plasma cholinesterase = pseudo-cholinesterase = butyryl cholinesterase

Butyrylcholinesterase is the principal enzyme that terminates the action of succinylcholine and mivacurium. It is found in concentrations of 5 mg/mL in human plasma and serum. Patients who experience prolonged apnea after succinylcholine or mivacurium have unusual variants of BchE with reduced catalytic activity. The prolongation especially occurs in patients who are homozygous for genetic variants such as the atypical or silent variants. Studies of BchE knockout mice suggest that BchE also has a role in neurotransmission and that deficiency in BchE activity might lead to intolerance of standard doses of the anti-Alzheimer drugs such as the AchE inhibitors, huperzine A and donepezil. Dietary factors may be important in relation to the individual variation in the BchE activity. BchE activity is inhibited by glyco-alkaloids that are found in plants of the Solanaceae family, such as potatoes and tomatoes [34]. A non-genetic factor that may influence BchE activity is liver failure since the enzyme is synthesized in the liver [35]. Also malnutrition decreases plasma cholinesterase activity. Drugs that decrease the activity are echothiophate, some cytotoxic drugs and bambuterol. Butyrylcholinesterase catalyses the hydrolysis of esters of choline, including butyrylcholine, succinylcholine and Ach. It has also been shown to catalyze the hydrolysis of other esters such as cocaine, acetylsalicylic acid and heroin. The BchE molecule is a tetramer of four identical subunits, each containing 574 amino-acids with a total weight of approximately 342,000 Daltons [36]. The half-life of BchE administered to patients with enzyme deficiency is approximately 10-11 days [37,38]. The activity of BchE is normally high and allows only 5-10% of the succinylcholine administered intravenously to reach the neuromuscular junction. Mivacurium is metabolized at 70-75% of the rate of succinylcholine [39].

## 4. Cholinesterases and genetics

All AchE catalytic subunits are encoded by a single AchE gene on chromosome 7 at location q22, while the BchE forms are encoded by a separate gene located on

Ostatnio ukazała się doskonała publikacja przeglądowa, poświęcona AchE [33].

### 3.2. Cholinoesteraza osoczowa = pseudocholinoesteraza = butyrylocholinoesteraza

Butyrylocholinesteraza jest głównym enzymem, kończącym działanie sukcylocholinylu i miwakurium. Występuje u człowieka w surowicy i osoczu w stężeniu 5 mg/mL. Chorzy, u których utrzymuje się przedłużony bezdech po sukcylocholinylu lub miwakurium, mają nietypową odmianę BchE o zmniejszonej zdolności katalitycznej. Przedłużone działanie występuje zwłaszcza u chorych, homozygotów nietypowych lub ukrytych wariantów genetycznych. Badania na myszach pozbawionych BchE sugerują, że BchE bierze udział w przewodnictwie nerwowym i że obniżona aktywność BchE może prowadzić do nietolerancji standardowych dawek, stosowanych w leczeniu choroby Alzheimera huperzyny A i donepezilu. Składniki diety mogą mieć znaczenie w indywidualnych wahanach aktywności BchE. Aktywność enzymu jest hamowana przez glikoalkaloidy, znajdujące się w rodzinie *Solanacea*, jak ziemniaki i pomidory [34]. Pozagenetycznym czynnikiem wpływającym na aktywność BchE jest niewydolność wątroby, w której enzym ten jest wytwarzany [35]. Niedożywienie też zmniejsza aktywność osoczową cholinoesterazy. Do leków zmniejszających aktywność należą echotiopaty, niektóre leki cytotoksyczne i bambuterol. Butyrylocholinesteraza katalizuje hydrolizę cholin, z sukcylocholinylu i Ach włącznie. Wykazano, że katalizuje hydrolizę także innych estrów, jak kokaina, kwas salicylowy oraz heroina. Częsteczką BchE jest tetramer czterech identycznych podjednostek o 574 aminokwasach i całkowitej masie cząsteczkowej blisko 342.000 Daltonów [36]. Półokres trwania BchE, podanego pacjentowi z niedoborem tego enzymu, wynosi 10-11 dni [37,38]. Aktywność BchE jest zazwyczaj wysoka i pozwala na dotarcie do połączeń nerwowo-mięśniowych tylko 5-10% podanej dożylnie sukcylocholinylu [39].

## 4. Cholinoesterazy i genetyka

Wszystkie katalizujące podjednostki AchE są zakodowane w pojedynczym genie AchE na chromosomie 7 w miejscu q22, podczas gdy BchE jest zakodowana w oddzielnym genie, zlokalizowanym w chromosomie 26 [40-42]. Gen BchE znajduje się w miejscu 3q26.1-q26.2 [43]. AchE i BchE mają wspólne 54%

a chromosome 26 [40-42]. The location of the BchE gene is 3q26.1-q26.2 [43]. AchE and BchE share about 54% amino acid sequence identity and are present in most tissues, although BchE is usually more abundant than AchE except in brain and muscle. In adult skeletal muscle, AchE transcripts are more highly expressed in innervated regions of the muscle fibre compared to non-innervated regions, as was previously shown for the nicotinic acetylcholine receptor [44-46].

BchE variants can be detected by enzymatic procedures based on the measurements of kinetic reactions characterized by ten main phenotypes controlled by four allelic genes U (usual or wild type), A (atypical or dibucaine resistant), F (fluoride resistant) and S (silent or null). All the phenotypes have been identified and confirmed by inhibition and family studies [47]. The silent phenotype of human BchE has a frequency of 1 in 100,000 in European and American populations. In Caucasians two mutations are relatively common; the A (atypical) variant which is caused by an adenine to guanine substitution at nucleotide (nt) 209 resulting in an aspartic acid to glycine substitution (D70G), and the K variant which is caused by a guanine to adenine substitution at nt 1615 resulting in alanine to threonine substitution (A539T).

In addition, three quantitative variants (H, J, and K), with decreased enzyme concentration but normal activity, have been described [48]. However, 20-25% of all persons diagnosed as homozygous for the A variant (genotype AA) by biochemical methods, are compound heterozygous for the A and S variants (genotype AS) when investigated by molecular genetics methods [49]. Approximately 25% of individuals in a white population thus have a hereditary abnormal BchE enzyme [50]. The most common variants are the atypical (A) variant and the Kalow (K) variant. The A variant is the result of a point mutation (nt 209 GAT3GGT), which is manifested by an amino acid change Asp703Gly. Patients who are homozygous for the A variant are very sensitive to mivacurium and succinylcholine. The K variant is caused by a point mutation (nt 1615 GCA3ACA) resulting in the amino acid change Ala5393Thr. The K variant also prolongs the duration of action of succinylcholine and mivacurium [51]. There is a linkage between the K variant and the A variant, and the K variant is present in 89% of BchE genes containing the A variant [52]. The K variant is a quantitative variant that reduces BchE activity by approximately 30%. There are several

sekwencji aminokwasów a występują w większości tkanek, przy czym BchE obficie niż AchE, z wyjątkiem mózgu i mięśni. W mięśniach szkieletowych dorosłych ekspresja transkryptów AchE w unerwionych włóknach mięśniowych jest silniejsza, w porównaniu z włóknami nieunerwionymi, podobnie jak to poprzednio wykazano dla nikotynowych receptorów acetylocholino [44-46].

Odmiany BchE można wykryć różnymi technikami enzymatycznymi, bazującymi na ocenie kinetyki określonej przez dziesięć głównych fenotypów, kontrolowanych przez cztery allele genu U (*usual* - zwykły lub typ dziki), A (atypowy lub oporny na dibukainę), F (fluoroooporny) i S (*silent* - milczący lub zerowy). Wszystkie fenotypy zostały zidentyfikowane i potwierdzone badaniami z inhibitorami oraz badaniami rodzinnymi [47]. Fenotyp milczący ludzkiej BchE występuje z częstością 1 na 100.000 w populacji Europy i Ameryki. W rasie kaukaskiej względnie częste są dwie mutacje, odmiana A (atypowa), wywołana podstawieniem adeniny w miejsce guaniny w nukleotydzie (nt) 209, co powoduje wymianę kwasu asparaginowego na glicynę (D70G) i odmiana K, wywołana substytucją guaniny w miejscu adeniny w nt 1615, powodując wymianę alaniny na treoninę (A539T).

Ponadto opisano trzy odmiany ilościowe (H, J i K), o zmniejszonym stężeniu, lecz normalnej aktywności enzymu [48]. Okazuje się, że 20-25% wszystkich osób, zdiagnozowanych metodami biochemicznymi jako homozygoty odmiany A (genotyp AA), badanych metodami genetyki molekularnej, okazywało się być zespołem heterozygot dla typów A i S (genotyp AS) [49]. W przybliżeniu 25% osobników populacji białej ma wrodzone nieprawidłowości enzymu BchE [50]. Do najbardziej popularnych należą odmiana atypowa (A) i odmiana Kalow (K). Odmiana A jest wynikiem punktowej mutacji (nt 209 GAT3GGT), manifestującej się zamianą aminokwasów Asp703Gly. Chorzy, którzy są homozygotami wariantu A, są bardzo wrażliwi na succynylocholinę i miwakurium. Odmiana K jest wywołana miejscową mutacją (nt 1615 GCA3ACA), powodującą zamianę aminokwasów Ala 5393Thr. Wariant K także wydłuża działanie succynylocholino i miwakurium [51]. Istnieje związek między wariantem K i wariantem A, ponieważ odmiana K występuje w 89% genów zawierających wariant A [52]. Odmiana K jest wariantem ilościowym, w którym aktywność BchE jest zredukowana o około 30%. Ostatnio opisano wiele przypadków znacznie przedłużonego działania miwakurium u chorych z fenotypem AA [53-56].



recent case reports of extremely prolonged duration of action of mivacurium in patients with phenotype AA [53-56].

Up to 2007 more than 58 different variants were reported [57]. In general, these mutations produce enzymes with different levels of catalytic activity [58]. Also other mutations are important. Recessive mutations in colQ cause endplate AchE deficiency by preventing the attachment of AchE to the basal lamina. The absence of AchE prolongs the life-time of Ach in the synaptic space. On a single nerve stimulus, the increased duration of the endplate current outlasts the refractory period of the muscle fibre and may excite a second compound muscle action potential (CMAP). Most patients with mutations in colQ are severely disabled from an early age with respiratory difficulties and progressive involvement of the axial muscles, leading to severe scoliosis and restrictive ventilatory deficit [59]. To date, most of the mutations in the colQ gene have been shown to produce severe myasthenic symptoms from early childhood, with increasing muscle wasting and respiratory insufficiency in the second decade [60]. These patients will have a prolonged duration of action of the relaxants which is not reversible by administration of an AchEI. The human AchE gene is composed of six exons. Four polymorphisms have been reported in the AchE gene, two of which are of clinical relevance. Polymorphism in the distal promoter of the AchE gene disrupts a putative glucocorticoid-response element. This polymorphism appears to be associated with acute sensitivity to anticholinesterase agents such as pesticides [61]. This is suspected of being implicated in Gulf War syndrome [62].

BchE gene mutations have been implicated with delayed onset of Alzheimer's disease and slower progression of cognitive impairment [63,64].

## 5. How can we reverse a neuromuscular block?

Theoretically there are a number of possibilities to reverse a neuromuscular block induced by non-depolarizing muscle relaxants. Since non-depolarizing muscle relaxants are competitive antagonists for the AchR, the first basic principle of reversal to reach an increase of the concentration of Ach in the biophase by either decreasing the metabolism or increasing the release of Ach. The second basic principle would be to

Do roku 2007 opisano ponad 58 różnych odmian [57]. Ogólnie ujmując, mutacje te powodują wytwarzanie enzymów o różnej aktywności katalitycznej [58]. Nie bez znaczenia są też inne mutacje. Recesywne mutacje colQ powodują niedobór AchE na płytce końcowej, zapobiegając przyczepianiu AchE do błazki podstawnej. Nieobecność AchE wydłuża czas przeżycia Ach w szczelinie synaptycznej. W odpowiedzi na pobudzenie pojedynczym bodźcem nerwowym, wydłużony czas przepływu prądu w płytce końcowej, przekracza czas refrakcji włókna mięśniowego i może wzbudzić drugą składową potencjału czynnościowego mięśnia (CMAP). Większość chorych z mutacją colQ ulega kalectwu we wczesnym okresie życia, z niewydolnością oddechową i stopniowym zajmowaniem mięśni tułowia, doprowadzając do zaawansowanej skoliozy i niewydolności oddechowej typu restrykcyjnego [59]. Dotychczas stwierdzono, że większość z tych mutacji genu colQ, powoduje ciężkie objawy miasteniczne od wczesnego dzieciństwa, z narastającym zanikiem mięśni i niewydolnością oddechową w drugiej dekadzie [60]. Ci chorzy mają wydłużony czas reakcji na środki zwiotczające, których działania nie odwraca podanie AchEI. Ludzki gen AchE jest złożony z sześciu eksonów. Opisano cztery przykłady polimorfizmu genu AchE, z czego dwa istotne klinicznie. Polimorfizm dalszego promotora genu AchE przerywa składową prawdopodobnej odpowiedzi na glukokortykoid. Ten polimorfizm wydaje się być skojarzony ze znaczną wrażliwością na środki antycholinoergiczne, jak np. pestycydy [61]. Uważa się, że był on współodpowiedzialny za Syndrom Wojny w Zatoce Perskiej [62].

Mutacje genu BchE mogą przyczynić się do opóźnionego wystąpienia choroby Alzheimera i wolniejszego postępowania zaburzeń poznawczych [63,64].

## 5. Jak można znieść blok nerwowo-mięśniowy?

Teoretycznie istnieje wiele możliwości znoszenia bloku nerwowo-mięśniowego, spowodowanego niedepolarizującymi środkami zwiotczającymi. Ponieważ niedepolarizujące środki zwiotczające są kompetywnymi antagonistami AchR, pierwszą główną zasadą odwracania ich działania jest zwiększenie stężenia Ach w biofazie, albo poprzez spowolnienie metabolizmu, albo poprzez zwiększone uwalnianie Ach. Drugą główną zasadą byłoby zmniejszenie stężenia antagonisty w biofazie. Ta pierwsza jest współcześnie możliwa poprzez stosowanie antycholinoesteraz (AchEI) a imiennie

obtain a decrease of the concentration of the antagonist in the biophase. The first is nowadays clinically obtained by the administration of anticholinesterases (AChEI) and more specifically neostigmine, pyridostigmine, or edrophonium. These agents reduce the enzymatic breakdown of Ach in the neuromuscular junction, thereby increasing the concentration of Ach. This favours for Ach above the neuromuscular blocker in the competition for the receptor. However, at deeper neuromuscular block the increase is insufficient to obtain sufficient competition with the relaxant for adequate reversal. Increase in dose of the inhibitor is no option because they have a ceiling effect. Another way to increase the Ach concentration is to increase its release from the motor nerve terminal. This has been clinically practiced with the administration of 4-aminopyridine. It was also administered in combination with the AChEIs [65,66]. However, increased release than also occurs at other cholinergic synapses, and leads to unwanted central nervous system effects. Decrease in the concentration of the neuromuscular blocking agents as a reversal method was until recently not feasible (*In a future article we will discuss this method in detail*). Therefore the administration of AChEI is currently the clinically most frequently used method of reversal of blockade.

## 6. The anticholinesterases (cholinesterase inhibitors)

The activity of the cholinesterases can be pharmacologically inhibited. This class of drugs of cholinesterase inhibitors (AChEIs) is also called the anticholinesterases. Anticholinesterases affect both BchE and AchE, although most have more affinity for BchE. The AChEIs can be divided in irreversible binding organophosphates and reversible binding carbamates. The organophosphates are used as insecticides and as combat nerve gases; the carbamates are the ones that are useful in medicine. Some non-depolarizing neuromuscular blocking agents inhibit BchE and AchE activity at the neuromuscular junction [67]. They thus partly antagonize their own effect. Especially pancuronium is a potent inhibitor of BchE [68].

Routine blind administration of AChEIs at the end of anaesthesia is no guarantee for complete reversal. In a rather large number of patients will there still be residual paralysis [69].

neostygminy, pirydostygminy lub edrofonium. Środki te powodują rozkład enzymatyczny Ach w połączeniu nerwowo-mięśniowym, zwiększając tym samym stężenie Ach. Faworyzuje to Ach w stosunku do blokerów nerwowo-mięśniowych w dostępie do receptora. Jednakże w głębokim bloku nerwowo-mięśniowym zwiększenie to jest niewystarczające, by uzyskać odpowiedni stopień konkurencyjności wobec środków zwiotczających i by odpowiednio odwrócić efekt ich działania. Zwiększanie dawki inhibitora nie stanowi rozwiązania, ze względu na efekt pułapowy (po maksymalnym wysyceniu inhibitorem wszystkich enzymów, dalsze jego podawanie nie może nic zmienić). Innym sposobem zwiększenia stężenia Ach jest zwiększenie jego uwalniania z zakończeń nerwów ruchowych. Stosowano to praktycznie poprzez podawanie 4-aminopirydyny. Podawano ją w połączeniu z AChEI [65,66]. Zwiększone uwalnianie ma miejsce także w innych synapsach cholinergicznym i prowadzi do działań niepożądanych w ośrodkowym układzie nerwowym. Zmniejszenie stężenia środka blokady nerwowo-mięśniowej jako metoda odwracania blokady, nie było do niedawna możliwe (*W następnym artykule szczegółowo opiszemy tę metodę*). Zatem podawanie AChEI jest współcześnie najczęściej stosowaną metodą znoszenia blokady.

## 6. Antycholinoesterazy (inhibitory cholinoesterazy)

Aktywność cholinoesterazy może być zahamowana farmakologicznie. Ta klasa leków, inhibitorów cholinoesterazy (AChEI) jest także określana nazwą antycholinoesteraz. Antycholinoesterazy oddziałują zarówno na BchE, jak i AchE, mimo iż większość wykazuje powinowactwo do BchE. Inhibitory AchE mogą być podzielone na nieodwracalnie wiążące się organofosforany i wiążące się odwracalnie karbaminiany. Związki fosforoorganiczne stosowane są jako insektycydy i gazy bojowe, karbaminiany natomiast należą do jedynych przydatnych w medycynie. Niektóre z niedepolaryzujących środków blokady nerwowo-mięśniowej blokują BchE i AchE na złączu nerwowo-mięśniowym [67]. Antagonizują więc one częściowo własne działanie. Szczególnie silnym inhibitorem BchE jest pankuronium [68].

Rutynowe ślepe podanie AChEIs przy końcu znieczulenia nie gwarantuje pełnego odkuraryzowania. U dużej liczby chorych utrzymać się będzie zwiotczenie resztkowe [69].

### 6.1. Mechanism of action of the anticholinesterases

Cholinesterase inhibitors work by inactivating AchE at the myoneural junction and thus increasing the concentration of Ach available for the nicotinic AchR. However, once this enzyme is completely inactivated additional AchEI produces no further increase in the available Ach. A dose exceeding 0.07 mg/kg neostigmine is unlikely to achieve additional effect [70]. The usually used maximum dose in reversing neuromuscular blockade for neostigmine is 0.04 mg/kg, for pyridostigmine 0.2 mg/kg, and for edrophonium 1 mg/kg.

#### 6.1.1. Organophosphates

The main use of organophosphate is as insecticides in agriculture. In the past they were used as nerve gas in the military, which now luckily is forbidden in international agreements [71]. The organophosphates have covalent binding to the serine residue in the esteratic active site of the cholinesterases. They thus inactivate AchE by phosphorylating the serine hydroxyl group located at the active site of AchE. The organophosphate-AchE bond becomes irreversible only after a second side reaction called "aging", in which one of the R groups leaves the phosphate molecule at a characteristic rate [72]. With early administration of oximes can the bond be broken (see section 11.3) and is the effect of the organophosphate reversed. Inhibited, aged AchE, by definition, cannot be reactivated. This is why organophosphates have such prolonged effects in intoxications [73].

#### 6.1.2. Carbamates

Carbamates are known to inhibit AchE and BchE by a common mechanism involving covalent bond formation at the active site serine. The reversible carbamate AchEIs neostigmine pyridostigmine and edrophonium are clinically used to reverse neuromuscular blockade. Carbamates inhibit AchE by depositing a carbamyl group from their hydrolysis on the enzyme, which is then completely inactivated [74,75]. Neostigmine and pyridostigmine bind to the anionic site and form covalent bonds to the esteratic site and are slowly metabolized by AchE. Thus the clinical effect is like that of organophosphate toxicity, except that in organophosphate intoxication the compounds bind irreversible, and that carbamyl groups are only weakly bound to AchE. AchE is believed

### 6.1. Mechanizm działania antycholinoesteraz

Inhibitory esterazy cholinyl unieczynnijają AchE w złączach nerwowo-mięśniowych i w ten sposób zwiększają stężenie Ach, działającej na receptory nikotynowe AchR. Jednak, jeśli enzymy są całkowicie zablokowane, dodanie AchEI nie powoduje zwiększenia dostępnej acetylocholiny. Jest mało prawdopodobnym, by dawka neostygminy przekraczająca 0.07 mg/kg, wywierała dodatkowy skutek [70]. Najczęściej stosowaną celem zniesienia bloku nerwowo-mięśniowego dawką maksymalną neostygminy jest 0,04 mg/kg, pirydostygminy 0,2 mg/kg a edrofonium 1 mg/kg.

#### 6.1.1. Związki fosforoorganiczne

Związki fosforoorganiczne są stosowane głównie w rolnictwie jako insektycydy. W przeszłości były stosowane przez wojsko jako gazy bojowe, co jest obecnie szczęśliwie zakazane w traktatach międzynarodowych [71]. Organiczne fosforany tworzą wiązania kowalentne z resztami seryny w esterazowo aktywnych miejscach cholinoesteraz. Inaktywują więc AchE przez fosforylację grup hydroksylowych seryny, zlokalizowanej w miejscach aktywnych AchE. Wiązanie organofosforan-AchE staje się nieodwracalne dopiero po wtórnej reakcji ubocznej, nazywanej „starzeniem”, w którym jedna z grup R opuszcza cząstkę fosforanu w charakterystycznym tempie [72]. Przy wczesnym podaniu oksymów wiązanie może zostać przełamane (patrz akapit 11.3) a efekt związku fosforoorganicznego zniesiony. Zablokowana, postarzona AchE, z definicji, nie może być powtórnie uczynniona. Jest to powód, dla którego środki fosforoorganiczne mają tak wydłużony efekt toksyczny [73].

#### 6.1.2. Karbaminiany

Karbaminiany znane są z hamowania AchE i BchE przez wspólny mechanizm, polegający na kowalentnym wiązaniu z seryną w miejscu aktywnym. Odwracalne AchEI karbaminianowe: neostygmina, pirydostygmina i edrofonium, są stosowane klinicznie do znoszenia blokady nerwowo-mięśniowej. Karbaminiany hamują AchE przez odkładanie grupy kabamylowej podczas hydrolizy enzymu, który jest w ten sposób całkowicie unieczynniony [74,75]. Neostygmina i pirydostygmina wiążą się z miejscem anionowym, tworząc połączenia kowalentne z częścią esterazową, które wolno ulegają rozkładowi przez AchE. Efekt kliniczny jest więc podobny jak w zatruciach związkami fosforoorganicznymi, z tą różnicą, że w zatruciu związkami fosforoorganicznymi połączenia są nieodwracalne, natomiast

to spontaneously reactivate rapidly after carbamate administration, accounting for the short duration of action of these compounds. The half-life of binding is only approximately 7 minutes. Decarbamylation of the complex is slow, and the process has a half-life of approximately 30 min. Termination of the effect of neostigmine may be rate limited by decarbamylation of the neostigmine-enzyme complex rather than simply the decrease in the plasma concentration of neostigmine [76,77]. Edrophonium has rapid electrostatic binding to the anionic site of AchE, it is a prosthetic inhibitor. The interaction is weak with an interaction half-life of 20 seconds. It is, however, not metabolized by the enzyme. When edrophonium is of the receptor, Ach can competitively bind and be hydrolyzed. Thus when the Ach is increasing in concentration, edrophonium becomes less effective [78].

The effect of the reversible anticholinesterases is not only restricted to inhibition of cholinesterase, but also includes prejunctional Ach releasing effects and some direct effects on the postjunctional receptor [79]. Physostigmine and galanthamine also act on the postsynaptic AchR where they potentiate currents elicited by low concentrations of nicotinic agonists. They cause direct activation of the channel; and, at higher doses, they block channel activity [80]. They however, interact with a distinct binding site. Exposure to high concentrations of physostigmine thus leads to channel block. Physostigmine is a low-efficacy agonist of the adult-type muscle nicotinic AchR [81]. Galanthamine, also activates nAChR, but does not interact with the Ach binding site [82]. Also neostigmine and pyridostigmine bind to the AchR and have weak agonistic effects [83]. In larger concentrations they all occlude Ach-operated ion-channels, causing paralysis [84,85]. With neostigmine these additional effects are stronger than with pyridostigmine or edrophonium [86]. Edrophonium has a more pronounced prejunctional effect than neostigmine and pyridostigmine [87,88].

## 7. Pharmacokinetics of anticholinesterases

Anticholinesterase concentration decreases rapidly during 5-10 minutes (redistribution phase) after an initial peak concentration upon their intravenous administration. Thereafter a slower decline occurs corresponding with the elimination phase.

związki karbonylowe tworzą z AchE słabe wiązania. Uważa się, że AchE po zastosowaniu karbaminianów szybko odzyskuje swą aktywność samoistnie, biorąc pod uwagę krótki czas trwania tego połączenia. Półokres trwania tego kompleksu wynosi w przybliżeniu tylko 7 minut. Zakończenie działania neostygminy może być raczej związane z ograniczającą szybkość dekarbamyłacją kompleksu neostygmina-enzym, niż zmniejszeniem stężenia neostygminy w osoczu [76,77]. Edrofonium tworzy szybkie wiązania elektrostatyczne z miejscem anionowym AchE, stanowiąc protezę inhibitora. Interakcje są słabe i półokres ich utrzymywania się wynosi 20 sekund. Nie jest jednak metabolizowane przez enzym, więc gdy rośnie stężenie Ach, edrofonium staje się mniej skuteczne [78].

Działanie odwracalnych antycholinoesteraz nie ogranicza się tylko do hamowania czynności enzymu, ale wpływa także na presynaptyczne uwalnianie acetylocholino i wywiera bezpośredni skutek na receptory postsynaptycznym [79]. Fizostygmina i galantamina mają także wpływ na postsynaptyczny AchR, gdzie wzmacniają prądy wywołane niskimi stężeniami agonistów nikotyny. Powodują one bezpośrednią aktywację kanału a przy większych dawkach unieczynniają kanał [80]. Wchodzą one w reakcję z różnymi miejscami wiązania. Działanie wysokich stężeń fizostygminy prowadzi zatem do zablokowania kanału. Fizostygmina jest nisko wydajnym agonistą mięśniowych AchR typu dorosłych [81]. Galantamina także uczynnia nAChR, ale nie reaguje z miejscem wiązania Ach [82]. Także neostygmina i pirydostygmina wiążą się z AchR i wywierają słaby skutek agonistyczny [83]. W większych stężeniach zamykają one kanał jonowy, sterowany Ach, powodując porażenie [84,85]. W odniesieniu do neostygminy skutek ten jest znacznie silniejszy niż pirdostygminy i edrofonium [86]. Edrofonium ma wyraźniejszy wpływ przedsynaptyczny aniżeli neostygmina czy pirydostygmina [87,88].

## 7. Farmakokinetyka antycholinoesteraz

Stężenie antycholinoesterazy zmniejsza się gwałtownie w czasie 5-10 minut (faza redystrybucji) od najwyższego stężenia szczytowego, natychmiast po podaniu dożylnym. Kolejno następuje powolny spadek stężenia, odpowiadający fazie eliminacji. Objętość dystrybucji wynosi 0,7-1,4 L/kg a półokres eliminacji sięga 60-120 minut. Wielkość oczyszczania (klirens) utrzymuje się w zakresie 8-16 ml/kg/min. Wydalanie zachodzi głównie

Table 1. Pharmacokinetic parameters for adults  
Wielkości farmakologiczne dorosłych

AchEI	Plasma clearance Klirens osocza ml/kg/min		Volume of distribution Objętość dystrybucji ml/kg		Elimination half-life Półokres eliminacji min	
	Normal norma	kidney failure niewydolność nerek	Normal norma	kidney failure niewydolność nerek	Normal norma	kidney failure niewydolność nerek
Neostigmine/Neostygmina	9.1	4.8-7.8	700	1600	77	181
Pyridostigmine/Pirydostygmina	8.6	2.1-3.1	1100	1200	113	379
Edrophonium/Edrofonium	9.5	3.9	1100	1100	110	304

The volume of distribution is in the range of 0.7-1.4 L/kg and the elimination half lives are 60-120 minutes. The clearance is in the range of 8-16 ml/kg/min. The elimination is mainly via the kidneys, but it is faster than the glomerular filtration rate indicating an active excretion. In renal failure is the elimination decreased markedly.

When neostigmine or pyridostigmine exert their effect on AchE they are metabolised to respectively the primary metabolites 2-hydroxy-phenyltrimethylammonium (PTMA) and 3-hydroxy-N-methylpyridinium (MP). However edrophonium is not metabolised by AchE. It is not likely that these metabolites significantly contribute to the reversal of the blockade.

Younger patients have a shorter elimination half-life and a faster plasma clearance than older patients [89].

Pharmacokinetic parameters for adults are given in the table 1.

## 8. Other clinical use of cholinesterase inhibitors than reversal of neuromuscular blockade

Anticholinesterases are used in the treatment of myasthenia gravis, pseudo obstruction of the colon (Ogilvie's syndrome) [90], and Alzheimer's disease [91]. Sometimes is neostigmine administered to treat tachycardia.

### 8.1. Use in Alzheimer's disease

Anticholinesterases like galantamine, donepezil and rivastigmine are used in the treatment of Alzheimer's disease. To be active in dementia must the molecule be able to cross the blood-brain barrier. The agents used for reversal of neuromuscular blockade are purposely chosen not to cross this barrier. Therefore

przez nerki, lecz jest większe od od filtracji kłębkowej, wskazując na czynny charakter wydalania. W niewydolności nerek eliminacja znacznie maleje.

Gdy neostygmina lub pirydostygmina działa na AchE, ulegają one rozkładowi do pierwotnych metabolitów, odpowiednio: 2-hydroksy-fenylotrójmetylammonu (PTMA) i 3-hydroksy-N-metylopirydyny (MP). Edrofonium nie ulega rozkładowi pod wpływem AchE. Jest mało prawdopodobne, by wymienione metabolity przyczyniały się do zniesienia blokady.

Osoby młode mają krótszy połowiczny czas oczyszczenia osocznego niż starsi [89].

Wielkości farmakokinetyczne dorosłych przedstawione są w tabeli 1.

## 8. Inne niż odwracanie blokady nerwowo-mięśniowej zastosowania kliniczne antycholinoesteraz

Antycholinoesterazy są stosowane w leczeniu *myasthenia gravis*, rzekomej niedrożności jelita grubego (zespół Ogilvie) [90] i chorobie Alzheimera [91]. Czasami stosowano neostygminę w leczeniu częstoskurczu serca.

### 8.1. Zastosowanie w chorobie Alzheimera

Antycholinoesterazy, jak galantamina, donepezil i rivastigmina, stosowane są w leczeniu choroby Alzheimera. By skutecznie działać w zespole otępiennym, cząsteczka musi przekroczyć barierę krew-mózg. Środki stosowane w odwracaniu blokady nerwowo-mięśniowej, z założenia nie powinny przechodzić przez tę barierę. Naszym obowiązkiem w anestezjologii jest rozważanie możliwego wpływu leków stosowanych w otępieniu na jakość bloku nerwowo-mięśniowego, tj. przedłużonego działania sukcynylocholiny i miwakurium oraz oporności na środki niedepolaryzujące [92]. Leki stosowane

in anaesthesia we only have to consider that agents used in dementia can interfere with neuromuscular blockade, i.e. prolong the effect of succinylcholine and mivacurium and cause resistance to non-depolarizing agents [92]. The agents used for central cholinesterase inhibition however, have also peripheral side-effects: nausea, vomiting, anorexia, diarrhoea, bradycardia, muscle cramping or weakness, facial flushing and rhinorrhoea.

### 8.2. Use in Pain treatment

Muscarinic receptors occur at high density in the superficial dorsal horn of the spinal cord, and it is hypothesized that nearby cholinergic neurons stimulate these receptors to reduce postoperative pain. For this reason has neostigmine been used in the treatment of chronic pain and acute pain [93]. It then is administer intrathecal or epidural as an adjuvant to local anaesthetics or opioids. It decreases the demand for opioids markedly. In some studies did it coincide with an increased incidence of nausea and vomiting [94,95]. Epidural neostigmine alone should not be used because of limited efficacy.

### 8.3. Use in pseudo obstruction of the colon

Treatment of colonic pseudo-obstruction has been performed both with neostigmine and pyridostigmine [96,97]. Also in patients with decreased intestinal motility in diabetes and in other autonomic neuropathies (i.e. spinal injury) was treatment with AchEI successful. Intramuscular administration together with glycopyrrolate is possible [98]. Because of the relatively frequent incidence of systemic adverse effects (abdominal cramps, blurred vision, and increased gastric acid secretion), has intravenous administration of neostigmine in postoperative ileus been limited [99]. In a study was it proven that in abdominal aortic surgery the thoracic epidural administration of neostigmine increased bowel motility and decreased the incidence of nausea and vomiting [100]. Also cases of dehiscence of the anastomoses is described both when neostigmine is used in the treatment of pseudo-obstruction and in the reversal of neuromuscular block.

### 8.4. Use in glaucoma

For almost 120 years, ophthalmologists have treated glaucoma with AchEI compounds, including physostigmine, echothiophate, pyridostigmine,

do hamowania cholinesteraz ośrodkowych wywołują także obwodowe działa uboczne: nudności, wymioty, anoreksję, biegunki, bradykardię, kurcze mięśni lub osłabienie, rumień twarzy i wyciek z nosa.

### 8.2. Zastosowanie w leczeniu bólu

Zagęszczenie receptorów muskarynowych znajduje się w wierzchniej warstwie rogów tylnych rdzenia kręgowego i przypuszcza się, że znajdujące się w pobliżu neurony cholinergiczne stymulują te receptory, w przebiegu łagodzenia bólu pooperacyjnego. Z tego powodu neostygmina jest stosowana w leczeniu bólu przewlekłego i ostrego [93]. Jest więc podawana intratekalnie lub zewnątrzoponowo, jako dodatek anestetyków miejscowych lub opioidów. Znamienne zmniejsza zapotrzebowanie na opioidy. Według niektórych badań wiąże się to ze zwiększeniem częstości występowania nudności i wymiotów [94,95]. Neostygmina nie powinna być podawana do przestrzeni zewnątrzoponowej jako jedyny środek, ze względu na ograniczoną skuteczność.

### 8.3. Zastosowanie w rzekomej niedrożności jelita grubego

W leczeniu rzekomej niedrożności jelita grubego stosowano zarówno neostygminę, jak i pirydostygminę [96,97]. Stosowanie AchEI bywało także skuteczne w leczeniu osłabionej motoryki jelit u chorych z cukrzycą i innych neuropatiach autonomicznego układu nerwowego (np. w obrażeniach rdzenia kręgowego). Możliwe jest stosowanie domięśniowe w połączeniu z glikopirrolinianem [98]. Stosowanie neostygminy w leczeniu pooperacyjnej niedrożności jelit jest ograniczone, ze względu na stosunkowo dużą częstość występowania uogólnionych działań niepożądanych (spastyczne bóle brzucha, zamazane widzenie i zwiększone wydzielanie kwasu w soku żołądkowym) [99]. Stwierdzono w badaniach, że zastosowanie neostygminy w zewnątrzoponowym znieczuleniu piersiowym u chorych poddanych chirurgicznemu leczeniu brzusznego odcinka aorty, poprawiało motorykę jelit i zmniejszało częstość nudności i wymiotów [100]. Opisywano także przypadki rozejścia się zespolenia, kiedy neostygmina była stosowana w leczeniu rzekomej niedrożności jelita grubego lub w odwracaniu blokady nerwowo-mięśniowej.

### 8.4. Zastosowanie w jaskrze

Od ponad 120 lat okuliści leczyli jaskrę stosu-

DFP, neostigmine, tetraethyl pyrophosphate, and paraoxon. AchEIs reduce intraocular pressure by contraction of the ciliary muscle. Lens opacity and cataracts are the most debilitating ocular side effects of AchEIs. The mechanism is unknown. Probably they are the reason that echothiophate presently is considered inferior to  $\beta$ -adrenoreceptor blockers or pilocarpine. Treatment with echothiophate can interact with the duration of action of succinylcholine and mivacurium [101-104].

### 8.5. Use in myasthenia gravis

Myasthenia gravis (MG) is the most common disorder of neuromuscular transmission in humans. However, by contrast to congenital myasthenic syndromes is myasthenia gravis an acquired autoimmune disease characterized by the formation of auto-antibodies directed most frequently against the AchR. Antibodies to AchR can be acquired (transplacental) in infants born to mothers with MG termed transient neonatal MG. Hyperplasia of the thymus or a thymoma is seen in 75% of MG patients. MG usually presents with one of three different forms: ocular, bulbar, or generalized. In the treatment of MG mainly pyridostigmine is used [105]. Pyridostigmine should be introduced slowly to reduce the risk of adverse effects, which are essentially restricted to smooth muscle stimulation causing abdominal cramping, increased flatus, diarrhoea, and, less frequently, urinary frequency and incontinence. Excessive doses of anticholinesterases can lead to cholinergic crisis. Overall, 15 to 20% of patients with MG will experience a myasthenic crisis. The most common medications that may trigger MG-crisis include the aminoglycoside and quinolone antibiotics, antiarrhythmics such as quinidine and procainamide, antihypertensives including  $\beta$ -blockers and calcium channel blockers, magnesium sulphate, and neuromuscular blocking agents such as succinylcholine and curare derivatives [106]. Effective management with supportive therapy in the ICU setting can help minimize morbidity and mortality. Long-term treatment of MG with acetylcholinesterase inhibitors, corticosteroids or immune-modulating agents to prevent future recurrence should be initiated as soon as possible. Anticholinesterase therapy should be continued in the current mode until anaesthesia. Regional anaesthesia should be preferred. Although sensitivity to non-depolarising neuromuscular blocking agents

jąc blokery AchE, w tym fizostygmę, echotiopan, pirydostygmę, DFP, neostygmę, pirofosforan czteroetylu i paraokson. AchEI zmniejszają ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez skurcz mięśni rzęskowych. Zmętnienia soczewek i zaćma należą do najpoważniejszych efektów niepożądanego działania AchEI na oczy. Mechanizm nie jest poznany. Prawdopodobnie było to powodem uznania echotiopanu za lek gorszy od blokerów receptorów  $\beta$  adrenergicznych czy pilokarpiny. Leczenie echotiopaniem może mieć wpływ na czas działania sukcynylocholiny i miwakurium [101-104].

### 8.5. Zastosowanie w myasthenia gravis

*Myasthenia gravis* (MG) jest najczęstszym zaburzeniem przewodnictwa nerwowo-mięśniowego u ludzi. W odróżnieniu od wrodzonych zespołów miastenicznych, *myasthenia gravis* (nużliwość mięśni) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, charakteryzującą się wytwarzaniem auto-przeciwciał, skierowanych najczęściej przeciwko AchR. Przeciwciała AchR mogą być nabyte (przezłożyskowo) u noworodków matek chorych na MG, co określa się mianem przejściowej miastonii noworodków. U 75% chorych na MG rozpoznaje się przerost grasicy lub obecność graszaczaka. Zazwyczaj występuje jedna z trzech najczęstszych postaci MG: oczna, opuszkowa lub uogólniona. W leczeniu MG stosowana jest najczęściej pirydostygmina [105]. Pirydostygmina powinna być wprowadzana wolno, by zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych, związanych zazwyczaj ze stymulacją mięśni gładkich, powodującą spastyczne bóle brzucha, wiatry, biegunkę i - rzadziej - częstomocz oraz nietrzymanie moczu. Przedawkowanie antycholinoesteraz może prowadzić do przełomów cholinergicznym. Na ogół 15 do 20% chorych na MG doznaje przełomu miastenicznego. Do leków najczęściej wyzwalających przełom miasteniczny należą aminoglikozydy, antybiotyki pochodne chinolonu, leki umiarawiające, jak chinidyna i amid prokainy, środki obniżające ciśnienie, włącznie z  $\beta$  blokerami i blokerami kanałów wapniowych, siarczan magnezu oraz blokery nerwowo-mięśniowe, jak sukcynylocholina i pochodne kurary [106]. Skuteczne leczenie wraz z leczeniem podtrzymującym w warunkach intensywnej terapii może pomóc zmniejszyć zachorowalność i śmiertelność. Długofalowe leczenie MG inhibitorami acetylocholinoesterazy, kortykosteroidami i lekami modulującymi układ odpornościowy powinno zostać podjęte tak wcześnie, jak to możliwe, by uniknąć kolejnych nawrotów. Leczenie antycholinoesterazą powinno być kontynuowane aż do czasu planowanego znieczulenia. Należy przed-

is increased, muscle relaxants can be administered during general anaesthesia as long as neuromuscular monitoring assesses their individual effect. Due to the individual variability in the response to muscle relaxants, accurate titration in combination with pre- and intraoperative neuromuscular monitoring is essential for myasthenic patients.

### 8.6. Use in central anticholinergic syndrome

Central anticholinergic syndrome (CAS) is the result of central cholinergic deficiency. Its symptoms exist in a combination of agitation, hallucinations, delirium, excitement, convulsions, ataxia, and myoclonus, and it was first described in 1957. CAS relatively frequent observed after anaesthesia in preschool children. The symptoms are cognitive and psychomotor deficits, disturbed sleep, nightmares, increased irritability, general anxiety or apathy, most of the time lasting 10-20 minutes. Short-acting anaesthetics like desflurane and sevoflurane might increase the incidence, but emergence agitation has also been described with other anaesthetics. In adults, many anaesthetists treat similar symptoms with the centrally acting cholinesterase inhibitor physostigmine [107]. Therapeutic success is commonly seen as confirmation of the clinical diagnosis of a 'central anticholinergic syndrome' (CAS), presumably caused by anaesthetic agents. However in children treatment was not efficient in half of the patients and it increased the incidence of postoperative nausea and vomiting [108].

After surgery, also elderly patients often exhibit a transient reversible state of cerebral alterations in attention and cognition. Studies indicate that anaesthesia and surgery are associated with post-operative cognitive impairment in 10-14% of elderly patients [109]. Among these cognitive dysfunctions, after surgical treatment a state of delirium may develop over a short period of time. Delirium is frequently associated with a significant increase in morbidity and mortality. During hospitalization, mortality rates have been estimated to be 13% of patients who developed postoperative delirium [110]. Brain acetylcholine release is involved in cognitive functioning. The disruption of acetylcholine neurotransmission at muscarinic brain receptors results in many mental, emotional and physiological dysfunctions. At the other hand is adequate anaesthesia is depending on stopping cholinergic brain functions too guarantee

klądać znieczulenie regionalne. Pomimo zwiększonej wrażliwości na niedepolaryzujące środki blokady nerwowo-mięśniowej, można je stosować podczas ogólnego znieczulenia zawsze, kiedy istnieje możliwość osobniczej oceny ich działania. Wskutek indywidualnej zmienności odpowiedzi na środki zwiotczające, dokładne dawkowanie, wsparte przed- i śródoperacyjnym monitorowaniem nerwowo-mięśniowym, jest szczególnie istotne u chorych z miastenią.

### 8.6. Zastosowanie w ośrodkowym zespole antycholinergicznym

Ośrodkowy zespół antycholinergiczny (*central anticholinergic syndrome* - CAS) stanowi następstwo ośrodkowego niedoboru cholinergicznego. Jego objawy stanowią połączenie pobudzenia, halucynacji, drgawek, ataksji i mioklonii. Po raz pierwszy został opisany w 1957 roku. CAS względnie często spostrzegano po znieczuleniu dzieci w wieku przedszkolnym. Wśród objawów dominowały deficyt poznawczy i psychomotoryczny, zaburzenia snu, koszmary nocne, nadwrażliwość, zwiększony niepokój, utrzymujące się zazwyczaj przez 10-20 minut. Zespół mogą wyzwać anestetyki krótko działające, jak desfluran czy sewofluran, ale nagłe pobudzenia obserwowano także po innych anestetykach. Wielu anestezjologów leczy podobne objawy u dorosłych ośrodkowym inhibitorem cholinesterazy, fizostyginą [107]. Sukces leczniczy jest oceniany jako potwierdzenie klinicznego rozpoznania ośrodkowego zespołu antycholinergicznego, wywołanego przypuszczalnie przez środek anestetyczny. U połowy dzieci leczenie nie było skuteczne a zwiększała się częstość występowania pooperacyjnych nudności i wymiotów [108].

Także chorzy starsi często wykazują w okresie pooperacyjnym powikłania mózgowe jako odwracalne zmiany uwagi i poznawcze. Badania wykazały, że znieczulenie i zabieg chirurgiczny kojarzą się u 10-14% chorych w podeszłym wieku z pooperacyjnymi zaburzeniami poznawczymi [109]. Z tych zaburzeń poznawczych po leczeniu chirurgicznym w krótkim czasie może rozwinąć się stan delirium. Delirium często skojarzone jest ze zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością. Śmiertelność wśród chorych hospitalizowanych, u których w okresie pooperacyjnym wystąpiło delirium, określono na 13% [110]. Uwalnianie acetylcholine w mózgu wiąże się z czynnościami poznawczymi. Przerwanie przekazu międzyneuronalnego acetylcholine na receptorach muskarynowych mózgu powoduje szereg zaburzeń czynności umysłowych, emocjonalnych i fizjo-



amnesia and avoidance of awareness. This may postoperatively result in impaired higher cognitive functions and may produce delirium. It must be remembered that all anesthetics and drugs administered during anaesthesia, with few exceptions, interfere with cholinergic pathways. In geriatric patients there is a decline in cholinergic transmitters, and thus are they more vulnerable to the development of delirium, which in some case will develop into central anticholinergic syndrome [111]. Over 500 drugs have been implicated in CAS, including antihistamines, antidepressants, benzodiazepines, antipsychotic and anti-parkinsonian drugs, appetite stimulants, antispasmodics, antipsychotics, and antimalarial drugs.

CAS in adults may manifest itself in two distinct forms: hyperactive or depressed. The depressed form of CAS, often associated with scopolamine, may present with signs and symptoms such as coma, somnolence, stupor, and respiratory depression. The hyperactive form is generally associated with atropine. The depressant form is commonly associated with scopolamine. The diagnosis usually depends on a process of exclusion of other conditions and is confirmed after rapid recovery following administration of physostigmine [112]. The dose physostigmine generally recommended is 0.04 mg/kg, or 2-3 mg in adults and 0.02 mg/kg in children slowly over 90-120 seconds. The onset of action is rapid (3-8 min) but sometimes takes up to 20 min with resolution of symptoms within 3-15 min.

In the literature a number of cases of CAS in relation to anaesthesia was described [113-117].

### 9. Factors influencing the effectivity of anticholinesterases in the reversal of neuromuscular blockade

Like with the muscle relaxants is there a wide variability in the effect of the anticholinesterases. For example in a study where atracurium block was antagonized with neostigmine at a twitch height of 5% of control, the time to TOF ratio 0.70 varied from 4.2 min to 16.0 min [118]. Several factors are responsible for such variability and are discussed in this section. Another point is that the anticholinesterases have a ceiling effect, which also is discussed [119].

logicznych. Z drugiej strony, dobre znieczulenie zależy od zatrzymania cholinergiczných funkcji mózgu, by zapewnić niepamięć i zapobiec śródoperacyjnym powrotom przytomności. Może to powodować upośledzenie wyższych czynności poznawczych w okresie pooperacyjnym i wywołać delirium. Należy przypomnieć, że wszystkie anestetyki i środki stosowane podczas znieczulenia, z małymi wyjątkami, ingerują w szlaki cholinergiczne. U chorych geriatrycznych maleje przekazywanie cholinergiczne, więc są oni przez to bardziej narażeni na wystąpienie delirium, które w niektórych przypadkach może przerodzić się w ośrodkowy zespół antycholinergiczny [111]. Ponad 500 leków może być odpowiedzialnych za CAS, włączając w to środki antyhistaminowe, benzodwuzepiny, antydepresanty, leki antypsychotyczne i przeciwpariksonoidalne, leki pobudzające apetyt, spazmolityki oraz środki antymalaryczne.

CAS u dorosłych może manifestować się w dwu różnych postaciach, hiperaktywności lub depresji. Postać depresyjna CAS kojarzy się często ze skopolaminą i może manifestować się w postaci śpiączki, senności, stuporu i depresji oddychania. Postać nadaktywna kojarzy się zazwyczaj z atropiną. Rozpoznanie zależy zazwyczaj od wykluczenia innych podobnych stanów i może być potwierdzone szybką poprawą kliniczną po podaniu fizostygminy [112]. Powszechnie zalecana dawka fizostygminy wynosi 0,04 mg/kg lub 2-3 mg u dorosłych i 0,02 mg/kg u dzieci, podawanej wolno przez 90-120 sekund. Początek działania jest szybki (3-8 minut), chociaż czasami występuje dopiero po 20 minutach, z ustąpieniem objawów w ciągu 3-15 minut.

W piśmiennictwie opisano szereg przypadków CAS, związanych ze znieczuleniem [113-117].

### 9. Czynniki wpływające na skuteczność antycholinoesterazy w odwracaniu blokady nerwowo-mięśniowej

Podobnie, jak w odniesieniu do środków zwiotczających, istnieje szeroka zmienność skuteczności działania antycholinoesteraz. Na przykład w badaniach, gdzie blok wywołany atrakurium był antagonizowany przez neostygminę, przy wysokości 5% skurczu w porównaniu z wartością kontrolną, czas powrotu do wskaźnika TOF 0,7 wahał się od 4,2 minut do 16,0 minut [118]. Na taką zmienność wpływa szereg czynników i są one omówione w tej części. Innym zagadnieniem jest efekt pułapowy, jaki wykazują antycholinoesterazy, co także jest omawiane [119].

### 9.1. Degree of neuromuscular blockade

The degree of spontaneous recovery of blockade before antagonist administration determines the ease with which the blockade is reversed [120,121]. More time is required for recovery from profound levels of neuromuscular block than from shallow depths of block [122,123]. The degree of spontaneous recovery prior to antagonism seems to be particularly important when edrophonium is used [124,125]. The deeper the block the more AchEI is needed [126]. Several investigators failed to reverse profound neuromuscular block with AchEIs. All AchEIs, however, have a ceiling effect, when all enzymes are blocked, and thus is there a maximum depth of neuromuscular block that can be antagonized. The level of neuromuscular block above which even large doses do not lead to adequate recovery was as low as 60% depression of twitch height [127]. This corresponds to the reappearance of the fourth response to TOF stimulation. Neostigmine is able to reverse deeper blockades than pyridostigmine and edrophonium. Administration of higher doses of AchEIs than this maximum dose is not useful. The exact maximum dose of the AchEIs in humans is not known, but it is probably between 0.035 and 0.07 mg/kg [128-130]. A dose of neostigmine 20 µg/kg appears to be optimal in reversing mivacurium, with no further reduction in recovery time obtained from a larger dose [131].

### 9.2. Pharmacological properties of the relaxant used [132]

The ease of antagonism appears to be, at least in part, dependent on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the neuromuscular blocking agents, with intermediate-acting agents being more readily antagonized than long-acting agents [133]. This probably has to do with the faster spontaneous recovery of the intermediate relaxants. Time to peak effect of neostigmine is shorter at antagonism of vecuronium-induced block than at atracurium-induced block [134-137]. Neostigmine is also less effective at antagonizing the neuromuscular effect of mivacurium than that of vecuronium during constant infusion [138]. It was demonstrated that a higher dose of pyridostigmine is needed to reverse d-tubocurarine than pancuronium [139,140]. Such a difference exists with most relaxants: after continuous infusion higher dosages of the AchEI are requested [141]. It thus has been demonstrated that

### 9.1. Stopień blokady nerwowo-mięśniowej

Stopień samoistnego ustąpienia bloku przed podaniem antagonisty decyduje o łatwości, z jaką ulega odwróceniu blokada [120,121]. Więcej czasu wymaga wyprowadzanie z głębokiego poziomu bloku nerwowo-mięśniowego niż z bloku płytkiego [122,123]. Poziom samoistnego ustąpienia bloku przed antagonizacją, wydaje się być szczególnie istotny podczas stosowania edrofonium [124,125]. Im głębszy jest blok, tym większe jest zapotrzebowanie na AchEI [126]. Wielu badaczom nie udało się odwrócić głębokiego bloku za pomocą AchEI. Wszystkie AchEI jednakże wykazują efekt pułapowy, kiedy zostają zablokowane wszystkie enzymy, a odwracany blok nerwowo-mięśniowy ma maksymalną głębokość. Poziom bloku nerwowo-mięśniowego, poniżej którego nawet duże dawki AchEI nie powodują wystarczającego odwrócenia, nie był zbyt głęboki, skoro wyrażał się 60% obniżeniem wielkości odpowiedzi skurczowej na bodziec, w stosunku do wielkości wyjściowej [127]. Odpowiada to powrotowi reakcji na czwarty bodziec z ciągu czterech (TOF). Neostygmina jest w stanie znieść głębszy blok niż pirydostygmina i edrofonium. Podawanie dawek AchEI większych niż dawka maksymalnie skuteczna mija się z celem. Najskuteczniejsza dawka u człowieka nie jest znana, ale najprawdopodobniej waha się między 0,035 a 0,07 mg/kg [128-130]. Dawka neostygminy 20 µg/kg wydaje się być optymalna dla odwrócenia działania miwakurium a wyższe dawki nie powodują już dalszego skrócenia czasu ustępowania bloku [131].

### 9.2. Właściwości farmakologiczne stosowanych środków zwiotczających [132]

Sprawność antagonizowania wydaje się być, przynajmniej częściowo, zależna od właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych środków blokady nerwowo-mięśniowej. Środki krótkodziałające są łatwiej antagonizowane niż środki o długim czasie działania [133]. Prawdopodobnym wytłumaczeniem jest szybszy samoistny powrót czynności nerwowo-mięśniowej po środkach zwiotczających o średnim i krótszym czasie działania. Czas do uzyskania szczytowego efektu działania neostygminy jest krótszy przy odwracaniu bloku wywołanego przez wekuronium niż po atrakurium [134-137]. Neostygmina jest także mniej skuteczna jako antagonist nerwowo-mięśniowego działania miwakurium aniżeli wekuronium, podawane we wlewie ciągłym [138]. Wykazano, że potrzebne są większe dawki neostygminy, by znieść działanie d-tubokuraryny, w porównaniu z pankuronium [139,140]. Podobne róż-

various relaxants need a different dose of anticholinesterase for reversal. However, the difference has no clinical relevance and thus we can use the same dose of agent for all relaxants.

### **9.2.1. Antagonism of mivacurium**

Mivacurium takes a special place when its reversibility is concerned. It is metabolised by BchE. Thus, at least theoretically, the duration of action of mivacurium may be prolonged by administration of AchEIs [142]. The efficacy of edrophonium antagonism of mivacurium-induced block is demonstrated to be less than that of vecuronium or d-tubocurarine block. Even doses of edrophonium larger than those used clinically may not antagonize the mivacurium-induced block completely [143]. It has also been reported that neostigmine is less effective in antagonizing the effect of mivacurium than that of vecuronium, and that neostigmine increases the plasma concentration of mivacurium [144]. Some studies state that the recovery of a mivacurium-induced block after edrophonium, neostigmine, or pyridostigmine takes as long as in spontaneous recovery [145,146]. Others consider edrophonium a reliable antagonist for mivacurium [147,148]. In one study was it found that the mivacurium-induced blockade is not prolonged by any of the AchEIs [149]. Moderate decrease in BchE for example induced by pancuronium, can yield a significant enhancement in neuromuscular activity of mivacurium [150,151]. Also is decrease in BchE seen after the administration of metoclopramide and results in prolonged effect of mivacurium [152]. Bambuterol is a chiral carbamate that is used as a pro-drug of terbutaline, a short-acting  $\beta_2$ -agonist used as a bronchodilator. *In vivo* conversion of bambuterol involves oxidative and hydrolytic processes. Hydrolysis is catalyzed by BchE *via* carbamylation of BchE, which inhibits BchE [153]. During use of oral anti-contraceptives is the BchE activity decreased by up to 20% [154].

### **9.3. Type of anticholinesterase**

Neostigmine is 4.4 times more potent than pyridostigmine and 5.7 times more potent than edrophonium when antagonizing a 50% neuromuscular block. However at deeper block the differences are bigger since the dose response curves are not parallel to each other. Time to peak antagonism or onset of action is for edrophonium (0.8-2.0 min)

nicowanie odnosi się do większości środków zwiotczających, podawanych we wlewie ciągłym. W wysokich dawkach wymagają one większych dawek AchEI [141]. Wykazano więc, że różne środki zwiotczające wymagają różnych dawek antycholinoesteraz dla zniesienia ich działania. Zróżnicowanie to nie jest jednakże klinicznie istotne i możemy stosować ten sam sposób dawkowania do wszystkich środków zwiotczających.

### **9.2.1. Antagonizowanie efektu miwakurium**

Miwakurium zajmuje szczególne miejsce przy rozpatrywaniu odwracalności efektu. Jest metabolizowane przez BchE. Przynajmniej teoretycznie więc czas działania miwakurium może być wydłużony po podaniu AchEI [142]. Wykazano, że skuteczność edrofonium w odwracaniu bloku wywołanego przez miwakurium jest niższa, niż bloku spowodowanego przez d-tubokurarynę. Nawet większe od klinicznie stosowanych, dawki edrofonium nie są w stanie całkowicie znieść bloku, spowodowanego przez miwakurium [143]. Istnieją też doniesienia, że neostygmina jest mniej skuteczna w odwracaniu skutków miwakurium niż wekuronium i że neostygmina podnosi wielkość stężenia osoczowego miwakurium [144]. W niektórych badaniach stwierdzano, że ustępowanie bloku po edrofonium, neostygminie czy pirydostygminie trwało dłużej, niż ustępowanie samoistne bloku [145,146]. Inni uważają edrofonium za skutecznego antagonistę miwakurium [147,148]. W jednym z badań stwierdzono, że blok wywołany przez miwakurium nie ulega przedłużeniu w czasie po żadnym z AchEI [149]. Umiarkowane obniżenie aktywności BchE, spowodowane przez pankuronium, może znacznie nasilić działanie nerwowo-mięśniowe miwakurium [150,151]. Obniżenie aktywności BchE spostrzegano także po podaniu metoklopramidu, z następowym wydłużeniem czasu działania miwakurium [152]. Bambuterol jest karbaminianem chiralowym stanowiącym adiuwant terbutaliny, krótko działającego agonisty receptorów  $\beta_2$ , stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela. *In vivo* rozkład bambuterolu następuje w wyniku procesów oksydacyjnych i hydrolytycznych. Hydroliza jest katalizowana przez BchE *via* karbamyłacja BchE, co unieczynnia BchE [153]. W czasie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych aktywność BchE zmniejsza się o 20% [154].

### **9.3. Rodzaje antycholinoesteraz**

Neostygmina jest 4.4 razy silniejsza niż pirydostygmina i 5.7 razy silniejsza niż edrofonium w odwracaniu

more rapid than that of neostigmine (7-11 min) or pyridostigmine (12-16 min) [155]. They likely reflect the different times needed for esterase inhibition by the compounds. Neostigmine presently is the most frequently used reversal agent. Edrophonium has been popular for some time, but is no longer a favourable reversing agent because unpredictability in the effect. Because it acts different from neostigmine and pyridostigmine we pay a little more attention to it in the following section. Besides there are some other AchEIs, which are together with other compounds discussed in section 9.3.2.

### **9.3.1. Edrophonium**

The onset of effect of edrophonium in reversing a neuromuscular blockade is faster than that of neostigmine or pyridostigmine [156,157]. Edrophonium gives more variability in effect than neostigmine when reversing a vecuronium-induced neuromuscular block [158]. For this reason is edrophonium no longer considered an acceptable reversal agent.

Edrophonium requires less atropine to prevent muscarinic side effects than neostigmine or pyridostigmine [159]. As said in section 6.1.2. does edrophonium not contain a carbamate group and thus is not metabolised itself by the enzyme. It only binds as a whole molecule with an easily reversible and transient bond. The other two have a carbamate group and must be hydrolysed in the carbamate group before the binding is broken. Some authors consider edrophonium a reliable reversal agent for mivacurium-induced neuromuscular block (see section 9.2).

### **9.3.2. Miscellaneous agents**

There is some AchEIs that were previously studied for reversal of neuromuscular blockade. Some of them are still used in part of the world.

#### **9.3.2.1. Galanthamine**

Galanthamine is a phenanthrene alkaloid similar to codeine, and was isolated from the snowdrop plant *Galanthus nivalis*. Galanthamine is thought to decrease the rate of hydrolysis of Ach by a reversible binding to the anionic site of the active centre of AchE [160]. Galanthamine is able to reverse tubocurarine-induced muscle paralysis and potentiate the actions of Ach on skeletal muscle [161-163]. The degree of reversal achieved by galanthamine depen-

50% bloku nerwowo-mięśniowego. Przy głębszym poziomie blokady różnice te są jeszcze większe, ponieważ wykresy krzywych odpowiedzi na dawkę s nie są do siebie równoległe. Czas uzyskania maksimum działania antagonistującego czy początku działania, jest krótszy dla edrofonium (0.8-2.0 min) niż dla neostygminy (7-11 min) lub pirydostygminy (12-16 min) [155]. Prawdopodobnie odzwierciedla to czas potrzebny do zahamowania esterazy przez te związki chemiczne. Najczęściej obecnie stosowanym antagonistą jest neostygmina. Edrofonium było przez jakiś czas popularne, ale przestało być faworyzowanym lekiem ze względu na nieprzewidywalność skutków działania. Ponieważ różni się od neostygminy i pirydostygminy, poświęcimy mu trochę więcej uwagi w części poniżej. Istnieją także inne AchEI, które zostaną omówione łącznie z innymi związkami w części 9.3.2.

### **9.3.1. Edrofonium**

Początek odwracania blokady nerwowo-mięśniowej po edrofonium jest szybszy niż po neostygminie lub pirydostygminie [156,157]. Edrofonium wykazuje większą zmienność niż neostygmina w znoszeniu bloku nerwowo-mięśniowego wywołanego przez wekuronium [158]. Z tego powodu edrofonium nie jest już uznawane za dopuszczalny środek odwracający.

Edrofonium wymaga mniej atropiny dla zniesienia ubocznego działania muskarynowego w porównaniu z neostygminą lub pirydostygminą [159]. Jak zaznaczono w sekcji 6.1.2, edrofonium nie zawiera grupy karbaminianowej i samo nie ulega rozkładowi pod wpływem enzymu. Wiąże się tylko jako cała cząsteczka łatwo odwracalnym, okresowym wiązaniem. Dwa pozostałe posiadają grupy karbamylowe, które muszą ulec hydrolizie w grupie karbaminianowej, by doszło do rozerwania wiązania. Niektórzy autorzy uważają edrofonium za odpowiedni środek odwracający blokadę nerwowo-mięśniową, wywołaną przez miwakurium (patrz akapit 9.2).

### **9.3.2. Leki różne**

Istnieją AchEI, które były w przeszłości badane pod kątem odwracania bloku nerwowo-mięśniowego. Część z nich jest nadal stosowana na świecie.

#### **9.3.2.1. Galantamina**

Galantamina jest fenantrenem, alkaloidem podobnym do kodeiny a została wyizolowana z przebiśniegu *Galanthus nivalis*. Uważa się, że Galantamina zmniejsza szybkość hydrolizy Ach poprzez odwracalne wiązanie się z częścią anionową aktywnego centrum AchE [160].

ded upon the degree of neuromuscular block at the time of reversal. It does not reverse deep block [164]. Neostigmine was proven to be superior to galanthamine [165]. It has been used extensively as a curare reversal agent in anaesthesia practice in Eastern European countries. It penetrates the blood-brain barrier and augments central cholinergic transmission. Galanthamine hydro-bromide is 400-1000 times less active than neostigmine against AchE, and about 2000 times less active against pseudocholinesterase. Galanthamine has also been used in the treatment of dementia.

#### 9.3.2.2. Tacrine

Tacrine is a centrally acting reversible cholinesterase inhibitor with additional pharmacological activity on monoamine levels, and ion channels. Tacrine inhibits BchE more than AchE. It has been clinically used to prolong the effect of succinylcholine for long lasting surgery [166]. With the development of the intermediately long-acting non-depolarizing relaxants is there no longer an indication for tacrine.

#### 9.3.2.3. Physostigmine

Isolated from the Calabar bean of the *Physostigma venenosum* plant, the first known toxicological studies with physostigmine occurred in the late 1800s. It was first used as an antidote in 1864 to counteract severe atropine poisoning. Unlike the other cholinesterase inhibitors (neostigmine and pyridostigmine), physostigmine has a tertiary amine structure that allows it to pass freely into the central nervous system. Because of the central nervous system effects that it causes, is it not used in the reversal of neuromuscular block. The reversing effect is slower and less effective than that of neostigmine [167,168]. As with all AchEIs does it enhance the effect of succinylcholine [169].

#### 9.3.2.4. 4-Aminopyridine

4-aminopyridine (4-AP) is an orphan drug in the United States. It enhances neuronal conduction at synapses and is indicated in the treatment of selected neuromuscular disorders, including multiple sclerosis, Lambert-Eaton syndrome, and myasthenia gravis, among others. Furthermore it is used as an avicide and bird repellent. Also various derivatives like 3,4-diaminopyridine, have been used in the reversal of neuromuscular blockade and for the other

Galantamina jest w stanie znieść wywołane przez tubokurarynę porażenie mięśni i nasilić skutek działania Ach na mięśnie szkieletowe [161-163]. Stopień odwrócenia osiągniany przez galantaminę zależy od głębokości bloku nerwowo-mięśniowego w czasie antagonizacji. Nie odwraca ona głębokiej blokady [164]. Neostygmine ocenia się wyżej od galantaminy [165]. Stosowana była szeroko w praktyce anestezjologicznej w krajach Europy Wschodniej jako środek odwracający działanie kurary. Przekracza barierę krew-mózg i zwiększa ośrodkowe przewodnictwo cholinergiczne. Hydrobromek galantaminy jest w porównaniu z neostygmą 400-1000 razy mniej aktywny w stosunku do AchE i około 2000 razy w odniesieniu do pseudocholinoesterazy. Galantaminę stosowano także w leczeniu zespołów otępiennych.

#### 9.3.2.2. Takryna

Takryna jest działającym ośrodkowo, odwracalnym inhibitorem cholinoesterazy z dodatkowym wpływem farmakologicznym na poziom monoamin i kanały jonowe. Takryna silniej hamuje BchE niż AchE. Klinicznie stosowano ją dla przedłużenia skutku działania sukcylnylcholine podczas przeciągających się zabiegów [166]. Z pojawieniem się niedepolarizujących środków zwiotczających o średnim i krótkim czasie działania, zniknęły wskazania do zastosowania takryny.

#### 9.3.2.3. Fizostygmina

Wyizolowana z fasoli kalabarskiej rośliny *Physostigma venosum*, przedstawiona została w pierwszych znanych badaniach toksykologicznych z końca XIX wieku. Po raz pierwszy została użyta jako antidotum w ciężkim zatruciu atropiną w 1864 roku. Inaczej niż inne inhibitory cholinoesteraz (neostygmina i pirydostygmina), fizostygmina ma trzeciorzędową strukturę amonową, która pozwala na swobodne przenikanie do ośrodkowego układu nerwowego. Ze względu na swoje ośrodkowe oddziaływanie nie jest stosowana do odwracania bloku nerwowo-mięśniowego. Znoszenie bloku jest wolniejsze i mniej skuteczne od neostygminy [167,168]. Podobnie do innych AchEI, nasila skutek działania sukcylnylcholine [169].

#### 9.3.2.4. 4-Aminopirydyna

4-Aminopirydyna (4-AP) jest osieroconym lekiem w Stanach Zjednoczonych. Zwiększa synaptyczne przewodnictwo nerwowe i jest wskazana w leczeniu wybranych zaburzeń przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, jak

indications. Also their interactions with AchEIs was studied [170,171]. 4-Aminopyridine and its analogues increase presynaptic Ach release through dose dependent promotion of cellular calcium influx and potassium efflux [172]. This increases the competition with non-depolarizing relaxants for the postjunctional AchRs. Also, aminopyridines increase the muscle contractility through increased calcium release from the sarcoplasmic reticulum [173]. Therefore they potentially may be drugs that can be used for reversal of neuromuscular block. 4-Aminopyridine is a tertiary amine that passes the blood-brain barrier, causing central nervous system effects. In clinical studies, 4-aminopyridine had a relatively weak effect, and can, in the dosages used, only partly reverse the non-depolarizing blockade [174].

4-Aminopyridine potentiates the effect of neostigmine and pyridostigmine [175-177].

#### 9.3.2.5. Human plasma cholinesterase

In several studies has BchE administration been used to reverse a neuromuscular blockade [178-182]. This approach was successful but rather expensive [183]. Human BchE can be purchased in 5- and 10-unit lots (BioPur AG, Bubendorf, Switzerland), where 1 unit corresponds to the amount of enzyme that will hydrolyse 1 micromole of butyrylcholine substrate per minute at 37 °C and pH of 8.0. The substrate is highly purified and free from hepatitis virus or HIV. Hypersensitivity reactions to the product have not been described.

Plants can express the human AchE enzyme. Thus can recombinant AchE be produced [184]. Recently it has been shown that large quantities of recombinant human BchE can be produced in the milk of transgenic goats [185]. Large scale production is possible and it can be used as an effective antidote against intoxication with organophosphates both in agricultural accidents and combats [186,187].

#### **9.4. Acid-base balance**

Acid-base balance has an effect on the pharmacodynamics of the muscle relaxants. In some early studies was it demonstrated that metabolic and respiratory acidosis produces neostigmine-resistant curarization with d-tubocurarine [188-190]. However, others found neostigmine resistant curarization with respiratory acidosis and metabolic alkalosis [191,192]. Correction of the acidosis results in complete reco-

stwardnienie rozsiane, zespół Lambert-Eaton, *myasthenia gravis* i wielu innych. Jest używana ponadto jako trucizna i środek odstraszający dla ptaków. Stosowano także różne jej pochodne, jak 3,4-diaminopirydynę, do odwracania blokady nerwowo-mięśniowej oraz innych celów. Badano także jej interakcje z AchE [170,171]. 4-Aminopirydyna i jej pochodne zwiększają presynaptyczne uwalnianie Ach poprzez proporcjonalne do dawki zwiększenie napływu wapnia do komórki i wypływu z niej potasu [172]. Zwiększa to konkurencję w stosunku do niedepolarizujących środków zwiotczających na postsynaptycznych AchR. Aminopirydyna zwiększa także kurczliwość mięśni dzięki zwiększonemu uwalnianiu wapnia z siatki cytoendoplazmatycznej [173]. Może więc być potencjalnie lekiem stosowanym do odwracania blokady nerwowo-mięśniowej. 4-Aminopirydyna jest trzeciorzędową aminą, która przenika barierę krew-mózg i wywiera działanie na ośrodkowy układ nerwowy. W badaniach klinicznych 4-Aminopirydyna ma tylko słaby efekt kliniczny i w stosowanym dawkowaniu tylko częściowo znosi blokadę nerwowo-mięśniową [174].

4-Aminopirydyna wzmacnia efekt neostygminy i pirodostygminy [175-177].

#### 9.3.2.5. Ludzkie cholinoesterazy osoczwowe

W licznych badaniach podawano BchE do odwracania blokady nerwowo-mięśniowej [178-182]. Sposób ten był skuteczny, ale raczej drogi [183]. Ludzka BchE jest rozprowadzana w fiolkach po 5 i 10 jednostek (BioPur AG, Bubendorf, Switzerland), gdzie 1 jednostka odpowiada ilości enzymu, który w temperaturze 37°C i przy pH 8.0 hydrolizuje 1 mikromol substratu butyrylocholiny w ciągu minuty. Substancja jest wysoko oczyszczona i wolna od wirusów zapalenia wątroby i HIV. Nie opisano reakcji uczuleniowych po tym leku.

Rośliny mogą wytwarzać ludzki enzym AchE. Można więc produkować rekombinowane AchE [184]. Ostatnio wykazano, że można wytwarzać duże ilości rekombinowanej ludzkiej BchE z mlekiem transgenicznych kóz [185]. Możliwa jest produkcja na dużą skalę i osiągalne jest skuteczne działanie odtruwające w zatruciach związkami fosforoorganicznymi, tak w rolnictwie, jak i po ataku toksynami [186,187].

#### **9.4. Równowaga kwasowo-zasadowa**

Równowaga kwasowo-zasadowa wpływa na farmakodynamikę środków zwiotczających. W niektórych wcześniejszych badaniach wykazano, że kwasica metaboliczna lub oddechowa powoduje zwiotczenie

very [193,194]. There are no recent studies in this area published. In our own clinical experience are acidosis and/or hyperkalaemia inhibiting the effect of the AchEIs.

### 9.5. Type of anaesthesia

Antagonism of block with relaxants such as vecuronium is impeded in the presence of potent volatile agents such as sevoflurane and isoflurane [195-197]. Continuing administration of sevoflurane during reversal with neostigmine, prolongs the time to adequate recovery of rocuronium-induced block [198]. However, when the volatile agent administration was discontinued at the time of neostigmine administration, the reversal times were not different from those in the propofol groups. Also enflurane and isoflurane decreases the rate of pancuronium or vecuronium-induced block recovery [199-202]. Rocuronium-induced neuromuscular block is reversed slower with neostigmine during sevoflurane anaesthesia than during intra-venous anaesthesia. Sevoflurane and isoflurane cause similar delays in reversal of vecuronium- and rocuronium-induced neuromuscular block using edrophonium as the reversal agent [203,204].

### 9.6. Concurrent medication

Many drugs interfere with neuromuscular transmission and thus may interfere also with the reversal of neuromuscular block.

#### 9.6.1. Antibiotics

Some antibiotics interfere with the neuromuscular junction and potentiate the effect of the non-depolarizing neuromuscular blocker. Not all combined relaxant-antibiotic induced neuromuscular blockades can be reversed with neostigmine. Polymyxin B produces a neuromuscular blockade which neostigmine does not antagonize and may prolong [205,206]. This was confirmed in *in vitro* animal studies for pancuronium-polymyxin B and d-tubocurarine polymyxin B blockades [207]. Neostigmine even augmented rather than antagonized the combined blockades. Also some aminoglycoside antibiotics enhanced neuromuscular blockades are not readily reversed with AchEIs [208-210]. It was, however, demonstrated that *in vitro*, neomycin, streptomycin and gentamycin reverse a blockade induced by anticholinesterases [211].

po d-tubokurarynie, odporne na neostygminę [188-190]. Inni z kolei stwierdzali oporną na neostygminę kuraryzację w kwasicy oddechowej i zasadowicy metabolicznej [191,192]. Wyrównanie kwasicy powodowało całkowite ustąpienie bloku [193,194]. W ostatnim czasie nie ukazały się żadne dalsze publikacje na ten temat. Według naszego doświadczenia klinicznego, kwasica i hiperkaliemia hamują działanie AchEI.

### 9.5. Rodzaj znieczulenia

Antagonizowanie bloku nerwowo-mięśniowego po środkach zwiotczających, takich jak wekuronium, jest zaburzone w obecności silnych anestetyków wziewnych, jak sewofluran i izofluran [195-197]. Podtrzymywane podawanie sewofluranu w czasie znoszenia bloku neostygminą, wydłuża czas dostatecznego ustąpienia bloku po użyciu rocuronium [198]. Jednakże przerwanie podawania anestetyku wziewnego podczas stosowania neostygminy, powoduje, że czas ustąpienia bloku nie różni się od grupy, w której stosowano propofol. Także enfluran i izofluran zmniejsza szybkość cofania się bloku po pankuronium lub wekuronium [199-202]. Blok wywołany zastosowaniem rocuronium, ustępuje wolniej po neostygminie podczas znieczulenia sewofluranem niż w znieczuleniu całkowicie dożylnym. Sevofluran i izofluran powodują podobne spowolnienie znoszenia bloku nerwowo-mięśniowego po wekuronium i rocuronium, podczas stosowania edrofonium jako środka odwracającego [203,204].

### 9.6. Równolegle stosowane leki

Wiele leków zaburza przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i tym samym może zakłócać odwracanie bloku nerwowo-mięśniowego.

#### 9.6.1. Antybiotyki

Niektóre antybiotyki oddziałują na połączenie nerwowo-mięśniowe i wzmagają skutek niedepolaryzujących blokerów nerwowo-mięśniowych. Nie wszystkie blokady nerwowo-mięśniowe, wywołane przez połączenie środka zwiotczającego i antybiotyku, mogą być odwrócone przez neostygminę. Polimyksyna B wywołuje blok nerwowo-mięśniowy, którego neostygmina nie może odwrócić, za to może przedłużyć [205,206]. Potwierdzono to w badaniach u zwierząt *in vitro* bloków wywołanych przez połączenia pankuronium-polimyksyna B i d-tubokuraryna-polimyksyna B [207]. Neostygmina bardziej nasilała aniżeli znosiła złożoną blokadę. Także niektóre antybiotyki aminoglikozydowe nasilają blok nerwowo-

4-Aminopyridine is able to reverse aminoglycoside induced blockades [212]. Lincosamides also are poorly reversed with AchEIs [213,214].

Clindamycin produces an open ion channel block on the end-plate and decreases Ach release at the motor nerve terminal. Neostigmine and increased calcium concentrations reverse the neuromuscular blockade caused by gentamicin, but do not reverse the blockade caused by clindamycin [215].

### **9.6.2. Drugs with cholinesterase inhibiting action**

A number of drugs have cholinesterase inhibiting effects, although most of them only inhibit BchE. They may interfere with the effect of the AchEIs. Bambuterol is a prodrug that is activated through decarbamylation by butyrylcholinesterase. In this way it inhibits the metabolism of succinylcholine. Its effect on AchE is about 16,000 times smaller than the effect on BchE.

## **9.7. Concurrent diseases**

Concurrent diseases have an effect on the muscle relaxants and they therefore have an indirect effect on the reversal agents as well. This indirect effect exists because more or less profound and more or less shallow depths of relaxation must be reversed. Besides the disease may have a direct effect on the AchEIs themselves.

### **9.7.1. Renal disease**

Neostigmine, pyridostigmine and edrophonium are predominantly eliminated by renal excretion (60% is recovered unchanged in the urine in 4 hrs and less than 1% in the bile) [216]. It has been demonstrated that the plasma clearance of neostigmine in patients with renal failure is prolonged like the clearance of the relaxant [217]. Thus recurarization is unlikely because both neostigmine and pyridostigmine have a longer effect. It also implicates that succinylcholine administered up till a few hours thereafter will have a longer duration of action [218]. Pyridostigmine is eliminated in the urine for 75% [219]. In absence of renal function, a decrease in excretion of edrophonium to an extent similar to that of other AchEIs, neostigmine and pyridostigmine does occur [220]. The liver does not excrete neostigmine or pyridostigmine, but is only involved in its metabolism [221].

When pancuronium or vecuronium is antagonized

mięśniowy, niełatwo odwracalny przy użyciu AchEI [208-210]. W badaniach *in vitro* wykazano natomiast, że neomycyna, streptomycyna i gentamycyna znoszą blok spowodowany przez antycholinoesterazy [211]. 4-Aminopirydyna jest w stanie znieść blokadę spowodowaną przez aminoglikozydy [212]. Linkozamidy są słabo antagonistowane przez AchEI [213,214].

Klindamycyna wywołuje blokadę otwartego kanału jonowego na płytce końcowej i zmniejsza uwalnianie acetylcholiny z zakończenia nerwu ruchowego. Neostygmina i zwiększone stężenie wapnia odwracają blokadę nerwowo-mięśniową, spowodowaną przez gentamycynę, ale nie wpływają na blokadę wywołaną przez klindamycynę [215].

### **9.6.2. Leki hamujące działanie cholinoesteraz**

Szereg leków ma działanie hamujące cholinoesterazy, chociaż większość z nich hamuje tylko BchE. Mogą one zakłócać aktywność AchEI. Bambuterol jest prolekiem uczynianym przez dekarbamyłację pod wpływem butyrylocholinoesterazy. W taki sposób hamuje on rozkład sukcylinylocholiny. Jego wpływ na AchE jest około 16 000. razy mniejszy, niż wpływ na BchE.

## **9.7. Choroby współistniejące**

Choroby współistniejące mają znaczenie dla skutków działania środków zwiotczających mięśnie i tym samym też wpływają pośrednio na działanie środków odwracających blokadę. Efekt ten jest widoczny, ponieważ odwracaniu ulegają bloki nerwowo-mięśniowe o różnym stopniu intensywności. Choroby jako takie mogą mieć także wpływ bezpośredni na AchEI.

### **9.7.1. Choroby nerek**

Neostygmina, pirydostygmina i edrofonium są zasadniczo wydalane przez nerki (60% wydalają się z moczem w niezmienionej postaci w ciągu 4 godzin a mniej niż 1% z żółcią) [216]. Wykazano, że osoczowe oczyszczanie z neostygminy u chorych z niewydolnością nerek jest przedłużone podobnie, jak oczyszczanie ze środków zwiotczających [217]. Rekuraryzacja jest więc mało prawdopodobna, ponieważ neostygmina i pirydostygmina mają przedłużony czas działania [218]. Pirydostygmina jest w 73% eliminowana z moczem [219]. W niedoczynności nerek wydalanie edrofonium jest ograniczone w podobny sposób, jak innych AchEI: neostygminy i pirydostygminy [220]. Wątroba nie uczestniczy w wydalaniu neostygminy czy pirydostygminy, a tylko odpowiada za ich metabolizm [221].



with neostigmine in patients with renal failure, neuromuscular transmission recovers without evidence of recurarization [222,223].

### **9.7.2. Hepatic disease**

Neostigmine and pyridostigmine are metabolised in the liver, but excretion is mainly through the kidneys. It has been demonstrated that hepatic disease has no effect on the pharmacodynamic profile of the anticholinesterases. However, in hepatic disease the production of BchE is decreased, leading to a longer and more pronounced effect of succinylcholine and mivacurium.

### **9.8. Age**

The spontaneous recovery or neuromuscular blockade is faster in children in the age range of 1-10 years than in adults. The recovery in infants is slower than in children. The differences are due to differences in the volume of distribution. The pharmacologic action of the anticholinesterase drugs used in anaesthesia is also influenced by the recipient's age.

#### **9.8.1. Paediatric patients**

When administered at the same point of spontaneous recovery the reversal is faster, and the dose needed is smaller in infants than in children or adults [224,225]. With edrophonium there, however, is no statistical difference in the dose requirement or its duration of effect between infants, children and adults, but the time course of onset and duration of antagonism with is similar for infants, children, and adults [226,227]. The difference for neostigmine is presumably due to differences in the pharmacodynamics rather than in the pharmacokinetics. The action of a given dose of either neostigmine or pyridostigmine is prolonged in the elderly [228,229]. This is most likely due to decreased plasma clearance [230-232].

#### **9.8.2. Elderly patients**

In most elderly is the duration of action of the non-depolarizers prolonged as a result of decreased hepatic metabolism and renal excretion. Atracurium and cisatracurium are not affected because of the age-independent Hoffmann degradation. The duration of action of reversal agents is like the duration of the relaxants prolonged in the elderly [233]. Since

Jeśli pankuronium lub wekuronium jest antagonistowane przez użycie neostygminy u chorych z niewydolnością nerek, powrót przewodnictwa nerwowo-mięśniowego zachodzi bez cech rekuryzacji [222,223].

### **9.7.2. Choroby wątroby**

Choć neostygmina i pirydostygmina metabolizowane są w wątrobie, to jednak głównie wydalane są przez nerki. Okazuje się, że choroby wątroby nie mają wpływu na profil farmakokinetyczny antycholinoesteraz. Z drugiej strony choroby wątroby wpływają na zmniejszone wytwarzanie BchE, prowadząc do wzmocnienia skutków działania sukcyńlocholiny i miwakurium.

### **9.8. Wiek**

Samoistne ustępowanie blokady nerwowo-mięśniowej jest szybsze u dzieci w wieku 1-10 lat aniżeli u dorosłych. Powrót do stanu wyjściowego u niemowląt jest wolniejszy niż u dzieci. Jest to spowodowane zróżnicowaniem objętości dystrybucji. Wiek ma wpływ na efekt farmakologiczny stosowanych w znieczuleniu leków antycholinesterazowych.

#### **9.8.1. Chorzy pediatryczni**

Przy jednoczesnym samoistnym ustępowaniu bloku, odwracanie bloku jest szybsze i wymaga użycia mniejszych dawek u niemowląt, niż u dzieci lub dorosłych [224,225]. W odniesieniu do edrofonium nie ma jednak żadnych różnic ani co do wielkości dawki, ani co do czasu działania, między niemowlętami, dziećmi i dorosłymi. Czas rozpoczęcia działania i trwania efektu antagonistycznego jest podobny u niemowląt, dzieci i dorosłych [226,227]. Różnice w odniesieniu do neostygminy są przypuszczalnie spowodowane bardziej różną farmakodynamiką niż farmakokinetyką. Czas działania podanej dawki neostygminy lub pirydostygminy jest u chorych w podeszłym wieku wydłużony [228,229]. Najprawdopodobniej jest to związane ze zmniejszonym oczyszczaniem osoczkowym [230-232].

#### **9.8.2. Chorzy w wieku podeszłym**

U większości chorych w wieku podeszłym czas działania niedepolaryzujących środków zwiotczających jest wydłużony wskutek upośledzonego metabolizmu wątrobowego i wydalania przez nerki. Nie dotyczy to atrakurium i cisatracurium, ponieważ ulegają one niezależnemu od wieku rozkładowi Hoffmanna. Czas działania środków odwracających, podobnie jak zwiot-

both the reversal agents and relaxants are changed in the same direction in elderly patients will there be no problem in the clinical situation. Older patients to the contrary of neostigmine and pyridostigmine need a higher dose of edrophonium than younger patients [234].

### 9.9. Obesity

The duration of action of atracurium is prolonged in obese patients [235]. However, the neostigmine induced reversal time from atracurium block is unaffected by obesity [236]. Other found that total reversal time following neostigmine is longer in overweight and obese female patients compared with normal weight patients [237].

### 9.10. Hypothermia

Hypothermia may slow the decarbamylation process of neostigmine and pyridostigmine [238]. In mild hypothermic patients there is, however, no change in the effect of neostigmine (potency) as compared to normothermic patients, although the onset was slower [239]. This has also been observed in animal studies [240,241].

## 10. Usual doses of the anticholinesterases

The doses of anticholinesterases most frequently used are: neostigmine 0.03-0.06 mg/kg, pyridostigmine 0.25-0.5 mg/kg, edrophonium 0.5-1.0 mg/kg. If they have insufficient effect half the dose should be given additional. If this is still insufficient, a blood gas analysis and measurement of the potassium concentration should take place. Eventual disorders potassium and pH should then first be treated, which in most cases will lead to full recovery. If this does not provide a solution, drug interactions and neuromuscular disorders should be looked for. It is not advisable to administer more anticholinesterases than 0.12 mg/kg neostigmine, 1 mg/kg pyridostigmine, and 2.0 mg/kg edrophonium. Sufficient atropine or glycopyrrolate should be administered with each dose of anticholinesterase. The duration of effect of atropine is considerably shorter than that of the anticholinesterases. When necessary additional atropine should be administered.

czających, jest wydłużony u starszych [233]. Ponieważ ten sam charakter zmian dotyka zarówno środków zwiotczających, jak i odwracających ich działanie u chorych w podeszłym wieku, nie stanowi to szczególnego problemu klinicznego. Starsi chorzy, inaczej niż w przypadku neostygminy i pirydostygminy, wymagają wyższych dawek edrofonium niż młodzi chorzy [234].

### 9.9. Otyłość

Czas działania atrakurium jest wydłużony u chorych otyłych [235]. Czas odwrócenia przez neostygminę bloku po atrakurium nie jest w otyłości zmieniony [236]. Inni stwierdzali, że czas pełnego ustąpienia bloku po neostygminie jest dłuższy u kobiet z nadwagą i otyłością, w porównaniu z chorymi o prawidłowej wadze [237].

### 9.10. Hipotermia

Hipotermia może spowolnić proces dekarbamylicacji neostygminy i pirydostygminy [238]. U chorych z umiarkowaną hipotermią jednak nie spostrzegano zmian siły działania neostygminy w porównaniu z chorymi w normotermii, chociaż początek działania był wolniejszy [239]. Potwierdzono badaniami u zwierząt [240,241].

## 10. Stosowane dawkowanie antycholinoesteraz

Najczęściej stosowane są następujące dawki antycholinoesteraz: neostygmina 0.03-0.06 mg/kg, pirydostygmina 0.25-0.5 mg/kg, edrofonium 0.5-1.0 mg/kg. Gdy nie odnoszą właściwego skutku, należy dodać połowę pierwszej dawki. Jeśli to także nie wystarcza, należy wykonać badanie gazometryczne krwi i oznaczyć stężenie surowicze potasu. Należy w pierwszym rzędzie wyrównać ewentualne zaburzenia pH i kalciemii, co w większości wypadków prowadzi do pełnej normalizacji. Jeśli i to nie przyniesie poprawy, należy zastanowić się nad interakcją leków i schorzeniami nerwowo-mięśniowymi. Nie zaleca się podawania większych dawek antycholinoesteraz, niż 0.12 mg/kg neostygminy, 1 mg/kg pirydostygmin, i 2.0 mg/kg edrofonium. Z każdą dawką antycholinoesteraz należy podać wystarczającą ilość atropiny lub glikopirolianianu. Czas działania atropiny jest znacznie krótszy niż antycholinoesteraz, więc jeśli zachodzi taka potrzeba, należy dodatkowo podać atropinę.

## 11. Administration of combinations of antagonists

In the literature a number of studies have been published on combinations of muscle relaxants [242-244]. The investigators expected to find a more rapid onset of blockade and a shorter duration of action, combined with fewer side-effects. However the results were disappointing. Along the same lines studies were performed on combinations of reversal agents in the prospective to obtain a faster recovery and fewer muscarinic side-effects. However, none of the studies resulted in favourable outcome. A combination of edrophonium and pyridostigmine did only result in an additive effect, and not in synergism [245-247]. The onset of action of a combination of edrophonium and pyridostigmine was closer but still higher than that of edrophonium alone, but shorter than that of pyridostigmine. The potency of the combination was identical to that of edrophonium and slightly inferior to that of pyridostigmine. Combinations of edrophonium and neostigmine also did not result in a reversal regimen of enhanced potency and onset [248]. In our opinion is administration of combinations of reversal agents not advisable.

## 12. Interaction of anticholinesterases and succinylcholine

Succinylcholine is metabolized by BchE. This is inhibited by the administration of neostigmine and pyridostigmine, which therefore prolong the effect of succinylcholine [249-251]. Thus prolonged neuromuscular block occurs when suxamethonium or mivacurium is given after the administration of neostigmine or pyridostigmine [252-254]. In patients with normal BchE activity, there is no clinical advantage in attempting to antagonize profound mivacurium-induced neuromuscular blockade by administration of either edrophonium or neostigmine (see section 9.2.1.). With edrophonium, however, this effect is significantly smaller than with the other AchEIs. However, a relation between the prolongation and the existing BchE activity after neostigmine and pyridostigmine could not be demonstrated [255]. Especially patients with atypical BchE activity will have a prolonged duration of action of succinylcholine when neostigmine is administered [256,257]. Potentiation of succinylcholine also occurs in patients on AchEI therapy for myasthenia gravis or

## 11. Jednoczesne stosowanie różnych antagonistów

W piśmiennictwie przedstawiono szereg badań nad łącznym stosowaniem różnych środków zwiotczających mięśnie [242-244]. Badacze spodziewali się uzyskać szybsze pojawianie się bloku, jego krótsze trwanie i mniej działań ubocznych. Niestety, wyniki były rozczarowujące. Równoległe do tych, przeprowadzono badania nad połączeniami środków antagonyzujących, w nadziei uzyskania szybszego powrotu i mniej licznych muskarynowych działań ubocznych. Niestety, żadne z badań nie zakończyło się pomyślnie. Połączenie edrofonium i pirydostygminy zakończyło się efektem addytywnym, ale nie synergistycznym [245-247]. Początek działania połączenia edrofonium z pirydostygminą był wcześniejszy, ale ciągle późniejszy niż samego edrofonium i krótszy, niż samej pirydostygminy. Siła działania połączenia była identyczna jak edrofonium a nieco mniejsza niż pirydostygminy. Połączenie edrofonium i neostygminy także nie dało ostatecznie poprawy siły i czasu zniesienia bloku [248]. W naszej opinii, łączne podawanie różnych środków odwracających skutek blokady nie jest godnym polecenia.

## 12. Interakcje antycholinoesteraz i sukcylochliny

Sukcynylocholina jest metabolizowana przez BchE. Hamuje to podanie neostygminy i pirydostygminy, które przedłużają w ten sposób działanie sukcylochliny [249-251]. Przedłużony blok nerwowo-mięśniowy wystąpi więc, kiedy suksametonium albo miwakurim jest podane po uprzednim podaniu neostygminy lub pirydostygminy [252-254]. U chorych z prawidłową aktywnością BchE zastosowanie edrofonium lub neostygminy jako próby zniesienia głębokiego bloku nerwowo-mięśniowego wywołanego miwakurium, nie daje klinicznie korzyści (patrz część 9.2.1.). Po edrofonium działanie to jest znacznie mniejsze niż po innych AchEI. Pomimo to nie było można wykazać zależności między wydłużeniem a stwierdzaną aktywnością BchE po podaniu neostygminy i pirydostygminy [255]. Szczególnie wydłużony jest czas działania sukcylochliny, gdy podana została neostygmina u chorych z nietypową czynnością BchE [256,257]. Wzmocnienie efektu sukcylochliny występuje także u chorych z miastenią lub chorobą Alzheimera leczonych AchEI.

Alzheimer dementia. This also is the case for patients with organophosphate poisoning or with anticholinesterase protection in combat [258,259]. There are many natural products with similar effects as the anticholinesterases [260].

### 13. Side effects of the anticholinesterases

The main effect of the anticholinesterases is accumulation of Ach. The drugs not only increase the concentration of Ach at the muscular nicotinic AchR, but also at all other places where Ach is the neurotransmitter. Since most anticholinesterases used clinically in anaesthesia have difficulty to pass the blood-brain barrier, are the effects mainly limited to the peripheral sites. They involve both nicotinic and muscarinic transmission. The side-effects include bradycardia, salivation, mucus secretion, increase in intestinal motility, bronchoconstriction and possibly nausea and vomiting. Some of the effects can be prevented by co-administration of anti-muscarinic drugs such as atropine or glycopyrrolate. But, even than autonomic dysfunction can occur [261].

#### 13.1. Cardiovascular effects

In 1949, Macintosh reported a case of sudden death following the simultaneous injection of 0.65 mg. of atropine and 2.5 mg. of neostigmine in a debilitated patient anesthetized with cyclopropane [262]. Additional reports followed, suggesting that simultaneous injection of the two drugs might be hazardous [263,264]. Slowing heart rates and even cardiac arrest has also been reported when neostigmine is administered in patients with transplanted hearts with no clinical evidence of rejection years after transplantation [265-267]. Sinus arrest and asystole have been noted after reversal of neuromuscular blockade with neostigmine and glycopyrrolate in adult heart transplant recipients. The slowing of the heart rate is more pronounced after 6 months post transplantation than in the first 6 months [268].

AchEIs thus have a bradycardia effect, which can be prevented by administration of atropine or glycopyrrolate. However these drugs themselves can induce arrhythmia as has been frequently reported [269-272]. Tachycardia is frequently observed after administration of the combination and may induce

Ma to miejsce także u chorych, którzy ulegli zatruciu związkami fosforoorganicznymi lub osłanianych antycholinoesterazami w warunkach wojennych [258,259]. Istnieje wiele substancji naturalnych o podobnym działaniu jak antycholinoesterazy [260].

### 13. Niepożądane działania antycholinoesteraz

Najważniejszym skutkiem działania antycholinoesteraz jest nagromadzenie Ach. Leki nie tylko zwiększają stężenie Ach w mięśniowych AchR nikotynowych, ale także w pozostałych miejscach, gdzie Ach występuje jako przekaźnik nerwowy. Ponieważ większość antycholinoesteraz, stosowanych w klinicznej praktyce anestezji nie przenika bariery krew-mózg, działanie ogranicza się zasadniczo do mechanizmów obwodowych. Należą do nich przewodnictwo nikotynowe i muskarynowe. Działania niepożądane obejmują bradykardię, ślinotok, wzmożone wydzielanie śluzu, wzmożenie motoryki jelit, obkurczenie oskrzeli a także nudności i wymioty. Niektórym z tych działań niepożądanych można zapobiec przez równoczesne zastosowanie leków przeciwmuskarynowych, jak atropia lub glikopirolinian. Ale nawet wtedy może dojść do zaburzeń czynności autonomicznego układu nerwowego [261].

#### 13.1. Działanie na układ sercowo-naczyniowy

W roku 1949, Macintosh opisał przypadek nagłej śmierci po jednoczesnym podaniu 0.65 mg atropiny i 2.5 mg neostygminy u chorego upośledzonego umysłowo, znieczulanego cyklopropanem [262]. Następowaly inne doniesienia, sugerujące możliwość ryzyka przy jednoczesnym podaniu obu tych środków [263,264]. Zwolnienie częstości serca, a nawet jego zatrzymanie, opisywano u chorych po przeszczepie serca, którym podano neostygminę przy braku objawów odrzucania przeszczepu całe lata po transplantacji [265-267]. Zahamowanie zatokowe i asystole spostrzegano u chorych z przeszczepionym sercem, u których blokadę nerwowo-mięśniową odwracano za pomocą neostygminy i glikopirolinianu. Zwolnienie częstości serca jest silniej wyrażone po 6 miesiącach od dokonania przeszczepu niż w pierwszym półroczu po zabiegu [268].

AchEI powodują więc bradykardię, której można zapobiec podaniem atropiny lub glikopirolinianu. Jednak także i te leki same mogą powodować zaburzenia rytmu, jak to często opisywano [269-272]. Tachykardia jest często spostrzegana po podaniu połą-

ischaemia in cardiac impaired patients. The degree of tachycardia is more pronounced when atropine is given before neostigmine rather than simultaneous. It has been proven that the combination of neostigmine with glycopyrrolate provides more cardiovascular stability than neostigmine atropine [273]. There is less tachycardia and better prevention against bradycardia. The same holds for the combination with pyridostigmine [274]. Parasympathetic modulation of heart rate remains impaired for at least 120 minutes into the postoperative period after the administration of atropine and neostigmine, but was restored more rapidly after glycopyrrolate and neostigmine [275]. Thus, if reversal of neuromuscular blockade is required, the co administration of glycopyrrolate may result in a shorter period of impairment of PNS control of heart rate than atropine.

Furthermore, AchEI-atropine combinations prolong the QT-time in the ECG, and thus anticholinesterase-anticholinergic combinations should be avoided in patients having a long QT interval syndrome or a prolonged QT interval from other causes [276].

A case has been published where a paediatric patient with renal failure developed second-degree heart block after administration of neostigmine [277]. Also a case of coronary artery vasospasm after neostigmine has been published [278].

### 13.2. Pulmonary effects

In most situations is reversal tolerated well by the patients if the muscarinic side-effects are prevented with atropine or glycopyrrolate. However, in patients with asthma the administration of a reversal agent may evoke an asthma-attack. Neostigmine causes significant bronchoconstriction. A case of bronchospasm upon administration of neostigmine has been published recently again [279]. Neostigmine thus can cause bronchospasm when administered alone, but combined with glycopyrrolate bronchodilation occurs [280]. Copious secretion of mucus may cause problems as well. Neostigmine causes a decrease in upper airway dilator muscle activity and upper airway size, which may put the upper airway at risk of collapse [281]. In the 3 mg/kg dose range does pyridostigmine significantly increase pulmonary resistance [282]. This has also been observed with pyridostigmine [283]. The bronchoconstriction caused by pyridostigmine can be antagonized by administration of atropine [284].

czenia obu środków i może powodować niedokrwienie i upośledzenie pracy serca. Tachykardia jest większa, jeśli podanie atropiny poprzedza podanie neostygminy, niż gdy podane są jednocześnie. Udowodniono, że połączenie neostygminy z glikopirolinianem zapewnia większą stabilność hemodynamiczną niż neostygminy z atropiną [273]. Rzadziej występuje częstoskurcz i lepsze jest zapobieganie bradykardii. To samo odnosi się do połączeń z pirydostygminą [274]. Przywspółczulna modulacja częstości serca zostaje zaburzona przez co najmniej 120 minut w okresie po zabiegu po zastosowaniu atropiny i neostygminy, szybciej wraca do normy po glikopirolinianie i neostygminie [275]. Zatem jeśli wymagane jest zniesienie blokady nerwowo-mięśniowej, podanie AchEI łącznie z glikopirolinianem może powodować krótszy czas zakłócenia regulacji serca przez autonomiczny układ nerwowy niż podanie z atropiną.

Połączenie AchEI-atropina może także wydłużać czas QT w zapisie EKG, więc połączenie antycholinoestery-cholinolityk nie powinno być stosowane u chorych z zespołem wydłużonego QT lub przedłużeniem tego odcinka z innych przyczyn [276].

Opisano przypadek dziecka z niewydolnością nerek, u którego po podaniu neostygminy wystąpił blok serca AV drugiego stopnia [277]. Opisano także przypadek spastycznego obkurczenia naczyń wieńcowych serca po neostygminie [278].

### 13.2. Oddziaływanie na układ oddechowy

W większości sytuacji odwracanie blokady jest dobrze znoszone przez chorych, jeśli zapobiegnie się efektem muskarynowym za pomocą atropiny lub glikopirolinianu. U chorych z dychawicą oskrzelową środek odwracający może wywołać napad astmy. Neostygmina powoduje znaczne zwężenie oskrzeli. Znowu opisano ostatnio przypadek bronchospazmu po zastosowaniu neostygminy [279]. Podanie samej neostygminy powoduje obkurczenie oskrzeli, ale w połączeniu z glikopirolinianem może nastąpić ich rozszerzenie [280]. Problem może stanowić także obfite wydzielanie śluzu. Neostygmina powoduje zmniejszenie aktywności mięśni rozszerzających górne drogi oddechowe, co może powodować niebezpieczeństwo niedrożności [281]. W zakresie dawki 3 mg/kg, pirydostygmina znamienne zwiększa oporność płuc [282,283]. Atropina hamuje bronchokonstrykcyjny wpływ pirydostygminy [284].

### 13.3. Gastro-intestinal effects

Anticholinesterases increase the motility of the gastro-intestinal tract. For this reason they are used to treat colonic pseudo-obstruction (see section 8.3). Increased intestinal motility can postoperatively lead to disruption of intestinal anastomoses [285]. Cases of postoperative disruption of the anastomoses when AchEIs are used to reverse neuromuscular blockade have been published [286,287]. Such cases also exist if the drugs are used to treat pseudo-obstruction of the colon. Other authors have denied that they can cause disruption [288].

### 13.4. Neostigmine and nausea and vomiting

In a number of publications it is shown that neostigmine increases the incidence of postoperative nausea and vomiting [289-294]. It is considered to be a muscarinic effect. In other studies does the combination of neostigmine and glycopyrrolate not result in nausea and vomiting [295]. A meta-analysis however, shows that neostigmine increases the incidence of PONV [296]. But, a following meta-analysis found insufficient evidence that the use of neostigmine, accompanied by either atropine or glycopyrrolate, increases the relative risk of early, delayed, or overall postoperative nausea or vomiting [297]. Thus, concerns about the effect of neostigmine on postoperative nausea and vomiting should probably not influence the clinician's decision to antagonize neuromuscular block.

## 14. Contraindications for anticholinesterases

When AchEIs are administered in patients with myotonic muscle diseases, a myotonic crisis can occur [298]. Reversal thus is contraindicated in myotonic patients. Patients on long-term therapy with  $\beta$ -blockers may require more attention to prevent serious bradycardia [299,300]. Also in patients with severe pulmonary or cardiovascular disorders there is an increased risk for the development of serious side-effect. Thus a restrictive policy should be followed.

## 15. Intoxication with anticholinesterases

Intoxication with AchEIs is seen in agriculture, in cases of attempted suicide and in terroristic and war activities. In seldom cases they can occur due to over-

### 13.3. Oddziaływanie na przewód pokarmowy

Antycholinoesteryzasy nasilają motorykę przewodu pokarmowego. Z tego powodu stosowane są w leczeniu rzekomej niedrożności jelita grubego (patrz cz. 8.3). Wzmocniona motoryka jelit w okresie pooperacyjnym może prowadzić do przerwania zespolenia [285]. Opisywano przypadki rozejścia się zespolen jelitowych po zastosowaniu AchEI do zniesienia bloku nerwowo-mięśniowego [286,287]. Opisywano także podobne przypadki po zastosowaniu tych środków w leczeniu niedrożności porażennej jelita grubego. Inni autorzy wątpią w związek przyczynowy między AchEI a rozejściem się zespolenia [288].

### 13.4. Neostygmina a nudności i wymioty

W wielu doniesieniach stwierdzono, że neostygmina zwiększa częstość występowania pooperacyjnych nudności i wymiotów [289-294]. Ocenia się to jako działanie muskarynowe. Według innych badań, połączenie neostygminy i glikopiroliolanu nie powoduje nudności i wymiotów [295]. Z meta-analizy wynika jednak, że neostygmina zwiększa częstość pooperacyjnych nudności i wymiotów [296]. Kolejna meta-analiza przekonuje, że nie ma wystarczających dowodów na to, że neostygmina skojarzona z atropiną lub glikopiroliolanem zwiększa wczesne, późne czy całkowite ryzyko pooperacyjnych nudności i wymiotów [297]. Wydaje się, że troska o powodowanie przez neostygminę pooperacyjnych nudności i wymiotów nie powinna wpływać na decyzję klinicysty co do antagonizowania bloku nerwowo-mięśniowego.

## 14. Przeciwwskazania do stosowania antycholinoesteraz

Jeśli AchEIs stosuje się u chorych z miotonią mięśni, może wystąpić przełom miotoniczny [298]. Odwracanie blokady jest więc przeciwwskazane u chorych z miotonią. Chorzy przewlekle przyjmujący  $\beta$ -blokerzy mogą wymagać większej uwagi, by nie dopuścić do krytycznej bradykardii [299,300]. Zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych występuje także u chorych z niewydolnością krążeniowo-oddechową. Należy wówczas stosować zasadę ograniczeń.

## 15. Zatrucia antycholinoesterazami

Zatrucia AchEIs zdarzają się w rolnictwie, próbach samobójczych, atakach terrorystycznych i działaniach

dose during reversal of non-depolarizers in anaesthesia, or in the treatment of myasthenia gravis. Clinical consequences of AchE inhibition, or “*cholinergic crisis*”, include muscarinic effects of hyperhidrosis, excessive lacrimation, miosis, emesis, abdominal cramping, incontinence, bronchorrhoea, bronchoconstriction, and hypersalivation, as well as nicotinic effects of pallor, muscle fasciculation, cramping, weakness, and paralysis. As in any medical emergency, airways must be secured, respiratory function is assisted according to the severity of the intoxication, and cardiovascular monitoring and support are warranted. Atropine is considered the most acceptable and widely used treatment for organophosphate and carbamate poisoning. It is a competitive inhibitor of the muscarinic Ach receptor; therefore, it diminishes some of the pathological cholinergic effect but has no effect on the AchE-organophosphate complex. Other muscarinic antagonists are available, but none has been evaluated by high quality randomized clinical trials. Oximes, such as pralidoxime and obidoxime chloride (toxogonin), can reactivate AchE, thus attempting a reversal of the pathological biochemical mechanism in addition to symptomatic relief in the poisoned patients. The most widely used oxime is pralidoxime [301]. Benzodiazepines are considered the drugs of choice to treat anticholinesterase poisoning-induced convulsion or agitation. At 24-96 h after treatment and resolution of an organophosphate-induced cholinergic crisis, an “*intermediate syndrome*” consisting of proximal limb- and life threatening respiratory muscle paralysis has been described.

Also on intoxication with nerve gases has an excellent review been published recently [302].

When an overdose of neostigmine is administered it can induce neuromuscular blockade itself [303-305]. The mechanism is likely desensitization of the AchRs, depolarization of the muscle membrane, and open channel block [306,307].

## 16. Conclusions

The anticholinesterases neostigmine, pyridostigmine, and edrophonium can be used to reverse neuromuscular blockades induced by non-depolarizing muscle relaxants. Neostigmine is the most frequently used because it has the most favorable profile. However, also neostigmine’s effect depends on many factors and is therefore highly variable. Besides, due to the

wojennych. Sporadycznie mogą wystąpić po przedawkowaniu środków odwracających lub w leczeniu miastenii. Kliniczne następstwa przedawkowania AchEi albo „przełom cholinergiczny”, obejmuje efekty muskarynowe wzmożonego pocenia, łzawienia, zwężenia źrenic, wymiotów, spastycznych bólów brzucha, nietrzymania zwieraczy, nadmiernego wydzielania w oskrzelach, skurczu oskrzeli, ślinotoku, jak również efekty nikotynowe, w postaci bladeści, drżeń pęczkowych, przykurczów, osłabienia i niedowładów. Jak w każdym stanie nagłym, należy zabezpieczyć drogi oddechowe, czynność oddechową wspomagać w zależności od głębokości zatrucia oraz zabezpieczyć i monitorować czynność krążenia. Atropina uważana jest za najwłaściwszy i najszerzej dostępny lek na zatrucie środkami fosforoorganicznymi i karbaminianami. Jest kompetytywnym inhibitorem muskarynowych receptorów Ach, znosi więc niektóre z objawów cholinergicznym, ale nie ma wpływu na połączenie AchE-związek fosforoorganiczny. Dostępne są inne inhibitory muskarynowe, ale żaden z nich nie został poddany ocenie w rzetelnych, randomizowanych badaniach klinicznych. Oksymy, jak chlorki pralidoksymu i obidoksymu (toksogonina), mogą ponownie uczynniać AchE a przez to znosić patologiczne mechanizmy biochemiczne, przy znoszeniu objawów zatrucia u chorych. Najczęściej stosowanym oksymem jest pralidoksym [301]. Benzodiazepiny uważane są za lek z wyboru w leczeniu drgawek i pobudzenia w zatruciu antycholinoesterazami. Opisano „zespół pośredni” występujący 24-96 godz. po ustąpieniu przełomu cholinergicznego, wywołanego przez związki fosforoorganiczne, polegający na niedowładzie mięśni części bliższych kończyn i zagrażającym życiu porażeniu mięśni oddechowych.

Ostatnio opublikowano pracę przeglądową, dotyczącą zatrucia gazem neurotoksycznym [302].

Po zastosowaniu nadmiernych dawek neostygminy może dojść do blokady nerwowo-mięśniowej [303-305]. Prawdopodobnym mechanizmem jest desensytyzacja AchR, depolaryzacja błony mięśniowej i zablokowanie otwartych kanałów jonowych [306,307].

## 16. Wnioski

Antycholinoesterazy, jak neostygmina, pirydo-  
stygmia lub edrofonium, mogą być stosowane dla  
zniesienia blokady nerwowo-mięśniowej, wywołanej niedepolaryzującymi środkami zwiotczającymi

mechanism of action of the anticholinesterases, do the AchEIs have many side effects which we especially in the older age groups and in patients with pulmonary and cardiovascular diseases want to avoid. To prevent muscarinic effects must atropine or glycopyrrolate to be coadministered. They can result themselves is unwanted adverse effects. Profound blockades and blockades immediately after intubating doses of relaxants can not be reversed. The same holds for many blockades where interaction between the relaxants and other drugs exist are difficult to reverse. Thus none of the AchEIs are ideal reversal agents.

Correspondence address:

Leo H.D.J. Booij, M.D., Ph.D., F.R.C.A.

Professor of Anaesthesiology

Department of Anaesthesiology

Radboud University

Nijmegen,

P.O. Box 9101, 6500 HB Nijmegen

The Netherlands

Phone: +31 24 354 0524

E-mail: l.booij@anes.azn.nl

#### References/Piśmiennictwo

at Authors/u Autorów

and/oraz: [www.anestezjologiairatownictwo.pl](http://www.anestezjologiairatownictwo.pl)

mięśnie. Neostygmina jest najczęściej stosowana ze względu na najkorzystniejszy sposób działania. Skuteczność neostygminy także zależy od wielu czynników i jest tym samym wysoce zróżnicowana. Poza tym, ze względu na swój mechanizm działania, antycholinoestery wykazują szereg działań niepożądanych, których chcielibyśmy unikać, zwłaszcza w grupie chorych starszych oraz obciążonych chorobami serca i płuc. Dla zniesienia efektu muskarynowego, należy równolegle stosować atropinę lub glikopirrolinian. Bloki głębokie i bloki bezpośrednio po podaniu dawki środka zwiotczającego do intubacji, nie mogą być odwrócone. To samo dotyczy licznych blokad, w których interakcje między środkami zwiotczającymi i innymi lekami utrudniają zniesienie bloku. Podsumowując, żaden z AchEI nie jest idealnym środkiem odwracającym.