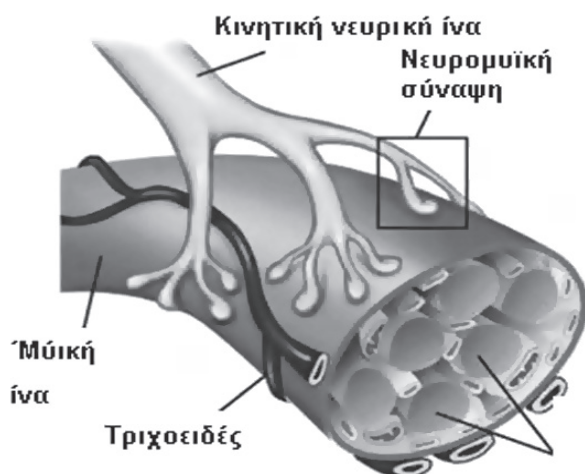


Μυοχαλαρωτικά και Παρακολούθηση του Νευρομυϊκού Αποκλεισμού

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΑΜΑΝΙΤΗ, ΦΩΤΕΙΝΗ ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΑΚΙΔΟΥ, ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΑΛΙΟΓΚΑ,
ΟΥΡΑΝΙΑ ΣΑΧΙΝΙΔΟΥ

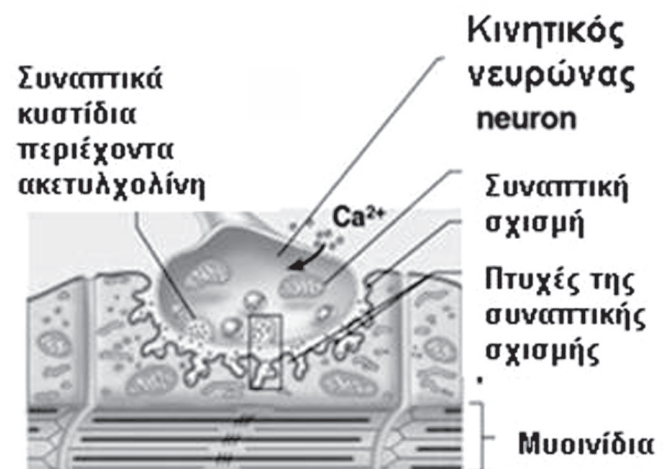
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα μυοχαλαρωτικά ή νευρομυϊκοί αποκλειστές είναι φάρμακα τα οποία δρουν στη νευρομυϊκή σύναψη, αποκλείοντας προσωρινά τη μετάδοση των νευρικών ερεθισμάτων και επιτυγχάνοντας με τον τρόπο αυτό χάλαση των μυών. Έτσι, επιτυγχάνονται συνθήκες χάλασης των μυών με στόχο τη διευκόλυνση της διασωλήνωσης, τη βελτίωση των χειρουργικών συνθηκών και την ακινησία του ασθενούς. Το σημείο δράσης των μυοχαλαρωτικών είναι η νευρομυϊκή σύναψη. Η συγκεκριμένη αποτελεί το σημείο μετάδοσης των ερεθισμάτων από τη κινητική νευρική ίνα που νευρώνει τους μύες προς τις μυϊκές ίνες. Από λειτουργικής άποψης κάθε μία νευρική ίνα με τις αντίστοιχες μυϊκές ίνες που νευρώνει καλείται κινητική μονάδα. Μεταξύ των διαφόρων μυών υπάρχουν διαφορές στον αριθμό των μυϊκών ινών που νευρώνει κάθε νευρική ίνα, από λίγες ίνες σε μύες μεγάλης ακρίβειας όπως είναι οι μύες του οφθαλμού, μέχρι πάνω από 1000 σε μύες όπως ο κροταφίτης μυς. Για να επιτευχθεί αυτό, η νευρική ίνα στο τελικό της άκρο διαχωρίζεται προκειμένου να έρθει σε επαφή με τις μυϊκές ίνες (εικόνα 1).



Εικόνα 1. Η τελική κινητική πλάκα.

Το σημείο επαφής μεταξύ της απόληξης της νευρικής ίνας και της μεμβράνης της μυϊκής αποτελεί τη νευρομυϊκή σύναψη, η οποία χαρακτηρίζεται από μία ιδιαίτερη μορφολογία (εικόνα 2). Η απόληξη της νευρικής ίνας παρουσιάζει ένα μεγάλο αριθμό κυστιδίων, τα οποία περιέχουν το διαβιβαστή ακετυλχολίνη, καθώς επίσης και μιτοχόνδρια. Μεταξύ των κυτταρικών μεμβρανών της νευρικής και της μυϊκής ίνας παρεμβάλλεται ένα κενό πλάτους 20nm περίπου που καλείται συναπτική σχισμή. Από την άλλη πλευρά, η μυϊκή ίνα εμφανίζει εμβύθυνση της μεμβράνης της προκειμένου αυτή να βρίσκεται σε επαφή με την απόληξη της νευρικής ίνας. Η εμβύθυνση αυτή εμφανίζει πολυάριθμες πτυχές και στο σημείο αυτό βρίσκονται οι νικοτινικοί υποδοχείς της ακετυλχολίνης.



Εικόνα 2. Η νευρομυϊκή σύναψη.

Η έλευση ενός νευρικού ερεθίσματος κατά μήκος της νευρικής ίνας έχει σαν αποτέλεσμα την ταχεία εισροή ιόντων Ca^{2+} , τα οποία με τη σειρά τους οδηγούν στην κινητοποίηση των κυστιδίων ακετυλχολίνης προς τη κυτταρική μεμ-

βράνη της νευρικής ίνας, την σύντηξη των δύο μεμβρανών και τελικά την απελευθέρωση της ακετυλχολίνης στη συναπτική σχισμή. Έχει υπολογιστεί ότι κάθε ερέθισμα απελευθερώνει περίπου 100-200 κυστίδια ακετυλχολίνης. Αμέσως μετά την απελευθέρωσή της, η ακετυλχολίνη παραμένει για λίγα msec στη συναπτική σχισμή, προτού διασπαστεί από το ένζυμο ακετυλχολινεστεράση που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη της μυϊκής ίνας. Στο χρονικό όμως διάστημα αυτό προλαβαίνει να συνδεθεί με τους νικοτινικούς υποδοχείς της ακετυλχολίνης, που βρίσκονται στις πτυχές της μεμβράνης της μυϊκής ίνας.

Ο νικοτινικός υποδοχέας της ακετυλχολίνης είναι ουσιαστικά ένα πενταμερές το οποίο σχηματίζει ένα πόρο που διατρέχει όλη της κυτταρική μεμβράνη της μυϊκής ίνας. Σε συνθήκες ηρεμίας, όταν δηλαδή δεν έχει συνδεθεί η ακετυλχολίνη με τον υποδοχέα, ο πόρος παραμένει κλειστός. Η σύνδεση δύο μορίων ακετυλχολίνης με τον υποδοχέα έχει ως αποτέλεσμα τη διάνοιξη του πόρου και την ελεύθερη κίνηση κατιόντων (ιόντων Na^+ και Ca^{2+} προς το εσωτερικό της μυϊκής ίνας και ιόντων K^+ προς το εξωτερικό). Το τελικό αποτέλεσμα της μετακίνησης αυτής των ιόντων είναι η εκπόλωση της τελικής κινητικής πλάκας, εκπόλωση η οποία στη συνέχεια μεταδίδεται στην υπόλοιπη μυϊκή ίνα και οδηγεί στη σύσπασή της. Το φαινόμενο τερματίζεται με την διάσπαση της ακετυλχολίνης από το ένζυμο ακετυλχολινεστεράση και την επαναπόλωση της τελικής κινητικής πλάκας και του μυός.

ΟΙ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΩΝ

Αναλόγως του μηχανισμού δράσης τα μυοχαλαρωτικά διακρίνονται σε αποπολωτικά και μη αποπολωτικά.

ΑΠΟΠΟΛΩΤΙΚΑ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η **σουκκινυλχολίνη** και το **δεκαμεθόνιο**, από τα οποία στην κλινική πράξη σήμερα χρησιμοποιείται μόνο η πρώτη. Δομικά πρόκειται για δύο μόρια ακετυλχολίνης, ενωμένα μεταξύ τους. Έτσι δρα στον υποδοχέα της ακετυλχολίνης, όπως ακριβώς η τελευταία και προκαλεί σύσπαση του μυός. Με τον τρόπο αυτό, η συστηματική χορήγηση της σουκκινυλχολίνης οδηγεί καταρχήν σε μία γενικευμένη, μη συγχρονισμένη μυϊκή σύσπαση όλων των μυϊκών ομάδων του σώματος. Στη συνέχεια όμως η μυϊκή αυτή σύσπαση ακολουθείται από γενικευμένη μυϊκή χάλαση. Αυτό οφείλεται στις ιδιότητες ενός ιδιαίτερου τύπου διαύλων Na^+ , οι οποίοι βρίσκονται σε γειτνίαση με τους υποδοχείς της ακετυλχολίνης στην τελική κινητική πλάκα. Όσο η σουκκινυλχολίνη βρίσκεται συνδεδεμένη με τον υποδοχέα της ακετυλχολίνης, ο μυς

βρίσκεται σε χάλαση. Το αποτέλεσμα της τερματίζεται με τη διάσπασή της από το ένζυμο ψευδοχολινεστεράση και αυτό συμβαίνει σε χρονικό διάστημα λίγων λεπτών. Παρά το γεγονός ότι η χρήση της σουκκινυλχολίνης στην κλινική πράξη έχει περιοριστεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια, κυρίως λόγω των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών της, ωστόσο παραμένει ακόμα και σήμερα ιδιαίτερα δημοφιλής εξαιτίας της εξαιρετικά γρήγορης εγκατάστασης συνθηκών μυοχάλασης εντός 30-60 sec από την ενδοφλέβια χορήγησή της και της ταχείας αποδρομής της δράσης της (περίπου μετά από 10 λεπτά).

Ο χρόνος δράσης της σουκκινυλχολίνης εξαρτάται από τη χορηγούμενη δόση και από οποιοδήποτε παράγοντα επηρεάσει το μεταβολισμό της. Η ψευδοχολινεστεράση συντίθεται στο ήπαρ και εντοπίζεται στο πλάσμα, στον εγκέφαλο, στους νεφρούς και στο πάγκρεας. Καταστάσεις όπως η εγκυμοσύνη, η ηπατική νόσος, η νεφρική ανεπάρκεια και φαρμακευτικοί παράγοντες (όπως η εκοθειοπάτη, η νεοστιγμίνη, ή η τριμεθαφάνη) περιορίζουν τη δραστηριότητα του ενζύμου, οδηγώντας σε μικρή παράταση της δράσης της. Εκτός των παραγόντων αυτών, γενετικοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν μειωμένο δραστηριότητα του ενζύμου. 1/3000 ασθενείς εμφανίζει σημαντική παράταση της διάρκειας δράσης της σουκκινυλχολίνης, η οποία μπορεί να φθάσει και τις 6-8 ώρες. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στην παρουσία ενός άτυπου γονιδίου της ψευδοχολινεστεράσης σε ομόζυγη μορφή.

Δοσολογία και κλινική χρήση

Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της σουκκινυλχολίνης (ταχεία έναρξη, μικρή διάρκεια δράσης) αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες για τους οποίους επιλέγεται η χρήση της στην κλινική πράξη, καθώς εξασφαλίζει άριστες συνθήκες διασωλήνωσης εντός 30-60 sec. Στις περιπτώσεις αυτές χορηγείται σε εφάπαξ δόση 1-1,5 mg/Kg βάρους σώματος (I.V.). Η πλήρης αποκατάσταση της νευρομυϊκής λειτουργίας απαιτεί ένα χρονικό διάστημα 10-20 λεπτών. Ωστόσο, εφόσον το είδος της επέμβασης απαιτεί την ύπαρξη συνθηκών μυοχάλασης για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα, τότε είναι αναγκαία η χρήση ενός άλλου μη αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού για την εξασφάλιση συνθηκών μυοχάλασης στη συνέχεια. Μία πρακτική, η οποία εφαρμόζεται σε ορισμένες περιπτώσεις, είναι η χορήγηση μικρών συμπληρωματικών δόσεων σουκκινυλχολίνης ή στάγδην χορήγησής της κατά τη διενέργεια επεμβάσεων μικρής διάρκειας, οι οποίες όμως απαιτούν βαθύ νευρομυϊκό αποκλεισμό. Υπό τις συνθήκες αυτές, οι χορηγούμενες δόσεις σουκκινυλχολίνης μπορούν να φθάσουν έως και τα 7-10 mg/Kg. Εν τούτοις, στις περιπτώσεις αυτές, ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών

γειών είναι μεγαλύτερος.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Καρδιαγγειακό σύστημα

Οι επιδράσεις της σουκκινυλχολίνης στο καρδιαγγειακό οφείλονται κατά κύριο λόγο στη δομική ομοιότητά της προς την ακετυλχολίνη και τη δράση της στους μετασυναπτικούς μουσκαρινικούς υποδοχείς του παρασυμπαθητικού. Έτσι, η χορήγηση της σουκκινυλχολίνης συνοδεύεται από την εμφάνιση φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας, κομβικού ρυθμού, φλεβοκομβικής παύλας ή κοιλιακών αρρυθμιών. Οι επιδράσεις αυτές μπορεί να εμφανιστούν ήδη από την πρώτη εφάπαξ δόση, είναι όμως συνηθέστερες μετά τη χορήγηση δεύτερης δόσης, ιδίως όταν αυτή χορηγηθεί σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 5 λεπτών από την πρώτη. Πρόληψη των φαινομένων αυτών μπορεί σε κάποιο βαθμό να γίνει με την ενδοφλέβια χορήγηση ατροπίνης, 1-3 λεπτά πριν τη σουκκινυλχολίνη. Αντίθετα, η χορήγηση ατροπίνης ενδομυϊκά στο σχήμα της προνάρκωσης δεν φαίνεται ότι μπορεί αξιόπιστα να αναστείλει την εμφάνιση του φαινομένου. Τέλος, εκτός των δράσεων στους μουσκαρινικούς υποδοχείς, η σουκκινυλχολίνη επιδρά και στους νικοτινικούς υποδοχείς των συμπαθητικών γαγγλίων, προκαλώντας αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Υπερκαλιαιμία

Η χορήγηση σουκκινυλχολίνης προκαλεί αύξηση της τιμής του K^+ , της τάξης των 0,5mEq/l, στον ορό του αίματος. Παρόλα αυτά, κάτω από συγκεκριμένες κλινικές συνθήκες, η απελευθέρωση καλίου μπορεί να είναι μαζική, οδηγώντας σε καρδιακές δυσρρυθμίες, που μπορούν να φθάσουν έως και καρδιακή ανακοπή. Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται κάτω από καταστάσεις, οι οποίες οδηγούν σε μυϊκή ακινησία ή εκτεταμένη μυϊκή καταστροφή, όπως είναι τα εγκαύματα, η κάκωση του νωτιαίου μυελού ή άλλες νευρολογικές βλάβες.

Μυαλγίες

Αποτελεί συνέπεια των μη συντονισμένων μυϊκών συσπάσεων που ακολουθούν τη γενικευμένη μυϊκή εκπόλωση που προκαλεί η σουκκινυλχολίνη. Συνήθως, εμφανίζεται σε νέα άτομα, που υποβάλλονται σε σύντομες επεμβάσεις με γρήγορη κινητοποίηση και αφορά στους μύες του τραχήλου, της οσφύς και της κοιλίας. Θεραπευτικά, η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών είναι βοηθητική στην ύφεση των συμπτωμάτων.

Κακοήθης υπερπυρεξία

Πρόκειται περί συνδρόμου που εκδηλώνεται σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα και το οποίο σε αρκετές περιπτώ-

σεις είναι θανατηφόρο. Η σουκκινυλχολίνη αποτελεί έναν από τους συνηθέστερους εκλυτικούς παράγοντες και μαζί με τους αλογονομένους εισπνεόμενους αναισθητικούς παράγοντες ευθύνονται για το 80% των περιπτώσεων. Οφείλεται στην ανάπτυξη οξείας υπερμεταβολικής κατάστασης στο μυϊκό ιστό και εκδηλώνεται με σπασμό των μασητήρων, ταχυκαρδία, υπέρταση, αρρυθμίες και υπερκαπνία. Η υπερθερμία συνήθως είναι όψιμο σημείο.

Αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης

Αποτελεί μία από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της σουκκινυλχολίνης, παρόλα αυτά σπάνια δημιουργεί πρόβλημα στην κλινική πράξη. Η ίδια η φαρμακευτική ουσία προκαλεί ενεργοποίηση του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος και αύξηση της αιματικής ροής, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης. Ταυτόχρονα, οι ινιδικές συσπάσεις που προκαλεί πιθανόν συντελούν στην αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης, μέσω της υπερκαπνίας που προκαλούν. Ένας από τους τρόπους ελέγχου του φαινομένου είναι ο έλεγχος του αεραγωγού και ο υπεραερισμός. Από την άλλη πλευρά, το όλο φαινόμενο σε κάποιο βαθμό μπορεί να περιοριστεί μέσω της χορήγησης μικρής δόσης μη αποπλωτικού μυοχαλαρωτικού πριν τη χορήγηση της σουκκινυλχολίνης ή με τη χορήγηση ενδοφλεβίως λιδοκαΐνης.

Αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης

Η χορήγηση σουκκινυλχολίνης οδηγεί στην αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, 2-4 λεπτά μετά τη χορήγησή της. Ωστόσο, είναι ένα παροδικό φαινόμενο, το οποίο δεν διαρκεί περισσότερο από 10 λεπτά. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου προκαλείται δεν είναι απολύτως γνωστός. Ο φόβος της αύξησης της ενδοφθάλμιας πίεσης οδήγησε σε αποφυγή χρήσης της σε οφθαλμολογικές επεμβάσεις, όπου υπήρχε ανοικτό τραύμα οφθαλμού. Παρόλα αυτά, σήμερα υπάρχουν ενδείξεις ότι ο φόβος αυτός πιθανόν δεν υποστηρίζεται από την απαραίτητη τεκμηρίωση. Από την άλλη πλευρά, η χορήγηση μικρών δόσεων μη αποπλωτικού μυοχαλαρωτικού πριν τη χορήγηση της σουκκινυλχολίνης δεν αποτρέπει την αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης.

Αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης

Οι ινιδικές συσπάσεις των κοιλιακών τοιχωμάτων προκαλούν σημαντική αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης, που μπορεί να φθάσει μέχρι και τα 120 cmH₂O. Δεδομένου ότι η αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης άνω των 30 cmH₂O μπορεί να προκαλέσει αναγωγή γαστρικού περιεχομένου, η χρήση της σουκκινυλχολίνης έχει συσχετισθεί με πιθανή πρόκληση αναγωγής και εισρόφησης. Ωστόσο, η υπό-

θεση αυτή δεν έχει αποδειχθεί. Από την άλλη πλευρά, η αύξηση του τόνου των κοιλιακών μυών συνοδεύεται από αντίστοιχη αύξηση του τόνου του κάτω οισοφαγικού σφιγκτήρα, ο οποίος δρά αποτρεπτικά στην παλινδρόμηση γαστρικού περιεχομένου. Όπως και στην περίπτωση της ενδοφθάλμιας πίεσης, η χορήγηση μικρών δόσεων μη αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού πριν τη χορήγηση της σουκκινυλχολίνης δεν αποτρέπει την αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης.

ΜΗ ΑΠΟΠΟΛΩΤΙΚΑ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ

Πρόκειται για παράγοντες, οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά από τους Ινδιάνους της Αμερικής, οι οποίοι λάμβαναν από το τροπικό φυτό *Chondodendrum tomentosum* την ουσία *Wourali* ή *Ourari*, και με την οποία διαπτόζαν τα βέλη τους, προκαλώντας παράλυση στα θύματά τους. Από το φυτό αυτό απομονώθηκε στη συνέχεια η ουσία που ονομάζεται κουράριο και το 1942 ο Harold Griffith δημοσίευσε τα αποτελέσματα από τη χρήση του κατά τη διάρκεια της αναισθησίας.

Τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά προκαλούν μυϊκή παράλυση με διαφορετικό μηχανισμό έναντι των αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών. Συγκεκριμένα τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά συνδέονται με τον υποδοχέα της ακετυλχολίνης στην τελική κινητική πλάκα, εμποδίζοντας με τον τρόπο αυτό τη σύνδεση της ακετυλχολίνης και προκαλώντας μυϊκή χάλαση. Στην κατηγορία των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών ανήκουν πολλές φαρμακευτικές ουσίες, πολλές από τις οποίες δεν χρησιμοποιούνται πλέον στην κλινική πράξη και έχουν αντικατασταθεί από άλλες ασφαλέστερες και με ιδανικότερο φαρμακοκινητικό προφίλ. Μία από τις πλέον συνήθεις διακρίσεις είναι αυτή που γίνεται με βάση τη χημική δομή τους. Έτσι τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά διακρίνονται στα **στεροειδή** και τα **βενζυλισοκινολινικά** (πίνακας 1).

Στεροειδή	Βενζυλισοκινολινικά
Πανκουρόνιο	<i>d</i> -Τουβοκουραρίνη
Βεκουρόνιο	Μετοκουρίνη
Ροκουρόνιο	Δοζακούριο
<i>Πιπεκουρόνιο</i>	Ατρακούριο
	Μιβακούριο
	Cis-Ατρακούριο

Πίνακας 1. Μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά (με πλάγια γραφή σημειώνονται φαρμακευτικοί παράγοντες που δεν είναι πλέον σε χρήση).

Φαρμακοκινητική των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών

Τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά είναι ισχυρά ιονισμένα μόρια, υδατοδιαλυτά σε φυσιολογικό pH, με αποτέλεσμα να διαπερνούν δύσκολα το γαστρεντερικό σωλήνα, τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, τον πλακούντα και τα νεφρικά σωληνάκια. Κατά συνέπεια, δεν έχουν επίδραση στο ΚΝΣ, δεν διέρχονται μέσω του πλακούντα στο έμβρυο, σε περίπτωση όπου χορηγηθούν στη μητέρα, δεν απορροφούνται από το γαστρεντερικό και δεν επαναροφώνονται από τα νεφρικά σωληνάκια. Από την άλλη πλευρά, η ηπατική και η νεφρική κάθαρση αποτελούν σημαντικούς παράγοντες της φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς τους.

Ανάλογα με την έναρξη και τη διάρκεια δράσης, τα μη αποπολωτικά διακρίνονται σε **μακράς διάρκειας δράσης** (*d*-Τουβοκουραρίνη, μετοκουρίνη, πανκουρόνιο), με χρόνο επίτευξης του μέγιστου αποκλεισμού, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 3-5 λεπτά και διάρκεια 80-120 min, **ενδιάμεσης διάρκειας δράσης** (ατρακούριο, cis-ατρακούριο, βεκουρόνιο, ροκουρόνιο), με χρόνο επίτευξης του μέγιστου αποκλεισμού 1-5 λεπτά και διάρκεια 40-60 min και **βραχείας διάρκειας δράσης** (μιβακούριο) με χρόνο επίτευξης του μέγιστου αποκλεισμού, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 2-3 λεπτά και διάρκεια 15-20 min.

Ο ηπατικός μεταβολισμός παίζει ρόλο στη διάρκεια δράσης του **πανκουρονίου** και του **βεκουρονίου**. Ταυτόχρονα, **βεκουρόνιο** και **ροκουρόνιο** αποβάλλονται σε σημαντικό βαθμό και μέσω της χολής. Κατά συνέπεια, στην κλινική πράξη η ηπατική ανεπάρκεια προκαλεί παράταση της δράσης του πανκουρονίου και του ροκουρονίου, και σε μικρότερο βαθμό του βεκουρονίου. Αντίθετα, ατρακούριο, cis-ατρακούριο και μιβακούριο μεταβολίζονται μέσω εξω-ηπατικών οδών.

Από τα μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά, το πανκουρόνιο, το βεκουρόνιο και το ροκουρόνιο εξαρτώνται από τη νεφρική απέκκριση για τον τερματισμό της δράσης τους, με αποτέλεσμα να παρατηρείται παράταση του νευρομυϊκού αποκλεισμού σε ασθενείς με νεφρική νόσο, ιδιαίτερα όταν χορηγηθούν επαναλαμβανόμενες δόσεις.

Το ατρακούριο, το cis-ατρακούριο και το μιβακούριο χαρακτηρίζονται από μοναδικούς μηχανισμούς απομάκρυνσης από την κυκλοφορία. Συγκεκριμένα, το ατρακούριο χαρακτηρίζεται από ταχύτατο μεταβολισμό, ο οποίος είναι ανεξάρτητος της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας. Αυτός επιτυγχάνεται στο πλάσμα μέσω 2 χημικών οδών, της εστερικής υδρόλυσης, από μη ειδικές εστεράσες του πλάσματος, και από μη ενζυματική χημική διάσπαση μέσω της αντίδρασης **Hofmann**. Στην περίπτωση του cis-ατρακουρίου, η κύρια οδός μεταβολισμού είναι η αντί-

δραση Hofmann. Αντίθετα το μιβακούριο, όπως και η σουκκινυλολίνη, μεταβολίζεται ταχέως από την ψευδοχολινεστεράση του πλάσματος. Κατά συνέπεια, ο χρόνος δράσης του μιβακούριου εξαρτάται από όλους εκείνους τους παράγοντες που επηρεάζουν τη δραστηριότητα της ψευδοχολινεστεράσης, τόσο ως προς την ποσότητα του διαθέσιμου ενζύμου, όσο και ως προς τις άτυπες μορφές.

Τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά στην κλινική πράξη

Τα μυοχαλαρωτικά χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για τη διευκόλυνση της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης, την βελτίωση των χειρουργικών συνθηκών, μέσω της χάλασης συγκεκριμένων μυϊκών ομάδων ή της εξασφάλισης ακινησίας, καθώς και στη μονάδα εντατικής θεραπείας για την διενέργεια διαγνωστικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων, για σύντομες χρονικές περιόδους. Με βάση αυτούς τους κλινικούς στόχους, αλλά και την υποκείμενη παθολογία του ασθενούς, γίνεται συνήθως και η επιλογή του καταλληλότερου μη αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού.

Η ταχύτητα έναρξης δράσης για την διευκόλυνση της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης είναι ένας βασικός παράγοντας επιλογής μυοχαλαρωτικού. Από τα μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά, κανένα δεν εξασφαλίζει ιδανικές συνθήκες διασωλήνωσης ταχύτερα από τη σουκκινυλολίνη. Ωστόσο, το ροκουρό-

νιο σε υψηλές δόσεις 0,9-1,2 mg/Kg, εξασφαλίζει συνθήκες διασωλήνωσης εντός 60-90 sec, με σημαντική όμως παράταση της δράσης του, που φθάνει αυτής του πανκουρόνιου.

Μία άλλη πρακτική προκειμένου να επιταχυνθεί η έναρξη δράσης των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών, είναι η χορήγηση μίας δόσης ίσης με το 10-15% της συνήθους δόσης διασωλήνωσης, 5 λεπτά νωρίτερα (**priming dose**).

Αναλόγως των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών του κάθε παράγοντα, η απομάκρυνση από την κυκλοφορία συνοδεύεται από ανάνηψη της νευρομυϊκής σύναψης και την επάνοδο της μυϊκής λειτουργίας. Οι ανάγκες σε μυοχάλαση κατά τη διάρκεια του χειρουργείου καθορίζουν και την ανάγκη διατήρησης ενός συγκεκριμένου βάθους νευρομυϊκού αποκλεισμού, είτε με τη χορήγηση συμπληρωματικών δόσεων, είτε με τη συνεχή στάγδην έγχυση του μυοχαλαρωτικού. Στις περιπτώσεις αυτές, η σωστή τιτλοποίηση των δόσεων με βάση τις διεγχειρητικές ανάγκες απαιτεί ειδική παρακολούθηση του βάθους του νευρομυϊκού αποκλεισμού (βλέπε παρακάτω).

Στον **πίνακα 2** παρουσιάζονται οι χρόνοι έναρξης, οι χορηγούμενες δόσεις, η διάρκεια δράσης και η σχετική ισχύς των χρησιμοποιούμενων μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών

Μυοχαλαρωτικό	Δόση εισαγωγής mg/kg	Δόση διατήρησης (συνεχής έγχυση) mg/kg/min	Έναρξη δράσης min	Σχετική ισχύς	Διάρκεια δράσης min
Ατρακούριο	0,4-0,5	6-8	3-5	1	20-35
Cis-Ατρακούριο	0,1	1-1,5	3-5	5	20-35
Μιβακούριο	0,25	5-6	2-3	2,5	12-20
Ροκουρόνιο	0,6-1,2		1-2	1	20-35
Πανκουρόνιο	0,1		3-5	5	60-90
Βεκουρόνιο	0,08-0,1	1	3-5	5	20-35

Πίνακας 2 : Δόσεις, χρόνοι έναρξης και διάρκεια δράσης των μυοχαλαρωτικών.

Επιδράσεις των μη αποπολωτικών στο καρδιαγγειακό σύστημα

Οι επιδράσεις των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών στο καρδιαγγειακό σύστημα οφείλονται κατά κύριο λόγο στις δράσεις τους στους νικοτινικούς και μουσκαρινικούς υποδοχείς της ακετυλχολίνης. Ωστόσο οι δράσεις αυτές είναι περιορισμένες στα σύγχρονα χορηγούμενα μυοχαλαρωτικά. Έτσι από αυτά μόνο το πανκουρόνιο και σε μικρότερο βαθμό το ροκουρόνιο, αποκλείουν τους μουσκαρινικούς υποδοχείς του φλεβοκόμβου προκαλώντας ταχυκαρδία, η οποία είναι πιο εκσεσημασμένη σε υψηλές δόσεις.

Απελευθέρωση ισταμίνης

Η χορήγηση ατρακουρίου και μιβακουρίου μπορεί να οδηγήσει στην απελευθέρωση ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα, με αποτέλεσμα την πιθανή εμφάνιση βρογχόσπασμου, flushing προσώπου καθώς και υπότασης. Τα φαινόμενα αυτά εκδηλώνονται συνηθέστερα μετά τη χορήγηση σχετικά υψηλών δόσεων και μπορούν να περιοριστούν με την αργή έγχυση του φαρμάκου.

Φαρμακοδυναμική των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών

Ορισμένοι φαρμακευτικοί παράγοντες, όπως και ορισμένες παθολογικές καταστάσεις είναι δυνατό να επηρεάσουν τη δράση των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών. Ο νευρομυϊκός αποκλεισμός ενισχύεται από τη σύγχρονη χορήγηση αλογονομένων πτητικών αναισθητικών, Ο ακριβής μηχανισμός που επιτυγχάνεται αυτό δεν είναι γνωστός. Εκτός των πτητικών αναισθητικών, ενίσχυση του νευρομυϊκού αποκλεισμού προκαλούν και αντιβιοτικά όπως οι αμινογλυκοσίδες, η κλινδαμυκίνη και η λινκομυκίνη, τα τοπικά αναισθητικά, ορισμένα αντιαρρυθμικά φάρμακα, όπως η κινιδίνη και η προπρανολόλη καθώς και το μαγνήσιο και το λίθιο.

Εκτός των αλληλεπιδράσεων με άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες, νοσήματα τα οποία επηρεάζουν τη νευρώση του μυός ή τη νευρομυϊκή σύναψη επηρεάζουν και τη φαρμακοδυναμική των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών. Νοσήματα όπως η Μυασθένεια Gravis και τα μυασθενικά σύνδρομα, που οδηγούν σε καταστροφή της νευρομυϊκής σύναψης χαρακτηρίζονται από μεγάλη ευαισθησία τόσο στα μη αποπολωτικά όσο και στα αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά. Νοσήματα όπου υπάρχει νευρολογική βλάβη χαρακτηρίζονται από παρατεταμένη μυϊκή σύσπαση καθώς και εκσεσημασμένη απελευθέρωση K^+ .

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Η ορθή χρήση των μυοχαλαρωτικών και η τιτλοποίηση των δόσεων απαιτεί την ύπαρξη μίας τεχνικής παρακολούθησης του βάθους του νευρομυϊκού αποκλεισμού, τόσο κατά τη φάση της διασωλήνωσης, όσο και κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και τη φάση της ανάνηψης από την αναισθησία. Για το σκοπό αυτό έχουν χρησιμοποιηθεί μία σειρά από κλινικά κριτήρια και ειδικοί «νευροδιεγέρτες», συσκευές οι οποίες προκαλούν τη διέγερση συγκεκριμένων κινητικών νευρών και επιτρέπουν την εκτίμηση της απάντησης του μυ που νευρώνονται από αυτούς.

- Οι κλινικές δοκιμασίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο κατά τη φάση της ανάνηψης από την αναισθησία, καθώς ο ασθενής ανακτά τις αισθήσεις του. Κατά συνέπεια δεν μπορούν να μας δώσουν καμία πληροφορία ούτε για τη φάση της διασωλήνωσης ούτε κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, όπου ο ασθενής βρίσκεται αναισθητοποιημένος.
- Η χρήση νευροδιεγέρτη επιτρέπει την εκτίμηση του βαθμού μυοχάλασης τόσο κατά τη διάρκεια της εισαγωγής και της μυοχάλασης, όσο και καθ' όλη τη διάρκεια του χειρουργείου και της ανάνηψης.

Ο νευροδιεγέρτης είναι συσκευή η οποία η οποία διοχετεύει σταθερό ρεύμα, κυμαινόμενης συχνότητας και έντασης σε ένα περιφερικό νεύρο μέσω ενός ζεύγους ηλεκτροδίων. Το ρεύμα προκαλεί διέγερση του νεύρου, η οποία με τη σειρά της προκαλεί τη σύσπαση του μυός ή των μυών που νευρώνει το συγκεκριμένο νεύρο. Ο βαθμός της μυοχάλασης εκτιμάται από την έκπτωση της απάντησης του μυός, εξαιτίας της δράσης των μυοχαλαρωτικών.

Η επιλογή του νεύρου που θα διεγερθεί εξαρτάται από το είδος του χειρουργείου, την προσβασιμότητα του αναισθησιολόγου, τις επιθυμητές μετρήσεις καθώς και από την τεχνική εκτίμησης της απάντησης του μυός. Τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα νεύρα είναι το ωλένιο και το προσωπικό και οι μύες των οποίων η απάντηση εκτιμάται είναι ο βραχύς προσαγωγός του αντίχειρα και ο κυκλοτερής μυς του οφθαλμού αντίστοιχα.

Οι νευροδιεγέρτες είναι κατασκευασμένοι έτσι ώστε να δίνουν ερέθισμα τέτοιας έντασης, το οποίο να είναι σε θέση να προκαλέσει διέγερση όλων των ινών του συγκεκριμένου νεύρου (υπερμέγιστη διέγερση). Τα ερεθίσματα τα οποία δίνουν είναι μονοφασικά με μορφή τετράγωνου κύματος και διάρκειας 0,2msec. Στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται συγκεκριμένοι τύποι διέγερσης του νεύρου, οι οποίοι μας δίνουν και διαφορετικές κλινικές πληροφορίες. Αυτοί είναι:

A. Απλές διεγέρσεις (Single twitch) που επαναλαμβάν-

νονται κάθε 1 sec ή κάθε 10 sec. Για να εκτιμηθεί ο βαθμός της μυοχάλασης με τη χρήση των απλών διεγέρσεων είναι απαραίτητο να συγκριθεί η απάντηση του μυός κάτω από συνθήκες μυοχάλασης με την απάντηση του ίδιου μυός πριν να χορηγηθεί το μυοχαλαρωτικό πριν την έναρξη της αναισθησίας. Ωστόσο η λήψη της αρχικής αυτής τιμής ελέγχου είναι επώδυνη για τον ασθενή γεγονός το οποίο έχει καταστήσει την τεχνική μη δημοφιλή στην κλινική πράξη.

Β. Δοκιμασία της σειράς των τεσσάρων ερεθισμάτων (Train of four, TOF). Πρόκειται για 4 υπερμέγιστες διεγέρσεις, οι οποίες δίνονται με μεσοδιαστήματα 0,5 sec και οδηγούν σε 4 απαντήσεις του μυός. Το πλεονέκτημα της τεχνικής αυτής είναι ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε

οποιαδήποτε φάση της αναισθησίας, χωρίς την ανάγκη λήψης της επώδυνης «τιμής ελέγχου» πριν την έναρξη της αναισθησίας. Η εγκατάσταση του μη αποπολωτικού αποκλεισμού έχει ως αποτέλεσμα την εξαφάνιση σταδιακά των τεσσάρων απαντήσεων του μυός, ενώ η ανάνηψη από την αναισθησία οδηγεί στην επανεμφάνισή τους. Το φαινόμενο αυτό της έκπτωσης των απαντήσεων (fade) οφείλεται στις ιδιότητες της νευρομυϊκής σύναψης και δίνει πολλαπλές πληροφορίες για τη χρήση των μυοχαλαρωτικών στην κλινική πράξη. Η εγκατάσταση βαθέως αποκλεισμού, απαραίτητου για την επίτευξη διασωλήνωσης, απαιτεί την εξαφάνιση και των τεσσάρων απαντήσεων στη δοκιμασία TOF.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Θωμαρέις Ο, Αμανίτη Α. Μυοχαλαρωτικά-Ανταγωνιστές της Νευρομυϊκής σύναψης. Στο: Ανασθησιολογία και Εντατική Θεραπεία. Βασιλάκος Δ. (ed). Εκδόσεις Ροτόντα Θεσσαλονίκη 2012, 103-118.
2. Bern RM, Levy MN. Physiology 2nd edition Mosby St Lis 1988.
3. Μαϊδάτση Π. Παρακολούθηση του νευρομυϊκού αποκλεισμού. Θέματα Ανασθησιολογίας και εντατικής ιατρικής 1993;3:67-80.

