

Μη Αποπολωτικά Μυοχαλαρωτικά

ΜΑΤΘΑΙΟΣ Κ. ΤΣΑΓΚΟΥΡΙΑΣ

I. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

(Από τα δηλητηριασμένα βέλη των Ινδιάνων της Γουιάνας μέχρι τα σημερινά μυοχαλαρωτικά με τα "εξωτικά" ονόματα).

- 1811 Benjamin Brodie:** Πειραματισμοί σε ζώα με ένα δηλητήριο του φυτικού βασιλείου, το "Wooraga", με το οποίο οι Ινδιάνοι της Γουιάνας δηλητηρίαζαν τα βέλη τους. Παρατηρεί ότι η καρδιά συνέχιζε τη λειτουργία της, παρόλο που το ζώο προοδευτικά παρέλυε. Η καρδιακή λειτουργία ήταν δυνατό να παραταθεί με τεχνητό αερισμό των πνευμόνων του ζώου¹. Το δηλητήριο "Wooraga" ήταν γνωστό και ως "wourali" ή "ougarl". Στη γλώσσα των Ινδιάνων αυτό σημαίνει: "δηλητήριο με το οποίο κάποιος μπορεί να σκοτώσει πουλιά". Το όνομα αργότερα γίνεται "curare" (κουράριο).
- 1825 Charles Waterton:** Το κουράριο μεταφέρεται στην Ευρώπη. Περιγράφει ένα κλασσικό πείραμα κατά το οποίο ένα δηλητηριασμένο με κουράριο ζώο διατηρήθηκε στη ζωή με μηχανικό αερισμό των πνευμόνων μέσω τραχειοστομίας^{2,3}. Το ζώο επέζησε άλλα εικοσιπέντε χρόνια μετά το πείραμα.
- 1851 Claude Bernard:** Ο μεγάλος αυτός Γάλλος φυσιολόγος αποδεικνύει ότι το κουράριο δρα στη σχισμή που υπάρχει ανάμεσα στο κινητικό νευρώνα και το μυ (και όχι στον εγκέφαλο, όπως πίστευαν μέχρι τότε)^{3,4}. Χρησιμοποιεί για τα πειράματά του ακατέργαστο χημικά εκχύλισμα από το *Chondodendron tomentosum*.
- 1858 Lewis Albert Sayer:** (Νέα Υόρκη). Χρησιμοποιεί το κουράριο σε μια προσπάθεια θεραπείας του τετάνου³.
- 1894 R. Boehm:** Ταξινομεί το κουράριο σε τρεις μορφές, ανάλογα με τη μέθοδο που χρησιμοποιούσαν οι Ινδιάνοι της Νότιας Αμερικής

για την αποθήκευσή του. ["rot", "gourd" και "tube" - curare. Το τελευταίο αποθηκευόταν σε σωλήνες από μπαμπού (tubocurarine)]³.

- 1906 Langley:** Αναπτύσσει μια θεωρία ύπαρξης ειδικών υποδοχέων στους σκελετικούς μύες με τους οποίους συνδέεται τόσο το κουράριο όσο και η νικοτίνη⁵.
- 1912 Arthur Lawen:** Χρησιμοποιεί το κουράριο σε μια προσπάθεια μείωσης της συνολικής δόσης του αιθέρα ως αναισθητικού σε επεμβάσεις κοιλίας³.
- 1914 Dale:** Περιγράφει τις φυσιολογικές δράσεις της ακετυλοχολίνης³. Εικοσιπέντε χρόνια αργότερα ο ίδιος αποδεικνύει ότι η ακετυλοχολίνη είναι υπεύθυνη για τη νευρομυική μεταβίβαση, ενώ η δράση της παρεμποδίζεται από το κουράριο.
- 1931 Aeschlimann και Reinert:** Περιγραφή της σύνθεσης της νεοστιγμίνης³.
- 1932 R. West:** Ανακοινώνει την υποδερμική χορήγηση κουραρίου σε ασθενείς με επιληψία, πυραμδικές βλάβες, παρκινσονισμό και τέτανο⁶.
- 1935 King:** Απομόνωση της d-τουβοκουραρίνης. Παρουσίαση του χημικού της τύπου⁷.
- 1938 R. West:** Ανακοινώνει ότι το κουράριο προκαλεί βρογχόσπασμο³.
- 1940 Bennet:** Χορηγεί το κουράριο με σκοπό την ελάττωση της συχνότητας εμφάνισης των τραυματικών επιπλοκών της σπασμοθεραπείας⁸.
- 1942 23 Ιανουαρίου, Μόντρεαλ, Καναδάς.** Οι **Harold Griffith** και **Enid Johnson** χρησιμοποιούν το κουράριο για επίτευξη χειρουργικής μυοχάλασης⁹. Μια ιστορική ημέρα για την Αναισθησιολογία.
- 1946 T.C. Gray:** και **John Halton:** Καθιερώνουν κλινικά το κουράριο στη Βρετανία¹⁰.
- 1947 Bovet:** Περιγράφει τη γαλλαμίνη³.
- 1948 Huguenard και Boue:** Χρησιμοποιούν κλινικά τη γαλλαμίνη στη Γαλλία³.
- 1949 Bovet και άλλοι:** Περιγραφή της σουκκινυλοχολίνης³.

- 1951 Κλινική χρήση της σουκκινυλοχολίνης^{3,11}.
- 1954 **Beecher** και **Todd**: Δημοσιεύουν άρθρο το οποίο προκαλεί αίσθηση. Μετά μελέτη 600000 περίπου περιστατικών, βρίσκουν ότι η χρήση μυοχαλαρωτικών αυξάνει στο εξαπλάσιο τους θανάτους που οφείλονται στην αναισθησία¹². Πολλά μεθοδολογικά λάθη.
- 1958 Περιγράφεται το αλκουρόνιο, ένα μυοχαλαρωτικό που προέρχεται από τη *Stychnos toxifera*³.
- 1961 **Hugin** και **Kissling**: Κλινική χρήση του αλκουρονίου¹³.
- 1964 **Savage** και **Hewett**: Περιγραφή της σύνθεσης του πανκουρονίου³, ενός στεροειδούς με χημική δομή παρόμοια της φυσικώς απαντώσας *μαλουετίνης* (του πρώτου στεροειδούς μη αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού). Η μαλουετίνη απομονώθηκε αρχικά από την *Malouetia bequaertiana*, η οποία βλαστάνει στις ζούγκλες του Κογκό. Από αυτήν οι πρωτογόνοι Αφρικανοί έβγαζαν δηλητήριο, το οποίο χρησιμοποιούσαν για να εμποτίζουν τα βέλη τους¹⁴.
- 1967 Κλινική χρήση του πανκουρονίου³.
- 1970 **Everett**: Αναθεώρηση του χημικού τύπου της d-τουβοκουραρίνης¹⁵.
- 1972 Κλινική χρήση του φαζαδινίου³.
- 1973 **Buckett**, **Hewett** και **Savage**: Περιγραφή της σύνθεσης του Org NC45¹⁶.
- 1980 Κλινική χρήση του βεκουρονίου (Org NC45) και του ατρακουρίου (BW 33A). Περιγραφή της σύνθεσης του πιπεκουρονίου.

Στις αρχές της δεκαετίας του 1970, οι Kitz και συν, Ginsburg και συν. και αργότερα οι Savarese και συν, ξεκινούν ένα ερευνητικό πρόγραμμα με σκοπό την ανακάλυψη μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών, τα οποία να υδρολύονται από την ψευδοχολινεστεράση, κατά τα πρότυπα του αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού σουκκινυλοχολίνης^{17,18,19}. Στη συνέχεια, ενώνονται με μια ομάδα χημικών και φαρμακολόγων με επικεφαλής τους Wastila, Yeowell και El-Sayad της Burroughs Wellcome Co. Οι βασικές κατευθύνσεις της έρευνας είναι η ανακάλυψη νέων, βραχύτερης διάρκειας δράσης μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών, απαλλαγμέ-

νων τόσο από ανεπιθύμητες επιδράσεις στο καρδιαγγειακό όσο και από δυνατότητα έκλυσης ισταμίνης. Το πρόγραμμα στέφθηκε με επιτυχία με την ανακάλυψη του δοξακούριου (BW A938U)^{20,21}, το οποίο είναι μακράς διάρκειας δράσης μη αποπολωτικό μυοχαλαρωτικό καθώς και του μιβακούριου (BW B1090U)^{22,23}, το οποίο είναι το μόνο βραχείας διάρκειας δράσης μη αποπολωτικό μυοχαλαρωτικό σε κλινική χρήση.

Εξάλλου, οι έρευνες των εργαστηρίων της Organon για στεροειδή μυοχαλαρωτικά με δυνατότητα ταχύτερης εγκατάστασης νευρομυϊκού αποκλεισμού, οδηγούν στην ανακάλυψη του ροκουρονίου (Org 9426).

II. ΓΕΝΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

Τα μυοχαλαρωτικά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται σήμερα στην κλινική πράξη, διακόπτουν τη νευρομυϊκή μεταβίβαση, **συνδεόμενα με υψηλή εκλεκτικότητα, αλλά αντιστρεπτά** με τις ειδικές "θέσεις αναγνώρισης" των χολινεργικών συναπτικών υποδοχέων.

Τα φάρμακα αυτά ταξινομούνται κατ' αρχήν (ανάλογα με το μηχανισμό δράσης) σε δύο μεγάλες κατηγορίες: **τα αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά και τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά.**

Τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά, ανάλογα με τη χημική τους δομή διακρίνονται περαιτέρω σε: **βενζυλισοκινολίνες και στεροειδή** (Πίνακας 1).

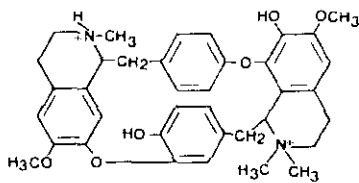
Στον πίνακα 1 δεν αναφέρονται από τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά το αλκουρόνιο (το οποίο ανήκει στις τοξιφερίνες), καθώς και η γαλαμίνη και το φαζαδίνιο, τα οποία, λόγω της ιδιόζουσας χημικής δομής τους δεν κατατάσσονται στα στεροειδή ή στις βενζυλισοκινολίνες.

Στα αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά ανήκει και το δεκαμεθόνιο, το οποίο όμως δεν χρησιμοποιείται κλινικά.

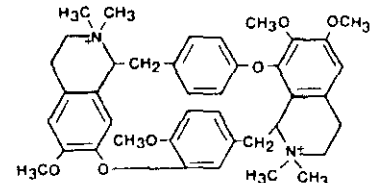
Οι συντακτικοί τύποι των βενζυλισοκινολινικών μυοχαλαρωτικών δίνονται στο σχήμα 1, ενώ στο σχήμα 2 δίνονται οι συντακτικοί τύποι των στεροειδών μυοχαλαρωτικών.

Πίνακας 1: ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ²⁴

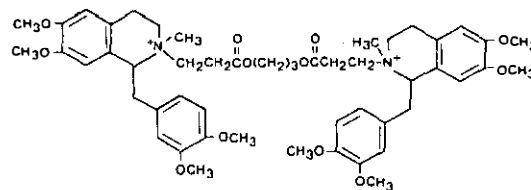
Αποπολωτικά	Μη αποπολωτικά	
Σουγκινυλοχολίνη	Βενζυλισοκινολίνες	d-Τουβοκουραρίνη Μετοκουρίνη Ατρακούριο Δοξακούριο Μιβακούριο
	Στεροειδή	Πανκουρόνιο Βεκουρόνιο Πιπεκουρόνιο Ροκουρόνιο



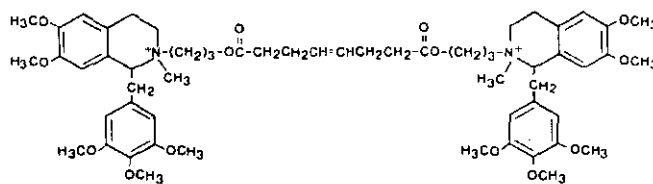
d-τουβοκουραρίνη



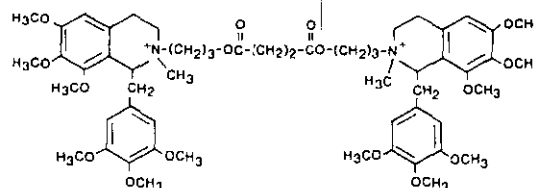
Μετοκουρίνη



Ατρακούριο

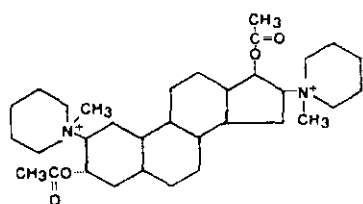


Μιβακούριο

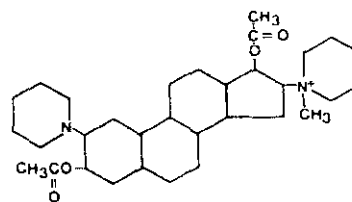


Δοξακούριο

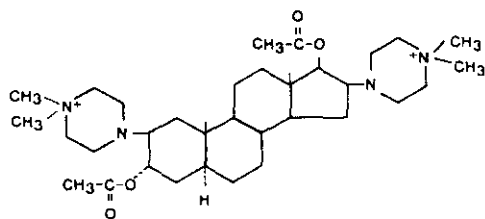
Σχήμα 1.
Σύντακτικοί τύποι των βενζυλισοκινολινικών μυοχαλαρωτικών.



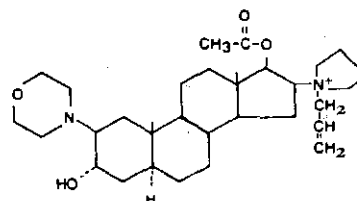
Πανκουρόνιο



Βεκουρόνιο



Πιπεκουρόνιο



Ροκουρόνιο

Σχήμα 2.

Συντακτικοί τύποι των στεροειδών μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών.

Τα βασικά χαρακτηριστικά των δύο τύπων κού αποκλεισμού έχουν περιγραφεί εδώ και πολλά (αποπολωτικού και μη αποπολωτικού) νευρομυ- χρόνια και συνοψίζονται στον πίνακα 2.

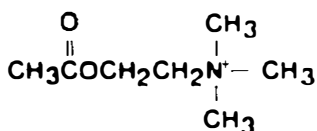
Πίνακας 2: ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΝΕΥΡΟΜΥΚΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ²⁴		
	Αποπολωτικού τύπου νευρομυικός αποκλεισμός	Μη αποπολωτικού τύπου νευρομυικός αποκλεισμός
Μηχανισμός δράσης	Αγωνιστής: Μιμείται την ακετυλοχολίνη Διανοίγει τους διαύλους ιόντων Αποκλεισμός διαύλων ιόντων	Ανταγωνιστής: Ανταγωνίζει την ακετυλοχολίνη Παρεμποδίζει τη διάνοξη των διαύλων ιόντων Αποκλεισμός διαύλων ιόντων
Κλινικά χαρακτηριστικά	Μυικές συσπάσεις πριν από την εγκατάσταση του αποκλεισμού	Απουσία μυικών συσπάσεων πριν από την εγκατάσταση του αποκλεισμού
Κριτήρια από το monitoring	Ελάττωση της απάντησης στην απλή διέγερση Απουσία απόσβεσης (fade) της απάντησης στο τετανικό ερέθισμα και στο train-of-four Απουσία μετατετανικής ενίσχυσης	Ελάττωση της απάντησης στην απλή διέγερση Υπαρξη απόσβεσης (fade) της απάντησης στο τετανικό ερέθισμα και στο train-of-four Υπαρξη μετατετανικής ενίσχυσης
Ανταγωνισμός του αποκλεισμού	Οι αντιχολινεστεράσες ενισχύουν τον αποκλεισμό	Οι αναχολινεστεράσες ανταγωνίζονται τον αποκλεισμό
Προηγηθείσα χορήγηση μη αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού	Ανταγωνισμός του αποκλεισμού	Ενίσχυση του αποκλεισμού

ΠΙ. ΒΑΣΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΜΗ ΑΠΟΠΟΛΩΤΙΚΩΝ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΩΝ

A. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ

- Δράση στο νικοτινικό μετασυναπτικό υποδοχέα

Το μόριο της ακετυλοχολίνης, η οποία είναι ο φυσικός διαβιβαστής στη νευρομυϊκή σύναψη, έχει μια θετικά φορτισμένη ομάδα αμμωνίου (σχήμα 3).



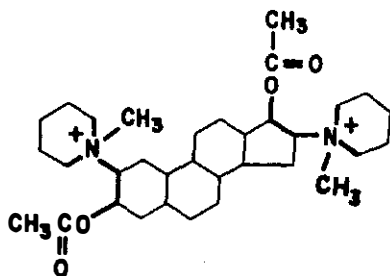
Σχήμα 3.
Ακετυλοχολίνη

Η ομάδα αυτή, έλκεται από μια αρνητικά φορτισμένη περιοχή ("θέση αναγνώρισης") της αμονάδας του νικοτινικού μετασυναπτικού υποδοχέα.

Η ύπαρξη θετικά φορτισμένων ομάδων αμμωνίου είναι ένα κοινό γνώρισμα των μορίων των μυοχαλαρωτικών (αποπολωτικών και μη).

Οι θετικά φορτισμένες ομάδες αμμωνίου του μορίου των μυοχαλαρωτικών μιμούνται τη συμπεριφορά της τεταρτοταγούς ομάδας αμμωνίου του φυσικού διαβιβαστή, δηλαδή της ακετυλοχολίνης. Με αυτό τον τρόπο εξηγείται το φαινόμενο της ηλεκτροστατικής έλξης των μορίων των μυοχαλαρωτικών από τις "θέσεις αναγνώρισης" της ακετυλοχολίνης που υπάρχουν στον υποδοχέα.

Τα μόρια των μυοχαλαρωτικών παρουσιάζουν δομικές ομοιότητες με το μόριο της ακετυλοχολίνης. Για παράδειγμα, στο στεροειδή πυρήνα του μορίου του πανκουρονίου βρίσκονται ενσωματωμένες δύο "ακετυλοχολινόμορφες" ομάδες (σχήμα 4).



Σχήμα 4.

Χημική δομή του πανκουρονίου. Με έντονη σκίαση σημειώνονται οι "ακετυλοχολινόμορφες" ομάδες.

Σημαντικό ρόλο για τη δραστικότητα παίζουν επίσης το σχήμα και η ευκαμψία του μορίου. Οι περισσότερες ουσίες οι οποίες συνδεόμενες, ενεργοποιούν τον υποδοχέα (αγωνιστές), είναι μεγάλου μήκους, λεπτά και εύκαμπτα μόρια. Η δράση των ουσιών αυτών οδηγεί σε εκπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης. Τα μόρια των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών είναι ογκώδη και στερούνται της στρεπτικής ευκαμψίας του μορίου των αποπολωτικών φαρμάκων. Έτσι, παρ' όλη τη δομική συγγένεια με το μόριο της ακετυλοχολίνης, δεν διαθέτουν την ικανότητα όταν συνδεθούν με τον υποδοχέα να επιφέρουν εκείνες τις δομικές μετατροπές στις πρωτεΐνες του, ώστε να ανοίξει ο διάυλος των ιόντων.

Είναι γνωστό ότι η ακετυλοχολίνη επιφέρει διάνοξη του διαύλου όταν συνδεθεί με αμφοτέρους τις "θέσεις αναγνώρισης". Η κατάληψη από ένα μη αποπολωτικό μυοχαλαρωτικό της μιας από τις δύο "θέσεις αναγνώρισης" αρκεί ώστε να ελαττωθεί η πιθανότητα ενεργοποίησης του υποδοχέα από την ακετυλοχολίνη. **Παρουσία λοιπόν μη αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού, ο διάυλος ιόντων ανοίγει λιγότερο συχνά, με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η εκπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης.**

Άξιο προσοχής είναι επίσης το γεγονός της δυναμικής (και όχι στατικής) αλληλεπίδρασης των μορίων των μυοχαλαρωτικών με τις "θέσεις αναγνώρισης". Τα μόρια των μυοχαλαρωτικών διαρκώς συνδέονται με τις θέσεις αυτές και στη συνέχεια αποσυνδέονται. Καθώς λοιπόν η αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα είναι δυναμική και όχι στατική, είναι δυνατόν, αν με κάποιο τρόπο αυξηθεί η συγκέντρωση της ακετυλοχολίνης στο περιβάλλον του υποδοχέα, η συχνότητα διάνοξης του διαύλου να αυξηθεί και να επανέλθει στο φυσιολογικό.

Ας σημειωθεί ότι η ηλεκτροστατική έλξη την οποία ασκεί ο αρνητικά φορτισμένος χολινεργικός υποδοχέας στις θετικά φορτισμένες ομάδες αμμωνίου του μορίου των μυοχαλαρωτικών, δεν παρατηρείται μόνο σε επίπεδο νευρομυϊκής σύναψης. Παρατηρείται και σε χολινεργικούς υποδοχείς που βρίσκονται διεσπαρμένοι στις απολήξεις του πνευμονογαστρικού στην καρδιά (μυοκαρδικοί υποδοχείς) ή στα γάγγλια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (νικοτινικοί υποδοχείς) κλπ.

- Αποκλεισμός διαύλων (channel blockade)

Ο αποκλεισμός των διαμεμβρανικών διαύλων ιόντων είναι γνωστός, τόσο από τις δράσεις των τοπικών αναισθητικών στους διαύλους νατρίου των νεύρων²⁵, όσο και από τις δράσεις των αποκλει-

στών των διαύλων ασβεστίου στην καρδιά και στα αγγεία. Είναι όμως ταυτόχρονα και ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της δράσης φαρμάκων στη νευρομυϊκή σύναψη^{26,27}.

Δυο κυρίως τύποι αποκλεισμού διαύλων είναι δυνατό να παρατηρηθούν: Ο **αποκλεισμός διαύλων σε ανοικτή μορφή (open channel blockade)** και ο **αποκλεισμός διαύλων σε κλειστή μορφή (closed channel blockade)** (σχήμα 5).

α. Αποκλεισμός διαύλων σε ανοικτή μορφή (open channel blockade)

Το φάρμακο εισέρχεται σε διάυλο, ο οποίος προηγουμένως έχει διανοιχτεί από την ακετυλοχολίνη· δεν είναι όμως δυνατό να διέλθει το διάυλο καθ' όλο το μήκος του. Καθώς λοιπόν το φάρμακο βρίσκεται μέσα στο διάυλο, εμποδίζει την ελεύθερη ροή ιόντων και τελικά δεν επιτρέπει την εκπόλωση.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών, τα οποία, ως κατιόντα, έχουν τη δυνατότητα να εισέρχονται στο διάυλο όταν αυτός είναι ανοιχτός. Τα φάρμακα αυτά δρουν τόσο στις "θέσεις αναγνώρισης" της ακετυλοχολίνης όσο και μέσα στο διάυλο. Ωστόσο, ένα συγκεκριμένο φάρμακο μπορεί να δράσει εκλεκτικά στη μια ή στην άλλη θέση.

Οι συγκεντρώσεις πανκουρονίου που απαιτούνται για να προκληθεί αποκλεισμός των διαύλων είναι μεγαλύτερες από αυτές που απαιτούνται για απλή σύνδεση στις "θέσεις αναγνώρισης" των α-μονάδων του υποδοχέα.

Η d-τουβοκουραρίνη σε μικρές δόσεις συμπεριφέρεται ως αμιγής ανταγωνιστής, δρώντας στις "θέσεις αναγνώρισης", ενώ σε μεγάλες δόσεις προκαλεί αποκλεισμό των διαύλων (channel blockade) (σχήμα 6).

Τα περισσότερα από τα φάρμακα που προκαλούν αποκλεισμό των διαύλων ιόντων έχουν δύο χαρακτηριστικά:

(α) Μπορούν να εισέλθουν στο διάυλο μόνο όταν αυτός είναι ανοικτός, πράγμα που σημαίνει ότι η ένταση της δράσης τους εξαρτάται από το πόσο συχνά χρησιμοποιείται το σύστημα (use - dependent) ή, με άλλα λόγια, πόσο συχνά ανοίγει ο διάυλος.

(β) Είναι κατιόντα και έλκονται από το διάυλο εξαιτίας της ηλεκτρικής αλληλεπίδρασης ανάμεσα στο δυναμικό του υποδοχέα και στο φορτίο του μορίου τους.

Μερικά φάρμακα συνδέονται σε κάποιο σημείο του τοιχώματος του διαύλου και προκαλούν μεγαλύτερης διάρκειας παρεμπόδιση της ελεύθερης ροής των ιόντων, ενώ κάποτε συμβαίνει να παγιδούνται *μέσα* στο διάυλο όταν αυτός κλείσει, επηρεάζοντας σημαντικά τη διάνοϊξη του διαύλου.

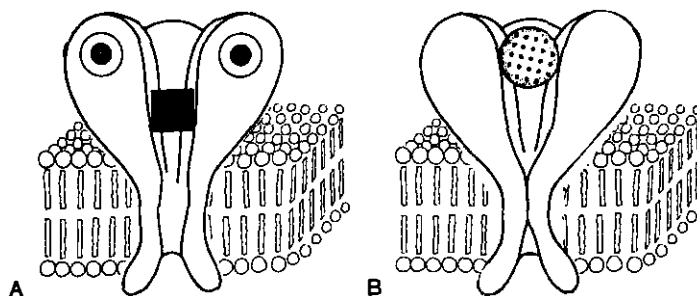
β. Αποκλεισμός διαύλων σε κλειστή μορφή (closed channel blockade)

Η δράση των φαρμάκων εντοπίζεται στην περιοχή του *στομίου* του διαύλου, ο οποίος ωστόσο παραμένει κλειστός. Τα φάρμακα που προκαλούν αποκλεισμό των διαύλων σε κλειστή μορφή, δρουν εμποδίζοντας τη διέλευση των φυσιολογικών ιόντων.

Αυτός ο τύπος αποκλεισμού φαίνεται να αποτελεί μέρος της φαρμακολογικής δράσης στη νευρομυϊκή σύναψη των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, μερικών αντιβιοτικών, της κινιδίνης, της ναλτρεξόνης και της ναλοξόνης.

Παρακάτω αναφέρονται συνοπτικά οι μηχανισμοί με τους οποίους παρεμποδίζεται η διάνοϊξη των διαύλων ιόντων και οι οποίοι είναι οι εξής:

1. **Σύνδεση ενός μη αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού στις θέσεις αναγνώρισης των α-μονάδων και παρεμπόδιση της ενεργοποίησης του υποδοχέα.**



Σχήμα 5.

Αποκλεισμός διαύλων σε (Α) ανοικτή μορφή και (Β) σε κλειστή μορφή.

2. **Απευαισθητοποίηση**, η οποία προκαλείται από τη μακρά έκθεση του υποδοχέα σε έναν *αγωνιστή*. Μερικοί διάλυτοι μεταπίπτουν σε κλειστή μορφή, και η κατάσταση αυτή διαρκεί επί μακρόν. Μετάπτωση στην κατάσταση ηρεμίας συμβαίνει μόνο μετά την απομάκρυνση του μορίου του αγωνιστή από τον υποδοχέα. Μερικά φάρμακα προάγουν το φαινόμενο της απευαισθητοποίησης (αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά, τοπικά και εισπνεόμενα αναισθητικά, μερικά αντιβιοτικά, υπερασβεστιαμία).
3. **Αποκλεισμός διαύλων σε ανοικτή μορφή (open channel blockade)**, προκαλούμενος από φάρμακα (εξαμεθόνιο, d-τουβοκουραρίνη κλπ).
4. **Αποκλεισμός διαύλων σε κλειστή μορφή (closed channel blockade)**, προκαλούμενος από φάρμακα (κεταμίνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, γαλλαμίνη κλπ)
5. **Επηρεασμός του λιποειδικού περιβάλλοντος του υποδοχέα**, με αποτέλεσμα τον επηρεασμό της δυναμικής του διαύλου (αλκοόλη, πτητικά αναισθητικά κλπ).

• Προσυναπτική δράση

Νικοτινικοί χολινεργικοί υποδοχείς υπάρχουν και προσυναπτικά στις τελικές απολήξεις των κινητικών νευρώνων.

Ο Bowman²⁸ δέχεται ότι οι προσυναπτικοί υποδοχείς είναι σημαντικοί όσον αφορά τη διαδικασία **κινητοποίησης (mobilization)** της ακετυλοχολίνης. Η κινητοποίηση αυτή έχει σκοπό τη μη εξάντληση των αποθεμάτων του διαβιβαστή σε συνθήκες υψίσυχνης διέγερσης (30-50Hz), συχνότητας απαραίτητης για τη **διατήρηση** της μυικής σύσπασης υπό φυσιολογικές συνθήκες.

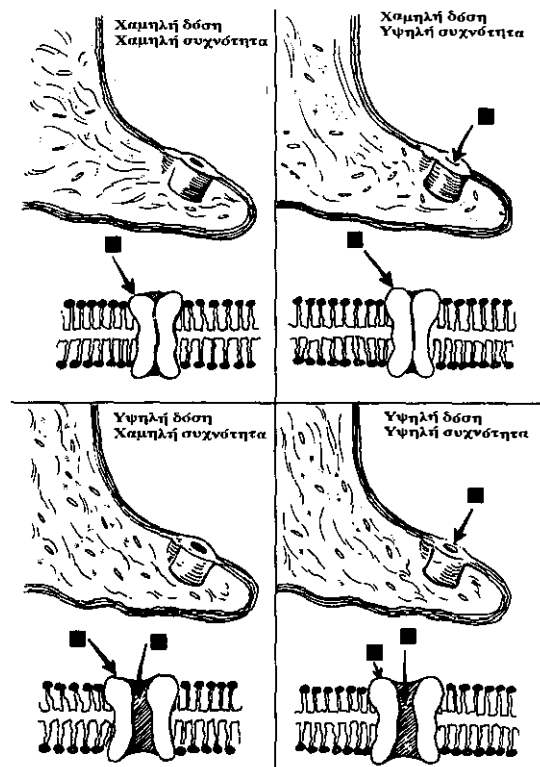
Η ακετυλοχολίνη που απελευθερώνεται από τον κινητικό νευρώνα διεγείρει τους προσυναπτικούς υποδοχείς οι οποίοι συνδέονται με μια εξαρτώμενη από το ασβέστιο ATP-άση. Η ATP-άση αυτή είναι υπεύθυνη για την κινητοποίηση (mobilization) της ακετυλοχολίνης από τη θέση αποθήκευσης σε μια κατάσταση ετοιμότητας για απελευθέρωση.

Ο αποκλεισμός των προσυναπτικών υποδοχέων από τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά αποτελεί τη μείζονα αιτία εμφάνισης του φαινομένου απόσβεσης (fade) της απάντησης σε υψίσυχνη διέγερση (π.χ. διέγερση με train-of-four, double burst ή τετανική διέγερση).

Συνοψίζοντας, οι δράσεις των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών αποτελούν ουσιαστικά ένα συνδυασμό αποκλεισμού των προσυναπτικών και

μετασυναπτικών υποδοχέων με συμμετοχή ενίοτε και αποκλεισμού των διαύλων ιόντων (σχήμα 6).

Το ποια μορφή αποκλεισμού υπερισχύει κάθε φορά εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως τη συγγένεια ορισμένων φαρμάκων για συγκεκριμένο είδος υποδοχέων, τις συγκεντρώσεις των φαρμάκων στους υποδοχείς αυτούς, τη λειτουργική κατάσταση των υποδοχέων κλπ.



Σχήμα 6.

Θέσεις δράσης της d-τουβοκουραρίνης ανάλογα με τη δόση και τη συχνότητα διέγερσης (■) = μόριο της d-τουβοκουραρίνης

B. ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ "ΚΛΑΣΣΙΚΩΝ" ΜΗ ΑΠΟΠΩΛΩΤΙΚΩΝ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΩΝ

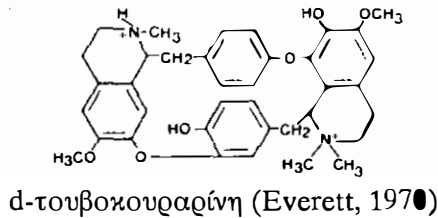
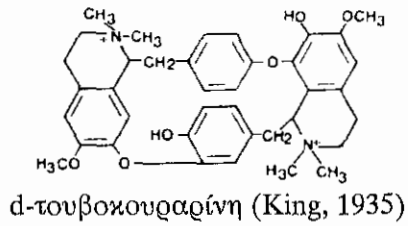
BENZYLISOQUINOLINIC MYOCHALATORS

• d-τουβοκουραρίνη

Η χημική δομή της d-τουβοκουραρίνης παρουσιάστηκε αρχικά από τον King (1935)⁷. Ταυτόχρονα, έγινε ευρέως αποδεκτή η άποψη ότι ένα φάρμακο έχει μυοχαλαρωτική δραστηριότητα όταν στο μόριό του υπάρχουν δύο τεταρτοταγή άτομα αζώτου, τα οποία απέχουν μεταξύ τους 1,2 έως 1,4 nm.

Αργότερα όμως (1970), ο Everett¹⁵, παρουσίασε μια αναθεωρημένη μορφή της d-τουβοκουραρίνης. Η νέα μορφή περιέχει ένα τεταρτοταγές άτομο

αζώτου, καθώς και ένα τριτοταγές άτομο αζώτου, το οποίο βρίσκεται σε ισορροπία με ένα πρωτόνιο σε φυσιολογικό pH (σχήμα 7).



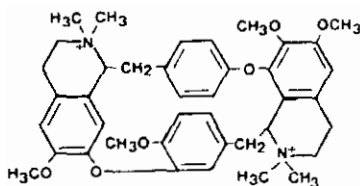
Σχήμα 7.

Χημική δομή της d-τουβοκουραρίνης. Η χημική δομή που προτάθηκε αρχικά από τον King το 1935, αναθεωρήθηκε το 1970 από τον Everett, ο οποίος και καθόρισε τη μονοτεταρτοταγή δομή που είναι παραδεκτή σήμερα.

Η αναθεώρηση της χημικής δομής της d-τουβοκουραρίνης βοήθησε στο να μην αποδίδεται στο εξής τόσο μεγάλη σημασία στις αποστάσεις ανάμεσα στα τεταρτοταγή άτομα αζώτου αλλά και σε άλλους παράγοντες, όπως: την στερεοδομή του μορίου, τις λειτουργικές ομάδες που προωθούν το μεταβολισμό ή την αποδόμηση, την τροποποίηση της σχέσης λιποφιλία/υδροφιλία (η οποία επηρεάζει τόσο την κατανομή όσο και την αποβολή του φαρμάκου, δηλαδή τελικά την όλη μοριακή κατασκευή, με σκοπό την απόρριψη ουσιών των οποίων η κλινική χρήση μπορεί να συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ενέργειες.

• διμεθυλοτουβοκουραρίνη ή μετοκουρίνη

Η μεθυλίωση της d-τουβοκουραρίνης οδηγεί στην παραγωγή της διμεθυλοτουβοκουραρίνης ή μετοκουρίνης (σχήμα 8).



Σχήμα 8.
Μετοκουρίνη

Η μεθυλίωση αυτή προκαλεί μείωση της δραστηριότητας τόσο για έκλυση ισταμίνης όσο και για αποκλεισμό των γαγγλίων του αυτονόμου νευρικού συστήματος (σε σχέση με τη d-τουβοκουραρίνη)²⁹.

• ατρακούριο

Το ατρακούριο είναι η πρώτη συνθετικά παρασκευασθείσα βενζυλισοκινολίνη με δράση μη αποπλωτικού μυοχαλαρωτικού.

Ήδη από το 1851, ο Hofmann περιέγραψε μια μέθοδο αποδόμησης των ενώσεων του τεταρτοταγούς αμμωνίου, γνωστή και ως **αποδόμηση κατά Hofmann**. Αυτή απαιτούσε ένα ισχυρό άλκαλι, όπως το υδροξείδιο του νατρίου και πολύ υψηλές θερμοκρασίες.

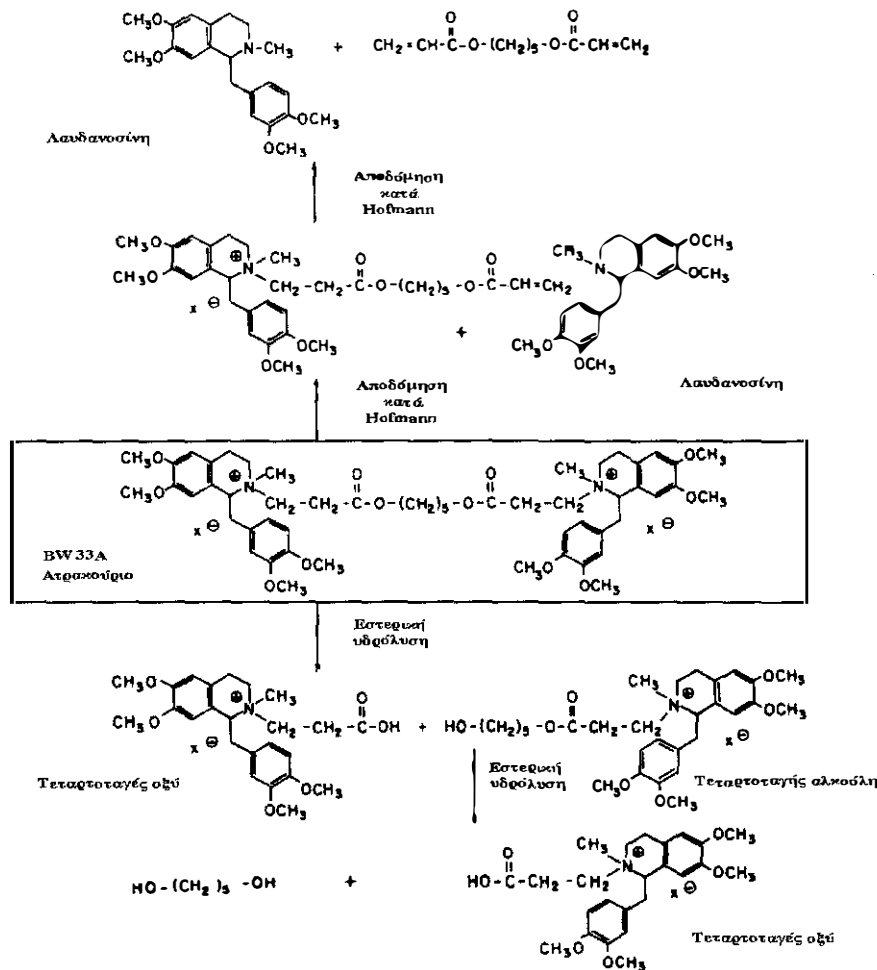
Τροποποιώντας τη χημική δομή διαφόρων ενώσεων του τεταρτοταγούς αμμωνίου ο Stenlake, καθηγητής στο Πανεπιστήμιο του Strathclyde (Γλασκώβη), κατόρθωσε να ενσωματώσει την αποδόμηση κατά Hofmann ως μηχανισμό αυτοκαταστροφής στο μόριο μιας βενζυλισοκινολίνης (ατρακούριου). Έγινε επίσης κατορθωτό, η αποδόμηση αυτή, να ενεργοποιείται σε φυσιολογικές συνθήκες θερμοκρασίας (37°C) και pH (7,4)^{30,31}.

Η δυνατότητα για αυτόματη (μη βιολογική) αποδόμηση και η επακόλουθη διακοπή της φαρμακολογικής δραστηριότητας την οποία εισάγει η κατά Hofmann αποδόμηση στο μόριο του ατρακούριου, δίνει σ' αυτό το μοναδικό πλεονέκτημα να είναι το κατ'εξοχήν μυοχαλαρωτικό του οποίου η φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική συμπεριφορά δεν επηρεάζονται πρακτικά σε παθολογικές καταστάσεις.

Η αποδόμηση κατά Hofmann συνοδεύεται παράλληλα και από **εστερική υδρόλυση**, η οποία και αυτή με τη σειρά της συμβάλλει στην περαιτέρω διάσπαση του ατρακούριου σε αδρανείς μεταβολίτες^{32,33} (σχήμα 9).

Από την παραπέρα ανάλυση των φαρμακοκινητικών δεδομένων συνάγεται ότι η αποδόμηση κατά Hofmann δεν είναι η κύρια οδός μεταβολισμού του ατρακούριου· ο ρόλος της εστερικής υδρόλυσης καταδεικνύεται περισσότερο σημαντικός απ' ό,τι θεωρήθηκε αρχικά.

Οι ρυθμοί της κατά Hofmann αποδόμησης καθώς και της εστερικής υδρόλυσης ελέγχουν τη σταθερότητα του μορίου τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*. Ιδανική σταθερότητα του μορίου επιτυγχάνεται σε pH περί το 3,5 και θερμοκρασία 5°C (δυνατότητα διατήρησης στο ψυγείο τουλάχιστον δύο χρόνια)³⁰.



Σχήμα 9.

Αδρανοποίηση του ατρακουριίου μέσω της αποδόμησης κατά Hofmann και της εστερικής υδρόλυσης.

Η αποδόμηση κατά Hofmann λειτουργεί πιο αποδοτικά παρουσία αλκαλώσεως, ενώ η εστερική υδρόλυση ευνοείται υπό συνθήκες οξεώσεως.

επιτυγχάνεται με την ενσωμάτωση ακετοξυομάδων στις θέσεις 3 και 17.

ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ

Σχέση χημικής δομής - δραστηριότητας

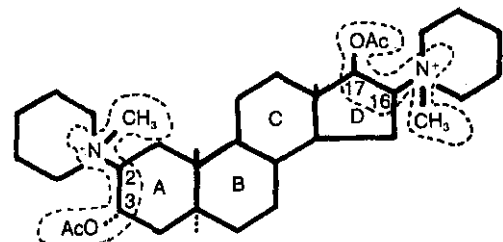
Τροποποιήσεις του στεροειδούς πυρήνα (ανδροστανικού δακτυλίου), οδήγησαν στην παραγωγή ισχυρών μη αποπλωτικών μυοχαλαρωτικών (τα οποία στερούνται ορμονικής δραστηριότητας).

Όλα τα παράγωγα του ανδροστανικού δακτυλίου με μυοχαλαρωτική δράση που, είτε χρησιμοποιούνται κλινικά, είτε βρίσκονται σε προκλινικό στάδιο μελέτης, έχουν ποικίλα κατά περίπτωση αμινοϋποκατάστατα στις θέσεις 2 και 16.

Γενικά, χρειάζονται τουλάχιστον δύο κέντρα αζώτου για την εξασφάλιση μυοχαλαρωτικής δραστηριότητας, από τα οποία το ένα πρέπει να είναι τεταρτοταγές. Η υψηλή δραστηριότητα

• **πανκουρόνιο**

Το πανκουρόνιο είναι ένα μυοχαλαρωτικό με δομή στεροειδούς, το μόριο του οποίου περιέχει δύο τεταρτοταγείς ομάδες αμμωνίου (σχήμα 10).



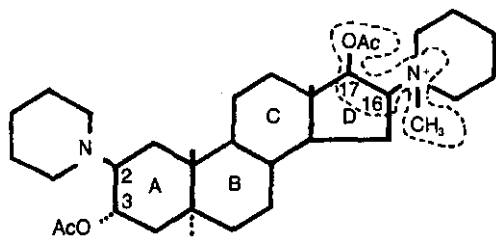
Σχήμα 10. Πανκουρόνιο

Οι Savage και συν, αναγνώρισαν ότι το "ακετυλοχολινόμορφο" τμήμα του D δακτυλίου

ευθύνεται για τη μυοχαλαρωτική δράση, ενώ για τη παρασυμπαθητικολυτική δραστηριότητα ευθύνεται το "ακετυλοχολινόμορφο" τμήμα του Α δακτυλίου του στεροειδούς πυρήνα.

• βεκουρόνιο

Το ενδιαμέσης διάρκειας δράσης βεκουρόνιο παρουσιάζει μεγάλη δομική συγγένεια με το πανκουρόνιο, με τη διαφορά ότι το μόριό του περιέχει μόνο μια τεταρτοταγή ομάδα αμμωνίου (στο D δακτύλιο), ενώ στερείται της ομάδας του μεθυλίου στο άτομο αζώτου της πιπεριδινικής ομάδας της θέσης 2 του ανδροστανικού δακτυλίου (σχήμα 11).



Σχήμα 11.
Βεκουρόνιο

Η έλλειψη "ακετυλοχολινόμορφου" τμήματος στον Α δακτύλιο του βεκουρονίου είναι υπεύθυνη για την απουσία ανεπιθύμητων επιδράσεων στο καρδιαγγειακό από το φάρμακο αυτό.

Αν και το βεκουρόνιο είναι εξαιρετικά υδρόφιλο, η παρουσία τριτοταγούς αμινοομάδας στον Α δακτύλιο το καθιστά περισσότερο "λιπόφιλο" από το πανκουρόνιο και έτσι η πρόσληψη από το ήπαρ είναι πιο εύκολη.

Η παρουσία τριτοταγούς ατόμου αζώτου στη θέση 2 του Α δακτυλίου του στεροειδούς πυρήνα είναι επίσης υπεύθυνη για τη μικρότερη σταθερότητα του βεκουρονίου σε διαλελυμένη μορφή αλλά και για την απουσία εμφάνισης άθροισης (cumulation) *in vivo*.

Το διάλυμα του βεκουρονίου (pH 4) είναι σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία 25°C.

Γ. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΩΝ ΜΗ ΑΠΟΠΟΛΩΤΙΚΩΝ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΩΝ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Η φαρμακοκινητική για ένα συγκεκριμένο φάρμακο καθορίζεται με προσδιορισμό της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα συναρτήσει του χρόνου, καθώς και με την περιγρα-

φή μαθηματικών μοντέλων μέσω των οποίων εκφράζονται οι φαρμακοκινητικές διεργασίες. Αν και ιδανικό θα ήταν η συγκέντρωση του φαρμάκου να μετρείται στο όργανο-στόχος, εν τούτοις γίνεται δεκτή η παραδοχή ότι η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα αντικατοπτρίζει τη συγκέντρωση στο όργανο-στόχος.

Τα μυοχαλαρωτικά ως ιονισμένες ενώσεις, είναι εξαιρετικά ευδιάλυτα στο νερό. Αν και αναμένεται να είναι το ίδιο ευδιάλυτα και στο ενδοκυττάριο υγρό, η λιποειδική σύσταση των κυτταρικών μεμβρανών αποτελεί φραγμό για τη διέλευσή τους μέσω αυτών και την είσοδό τους στον ενδοκυττάριο χώρο. Έτσι, οι όγκοι κατανομής σε σταθερή κατάσταση (V_{dss}) κυμαίνονται από 0.2 μέχρι 0.5 $l \cdot kg^{-1}$, είναι δηλαδή ίσοι ή όχι πολύ μεγαλύτεροι από τον όγκο του εξωκυτταρίου υγρού. Σημειωτέον ότι οι όγκοι κατανομής των μυοχαλαρωτικών είναι σχετικά μικροί συγκρινόμενοι με εκείνους των βαρβιτουρικών και των ναρκωτικών ($2.0-4.0 l \cdot kg^{-1}$), δείχνοντας πολύ περιορισμένη κατανομή τους στους ιστούς.

Όπως προαναφέρθηκε, τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά δεν διελαύνουν εύκολα λιποειδικούς φραγμούς (όπως τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, το φραγμό του πλακούντα, το επιθήλιο των νεφρικών σωληναρίων ή το επιθήλιο του γαστρεντερικού σωλήνα). Έτσι, δεν προκαλούν επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η χορήγηση τους στη μητέρα δεν επηρεάζει το έμβρυο, η επαναρρόφησή τους από τα νεφρικά σωληνάκια είναι ελάχιστη, ενώ η χορήγηση από το στόμα είναι μη αποτελεσματική.

α. Για τα μεγαλύτερης διάρκειας δράσης φάρμακα, (d-τουβοκουραρίνη, μετοκουρίνη, δοξακούριο, πανκουρόνιο κλπ) μπορεί να περιγραφεί ένα γενικό μοντέλο φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς ως ακολούθως:

Ο χρόνος μισής ζωής κατανομής ($T_{1/2\alpha}$) κυμαίνεται από 2 μέχρι 10 λεπτά, ενώ ο χρόνος μισής ζωής αποβολής ($T_{1/2\beta}$) από 1.5 μέχρι 6 ώρες. Η κάθαρση (clearance) των φαρμάκων αυτών είναι $1-3 ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$.

β. Τα μυοχαλαρωτικά ενδιαμέσης διάρκειας δράσης ατρακούριο και βεκουρόνιο, έχουν ταχύτερη κάθαρση ($5-7 ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$) και μικρότερους χρόνους μισής ζωής αποβολής ($T_{1/2\beta}$), οι οποίοι είναι 20 λεπτά για το ατρακούριο και 70 λεπτά για το βεκουρόνιο.

Πίνακας 3: ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΤΩΝ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΜΗ ΑΠΟΠΛΩΤΙΚΩΝ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΩΝ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ³⁴

Μυοχαλαρωτικό	Vd _{ss} (l·kg ⁻¹)	T _{1/2β} (min)	Clearance (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)
Πανκουρόνιο	0.18-0.26	107-169	0.8-1.8
Πιπεκουρόνιο	0.31-0.34	101-137	2.4-3.4
Βεκουρόνιο	0.16-0.27	51-80	3.0-5.6
Ροκουρόνιο	0.17-0.29	56-203	2.8-5.8

γ. Το μιβακούριο είναι το μόνο βραχείας διάρκειας δράσης μη αποπλωτικό μυοχαλαρωτικό. Η φαρμακοκινητική του περιγράφεται σε άλλη θέση αυτού του τεύχους.

Μια εικόνα των φαρμακο-κινητικών παραμέτρων των στεροειδών μυοχαλαρωτικών δίνεται στον πίνακα 3.

Η δράση των μυοχαλαρωτικών στη νευρομυική σύναψη σχετίζεται άμεσα με τη φαρμακοκινητική. Η εγκατάσταση του νευρομυικού αποκλεισμού συμβαίνει κατά τη διάρκεια της φάσης κατανομής. Μεταβολές στο χρόνο μισής ζωής κατανομής ή στον όγκο κατανομής επηρεάζουν το χρόνο εγκατάστασης του νευρομυικού αποκλεισμού. Αν ο όγκος κατανομής αυξηθεί, η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα θα είναι σε κάθε στιγμή χαμηλότερη, επομένως η εγκατάσταση του νευρομυικού αποκλεισμού θα καθυστερήσει.

Η ταχύτητα με την οποία το μυοχαλαρωτικό κατανέμεται στους ιστούς είναι δυνατό να επηρεασθεί από ύπαρξη χαμηλής καρδιακής παροχής ή μειωμένης αιματικής ροής στους μύες.

Η αυτόματη ανάνηψη της νευρομυικής λειτουργίας μετά φαρμακευτικό νευρομυικό αποκλεισμό είναι αποτέλεσμα της απομάκρυνσης του μυοχαλαρωτικού από τη νευρομυική σύναψη.

Όταν χορηγούνται μικρές δόσεις φαρμάκου, η ταχύτητα ανάνηψης της νευρομυικής λειτουργίας εξαρτάται από την κατανομή του φαρμάκου. Μετά μεγάλες ή επαναλαμβανόμενες δόσεις η ταχύτητα ανάνηψης εξαρτάται περισσότερο από την ταχύτητα αποβολής του φαρμάκου.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ - ΑΠΟΒΟΛΗ

• Βενζυλισοκινολινικά μυοχαλαρωτικά

Τα βενζυλισοκινολινικά μυοχαλαρωτικά μακράς διάρκειας δράσης (d-τουβοκουραρίνη, μετοκουρίνη και δοξακούριο) δεν μεταβολίζονται και αποβάλλονται αναλλοίωτα.

Το ενδιαμέσης διάρκειας δράσης ατρακούριο καταστρέφεται με μη βιολογική εξεργασία (αποδόμηση κατά Hofmann), ενώ υδρολύεται από μη ειδικές εστεράσες του πλάσματος (εξαιρουμένης της χολινεστεράσης)³⁵. Η κατά Hofmann αποδόμηση αρχίζει αμέσως μετά την είσοδο του ατρακουρίου στην κυκλοφορία του αίματος. Ο κύριος μεταβολίτης του ατρακουρίου είναι η λαυδανοσίνη. Σε αντίθεση με το ατρακούριο, η λαυδανοσίνη, μεταβολίζεται εξ' ολοκλήρου στο ήπαρ. Ο χρόνος μισής ζωής αποβολής (T_{1/2β}) της λαυδανοσίνης κυμαίνεται από 173-197 λεπτά στο φυσιολογικό ενήλικα. Η λαυδανοσίνη διελαύνει εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό³⁶ και σε υψηλές συγκεντρώσεις ασκεί επιληπτογόνο δράση σε πειραματόζωα. Στην καθημερινή κλινική αναισθησιολογική πράξη οι συγκεντρώσεις λαυδανοσίνης είναι πολύ μικρές ώστε να προκληθεί διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η λαυδανοσίνη αποβάλλεται από τους νεφρούς.

Ο μεταβολισμός για το μιβακούριο είναι εξαιρετικά ταχύς.

Ορισμένα στοιχεία φαρμακοκινητικής - μεταβολισμού / αποβολής των βενζυλισοκινολινικών μυοχαλαρωτικών δίδονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4: ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ - ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ / ΑΠΟΒΟΛΗΣ ΤΩΝ ΒΕΝΖΥΛΙΣΟΚΙΝΟΛΙΝΙΚΩΝ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΩΝ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Μυοχαλαρωτικό	T _{1/2β} (Κατά προσέγγιση) (min)	Clearance (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	Αποδόμηση ή μεταβολισμός	Αποβολή
d-τουβοκουραρίνη	100-120	1-2	Όχι	Νεφρός, ήπαρ
Μετοκουρίνη	100-120	1-2	Όχι	Νεφρός
Δοξακούριο	100-200	1-2.5	Όχι	Νεφρός, ήπαρ
Ατροκούριο	20	5-7	Αποδόμηση κατά Hofmann, υδρόλυση από μη ειδικές εστεράσες	Νεφρός (<10%) Σχεδόν αποκλειστικά αποβάλλεται υπό μορφή μεταβολιτών
Μιβακούριο	2*	50-100*	Χολινεστεράση πλάσματος	Νεφρός (<5%). Σχεδόν αποκλειστικά (>95%) αποβάλλεται υπό μορφή μεταβολιτών σε άτομα με φυσιολογικό ένζυμο

(*) Για τα περισσότερα δραστικά στερεοϊσομερή

• Στεροειδή μυοχαλαρωτικά

Τα στεροειδή μυοχαλαρωτικά, μεταβολιζόμενα, απακετυλιώνονται στις θέσεις 3 και 17.

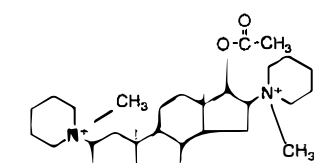
Περί το 15-40% μιας χορηγούμενης δόσης **πανκουρονίου** μετατρέπεται σε 3-OH, 17-OH και 3,17-OH πανκουρόνιο (σχήμα 12).

Ο μεταβολίτης 3-OH πανκουρόνιο, υπερτερεί των δύο άλλων μεταβολιτών τόσο ποσοτικά όσο και από άποψη δραστηριότητας. Το πανκουρόνιο είναι 2 φορές πιο δραστικό από το 3-OH πανκουρόνιο, 50 φορές πιο δραστικό από το 17-OH και 54 φορές δραστικότερο του 3,17-OH πανκουρονίου³⁸.

Σε υγιή άτομα το πανκουρόνιο αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς με αποβολή του 43-67% της δόσης μέσα στο πρώτο 24ωρο. Το μεγαλύτερο μέρος του πανκουρονίου αποβάλλεται αναλλοίωτο.

Το πανκουρόνιο συνδέεται σε μικρό μόνο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, ενώ παραμένει πλήρως ιονισμένο ανεξάρτητα από το pH των ούρων. Έτσι, είναι απίθανο να επαναρροφηθεί από τα νεφρικά σωληνάκια, γι' αυτό και η σπειραματική διήθηση παριστά τον κύριο απεκκριτικό μηχανισμό.

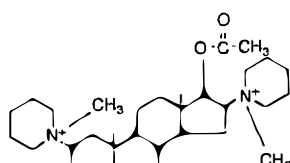
Το ήπαρ παίζει ένα σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό του **βεκουρονίου**. Το 40-80% μιας δόσης βεκουρονίου προσλαμβάνεται από το ήπαρ και απεκκρίνεται από τη χολή³⁹. Η ικανότητα του βεκουρονίου να προσλαμβάνεται σε σημαντικό βαθμό από το ήπαρ εξηγεί την ταχεία πτώση των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο πλάσμα και τη μικρότερη διάρκεια δράσης συγκριτικά με το πανκουρόνιο.



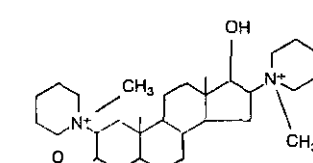
πανκουρόνιο

Σχήμα 12.

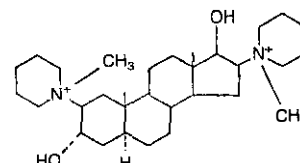
Το πανκουρόνιο και οι μεταβολίτες του.



3-OH πανκουρόνιο



17-OH πανκουρόνιο



3,17-OH πανκουρόνιο

Πίνακας 5: ΤΟ ΕΠΙ ΤΟΙΣ ΕΚΑΤΟ (%) ΠΟΣΟΣΤΟ ΜΙΑΣ ΔΟΣΗΣ ΜΗ ΑΠΟΠΟΛΩΤΙΚΟΥ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΟΥ ΠΟΥ ΑΠΟΒΑΛΛΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΝΕΦΡΟΥΣ

>90%	60-90%	40-60%	<25%
γαλλαμίνη	πανκουρόνιο μετοκουρίνη πιπεκουρόνιο δοξακούριο αλκουρόνιο	d-τουβοκουραρίνη	βεκουρόνιο ατρακούριο μιβακούριο ροκουρόνιο

Μετά κλινικές δόσεις βεκουρονίου, το 3-OH παράγωγο είτε δεν ανιχνεύεται στο αίμα^{40,41} είτε αντιπροσωπεύει μόνο το 5-10% της συγκέντρωσης της μητρικής ουσίας (επειδή ο 3-OH μεταβολίτης αναμένεται να αποβάλλεται με τη χολή ή να "αθροίζεται" στο ήπαρ). Έτσι λοιπόν, είναι πολύ απίθανο να συμβάλλει στη μυοχαλαρωτική δράση του βεκουρονίου (παρόλο που έχει τη μισή δραστηριότητα της μητρικής ουσίας), εκτός και αν συνυπάρχει ηπατική ανεπάρκεια ή έχουν χορηγηθεί εξαιρετικά μεγάλες δόσεις.

Μόνο περί το 10-20% μιας δόσης βεκουρονίου αποβάλλεται από τους νεφρούς.

Ειδικότερα, η συμβολή των νεφρών στην αποβολή των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών φαίνεται στον πίνακα 5.

Δ. ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΜΗ ΑΠΟΠΟΛΩΤΙΚΩΝ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΩΝ

• Δραστηριότητα (potency)

Για τις περισσότερες χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα, η μυοχάλαση είναι κλινικά επαρκής, όταν η απάντηση του βραχέος προσαγωγού του αντίχειρα στην απλή διέγερση (συχνότητας 0.10 - 0.15 Hz) κατασταλεί κατά 95%. Η έννοια της **δραστηκής δόσης για 95% καταστολή της σύσπασης (ED₉₅-effective dose for 95% twitch depression)** αναφέρεται στη δραστηκή δόση που κατά μέσο όρο προκαλεί ένα μέγιστο νευρομυϊκό αποκλεισμό ίσο με 95% στον υπό μελέτην πληθυσμό ατόμων.

Επειδή όμως σε ένα πληθυσμό ατόμων η ED₉₅ αντιπροσωπεύει μια μέση απάντηση, κάθε επιμέρους απάντηση μπορεί να είναι μικρότερη ή μεγαλύτερη.

Πίνακας 6: ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΜΗ ΑΠΟΠΟΛΩΤΙΚΩΝ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΩΝ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ²³

Μυοχαλαρωτικό	ED ₉₅
d-τουβοκουραρίνη	0.50
Μετοκουρίνη	0.28
Ατρακούριο	0.28
Μιβακούριο	0.08
Δοξακούριο	0.027
Πανκουρόνιο	0.07
Βεκουρόνιο	0.056

Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζει μια σχετική αντίσταση ή ευαισθησία του συγκεκριμένου ατόμου στο μυοχαλαρωτικό.

Οι τιμές της ED₉₅ μερικών μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών δίνονται στον πίνακα 6.

• Εγκατάσταση (onset) νευρομυϊκού αποκλεισμού

Για επίτευξη ικανοποιητικών συνθηκών ενδοτραχειακής διασωλήνωσης απαιτούνται δόσεις μεγαλύτερες της ED₉₅, ώστε να παραλύσουν ικανοποιητικά οι φωνητικές χορδές και το διάφραγμα σε όλους τους ασθενείς. Για το λόγο αυτό, δηλαδή για εξασφάλιση ικανοποιητικών συνθηκών διασωλήνωσης χορηγούνται δόσεις 1.5-2 x ED₉₅ (ή ακόμη μεγαλύτερες).

Δύο όμως γεγονότα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν κατά τη χορήγηση αυξημένης δόσης μυοχαλαρωτικού με σκοπό την επίτευξη βαθέος νευρομυϊκού αποκλεισμού σε σύντομο χρόνο: α) η διάρκεια του νευρομυϊκού αποκλεισμού επιμηκύνεται⁴² (το γεγονός αποκτά ιδιαίτερη σημασία για τα μακράς διάρκειας δράσης φάρμακα) και β) τα

αυξημένα επίπεδα φαρμάκου στο αίμα είναι δυνατό να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η προκαταρτική χορήγηση μιας "υποπαραλυτικής" δόσης ενός μη αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού, ίσης με το 10-15% της ED₉₅ ("priming dose"), 3-7 λεπτά πριν τη δόση διασωλήνωσης, οδηγεί σε βράχυνση του χρόνου εγκατάστασης του μέγιστου νευρομυϊκού αποκλεισμού ("priming principle")^{43,44,45}. Για παράδειγμα, η χορήγηση βεκουρονίου σε δόση 0.01 mg·kg⁻¹, 4 λεπτά πριν μια δόση διασωλήνωσης 0.1 mg·kg⁻¹, φαίνεται ότι επιταχύνει την εγκατάσταση του νευρομυϊκού αποκλεισμού που προκαλεί το φάρμακο αυτό⁴⁶. Γενικά, ο νευρομυϊκός αποκλεισμός εγκαθίσταται 15 - 30% ταχύτερα συγκριτικά με το συμβατικό τρόπο της εφάπαξ χορήγησης ολόκληρης της δόσης διασωλήνωσης. Η τεχνική αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική λύση σε περιπτώσεις που η χρήση της σουκκινυλοχολίνης αντενδείκνυται. Ωστόσο, ούτε η ταχύτητα εγκατάστασης του νευρομυϊκού αποκλεισμού είναι ίση με αυτήν της σουκκινυλοχολίνης, ούτε όμως και οι συνθήκες διασωλήνωσης είναι πάντοτε ποιοτικά ταυτόσημες με αυτές που παρέχει η σουκκινυλοχολίνη.

• Κλινική διάρκεια δράσης

Ως κλινική διάρκεια δράσης ορίζεται ο χρόνος από το πέρας της εφάπαξ χορήγησης μιας δόσης που θα προκαλέσει ικανοποιητικές συνθήκες διασωλήνωσης (90-100% νευρομυϊκό αποκλεισμό), μέχρις ότου, λόγω αυτόματης ανάνηψης της νευρο-

μυϊκής λειτουργίας στο 25% της απάντησης αναφοράς, θα απαιτηθεί συμπληρωματική χορήγηση φαρμάκου για διατήρηση κλινικής μυοχάλασης²⁴.

Τα μυοχαλαρωτικά, ανάλογα με την κλινική διάρκεια δράσης, ταξινομούνται σε: **υπερβραχείας, βραχείας, ενδιάμεσης και μακράς διάρκειας δράσης** (Πίνακας 7).

• Ανάνηψη (recovery) της νευρομυϊκής λειτουργίας

Η ταχύτητα ανάνηψης της νευρομυϊκής λειτουργίας μετά φαρμακευτικό νευρομυϊκό αποκλεισμό εκφράζεται με το δείκτη ανάνηψης μεταξύ του 25% και 75% της απάντησης αναφοράς (δείκτης ανάνηψης₂₅₋₇₅ - recovery index₂₅₋₇₅).

Ο δείκτης αυτός εκφράζει το χρόνο που απαιτείται για την ανάνηψη της νευρομυϊκής λειτουργίας από το 25% στο 75% της απάντησης αναφοράς.

Τυπικές τιμές για το δείκτη ανάνηψης₂₅₋₇₅ είναι: 6-8 min για το μιβακούριο, 10-15 min για το ατρακούριο, βεκουρόνιο και ροκουρόνιο, 35 min για το πιπεκουρόνιο, 40 min για το δοξακούριο και 30-50 min για τη d-τουβοκουραρίνη⁴⁷.

Η τιμή του δείκτη αυτού τις περισσότερες φορές δεν επηρεάζεται από τη δόση του φαρμάκου, ιδιαίτερα σε φάρμακα για τα οποία η ανακατανομή έχει μεγάλη σημασία για την αυτόματη ανάνηψη της νευρομυϊκής λειτουργίας.

Πίνακας 7: ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΡΑΣΗΣ²⁴

Κλινική διάρκεια δράσης	Μυοχαλαρωτικό
Υπερβραχεία (5-8min)	Σουκκινυλοχολίνη
Βραχεία (15-20min)	Μιβακούριο
Ενδιάμεση (20-30min)	Ατρακούριο Βεκουρόνιο Ροκουρόνιο
Μακρά (45-60min και άνω)	d-Τουβοκουραρίνη Δοξακούριο Γαλλαμίνη Μετοκουρίνη Πανκουρόνιο Πιπεκουρόνιο

Πίνακας 8: ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΒΕΝΖΥΛΙΣΟΚΙΝΟΛΙΝΙΚΩΝ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΩΝ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ³⁷

Μυοχαλαρωτικό	ED ₉₅ (mg·kg ⁻¹)	Δόση για διασωλήνωση (mg·kg ⁻¹)	Χρόνος για διασωλήνωση (min)	Κλινική διάρκεια δράσης (min)	Δείκτης ανάληψης 25-75% (min)	Δόση συντήρησης (mg·kg ⁻¹)
d-τουβοκουραρίνη	0.5	0.6	3-4	80	30-50	0.1-0.2
Μετοκουρίνη	0.28	0.4	3-4	100	30-50	0.05-0.1
Δοξακούριο	0.025	0.05	4-5	90	30-50	0.005-0.01
Ατρακούριο	0.25	0.5	2-2.5	35-45	11-12	0.1-0.2(*)
Μιβακούριο	0.08	0.2	2-2.5	15-20	6.5	0.05-0.2(**)
		0.25	1.5-2	18-22	6.5	

(*) Ρυθμός στάγδην έγχυσης για το ατρακούριο 3-12 μg·kg⁻¹·min⁻¹.

(**) Ρυθμός στάγδην έγχυσης για το μιβακούριο 5-15 μg·kg⁻¹·min⁻¹.

Πίνακας 9: ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΩΝ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ (αναισθησία με N₂O/O₂/οπιοειδή)³⁴

Μυοχαλαρωτικό	Δόση (mg·kg ⁻¹)	Πολλαπλάσιο της ED ₉₅ (x ED ₉₅) κατά προσέγγιση	Εγκατάσταση μέγιστου νευρομυικού αποκλεισμού (min)	Κλινική διάρκεια δράσης (min)
Πανκουρόνιο	0.1	1.7	3.5-3.7	74-116
Πιπεκουρόνιο	0.045-0.05	1	5.7-6.7	29-41
	0.07-0.08	2	3.6-3.9	70-111
	0.1	2.5	3.0-3.6	94-95
Βεκουρόνιο	0.1	2	2.4-2.9	32-44
	0.2	4	2.0-2.3	68-96
	0.3	6	1.5-1.9	111
	0.4	8	1.3-1.7	115-174
Ροκουρόνιο	0.3	1	3	10
	0.6	2	1.5-2.5	29-42
	0.85	3	1.8	45

Ωστόσο, μπορεί να αυξηθεί σημαντικά μετά μεγάλες ή επανειλημμένες δόσεις ή μετά στάγδην έγχυση των μυοχαλαρωτικών^{48,49}. Παθολογικές καταστάσεις ή αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα είναι επίσης δυνατό να οδηγήσουν σε παράταση του χρόνου ανάληψης της νευρομυικής λειτουργίας.

Ορισμένα στοιχεία συγκριτικής φαρμακοδυναμικής - κλινικής χρήσης των βενζυλισοκινολινοικών μυοχαλαρωτικών δίνονται στον πίνακα 8, ενώ στον πίνακα 9 δίνονται στοιχεία συγκριτικής φαρμακοδυναμικής-κλινικής χρήσης των στεροειδών μυοχαλαρωτικών.

IV. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΜΗ ΑΠΟΠΟΛΩΤΙΚΩΝ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΩΝ

Αυτές μπορεί να οφείλονται είτε σε απευθείας επιδράσεις των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών στο αυτόνομο νευρικό σύστημα είτε σε έκλυση ισταμίνης.

A. ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟ ΑΥΤΟΝΟΜΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (ΑΝΣ)

Η ακετυλοχολίνη δρα τόσο στους μουσκαρινικούς όσο και στους νικοτινικούς υποδοχείς.

Μουσκαρινικοί υποδοχείς απαντώνται σε διάφορους λείους μύες, στον καρδιακό μυ και σε εξωκρινείς αδένες. Καλούνται "μουσκαρινικοί", διότι η μουσκαρίνη, ένα τεταρτοταγές αμινοαλκαλοειδές, έχει δράσεις παρόμοιες με αυτές της ακετυλοχολίνης καταλαμβάνοντας τους υποδοχείς αυτούς. Η ατροπίνη προκαλεί αποκλεισμό των μουσκαρινικών υποδοχέων.

Νικοτινικοί υποδοχείς απαντώνται στα γάγγλια του ΑΝΣ και στη νευρομυϊκή σύναψη (σκελετικοί μύες). Καλούνται "νικοτινικοί", διότι η νικοτίνη τους διεγείρει. Ωστόσο, οι νικοτινικοί υποδοχείς των γαγγλίων του ΑΝΣ και της νευρομυϊκής σύναψης δεν είναι ταυτόσημοι τόσο από ανατομική όσο και από λειτουργική άποψη.

Άλλες χολινεργικές θέσεις εντοπίζονται στους **εστερασικούς υποδοχείς** της ακετυλοχολινεστεράσης και της χολινεστεράσης του πλάσματος.

Τα μυοχαλαρωτικά, λόγω της δομικής συγγένειας με την ακετυλοχολίνη είναι δυνατό να επηρεάσουν τη λειτουργία του ΑΝΣ.

Οι κλασικές επιδράσεις αφορούν κυρίως τη διακοπή της γαγγλιακής μετάδοσης (μέσω αποκλεισμού των γαγγλιακών νικοτινικών υποδοχέων) καθώς και την αναστολή της παρασυμπαθητικής μετάδοσης (μέσω αποκλεισμού των μουσκαρινικών υποδοχέων στις απολήξεις του πνευμονογαστρικού).

Ο διαχωρισμός της μυοχαλαρωτικής δραστηριότητας από τη δραστηριότητα επί του ΑΝΣ, μπορεί να περιγραφεί για κάθε μυοχαλαρωτικό με την έννοια του **ορίου ασφαλείας για το αυτόνομο νευρικό**

σύστημα (autonomic margin of safety) που εκφράζεται ως εξής⁵⁰:

$$\text{Όριο ασφαλείας για το ΑΝΣ} = \frac{[\text{ED}_{50} \text{ για αναστολή της λειτουργίας του ΑΝΣ στη γάτα}]}{[\text{ED}_{95} \text{ για νευρομυϊκό αποκλεισμό στον άνθρωπο}]}$$

Η έννοια του ορίου ασφαλείας για το ΑΝΣ είναι χρήσιμη, διότι μέσω αυτού αντικατοπτρίζεται ο αριθμός των πολλαπλασίων της ED_{95} για νευρομυϊκό αποκλεισμό που θα πρέπει να χορηγηθεί, ώστε να γίνει δυνατό να παρατηρηθεί η ανεπιθύμητη δράση στο ΑΝΣ.

Όσο υψηλότερο είναι το όριο ασφαλείας ενός μυοχαλαρωτικού για το ΑΝΣ, τόσο μικρότερη είναι η πιθανότητα πρόκλησης ανεπιθυμητών επιδράσεων από το μυοχαλαρωτικό αυτό στη λειτουργία του ΑΝΣ.

Ο προσδιορισμός των ορίων ασφαλείας των μυοχαλαρωτικών για το ΑΝΣ στον άνθρωπο είναι αδύνατος, λόγω ανυπαρξίας κατάλληλων μεθόδων για ποσοτικό προσδιορισμό των απαντήσεων του ΑΝΣ. Υπάρχουν, ωστόσο, επαρκείς ενδείξεις, ότι αν ένα μυοχαλαρωτικό προκαλεί μια επίδραση στο ΑΝΣ της γάτας σε δόσεις ίσες ή όχι πολύ μεγαλύτερες από αυτές που προκαλούν νευρομυϊκό αποκλεισμό, η χορήγηση του μυοχαλαρωτικού αυτού στον άνθρωπο θα συνοδεύεται από ανάλογες επιδράσεις στο ΑΝΣ.

Οι τιμές των ED_{95} για νευρομυϊκό αποκλεισμό των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών έχουν προσδιορισθεί στον άνθρωπο (αναίσθησία με $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$). Αυτές οι τιμές, μαζί με τις ED_{50} για γαγγλιακό αποκλεισμό και/ή αποκλεισμό του πνευμονογαστρικού στη γάτα χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της τιμής του ορίου ασφαλείας για το ΑΝΣ στον άνθρωπο.

Οι τιμές των ορίων ασφαλείας για το ΑΝΣ στον άνθρωπο των μυοχαλαρωτικών που χρησιμοποιούνται σήμερα ευρέως στην κλινική πράξη φαίνονται στον πίνακα 10.

• Βενζυλισοκινολινικά μυοχαλαρωτικά και ΑΝΣ³⁷

Από τις βενζυλισοκινολίνες, το **ατρακούριο**, **μιβακούριο** και **δοξακούριο** θεωρούνται πρακτικά απαλλαγμένα ανεπιθυμητών επιδράσεων στο ΑΝΣ.

Πίνακας 10: ΟΡΙΟ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΑΝΣ (autonomic margin of safety) ΤΩΝ ΜΗ ΑΠΟΠΟΛΩΤΙΚΩΝ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΩΝ ΠΑΝΚΟΥΡΟΝΙΟΥ, ΒΕΚΟΥΡΟΝΙΟΥ ΚΑΙ ΑΤΡΑΚΟΥΡΙΟΥ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ ⁵⁰			
	Νευρομυϊκός αποκλεισμός	Όριο ασφαλείας για το ΑΝΣ στον άνθρωπο (autonomic margin of safety)	
Φάρμακο	ED ₉₅ στον άνθρωπο (mg·kg ⁻¹)	Γαγγλιακός αποκλεισμός *	Αποκλεισμός πνευμονογαστρικού **
Πανκουρόνιο	0.07	328.6	2.86
Βεκουρόνιο	0.056	89.2	40.6
Ατρακούριο	0.28	35.7	8.7

- (*) $\frac{ED_{50} \text{ για γαγγλιακό αποκλεισμό στη γάτα}}{ED_{95} \text{ για νευρομυϊκό αποκλεισμό στον άνθρωπο}}$
- (**) $\frac{ED_{50} \text{ για αποκλεισμό του πνευμονογαστρικού στη γάτα}}{ED_{95} \text{ για νευρομυϊκό αποκλεισμό στον άνθρωπο}}$

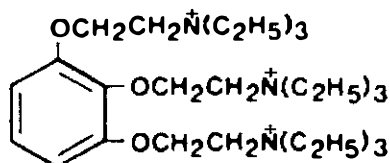
Πράγματι, οι δόσεις των φαρμάκων αυτών που προκαλούν γαγγλιακό αποκλεισμό ή/και αποκλεισμό του παρασυμπαθητικού είναι κατά πολύ μεγαλύτερες των ED₉₅ για νευρομυϊκό αποκλεισμό. Έτσι, τα φάρμακα αυτά δεν προκαλούν στην καθημερινή κλινική πράξη αύξηση της καρδιακής συχνότητας ή πτώση της αρτηριακής πίεσης μέσω των προαναφερθέντων μηχανισμών.

Η **d-τουβοκουραρίνη** είναι η μόνη βενζυλισοκινολίνη της οποίας η δόση που προκαλεί αποκλεισμό των γαγγλίων του συμπαθητικού βρίσκεται πλησιέστερα της ED₉₅ για νευρομυϊκό αποκλεισμό από την αντίστοιχη δόση οποιουδήποτε μυοχαλαρωτικού. Εν τούτοις, η πτώση της αρτηριακής πίεσης την οποία προκαλεί, όπως θα δούμε παρακάτω, οφείλεται κυρίως σε έκλυση ισταμίνης.

• Στεροειδή μυοχαλαρωτικά - γαλλαμίνη και ΑΝΣ

Το **πανκουρόνιο** και η **γαλλαμίνη**, προκαλούν ταχυκαρδία αποκλείοντας τους μουςκαρινικούς υποδοχείς στις απολήξεις του πνευμονογαστρικού στο φλεβόκομβο.

Η ισχυρή παρασυμπαθητικολυτική δράση της γαλλαμίνης παρατηρείται σε δόσεις παρόμοιες με αυτές που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη και οφείλεται στην παρουσία **τριών** θετικά φορτισμένων ατόμων αζώτου στο μόριό της⁵¹ (σχήμα 13).



Σχήμα 13.
Γαλλαμίνη

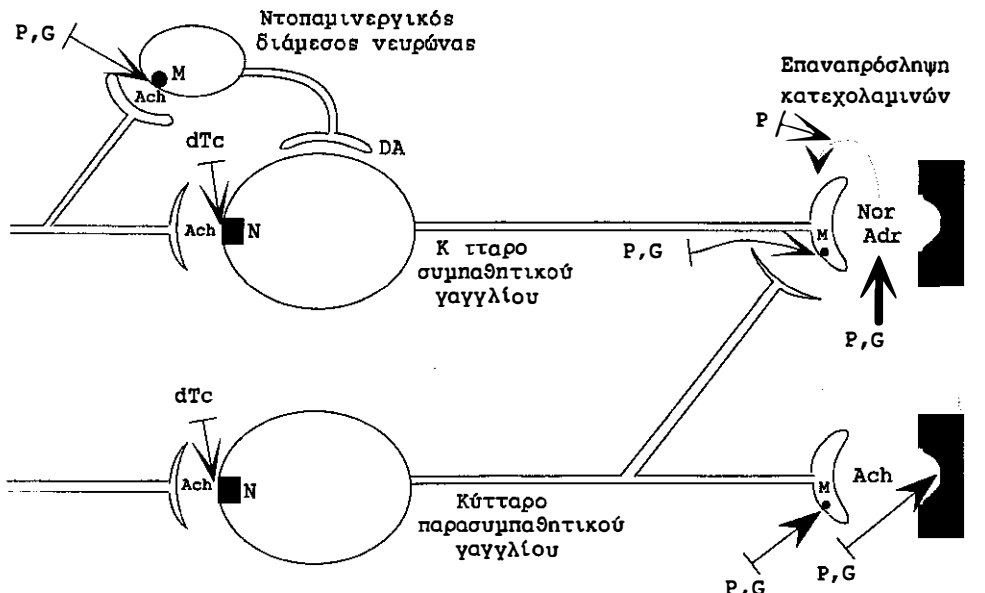
Η προκαλούμενη αύξηση της καρδιακής συχνότητας είναι δόσοεξαρτώμενη ενώ η μέγιστη απάντηση είναι μια αύξηση της τάξης του 30-40% μετά χορήγηση παραλυτικής δόσης γαλλαμίνης (1mg·kg⁻¹)⁵¹. Μικρότερες δόσεις γαλλαμίνης (0.3mg·kg⁻¹), χορηγούμενες ενδοφλεβίως πριν την σουκινυλοχολίνη ("προκουραρισμός"), προκαλούν αύξηση της καρδιακής συχνότητας παρόμοια με αυτήν που προκαλεί η ατροπίνη χορηγούμενη ενδοφλεβίως⁵¹.

Η καμπύλη δόσης-απάντησης για τη παρασυμπαθητικολυτική δράση του πανκουρονίου βρίσκεται λίγο δεξιότερα της καμπύλης δόσης-απάντησής του ως μυοχαλαρωτικού.

Στην κλινική πράξη παρατηρείται μια μέτρια ταχυκαρδία, μόνο όταν χορηγηθούν σχετικά μεγάλες δόσεις πανκουρονίου⁵².

Οι απολήξεις του πνευμονογαστρικού στην καρδιά δεν έρχονται σε επαφή μόνο με τα κύτταρα του φλεβοκόμβου και του κολποκοιλιακού κόμβου, αλλά και με τις απολήξεις των συμπαθητικών νεύρων, όπου επίσης υπάρχουν μουςκαρινικοί υποδοχείς. Έχει βρεθεί ότι η διέγερση του πνευμονογαστρικού ελαττώνει την απελευθέρωση διαβιβαστή από συμπαθητικά νεύρα της καρδιάς, τα οποία διεγείρονται ταυτόχρονα. Υπάρχουν έμμεσες ενδείξεις ότι οι προαναφερθέντες μουςκαρινικοί υποδοχείς αποκλείονται από τη γαλλαμίνη και το πανκουρόνιο, με αποτέλεσμα την ενίσχυση της ταχυκαρδίας που προκαλείται από τον αποκλεισμό των καρδιακών μουςκαρινικών υποδοχέων⁵³.

Το πανκουρόνιο μπορεί επίσης να προκαλέσει, χορηγούμενο σε μεγάλες δόσεις, αναστολή της επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης από τις απολήξεις του συμπαθητικού.



→ διεύκλυνση απελευθέρωσης
 ↳ δράση αποκλειστού
 N=νικοτινικός υποδοχέας
 M=μουςκαρινικός υποδοχέας
 Ach=ακετυλοχολίνη
 Nor=νοραδρεναλίνη
 Adr=αδρεναλίνη
 DA=ντοπαμίνη
 P=πανκουρόνιο
 G=γαλλαμίνη
 dTc=d-τουβοκουραρίνη

Σχήμα 14.

Διαγραμματική απεικόνιση του ANΣ, με αναφορά των θέσεων δράσης ορισμένων μη αποπολυκλών μυοχαλαρωτικών στο σύστημα αυτό.

Άλλη κατηγορία μουςκαρινικών υποδοχέων που αποκλείονται από τη γαλλαμίνη και το πανκουρόνιο, είναι αυτοί που βρίσκονται στους μικρούς διάμεσους ντοπαμινεργικούς νευρώνες των συμπαθητικών γαγγλίων (σχήμα 14).

Οι υποδοχείς αυτοί διεγείρονται από την ακετυλοχολίνη που απελευθερώνεται από διακλαδώσεις των προγαγγλιακών χολινεργικών νευρικών ινών. Οι διάμεσοι αυτοί νευρώνες απελευθερώνουν ντοπαμίνη, η οποία προκαλεί υπερπόλωση των γαγγλιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα τη διακοπή της μετάδοσης του ερεθίσματος. Ο αποκλεισμός των ανασταλτικών αυτών νευρώνων από τη γαλλαμίνη ή το πανκουρόνιο μπορεί, υπό κατάλληλες συνθήκες διέγερσης, να διευκολύνει τη μετάδοση του ερεθίσματος μέσω των γαγγλίων του συμπαθητικού (αδρανοποίηση της ανασταλτικής ρυθμιστικής δράσης της ντοπαμινεργικής αγκύλης).

Το **βεκουρόνιο** και το **πιπεκουρόνιο** είναι παντελώς απαλλαγμένα από οποιαδήποτε ανεπιθύμητη επίδραση στο ANΣ (χορηγούμενα στις συνήθεις κλινικές δόσεις). Η παρασυμπαθητικολυτική δραστηριότητα του βεκουρονίου είναι μόλις το 1/20 αυτής του πανκουρονίου.

Βεκουρόνιο και βραδυκαρδία^{54,55,56,57}: Οι αιμοδυναμικές επιπτώσεις του βεκουρονίου έχουν μελετηθεί εκτενώς. Υπάρχουν ωστόσο στη βιβλιογραφία αναφορές, που συσχετίζουν βραδυκαρδιακά επεισόδια με τη χορήγηση βεκουρονίου. Το βεκουρόνιο στερείται οιασδήποτε ενδογενούς βραδυκαρδιακής δραστηριότητας. Δεν παρέχει όμως κάποια "κάλυψη" έναντι βραδυκαρδιακών επεισοδίων, επειδή δεν προκαλεί την "προστατευτική" αύξηση της καρδιακής συχνότητας που παρατηρείται όταν χορηγείται ως μυοχαλαρωτικό το πανκουρόνιο. Έτσι, η αντανακλαστική βραδυκαρδία εξαιτίας χειρουργικών χειρισμών ή η βραδυκαρδία που προκαλείται από τα οπιοειδή αναλγητικά γίνεται έκδηλη κλινικά.

B. ΕΚΔΥΣΗ ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ

Οι ενώσεις του τεταρτοταγούς αμμωνίου, είναι δυνατό να προκαλέσουν έκλυση ισταμίνης.

Μια παθολογική αύξηση των επιπέδων της ισταμίνης στο αίμα, της τάξης του 200-300% πάνω από το φυσιολογικό, προκαλεί μια βραχείας διάρκειας (1-5 λεπτά) πτώση της αρτηριακής πίεσης, αύξηση της καρδιακής συχνότητας, ερυθροματώδες εξάνθημα κλπ^{58,59,60}.

Η d-τουβοκουραρίνη, η μετοκουρίνη και το ατρακούριο, προκαλούν έκλυση ισταμίνης σε δόσεις 0,5-0,6 mg·kg⁻¹.

Το όριο ασφάλειας για την έκλυση ισταμίνης (**margin of safety for histamine release**) είναι δύο φορές μεγαλύτερο για τη μετοκουρίνη σε σχέση με την d-τουβοκουραρίνη.

Για το ατρακούριο, δόσεις μέχρι 2xED₉₅ (δηλαδή 0.4-0.5 mg·kg⁻¹) χορηγούμενες βραδέως, προκαλούν μικρές μεταβολές στην καρδιακή συχνότητα ή στην αρτηριακή πίεση σε φυσιολογικά άτομα. Δόσεις όμως 2,5-3xED₉₅ χορηγούμενες εφάπαξ ταχέως (<10 sec), προκαλούν μια βραχείας διάρκειας πτώση της αρτηριακής πίεσης (15-20%) και μικρή αύξηση της καρδιακής συχνότητας (5-8%)^{60,61}.

Για τα βενζυλισοκινολινικά μυοχαλαρωτικά η τάση για πρόκληση φαινομένων που σχετίζονται με την έκλυση ισταμίνης ελαττώνεται στα νεότερα μυοχαλαρωτικά²³ [d-τουβοκουραρίνη > μετοκουρίνη > ατρακούριο > μιβακούριο > δοξακούριο] (Πίνακας 11).

Το ποσό της εκλυόμενης ισταμίνης για καθεμιά από τις βενζυλισοκινολίνες εξαρτάται από τη δόση^{59,61} και την ταχύτητα έγχυσης.

Περαιτέρω μελέτες έχουν δείξει ότι επιβράδυνση του ρυθμού έγχυσης ή προληπτική χορήγηση αποκλειστών των υποδοχέων της ισταμίνης (H₁- και H₂- αποκλειστών) είναι δυνατό να συμβάλλουν

στη μείωση της εκλυόμενης ποσότητας ισταμίνης^{50,62,63}.

Ο μηχανισμός πρόκλησης υπότασης από την d-τουβοκουραρίνη έγινε περισσότερο σαφής μετά πρόσφατη μελέτη των Hatao και συν⁶⁴. Σύμφωνα με τους ερευνητές, η d-τουβοκουραρίνη προκαλεί έκλυση ισταμίνης. Στη συνέχεια, η ισταμίνη, προκαλεί έκλυση προστακυκλίνης από το αγγειακό ενδοθήλιο, διεγείροντας τους H₁- υποδοχείς και ενεργοποιώντας το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος μέσω της οδού της κυκλοοξυγενάσης. Η προστακυκλίνη έχει ισχυρή αγγειοδιασταλτική δράση και μεταβολίζεται ταχύτατα σε 6-κετο-PGF_{1α}. Η προκαλούμενη πτώση της αρτηριακής πίεσης μετά μια μεγάλη δόση (0,6 mg·kg⁻¹) d-τουβοκουραρίνης, σχετίζεται άμεσα με μια αύξηση των επιπέδων της 6-κετο-PGF_{1α} στο πλάσμα. Η προστακυκλίνη, λοιπόν, είναι τελικά υπεύθυνη για τη βραχείας διάρκειας πτώση της αρτηριακής πίεσης που προκαλεί η d-τουβοκουραρίνη.

Ο "καταρράκτης" αντιδράσεων που προαναφέρθηκε, μπορεί να διακοπεί με προληπτική χορήγηση αποκλειστών των H₁ υποδοχέων ή αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης (π.χ. ασπιρίνη).

Τα στεροειδή μυοχαλαρωτικά έχουν εξαιρετικά υψηλά όρια ασφάλειας γι'αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια και η χορήγησή τους σπάνια συνοδεύεται από κλινικά σημαντική έκλυση ισταμίνης.

Πίνακας 11: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΓΙΑ ΕΚΛΥΣΗ ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ ΤΩΝ ΒΕΝΖΥΛΙΣΟΚΙΝΟΛΙΝΙΚΩΝ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΩΝ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ (αναισθησία με N₂O/O₂- βαρβιτουρικά- οπιοειδή)³⁷

Φάρμακο	Δραστική δόση για 95% νευρομυϊκό αποκλεισμό [ED ₉₅] (mg·kg ⁻¹)	Δραστική δόση για έκλυση ισταμίνης (mg·kg ⁻¹)	Πολλαπλάσια της ED ₉₅ (κατά προσέγγιση), που απαιτούνται για 100% αύξηση των επιπέδων ισταμίνης του πλάσματος (ταχεία έγχυση)
d-τουβοκουραρίνη	0.50	0.3-0.5	0.5-1
Μετοκουρίνη	0.28	0.5	2
Δοξακούριο	0.025	> 0.08	>3
Ατρακούριο	0.25	0.5-0.6	2-3
Μιβακούριο	0.08	0.2-0.25	3

V. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΜΗ ΑΠΟΠΟΛΩΤΙΚΩΝ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΩΝ ΜΕ ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

• Εισπνεόμενα αναισθητικά

Τα εισπνεόμενα αναισθητικά αυξάνουν τόσο το βάθος όσο και τη διάρκεια του νευρομυϊκού αποκλεισμού που προκαλούν τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά και μετατοπίζουν τις καμπύλες δόσης-απάντησης προς τα αριστερά. Η εμφανιζόμενη ενίσχυση του νευρομυϊκού αποκλεισμού εξαρτάται από την τελοεκπνευστική συγκέντρωση του εισπνεόμενου αναισθητικού⁶⁵.

Η ενίσχυση της μυοχαλαρωτικής δράσης της d-τουβοκουραρίνης από το ισοφλουράνιο και το ενφλουράνιο είναι μεγαλύτερη από την ενίσχυση που προκαλεί το αλοθάνιο, το οποίο με τη σειρά του ενισχύει περισσότερο από την αναισθησία με N₂O-οπιοειδή^{66,67}. Υπό 1,25 MAC αλοθανίου, οι ασθενείς χρειάζονται μόνο το 50% της δόσης της d-τουβοκουραρίνης σε σχέση με τη δόση που θα απαιτούσε η αναισθησία με N₂O-οπιοειδή. Υπό 1,25 MAC ισοφλουρανίου ή ενφλουρανίου οι απαιτήσεις σε d-τουβοκουραρίνη ελαττώνονται ακόμη περισσότερο, με αποτέλεσμα να χρειάζεται μόλις το 30-40% της δόσης που θα απαιτούσε η αναισθησία με N₂O-οπιοειδή. Γενικά, το ενφλουράνιο και το ισοφλουράνιο προκαλούν διπλάσια περίπου ενίσχυση του νευρομυϊκού αποκλεισμού της d-τουβοκουραρίνης σε σχέση με το αλοθάνιο.

Ο νευρομυϊκός αποκλεισμός που προκαλείται από το ατρακούριο και το βεκουρόνιο επηρεάζεται λιγότερο από τα εισπνεόμενα αναισθητικά (σε αντίθεση με το νευρομυϊκό αποκλεισμό που προκαλείται από τα μεγαλύτερης διάρκειας δράσης φάρμακα)⁶⁸. Οι τιμές των δραστικών δόσεων (ED) για το ατρακούριο και το βεκουρόνιο είναι περί το 20% μικρότερες υπό αναισθησία με ισοφλουράνιο σε σχέση με την αναισθησία με N₂O-οπιοειδή⁶⁹.

Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ενίσχυση του νευρομυϊκού αποκλεισμού από τα εισπνεόμενα αναισθητικά διακρίνονται σε κεντρικούς και περιφερικούς.

Οι πρώτοι αφορούν την καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος από τα εισπνεόμενα αναισθητικά, με αποτέλεσμα τη μείωση του τόνου των σκελετικών μυών.

Οι περιφερικές επιδράσεις των πτητικών αναισθητικών στη νευρομυϊκή λειτουργία αφορούν (i) μια σχετική αύξηση της αιματικής ροής προς τους μύες (ii) μια ελάττωση της ευαισθησίας της

μετασυναπτικής μεμβράνης στην εκπόλωση και (iii) μια πιθανή δράση στο περιβάλλον του υποδοχέα¹⁴.

Σε αντίθεση με το αλοθάνιο, η ικανότητα του ενφλουρανίου να ενισχύει τη μυοχαλαρωτική δράση της d-τουβοκουραρίνης είναι χρονοεξαρτώμενη· ο νευρομυϊκός αποκλεισμός ενισχύεται περί το 10% ανά ώρα χορήγησης ενφλουρανίου, παρόλο που τα επίπεδα της d-τουβοκουραρίνης στο αίμα διατηρήθηκαν σταθερά⁷⁰.

• Αντιβιοτικά^{71,72}

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές αναφορές σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών με διάφορα αντιβιοτικά (νεομυκίνη, στρεπτομυκίνη, καναμυκίνη, γενταμυκίνη, τομπραμυκίνη, λινκομυκίνη, κλινδαμυκίνη, τετρακυκλίνες, κολιστίνη, πολυμυξίνη Α, πολυμυξίνη Β, βανκομυκίνη κλπ). Το κλινικό αποτέλεσμα αυτής της αλληλεπίδρασης είναι τις περισσότερες φορές μια παράταση της διάρκειας του νευρομυϊκού αποκλεισμού.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους ένα αντιβιοτικό ενισχύει τη μυοχαλαρωτική δράση των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών είναι διαφορετικοί κατά περίπτωση και περιλαμβάνουν:

1. Προσυναπτική δράση του αντιβιοτικού (πιθανόν παρόμοια με αυτή του μαγνησίου) που οδηγεί σε απελευθέρωση ελαττωμένης ποσότητας ακετυλοχολίνης.
2. Μετασυναπτική δράση, η οποία εκφράζεται ως ελαττωμένη ευαισθησία των μετασυναπτικών υποδοχέων στην ακετυλοχολίνη ή ως αποκλεισμός των διαύλων ιόντων.

Αμινογλυκοσίδες: Οι περισσότερες μελέτες που αφορούν την *ενίσχυση* της δράσης των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών από τις αμινογλυκοσίδες είναι είτε μεμονωμένες παρουσιάσεις περιστατικών είτε μελέτες σε ζώα. Σε πολλούς ασθενείς τα αμινογλυκοσιδικά αντιβιοτικά προκαλούν ενίσχυση του νευρομυϊκού αποκλεισμού. Η ένταση αυτής της αλληλεπίδρασης εξαρτάται αφ' ενός από το ποσό μυοχαλαρωτικό έχει χορηγηθεί και αφ' ετέρου από τη συγκέντρωση του αντιβιοτικού στο αίμα. Το τελικό αποτέλεσμα μπορεί να ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή και δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί. Σε κάθε περίπτωση που αμινογλυκοσιδικά αντιβιοτικά χορηγούνται παράλληλα με μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά, απαιτείται προσεκτικό monitoring της νευρομυϊκής λειτουργίας.

Το ασβέστιο και η νεοστιγμίνη προκαλούν σε μερικές περιπτώσεις μερική αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού που προκαλεί η αλληλεπίδραση των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών με τα αμινογλυκοσιδικά αντιβιοτικά. Ωστόσο, αν παρατηρηθεί παράταση του νευρομυϊκού αποκλεισμού, οι Miller και Savarese¹⁴ συνιστούν χορήγηση νεοστιγμίνης μέχρι και 5mg/70kg. Αν η δόση αυτή αποδειχθεί αναποτελεσματική στο να αναστρέψει ικανοποιητικά το νευρομυϊκό αποκλεισμό, τότε θα πρέπει να συνεχιστεί η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, μέχρις ότου η νευρομυϊκή λειτουργία ανανήψει αυτόματα. Δεν συνιστάται πλέον τόσο επιτακτικά η χορήγηση ασβεστίου. Ο ανταγωνισμός του νευρομυϊκού αποκλεισμού τον οποίο προκαλεί το ασβέστιο δεν είναι σίγουρο ότι θα διατηρηθεί επί μακρόν σε κάθε περίπτωση, ενώ από την άλλη μεριά το ασβέστιο ανταγωνίζεται την αντιμικροβιακή δράση των αμινογλυκοσιδικών αντιβιοτικών.

Ο νευρομυϊκός αποκλεισμός που προκαλείται από τις **πολυμυξίνες** και την **κλινδαμυκίνη** δεν αναστρέφεται φαρμακευτικά. Ευτυχώς, οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες, οι οποίες χρησιμοποιούνται ευρύτατα, δεν έχουν σημαντικές επιδράσεις στη νευρομυϊκή λειτουργία.

• Τοπικά αναισθητικά - αντιαρρυθμικά

Σε χαμηλές δόσεις, τα τοπικά αναισθητικά καταστέλλουν τη μετατετανική ενίσχυση. Η δράση αυτή θεωρείται προσυναπτική⁷³.

Χορηγούμενα σε μεγάλες δόσεις, τα περισσότερα τοπικά αναισθητικά προκαλούν αποκλεισμό της νευρομυϊκής μετάδοσης.

Η κινιδίνη, η προκαΐναμίδα και η προπρανολόλη ενισχύουν το νευρομυϊκό αποκλεισμό που προκαλούν τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά. Έχει αναφερθεί επίσης ότι η κινιδίνη επιδεινώνει τα συμπτώματα της βαρείας μυασθένειας και προκαλεί μεταγχειρητική αναπνευστική καταστολή μετά τη χρήση μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών στους ασθενείς αυτούς. Ας σημειωθεί, ότι η λιδοκαΐνη, χορηγούμενη ως αντιαρρυθμικό διεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά, μπορεί να προκαλέσει ενίσχυση ενός προϋπάρχοντος ή υπολειμματικού νευρομυϊκού αποκλεισμού.

• Αντιεπιληπτικά^{74,75,76,77}

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει **αντίσταση** στη δράση των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών μετά **χρόνια** θεραπεία με διφαινυλδαντοΐνη και καρβαμαζεπίνη. Αυτό σημαίνει ότι η

χρόνια χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων οδηγεί σε ελάττωση της διάρκειας δράσης των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών, πιθανόν λόγω μιας "προς τα πάνω ρύθμισης" (up-regulation) των νικοτινικών μετασυναπτικών υποδοχέων. Ας σημειωθεί ότι πολλά αντιεπιληπτικά φάρμακα επάγουν ένζυμα του ήπατος που είναι υπεύθυνα για τον μεταβολισμό ορισμένων φαρμάκων.

Ας σημειωθεί, ότι οξεία έναρξη θεραπείας με μεγάλες δόσεις διφαινυλδαντοΐνης (10mg/kg) προκαλεί **ενίσχυση** της μυοχαλαρωτικής δράσης του βεκουρονίου⁷⁷.

• Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου

Οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου δρουν κυρίως στους διαύλους της βραδείας διακίνησης ίδντων ασβεστίου (και όχι στους διαύλους της ταχείας διακίνησης ασβεστίου, που είναι και οι πλέον σημαντικοί για τη μυϊκή σύσπαση).

Η αλληλεπίδραση των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών με τους αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου είναι γενικά μικρής σημασίας όσον αφορά τους περισσότερους ασθενείς. Ωστόσο ο βαθμός της αλληλεπίδρασης μπορεί να ποικίλλει από φάρμακο σε φάρμακο και να εξαρτάται από τον τύπο της χορήγησης (αποσπασματική ή χρόνια), το είδος της αναισθησίας και το όριο ασφάλειας (margin of safety) της νευρομυϊκής μετάδοσης στο συγκεκριμένο ασθενή.

• Αμινοφυλλίνη⁷⁸

Ο μηχανισμός με τον οποίο η αμινοφυλλίνη προκαλεί **αντίσταση** στη δράση των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών βασίζεται στην ικανότητά της να αναστέλλει το ένζυμο φωσφοδιεστεράση στην προσυναπτική μεμβράνη και να αυξάνει τα επίπεδα του c-AMP. Τα υψηλά επίπεδα c-AMP οδηγούν σε αυξημένη απελευθέρωση ακετυλοχολίνης, γεγονός που οδηγεί σε ανταγωνισμό της δράσης των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών.

• Λίθιο^{79,80}

Το λίθιο **ενισχύει** τη δράση πολλών μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών λόγω τόσο μιας πιθανής κατασταλτικής δράσης στα ηλεκτροφυσιολογικά φαινόμενα της νευρομυϊκής σύναψης όσο και μιας αλληλεπίδρασης με τη σύνθεση ή/και απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης.

- **Γαγγλιοπληγικά φάρμακα**

Το πενταμεθόνιο, το εξαμεθόνιο και η τριμεθαφάνη προκαλούν *ενίσχυση* της δράσης των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών.

- **Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα**

Η αζαθειοπρίνη *ανταγωνίζεται* το νευρομυϊκό αποκλεισμό που προκαλούν τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά⁸¹. Η κυκλοσπορίνη μπορεί να προκαλέσει *ενίσχυση* της μυοχαλαρωτικής δράσης των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών^{82,83}.

- **Διουρητικά**^{14,84}

Οι χλωροθειαζίδες και η φουροσεμίδη δυνατόν να *ενισχύσουν* το νευρομυϊκό αποκλεισμό που προκαλούν τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά, λόγω υποκαλιαμίας, ελάττωσης του όγκου κατανομής των μυοχαλαρωτικών ή απευθείας δράσης στη νευρομυϊκή σύναψη.

Η μαννιτόλη δεν επηρεάζει το νευρομυϊκό αποκλεισμό που προκαλούν τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά ακόμη και όταν προκαλεί έντονη διούρηση. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι η νεφρική κάθαρση των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών εξαρτάται από το ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Τα ωσμωτικώς δρώντα διουρητικά προκαλούν διούρηση, χωρίς όμως να προκαλούν αύξηση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης.

- **Τεστοστερόνη**⁸⁵

Έχει παρατηρηθεί *αντίσταση* στη δράση των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών μετά μακροχρόνια χορήγηση τεστοστερόνης.

- **Νιτρογλυκερίνη**^{86,87}

Έχει αναφερθεί ότι η νιτρογλυκερίνη *ενισχύει* τη μυοχαλαρωτική δράση του πανκουρονίου. Η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης αυτής στον άνθρωπο δεν φαίνεται να είναι ιδιαίτερα σημαντική.

- **Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά**⁸⁸

Ταυτόχρονη χορήγηση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, πανκουρονίου και αλοθανίου είναι δυνατό να οδηγήσει σε σοβαρές καρδιακές δυσρυθμίες.

- **Μαγνήσιο**^{89,90,91}

Το θεικό μαγνήσιο χρησιμοποιείται στη θεραπεία της προεκλαμψίας και εκλαμψίας. Η χορήγηση μαγνησίου *ενισχύει* το νευρομυϊκό αποκλεισμό που προκαλούν τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρω-

τικά. Το μαγνήσιο ελαττώνει: α) το ποσό της ακετυλοχολίνης που απελευθερώνεται από τις απολήξεις του κινητικού νευρώνα, β) την εκπολωτική δράση της ακετυλοχολίνης στη μετασυναπτική μεμβράνη, γ) τη διεγερσιμότητα της ίδιας της μυϊκής ίνας και δ) το ύψος του δυναμικού της τελικής κινητικής πλάκας.

- **Δαντρολένιο**

Το δαντρολένιο, φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κακοήθους υπερθερμίας, ασκεί μια άμεση κατασταλτική δράση στο μυ, ενώ ταυτόχρονα παρεμποδίζει την ηλεκτρομηχανική σύζευξη. Η δράση των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών *ενισχύεται* από το δαντρολένιο.

- **Σουκκινυλοχολίνη**^{92,93,94}

Η σουκκινυλοχολίνη εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ευρύτατα για τη διευκόλυνση της διασωλήνωσης της τραχείας. Στη συνέχεια, συνηθίζεται να χορηγείται ένα μη αποπολωτικό μυοχαλαρωτικό μεγαλύτερης διάρκειας δράσης για διατήρηση κλινικής μυοχάλασης. Η κλινική διάρκεια δράσης του μη αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού είναι συχνά ελαφρά μεγαλύτερη όταν έχει προηγηθεί η χορήγηση σουκκινυλοχολίνης. Η χορήγηση σουκκινυλοχολίνης πριν το μη αποπολωτικό μυοχαλαρωτικό, *επιταχύνει* την εγκατάσταση του νευρομυϊκού αποκλεισμού που προκαλεί το τελευταίο, ακόμα και όταν αυτό χορηγηθεί μετά την αποδρομή της δράσης της σουκκινυλοχολίνης. Η αλληλεπίδραση αυτή, μάλλον ευνοϊκή, συμβαίνει τόσο συχνά, ώστε σπάνια κάποιος συνειδητοποιεί την ύπαρξή της. Ωστόσο, δεν δημιουργεί προβλήματα στην κλινική πράξη.

VI. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΜΗ ΑΠΟΠΟΛΩΤΙΚΩΝ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΞΥ ΤΟΥΣ

Στα τέλη της δεκαετίας του 1970, η ομάδα κλινικής έρευνας του Πανεπιστημίου Harvard στο Γενικό Νοσοκομείο Μασαχουσέτης (MGH), στην προσπάθειά της να αποφύγει τις ανεπιθύμητες ενέργειες των τότε γνωστών μυοχαλαρωτικών, διερεύνησε την προκαλούμενη μυοχάλαση από το συνδυασμό μικρότερων δόσεων στεροειδών και βενζυλισοκινολινικών παραγόντων.

Τα υπάρχοντα τότε σκευάσματα ήταν το πανκουρόνιο από τα στεροειδή και η μετοκουρίνη και d-τουβοκουραρίνη από τις βενζυλισοκινολίνες. Διαπιστώθηκε ότι ήταν δυνατό να ενισχυθεί η δράση μικρότερων δόσεων πανκουρονίου με αντίστοιχα μικρότερες δόσεις μετοκουρίνης ή d-τουβοκουραρίνης και να επιτευχθεί ισοδύναμο κλινικό αποτέλεσμα, όπως αναφέρεται παρακάτω:

α. πανκουρόνιο ($0.018 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) και μετοκουρίνη ($0.072 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)

β. πανκουρόνιο ($0.024 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) και d-τουβοκουραρίνη ($0.144 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$).

Ο προκαλούμενος αποκλεισμός αντιστοιχούσε σε χορήγηση $0.07 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ πανκουρονίου, ή $0.51 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ d-τουβοκουραρίνης ή $0.28 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ μετοκουρίνης. Ωστόσο, ο συνδυασμός είχε κλινική διάρκεια δράσης (μέχρι δηλαδή την ανάνηψη της απάντησης στο απλό ερέθισμα στο 25% του αρχικού ύψους) 40-60 λεπτά, ενώ οι αναφερόμενες

δόσεις των μεμονωμένων μυοχαλαρωτικών έχουν συνήθως κλινική διάρκεια δράσης 80-100 min.

Η τεχνική αυτή έχει "λησμονηθεί" με την εφαρμογή των νεότερων μυοχαλαρωτικών, αλλά εμφανίζει τεράστιο ενδιαφέρον από φαρμακολογικής πλευράς. Υπενθυμίζεται, ότι στις περιπτώσεις διαδοχικής χρήσης διαφόρων μυοχαλαρωτικών σε πολύωρες χειρουργικές επεμβάσεις ή στη μονάδα εντατικής θεραπείας, είναι πιθανή η αλληλεπικάλυψη χρονικά της δράσης δύο μυοχαλαρωτικών και η επίτευξη συνέργειας, όπως αυτή περιγράφηκε το 1980 από την ομάδα του Lebowitz⁹⁵.

Ευχαριστώ θερμά την κ. Π. Μαϊδάτση και τον κ. Χ. Σκούρτη για την ευγενική τους συνεισφορά με υποδείξεις και διορθώσεις. Ευχαριστώ επίσης τον αδελφό μου Νίκο, στην ανεξάντλητη υπομονή του οποίου οφείλεται η επεξεργασία του κειμένου, των πινάκων και των σχημάτων με ηλεκτρονικό υπολογιστή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brodie BC: Experiments and observations on the different modes in which death is produced by certain vegetable poisons. In: Philosophical transactions, London, W. Bulmer: & Co., 1811.
2. Waterton C: Experiments in London of the wourali poison. Wanderings in South America, 4th ed. London, B. Fellowes: 74-76, 1839.
3. Atkinson RS, Rushman GB, Lee J Alfred: A synopsis of anaesthesia, 10th ed, Bristol, Wright, 1987, pp. 255 - 290.
4. Bernard C. Lecons sur les effets des substances toxiques et medicamenteuses. Paris, J.B. Bailliere et Fils 1857: 311-325.
5. Langley JN: Croonian lecture, 1906. On nerve endings and on special excitable substances in cells. Proc R Soc (London) Ser B Biol Sci 1906: 78,170.
6. West R: Curare in man. Proc Royal Society Medicine: 1107-1116, 1932.
7. King H: Curare alkaloids: I. Tubocurarine. J Chem Soc 2: 1381-1383, 1935.
8. Bennet AE: Prevention of traumatic complications in convulsive shock therapy by curare. JAMA 114: 322, 1940.
9. Griffith HR, Johnson GE: The use of curare in general anesthesia. Anesthesiology 3: 418-420, 1942.
10. Gray TC, Halton J: A milestone in anaesthesia? (d-tubocurarine chloride). Proc R Soc Med 39: 400, 1946.
11. Theslef S: Pharmacologic and clinical experiments with O.O. succinylcholine iodide. Nord Med 46: 1045-1049, 1951.
12. Beecher HK, Todd DP: A study of the deaths associated with anesthesia and surgery, based on a study of 599548 anesthetics in ten institutions. Ann Surg 140: 2, 1954.
13. Hugin W. and Kissling P: Preliminary reports on a new short-acting relaxant of the depolarization-inhibition type, RO 4-38161. Schweiz med Wschr 91: 445, 1961.
14. Miller RD, Savarese JJ: Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists: In Miller RD (ed) Anesthesia, ed.3 (International Textbook of Anesthesia, vol. 1) New York, Churchill Livingstone, 1990, p. 389 - 435.
15. Everett AJ, Lower LA, Wilkinson A: Revision of the structures of (+)-tubocurarine chloride and (+)-chondrocurine. Chem Commun 1020-1021, 1970.
16. Buckett WR, Hewett CL, Savage DS: Pancuronium bromide and other steroidal neuromuscular blocking agents containing acetylcholine fragments. J Med Chem 16: 1116, 1973.

17. Savarese JJ, Kitz RJ: The quest for short-acting nondepolarizing neuromuscular blocking agent. *Acta Anaesth Scand* 53 (suppl): 43-58, 1973.
18. Savarese JJ, Kitz RJ: Does clinical anesthesia need new neuromuscular blocking agents? *Anesthesiology* 42: 236-239, 1975.
19. Ginsburg S, Kitz RJ and Savarese JJ: Neuromuscular blocking activity of a new series of quaternary N-substituted choline esters. *Br J Pharmacol* 43: 107-126, 1971.
20. Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH et al: Neuromuscular and cardiovascular effects of BW A938U: a new long-acting nondepolarizing blocking agent. *Anesthesiology* 65: A281, 1986.
21. Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH, et al: Clinical pharmacology of doxacurium chloride (BW A938U): A new long-acting nondepolarizing muscle relaxant. *Anesthesiology* 69: 472 - 486, 1988.
22. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, et al: The clinical and neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B 1090U): A short-acting nondepolarizing ester neuromuscular blocking drug. *Anesthesiology* 68: 723-732, 1988.
23. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, et al: The cardiovascular effects of mivacurium chloride (BW B1090U) in patients receiving nitrous oxide-opiate-barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 70: 386 - 394, 1989.
24. Ramsey FM: Basic pharmacology of neuromuscular blocking agents. *Anesth Clin North Am* 11: 219 - 235, 1993.
25. Ogden DC, Siegelbaun SA and Colquhoun D: Block of acetylcholine-activated ion channels by an uncharged local anesthetic. *Nature (London)* 289: 596, 1981.
26. Dreyer F: Acetylcholine receptor. *Br J Anaesth* 54: 115, 1982.
27. Lambert JJ, Durant NN and Henderson EG: Drug-induced modification of ionic conductance at the neuromuscular junction. *A Rev Pharmac Toxicol* 23: 505-539, 1983.
28. Bowman WC: Prejunctional and postjunctional cholinergic receptors at the neuromuscular junction. *Anesth Analg* 59: 935, 1980.
29. Durant NN, Bowman WC, Marshall IG: A comparison of the neuromuscular and autonomic blocking activities of (+)-tubocurarine and its N-methyl and O,O,N-trimethyl analogues. *Eur J Pharmacol* 46: 297-302, 1977.
30. Stenlake JB: Ions-cyclic nucleotides-cholinergic. *In Stoclet JB (ed): Advances in Pharmacology and Therapeutics.* Oxford, Pergamon 1979, p. 303.
31. Stenlake JB, Waigh RT, Urwin J, et al: Atracurium: Conception and inception. *Br J Anaesth* 55: 3S-10S, 1983.
32. Stiller RL, Cook DR, Chakravorti S: In vitro degradation of atracurium in human plasma. *Br J Anaesth* 57: 1085, 1985.
33. Chapple DJ, Clark JS: Pharmacologic action of breakdown products of atracurium and related substances. *Br J Anaesth* 55: 115, 1983.
34. Ducharme J, Donati F: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of steroidal muscle relaxants. *Anesth Clin North Am* 11: 283 - 307, 1993.
35. Basta SJ, Ali HH, Savarese JJ, et al: Clinical pharmacology of atracurium besylate (BW 33A): A new nondepolarizing muscle relaxant. *Anesth Analg* 61: 723 - 729, 1982.
36. Hennis PJ, Fahey MR, Canfell PC, et al: Pharmacology of laudanone in dogs. *Anesthesiology* 65: 56, 1986.
37. Belmont MR, Maehr BR, Wastila WB, Savarese JJ: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of benzylisoquinolinium (curare - like) neuromuscular blocking drugs. *Anesth Clin North Am* 11: 251 - 281, 1993.
38. Miller RD, Agoston S, Booij LDHJ, et al: The comparative potency and pharmacokinetics of pancuronium and its metabolites in anesthetized man. *Anesthesiology* 207: 539, 1978.
39. Bencini AF, Scaf AHJ, Sohn YJ, et al: Hepatobiliary disposition of vecuronium bromide in man. *Br J Anaesth* 58: 988, 1986.
40. Bencini AF, Scaf AHJ, Sohn YJ, et al: Disposition and urinary excretion of vecuronium bromide in anesthetized patients with normal renal function or renal failure. *Anesth Analg* 65: 245, 1986.
41. Shanks CA, Avram MJ, Fragen RJ, O' Hara DA: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium administered by bolus and infusion during halothane or balanced anesthesia. *Clin Pharmacol Ther* 42: 459, 1987.
42. Ginsberg B, Glass PS, Quill T, et al: Onset and duration of neuromuscular blockade following high-dose vecuronium administration. *Anesthesiology* 71: 201, 1989.
43. Foldes FF: Rapid tracheal intubation with nondepolarizing neuromuscular blocking drugs:

- The priming principle [letter]. *Br J Anaesth* 56: 663, 1984.
44. Schwarz S, Ilias W, Lackner F, et al: Rapid tracheal intubation with vecuronium. The priming principle. *Anesthesiology* 62: 388, 1985.
45. Mehta MP, Choi WW, Gergis SD, et al: Facilitation of rapid endotracheal intubation with divided doses of nondepolarizing neuromuscular blocking drugs. *Anesthesiology* 62: 392 - 395, 1985.
46. Taboada JA, Rupp SM, Miller RD: Redefining the priming principle for vecuronium during rapid-sequence induction of anesthesia. *Anesthesiology* 64: 243 - 247, 1986.
47. Brull SJ, Silverman DG: Intraoperative use of muscle relaxants. *Anesth Clin North Am* 11: 325 - 344, 1993.
48. Fisher DM, Rosen JA: A pharmacokinetic explanation for increasing recovery time following larger or repeated doses of nondepolarizing muscle relaxants. *Anesthesiology* 65: 286, 1986.
49. Feldman SA, Liban JB: Vecuronium - A variable dose technique. *Anaesthesia* 42: 199, 1987.
50. Scott RPF, Savarese JJ: New muscle relaxants and the cardiovascular system. *In* Kaplan JA (ed): *Cardiac Anesthesia*, 2nd ed, Philadelphia, WB Saunders Co, pp. 151 - 175, 1987.
51. Stoelting RK: Neuromuscular blocking drugs. *In* Stoelting RK (ed): *Pharmacology and Physiology in Anesthetic practice*. 2nd ed, Philadelphia, JB Lippincott Co: 1991, pp. 172 - 225.
52. Stoelting RK: The hemodynamic effects of pancuronium and d-tubocurarine in anesthetized patients. *Anesthesiology* 36: 612, 1972.
53. Bowman WC: Non-relaxant properties of neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth* 54: 147, 1982.
54. Cozanitis DA, Erkola O: A clinical study into the possible intrinsic bradycardic activity of vecuronium. *Anaesthesia* 44: 648, 1989.
55. Cozanitis DA, Lindgren L, Rosenberg PH: Bradycardia in patients receiving atracurium or vecuronium in conditions of low vagal stimulation. *Anaesthesia* 44: 303, 1989.
56. Kristensen J, Helbo-Hansen HS, Toft P, et al: The cardiovascular effects of vecuronium during halothane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 33: 494, 1989.
57. Ridley S, Gaylard DG, Lim M: Effect of vecuronium on atropine induced changes in heart rate. *Anaesthesia* 44: 216, 1989.
58. Basta SJ: Modulation of histamine release by neuromuscular blocking drugs. *Curr Opin Anaesthesiol* 5: 572 - 576, 1992.
59. Moss J, Rosow CE, Savarese JJ, et al: Role of histamine in the hypotensive action of d-tubocurarine in humans. *Anesthesiology* 55: 19, 1981.
60. Scott RPF, Savarese JJ, Basta SS, et al: Clinical pharmacology of atracurium given in high dose. *Br J Anaesth* 58: 834-838, 1986.
61. Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH et al: Histamine-releasing potencies of atracurium, dimethyltubocurarine and tubocurarine *Br J Anaesth* 55: 105S, 1983.
62. Hosking MP, Lennon RL, Gronert GA: Combined H₁ and H₂ receptor blockade attenuates the cardiovascular effects of high-dose atracurium for rapid sequence endotracheal intubation. *Anesth Analg* 67: 1089, 1988.
63. Scott RPF, Savarese JJ, Basta SJ, et al: Atracurium: Clinical strategies for preventing histamine release and attenuating the hemodynamic response. *Br J Anaesth* 57: 550-555, 1985.
64. Hatano Y, Arai T, Noda J, et al: Contribution of prostacyclin to d-tubocurarine-induced hypotension in humans. *Anesthesiology* 72: 28 - 32, 1990.
65. Miller RD, Way WL, Dolan WM, et al: The dependence of pancuronium and d-tubocurarine induced neuromuscular blockades on alveolar concentrations of halothane and forane. *Anesthesiology* 37: 573, 1972.
66. Fogdall RP, Miller RD: Neuromuscular effects of enflurane alone and in combination with d-tubocurarine, pancuronium, and succinylcholine in man. *Anesthesiology* 42: 173, 1975.
67. Miller RD, Way WL, Dolan WM, et al: Comparative neuromuscular effects of pancuronium, gallamine and succinylcholine during forane and halothane anesthesia in man. *Anesthesiology* 35: 509, 1971.
68. Miller RD, Rupp SM, Fisher DM, et al: Clinical pharmacology of vecuronium and atracurium. *Anesthesiology* 61: 444, 1984.
69. Rupp SM, Miller RD, Gencarelli PJ: Vecuronium - induced neuromuscular blockade during enflurane, isoflurane and halothane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 60:102, 1984.
70. Stanski DR, Ham J, Miller RD, et al: Time dependent increase in sensitivity to d-Tc during

- enflurane anesthesia in man. *Anesthesiology* 52: 483 - 487, 1980.
71. Sokoll MD, Gergis SD: Antibiotics and neuromuscular junction. *Anesthesiology* 55: 148 - 159, 1981.
72. Pittinger C, Adamson R: Antibiotic blockade of neuromuscular function. *Pharmacol Rev* 12: 169 - 202, 1972.
73. Usubiaga JE, Standaert F: The effects of local anesthetics on moton nerve terminals. *J Pharmacol Exp Ther* 159: 353, 1968.
74. Roth S, Ebrahim ZY: Resistance to pancuronium in patients receiving phenytoin. *Anesthesiology* 66: 691 - 693, 1987.
75. Ornstein E, Matteo R, Young W, et al: Resistance to metocurine induced neuromuscular blockade in patients receiving phenytoin. *Anesthesiology* 63: 294 - 298, 1985.
76. Ornstein E, Matteo RS, Schwart AE, et al: The effect of phenytoin on the magnitude and duration of neuromuscular block following atracurium or vecuronium. *Anesthesiology* 67: 191 - 196, 1987.
77. Gray HStJ, Slater RM, Pollard BJ: The effect of acutely administered phenytoin on vecuronium-induced neuromuscular blockade. *Anaesthesia* 44: 379, 1989.
78. Azar I, Kumar D, Betcher AM: Resistance to pancuronium in a asthmatic patient treated with aminophylline and steroids. *Can Anaesth Soc J* 29: 3 - 5, 1982.
79. Havdala HS, Borison RL, Diamond BI: Potential hazards and applications of lithium in anesthesiology. *Anesthesiology* 50: 534 - 537, 1979.
80. Borden H, Clarke MT, Hodges MR, et al: THE use of pancuronium bromide in patients receiving lithium carbonate. *Can Anaesth Soc J* 21: 79 - 82, 1974.
81. Dretchen KL, Morgenroth VH III, Standaert F, et al: Azathioprine: Effects on neuromuscular transmission. *Anesthesiology* 45: 604 - 609, 1976.
82. Gramstad L, Gjerlow JA, Hysing ES, et al: Interaction of cyclosporin and its solvent, cremophor, with atracurium and vecuronium. Studies in the cat. *Br J Anaesth* 58: 1149 - 1155, 1986.
83. Wood GG: Cyclosporin - vecuronium interaction. *Can J Anaesth* 36: 358 - 366, 1989.
84. Miller RD, Sohn YJ, Matteo RS: Enhancement of d-tubocurarine neuromuscular blockade by diuretics in man. *Anesthesiology* 45: 442 - 445, 1976.
85. Reddy P, Guzman A, Robalino J, et al: Resistance to muscle relaxants in a patient receiving prolonged testosterone therapy. *Anesthesiology* 70: 871, 1989.
86. Glisson SN, El-Etr AA, Lim R: Prolongation of pancuronium-induced neuromuscular blockade by intravenous infusion of nitroglycerin. *Anesthesiology* 51: 47, 1979.
87. Schwartz J, Agoston S, Houwertjes MC: Does intravenous infusion of nitroglycerin potentiate pancuronium - and vecuronium - induced neuromuscular blockade? *Anesth Analg* 65: 156, 1986.
88. Edwards RE, Miller RD, Roizen MF, et al: Cardiac effects of imipramine and pancuronium during halothane and enflurane anesthesia. *Anesthesiology* 50: 421, 1979.
89. Ghonein MM, Long JP: The interaction between magnesium and other neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology* 32: 23, 1970.
90. Sinatra RS, Philip BK, Naulty JS, et al: Prolonged neuromuscular blockade with vecuronium in a patient treated with magnesium sulfate. *Anesth Analg* 64: 1220 - 1222, 1985.
91. del Castillo J, Engbek L: The nature of the neuromuscular block produced by magnesium. *J Physiol (London)* 124: 370, 1954.
92. Krieg N, Hendrickx HH, Crul JF: Influence of suxamethonium on the potency of Org NC45 in anaesthetized man. *Br J Anaesth* 53: 259, 1981.
93. Katz RL: Modification of the action of pancuronium by succinylcholine and halothane. *Anesthesiology* 35: 602, 1971.
94. Oikkola KT, Schwilden H: Quantitation of the interaction between atracurium and succinylcholine using closed - loop feedback control of infusion of atracurium. *Anesthesiology* 73: 614, 1990.
95. Lebowitz PW, Ramsey FM, Savarese JJ, and Ali HH: Potentiation of neuromuscular blockade in man produced by combinations of pancuronium and metocurine or pancuronium and d-tubocurarine. *Anesth Analg* 59: 604, 1980.