

Σουκκινυλοχολίνη: Παρελθόν ή Διαχρονικότητα ;

ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΠΕΤΡΟΥ, ΦΩΤΗΣ ΚΑΝΑΚΟΥΔΗΣ

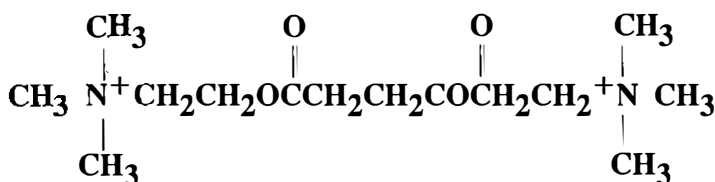
Η Σουκκινυλοχολίνη (ΣΚΧ) (Succinylcholine USP, Suxamethonium BP) μετά την εισαγωγή της στην κλινική πράξη το 1950-51, αποτελεί το μόνο αποπολωτικό μυοχαλαρωτικό, που ακόμη χρησιμοποιείται ευρύτατα. Το Δεκαμεθόνιο, που μαζί με την ΣΚΧ απαρτίζουν την ομάδα των αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών χρησιμοποιείται ελάχιστα και κυρίως για πειραματικούς σκοπούς. Η συνεχιζόμενη ευρεία χρήση της ΣΚΧ οφείλεται στο ότι παρέχει ταχεία εγκατάσταση βαθέος νευρομυϊκού αποκλεισμού με εξίσου ταχεία ανάνηψη. Παρά τις αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες χρησιμοποιείται σχεδόν αποκλειστικά, όπου απαιτείται ταχεία εισαγωγή σε γενική αναισθησία και ελεγχόμενος αερισμός με διασωλήνωση της τραχείας.

Φαρμακοκινητική.

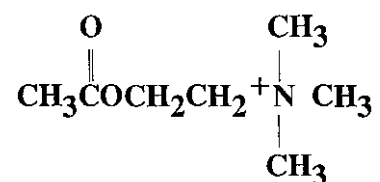
Η ΣΚΧ, ένα αποκλειστικά συνθετικό αποπολωτικό μυοχαλαρωτικό που αποτελείται από δύο μόρια ακετυλοχολίνης (ΑΚΧ), είναι υδατοδιαλυτή και η απόσταση μεταξύ των δύο τεταρτοταγών ατόμων αζώτου είναι 12-14 Å (εικόνα 1). Υπενθυμίζεται η παλαιότερα κρατούσα άποψη, ότι τόση πρέπει να είναι αυτή η απόσταση για να εκδηλώνεται σημαντική μυοχαλαρωτική δράση. Η εξαιρετικά βραχεία διάρκεια δράσης της ΣΚΧ οφείλεται στην υδρόλυσή της από την ψευδοχολινεστεράση του πλάσματος. Αρχικά μεταβολίζεται σε σουκκινυλομονοχολίνη, ένα πολύ ασθενέ-

στερο μυοχαλαρωτικό και τελικά καταλήγει σε σουκκινικό οξύ και χολίνη. Η ψευδοχολινεστεράση έχει μια εκτεταμένη δυνατότητα ταχύτατης υδρόλυσης της ΣΚΧ, έτσι ώστε μικρό μόνο ποσοστό (< 10%) της ενιέμενης ποσότητας φθάνει στην νευρομυϊκή σύναψη.¹ Έτσι η ψευδοχολινεστεράση επηρεάζει την διάρκεια δράσης της ΣΚΧ ελέγχοντας το ρυθμό μεταβολισμού της πριν αυτή φτάσει στην τελική κινητική πλάκα, καθώς εκεί δεν υπάρχει ψευδοχολινεστεράση και η λήξη της δράσης της ΣΚΧ επέρχεται με την διάχυσή της προς το εξωκυττάριο υγρό.²

Η διάρκεια δράσης της ΣΚΧ μπορεί να παραταθεί είτε όταν μειωθεί η ποσότητα του ενζύμου στον οργανισμό, είτε όταν μειωθεί η δραστηριότητά του. Για την πρώτη περίπτωση θα γίνει εκτενής αναφορά παρακάτω. Οσον αφορά τη δεύτερη περίπτωση, η δραστηριότητα της ψευδοχολινεστεράσης μπορεί να μεταβληθεί, όταν το ένζυμο είναι γενετικά τροποποιημένο ή εξαιτίας φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων και διαφόρων παθολογικών καταστάσεων. Ο βαθμός της ποιοτικής τροποποίησης του ενζύμου ως προς τη δραστηριότητα ελέγχεται με τη δοκιμασία Διβουκαΐνης. Το άτυπο ένζυμο αναστέλλεται με την Διβουκαΐνη σε μικρότερο βαθμό από το γενετικά φυσιολογικό. Έτσι ο αριθμός Διβουκαΐνης εκφράζει το ποσοστό στο οποίο επιτυγχάνεται αναστολή του ενζύμου από την Διβουκαΐνη, που για το φυσιολογικό ένζυμο είναι περίπου 80, για τους ετεροζυγώτες του άτυπου ενζύμου (συχνότητα εμφάνισης στον γενικό πληθυσμό



Σουκκινυλοχολίνη



Ακετυλοχολίνη

Εικόνα 1: Χημικοί τύποι της Ach και της ΣΚΧ.

Τύπος ενζύμου	Συχνότητα	Αριθ. διβουκαΐνης	Απάντηση σε ΣΚΧ
Ομοζυγώτες τυπικού ενζύμου	Φυσιολογική	80	Φυσιολογική
Ετεροζυγώτες	1/480	50	Μέτρια παράταση
Ομοζυγώτες άτυπου ενζύμου	1/3200	20	Μεγάλη παράταση

Πίνακας 1: Συσχέτιση αριθμού Διβουκαΐνης και διάρκειας νευρομυϊκού αποκλεισμού μετά από χορήγηση ΣΚΧ.

1/480) είναι περίπου 50, ενώ για τους ομοζυγώτες (συχνότητα εμφάνισης στον γενικό πληθυσμό 1/3200) είναι περίπου 20 (πίνακας 1).³ Συμπερασματικά, ο αριθμός Διβουκαΐνης δεν προσδιορίζει την ποσότητα του ενζύμου αλλά την ποιότητά του. Ένα άτομο λοιπόν με φυσιολογικό αριθμό Διβουκαΐνης και μικρή ποσότητα ενζύμου αναμένεται να παρουσιάσει σχετικά μικρή παράταση της δράσης της ΣΚΧ⁴, ενώ συνήθως τα άτομα με χαμηλό αριθμό Διβουκαΐνης και φυσιολογική συγκέντρωση του ενζύμου στο πλάσμα παρουσιάζουν σοβαρές παρατάσεις στην ανάνηψη της νευρομυϊκής αγωγιμότητας μετά την χορήγηση ΣΚΧ³. Οι γενετικές διαφοροποιήσεις της ψευδοχολινεστεράσης αναλύονται εκτεταμένα σε μια πρόσφατη ανασκόπηση.⁵

Η έναρξη της δράσης της ΣΚΧ (χρόνος μεταξύ έναρξης έγχυσης και 100% καταστολής του T₁) είναι ταχύτερη. Δόση 1 mg/kg (iv) προκαλεί πλήρη κατάργηση της νευρομυϊκής αγωγιμότητας και εξαιρετικές συνθήκες διασωλήνωσης σε 60-90 περίπου δευτερόλεπτα, και έχει διάρκεια δράσης (χρόνος μεταξύ έναρξης χορήγησης και 25% ανάνηψης του T₁) 5-10 λεπτά.^{3,6} Παρόμοια αποτελέσματα είχαμε και σε δική μας μη δημοσιευμένη μελέτη με μέση έναρξη δράσης 74 δευτερόλεπτα και μέση διάρκεια δράσης 281 δευτερόλεπτα. Παρά τις πολλαπλές προσπάθειες να αναγνωριστούν οι κλινικές καταστάσεις όπου η τιμή της ψευδοχολινεστεράσης του πλάσματος ενδέχεται να είναι χαμηλή, αυτό δεν φαίνεται να έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία.³ Βρέθηκε ότι ακόμη και όταν η τιμή της ψευδοχολινεστεράσης του πλάσματος είναι το 20% του φυσιολογικού, η χορήγηση ΣΚΧ προκαλεί παράταση της ανάνηψης μόνο από 3 σε 9 λεπτά.⁷ Σε κάποια μελέτη μάλιστα αναφέρεται, ότι ακόμη και όταν η δραστηριότητα της ψευδοχολινεστεράσης του πλάσματος μειώνεται με χρήση εκοθειοπάτης σε 49% του φυσιολογικού, η παράταση της δράσης της ΣΚΧ

δεν ξεπερνάει τα 2-14 λεπτά και σε καμιά περίπτωση τα 23 λεπτά. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από μεταγενέστερη εκτεταμένη κλινική μελέτη.⁴

Φαρμακοδυναμική-

Επίδραση στα διάφορα συστήματα.

Νευρομυϊκή σύναψη: Η ΣΚΧ, όπως ακριβώς και η ακετυλοχολίνη προκαλεί αποπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης της νευρομυϊκής σύναψης, αυξάνοντας το δυναμικό ηρεμίας της πάνω από το όριο του δυναμικού ενέργειας και επιτρέπει έναρξη μυϊκής σύσπασης. Η συνεχιζόμενη όμως παρουσία της ΣΚΧ στην τελική κινητική πλάκα διατηρεί αυξημένο το δυναμικό ηρεμίας και αποτρέπει τη δημιουργία δυναμικού δράσης από νέες αποπολώσεις της μεμβράνης.^{8,9} Το φαινόμενο αυτό δεν απαντάται με την ακετυλοχολίνη παρά μόνο σε ειδικές πειραματικές συνθήκες λόγω της ταχύτατης υδρόλυσής της από την ακετυλοχολινεστεράση του πλάσματος, ενώ για την ΣΚΧ είναι πολύ συνηθισμένο για όσο χρόνο αυτή παραμένει στην τελική κινητική πλάκα.⁹ Στις συνήθεις δόσεις διασωλήνωσης η ΣΚΧ προκαλεί τον αποκλεισμό τύπου I (phase I block), ενώ κατά τη διάρκεια μακρόχρονης χορήγησης ή όταν η συνολική της δόση ξεπεράσει τα 5-7 mg/kg εμφανίζει νευρομυϊκό αποκλεισμό τύπου II (phase II block).^{10,12,13,14} Η εγκατάσταση αποκλεισμού τύπου II είναι φαινόμενο εξελικτικό, εξαρτάται από άλλα αναισθητικά φάρμακα και τα χαρακτηριστικά του εμφανίζονται στους πίνακες 2 και 3.^{13,15,16,17,18}

Με τη μακρόχρονη χορήγηση ΣΚΧ σχετίζονται επίσης και δύο άλλα φαινόμενα, το φαινόμενο της “ταχυφύλαξης” και το φαινόμενο της “βραδυφύλαξης”.¹ Το πρώτο αναφέρεται στην παρατήρηση, ότι για να διατηρηθεί ένα σταθερό ποσοστό νευρομυϊκού

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΦΑΣΗ I	ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΦΑΣΗ	ΦΑΣΗ II
Τετανικό ερέθισμα	Χωρίς έκπτωση	Μικρή έκπτωση	Έκπτωση
Μετατετανική διευκόλυνση	Όχι	Ελαφρά	Ναί
TOF	>0,7	0,4-0,7	<0,4
Εδροφόνιο	Αύξηση απάντησης	Μικρή επίπτωση	Ανταγωνισμός
Ανάνηψη	Ταχεία	Ταχεία	Σταδιακή παράταση
Δόση ΣΚΧ (mg/kg)	2-3	4-5	≥6

Πίνακας 2: Κλινικά χαρακτηριστικά των φάσεων I και II από τη χορήγηση σουκκινυλοχολίνης.¹

αποκλεισμού με έγχυση ΣΚΧ απαιτείται συνεχής αύξηση της δόσης, που μπορεί να φτάνει μέχρι και το 80% της αρχικής. Η αιτία αυτού του φαινομένου παραμένει άγνωστη, καθώς είναι σαφές ότι δεν πρόκειται για επαγωγή του ενζύμου ψευδοχολινεστεράση, αφού η δραστηριότητά του βρέθηκε σταθερή κατά την διάρκεια εγχύσεων ΣΚΧ.¹⁴ Το φαινόμενο της “βραδυφύλαξης” εμφανίζεται μετά από συνεχή χορήγηση ΣΚΧ και πτητικών αναισθητικών για πάνω από 90 λεπτά και αναφέρεται στη μείωση του απαιτούμενου ρυθμού έγχυσης, ενώ διατηρείται σταθερό το ποσοστό νευρομυϊκού αποκλεισμού. Πιθανολογείται ότι οφείλεται είτε σε μείωση του ανταγωνισμού του αποκλεισμού τύπου II από τον τύπου I, είτε σε επίταση του αποκλεισμού τύπου II από τα πτητικά αναισθητικά, καθώς δεν παρατηρείται όταν χορηγούνται ναρκωτικά ανάλγητικά ή N₂O.^{13,15,16}

Όπως συμβαίνει και με τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά, η έναρξη του αποκλεισμού και η ανάνηψη της νευρομυϊκής σύναψης είναι ταχύτερες για το διάφραγμα σε σύγκριση με τους μυς του αντιβραχίου, όπου συνήθως γίνεται ο έλεγχος της νευρομυϊκής αγωγιμότητας.^{10,11} Αυτό πιθανότατα οφείλεται σε αυξημένη έκκριση ή και μειωμένη ταχύτητα αποδόμησης της ακετυλοχολίνης στις νευρομυϊκές συνάψεις των αναπνευστικών μυών.¹⁰ Έτσι η επάνοδος ικανοποιητικής αγωγιμότητας στο αντιβράχιο εξασφαλίζει και την πλήρη ανάνηψη του διαφράγματος και άρα ικανοποιητικές αναπνευστικές εφεδρείες, ώστε να αποσωληνωθεί ο ασθενής, ενώ αντίστοιχα δεν είναι απαραίτητο να αναμένει κανείς πλήρη καταστολή της νευρομυϊκής αγωγιμότητας στο αντιβράχιο για να επιχειρήσει την διασωλήνωση της τραχείας.

Παρατηρείται, ότι μετά τη χορήγηση της ΣΚΧ συχνά καταγράφεται αρχική αύξηση του T_i (όχι όμως και

των άλλων τριών απαντήσεων στο TOF) σχετικά με την πρώτη τιμή της βαθμονόμησης, ενώ παράλληλα μετά την αποδρομή του νευρομυϊκού αποκλεισμού εμφανίζονται και πάλι τιμές του T_i ανώτερες από εκείνες της βαθμονόμησης χωρίς μεταβολή της μορφής του ηλεκτρομυογραφήματος.^{1,10} Η αρχική αύξηση πιθανώς να οφείλεται στους σπασμούς που προκαλεί η ΣΚΧ κατά την έναρξη της δράσης της, που ισοδυναμούν με επανειλημμένες αποπολώσεις της τελικής κινητικής πλάκας, ενώ η αύξηση μετά την αποδρομή της δράσης της ίσως να οφείλεται σε άμεση δράση πάνω στην μυϊκή ίνα.¹

Καρδιαγγειακό Σύστημα: Είναι γνωστό ότι η ΣΚΧ προκαλεί διέγερση όλων των χολινεργικών υποδοχέων του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) και άρα των νικοτινικών υποδοχέων των συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών γαγγλίων και των μουσκαρινικών υποδοχέων στον φλεβόκομβο. Σε μικρές δόσεις η ΣΚΧ έχει αρνητική ινότροπη και δρομότροπη δράση στο μυοκάρδιο που προλαμβάνονται με την προηγούμενη χορήγηση ατροπίνης, σε μεγαλύτερες όμως δόσεις έχει τις αντίστροφες δράσεις, δηλαδή θετική ινότροπη και χρονότροπη δράση.^{3,19}

Στα πλαίσια της γενικευμένης διέγερσης του ΑΝΣ εμφανίζονται και καρδιακές αρρυθμίες, που κυμαίνονται από φλεβοκομβική βραδυκαρδία και κομβικούς ρυθμούς μέχρι κοιλιακές αρρυθμίες με την μορφή έκτακτων μονοεστιακών κοιλιακών συστολών ή και κοιλιακής μαρμαρυγής σε ορισμένες περιπτώσεις. Δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, αν οι αρρυθμίες αυτές είναι αποτέλεσμα μόνο της ΣΚΧ ή αν συμμετέχει σημαντικά, όπως εικάζεται, και η έντονη διέγερση του συμπαθητικού, που οφείλεται στη διασωλήνωση της τραχείας που ακολουθεί σε λίγα δευτερόλεπτα.³

Η βραδυκαρδία είναι ιδιαίτερα συχνή σε συμπαθη-

ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΣΗΣ II	ΦΑΡΜΑΚΑ	ΔΟΣΗ	ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΝΗΨΗΣ	ΒΙΒΛΙ/ΦΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ
Ενήλικες	T4/T1=0.5 με 90% T1	Αλοθάνιο	2.1 mg/kg	32 min	16.
		Ισοφλουράνιο	2.6 mg/kg	37 min	15.
		Ενφλουράνιο	2.2 mg/kg	31 min	13.
		Ναρκοτικά	3.2 mg/kg	51 min	15.
Ενήλικες	T4/T1=0.5 με 70% T1	Αλοθάνιο	5.5 mg/kg		17.
		Ενφλουράνιο	4.4 mg/kg		17.
		Ναρκοτικά	6.4 mg/kg		17.
Παιδιά>1 έτους	T4/T1=0.5 με 90% T1	Αλοθάνιο	4.4 mg/kg	29 min	18.
Ενήλικες	T4/T1<0,7 10 min μετά αυτόμ. ανάνηψη	Αλοθάνιο	6 mg/kg	70 min	16.
		Ισοφλουράνιο	8 mg/kg	100 min	15.
		Ενφλουράνιο	6 mg/kg	90 min	13.
		Ναρκοτικά	13 mg/kg	170 min	15.
	ανάνηψη				

Πίνακας 3: Εγκατάσταση της φάσης II σε διάφορες περιπτώσεις.¹

τικοτονικά άτομα, όπως είναι τα παιδιά, ιδίως αν δεν έχουν λάβει ατροπίνη στην προανάρκωση, ενώ στους ενήλικες παρατηρείται κυρίως μετά από επαναληπτικές δόσεις ΣΚΧ. Μπορεί να προληφθεί με την προηγούμενη χορήγηση θειοπεντάλης, ατροπίνης, γαγγλιοπληγικών φαρμάκων και μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών, γεγονός που επιτρέπει την υπόθεση ότι η βραδυκαρδία αυτή οφείλεται συγχρόνως σε άμεση διέγερση του μυοκαρδίου, σε επίδραση στους μουσκαρινικούς υποδοχείς του φλεβόκομβου και σε διέγερση των γαγγλίων του ΑΝΣ.³ Το υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης βραδυκαρδίας μετά από επαναληπτική δόση ίσως να οφείλεται στην ευαισθητοποίηση του μυοκαρδίου από τους μεταβολίτες της ΣΚΧ, σουκκαυλαμινοχολίνη και χολίνη.³

Οι κομβικοί ρυθμοί είναι μάλλον αποτέλεσμα έντονης διέγερσης των μουσκαρινικών υποδοχέων του φλεβόκομβου με συνέπεια ο ρυθμός εκπόλωσής του να γίνεται πολύ χαμηλός και μικρότερος από εκείνον του κολποκοιλιακού κόμβου που αναλαμβάνει πλέον τη βηματοδότηση.³

Ακραία περίπτωση του προηγούμενου αποτελεί η εμφάνιση έκτακτων κοιλιακών συστολών από διαφυγή, ενώ στις επικίνδυνες πλέον κοιλιακές αρρυθμίες συμμετέχει μαζί με την ευαισθητοποίηση του μυοκαρ-

δίου (μείωση της τιμής του δυναμικού ηρεμίας και άρα μεγαλύτερη ευαισθησία στην ευόδωση δυναμικών δράσεως από μικρότερης έντασης ερεθίσματα) ο παρατηρούμενος τετραπλασιασμός της τιμής των κατεχολαμινών στο πλάσμα και η υπερκαλιαιμία που συνοδεύει την χορήγηση της ΣΚΧ.^{3,20}

Επιβαρυντικοί παράγοντες άλλοτε άλλης ισχύος είναι η διασωλήνωση της τραχείας, η υποξία, η υπερκαπνία, η απάντηση στο stress της χειρουργικής τομής και πιθανώς η χορήγηση διγοξίνης, τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης, των εξωγενών κατεχολαμινών και ορισμένων αναισθητικών φαρμάκων όπως είναι το αλοθάνιο και το κυκλοπροπάνιο, που είναι γνωστό ότι ευαισθητοποιούν το μυοκάρδιο σε αρρυθμογόνους παράγοντες.³ Αναφέρεται ότι με μεγάλες δόσεις alfentanil (75μg/kg) είναι δυνατή η πρόληψη της όλης διέγερσης του συμπαθητικού (ακόμα και της παρατηρούμενης αύξησης της νορεπινεφρίνης του πλάσματος) από την χορήγηση της ΣΚΧ και τη λαρυγγοσκόπηση, προκαλείται όμως έντονη μυϊκή υπερχονία.²¹

Κεντρικό Νευρικό Σύστημα: Η χορήγηση ΣΚΧ προκαλεί διέγερση του ΚΝΣ με μεταβολές του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος και της εγκεφαλικής αιματικής

ροής με παράλληλη αύξηση της κεντρομόλου μυϊκής δραστηριότητας.²² Η παρατηρούμενη αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής συνοδεύεται από αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης τόσο σε παθολογικές όσο και σε φυσιολογικές καταστάσεις, δεν είναι σύγχρονη και δεν φαίνεται να έχει αιτιολογική σχέση με τους μυϊκούς σπασμούς που προκαλεί η ΣΚΧ.²² Η διαπίστωση ότι η διέγερση αυτή του ΚΝΣ προλαμβάνεται με την προηγούμενη χορήγηση ενός μη αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού ενώ δεν έχει σχέση με την πρόληψη των μυϊκών σπασμών,²² ενισχύει την άποψη ότι αυτή οφείλεται στην αύξηση της κεντρομόλου μυϊκής δραστηριότητας προς το ΚΝΣ (κυρίως προς την κινητική περιοχή του φλοιού του εγκεφάλου - περιοχή 4 και τη σωματοαισθητική περιοχή - περιοχή 3a) σε αντιδιαστολή με τη διέγερση του ΚΝΣ, που παρατηρείται μετά από χορήγηση ατρακούριου, όπου πλέον αποδίδεται σε άλλους μηχανισμούς.²² Περισσότερα στοιχεία για την αύξηση της ενδοκράνιας και ενδοφθάλμιας πίεσης θα αναφερθούν παρακάτω.

Ανεπιθύμητες ενέργειες - Αντενδείξεις. (Πίνακας 4)

Μυαλγίες: Μετεγχειρητικά οι ασθενείς που έλαβαν ΣΚΧ παραπονούνται για μυαλγίες σαν αυτές του κοινού κρυολογήματος σε ποσοστά που κυμαίνονται από 0,2% έως 89%.^{23,24,25,26,27} Εμφανίζονται συχνότερα σε νεαρές γυναίκες, που έλαβαν αναισθησία βραχείας διάρκειας και κινητοποιήθηκαν σε σύντομο χρόνο μετά την επέμβαση. Σαν πιθανές εξηγήσεις προτάθηκαν η καταστροφή των μυών από τις ασύγχρονες συσπάσεις των μυϊκών ινιδίων κατά την διάρκεια των σπασμών της ΣΚΧ, η υπερκαλιαιμία, καθώς και η συσσώρευση γαλακτικού οξέος λόγω των σπασμών.¹³ Επιβεβαίωση της πρώτης υπόθεσης αποτελεί και η ανεύρεση μυοσφαιριναιμίας σε παιδιά που έλαβαν ΣΚΧ και αλοθάνιο.^{3,28} Ίσως όμως να μην ευθύνεται μόνο η ΣΚΧ αλλά και η διασωλήνωση αυτή καθαυτή ή άλλοι παράγοντες, διότι αντικαθιστώντας τη ΣΚΧ με βεκουρόνιο για τη διασωλήνωση της τραχείας δε μειώθηκε το ποσοστό της μετεγχειρητικής μυαλγίας σε ασθενείς που υπέστησαν διαγνωστική λαπαροσκόπηση.²⁹

Η πολυπλοκότητα του προβλήματος φαίνεται τόσο από τις μεγάλες διαφορές μεταξύ των ερευνητών στη συχνότητα εμφάνισης των μυαλγιών, όσο και από το μεγάλο αριθμό μέτρων και τεχνικών, που έχουν προ-

ταθεί για την πρόληψή του. Κλασσική πρόταση αποτελεί η χρήση μικρών δόσεων μη αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού πριν τη ΣΚΧ, λαμβάνοντας υπ' όψη ότι πιθανότατα θα απαιτηθεί αύξηση της δόσης της κατά 30-50%, χωρίς όμως αυτό να αποτελεί κλινικό πρόβλημα. Έτσι προλαμβάνονται σε μεγάλο ποσοστό τόσο οι σπασμοί όσο και οι μετεγχειρητικές μυαλγίες. Σε εκτεταμένη μελέτη, όπου αναλύεται και αξιολογείται ο συνδυασμός 45 προηγηθέντων μελετών, συμπεραίνεται ότι το ατρακούριο, η α -τουβοκουραρίνη, η γαλλαμίνη, το πανκουρόνιο, η διαζεπάμη και η λιδοκαΐνη μειώνουν τη συχνότητα των μυαλγιών κατά 30% περίπου, ενώ η χρήση μικρών δόσεων ΣΚΧ πριν την κανονική δόση διασωλήνωσης δε φαίνεται να έχει αποτέλεσμα.³⁰ Σημαντική βοήθεια στην πρόληψη των μυαλγιών προσφέρει και η χρήση θαλαμονάλης σε δόσεις 0,03 ml/kg πριν την εισαγωγή στην αναισθησία, όπως επίσης και οι συνδυασμοί θαλαμονάλης-πανκουρονίου (θαλαμονάλη 0,03 ml/kg και πανκουρόνιο 1 mg) και πανκουρονίου-λιδοκαΐνης (πανκουρόνιο 1 mg και λιδοκαΐνη 1,5 mg/kg) χορηγούμενοι επίσης πριν την εισαγωγή στην αναισθησία.^{31,32} Άλλα φάρμακα που δοκιμάστηκαν με αμφίβολα αποτελέσματα είναι η προκαΐνη²⁷, η φαινυτοΐνη,³³ οι βιταμίνες C³⁴ και E, το ασβέσπο, η ασπιρίνη και η χλωροπρομαζίνη.³⁵ Άλλη μελέτη αναφέρει ότι είναι δυνατή η μείωση των μυαλγιών αλλά και των συνοδών βιοχημικών διαταραχών (αύξηση της μυοσφαιρίνης του ορού και της κρεατινικής φωσφοκινάσης) με χορήγηση δαντρολένιου 1,5 mg/kg από το στόμα 2-4 ώρες πριν την εισαγωγή στην αναισθησία χωρίς να μειώνει τη δραστηριότητα της ΣΚΧ όπως συμβαίνει με τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά.³⁶

Υπερκαλιαιμία: Σε φυσιολογικούς ασθενείς παρατηρείται μία αύξηση του K⁺ κατά 0,5 mEq/l μετά από χορήγηση ΣΚΧ¹ η οποία πιθανότατα οφείλεται σε εκροή ιόντων K⁺ από τη μυϊκή ίνα λόγω της παρατεταμένης αποπόλωσης της τελικής κινητικής πλάκας. Ορισμένες καταστάσεις μπορεί να συνοδεύονται από εκσεσημασμένη υπερκαλιαιμία, που κινδυνεύει να προκαλέσει και καρδιακή ανακοπή.³

Σε εκτεταμένα εγκαύματα το K⁺ του ορού μπορεί να φτάσει και μέχρι 13 mEq/l μετά από χορήγηση ΣΚΧ³. Αιτία του φαινομένου θεωρείται η έντονη διαρροή K⁺ μέσω των κατεστραμμένων κυτταρικών μεμβρανών σαν αποτέλεσμα της αποπόλωσης της μυϊκής ίνας από τη ΣΚΧ, ενώ στην τελική κινητική

πλάκα παρατηρείται 1) υπέρμετρη αύξηση των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης λόγω καταστροφής των νευρικών ινών και 2) υπερευαισθησία στην ακετυλοχολίνη και τα αποπολωπικά μυοχαλαρωτικά με συνοδό ανάπτυξη αντοχής στα μη αποπολωπικά μυοχαλαρωτικά. Επειδή είναι γνωστό ότι η ανάπτυξη των νέων υποδοχέων χρειάζεται μερικές ημέρες για να ολοκληρωθεί και η υποστρόφη τους επίσης απαιτεί αρκετό χρόνο, θεωρείται ότι δεν πρέπει να χορηγείται ΣΚΧ μεταξύ της 10ης και 60ης ημέρας από την δημιουργία των εγκαυμάτων.¹ Δεν πρέπει να λησμονείται, ότι η υπερευαισθησία στην ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας εξαρτάται από τη δόση της ΣΚΧ, από την ένταση και το βάθος των εγκαυμάτων και από την συνύπαρξη λοίμωξης, καθώς και ότι δεν προλαμβάνεται με την χρήση μη αποπολωπικών μυοχαλαρωτικών πριν τη χορήγηση ΣΚΧ.³ Η ίδια οδηγία ισχύει και για την περίπτωση πολυτραυματιών απαγορεύοντας την χρήση της ΣΚΧ από την πρώτη εβδομάδα μέχρι να υπάρξουν σαφείς ενδείξεις ικανοποιητικής επούλωσης των ιστών.

Σε ασθενείς με νευρολογικές παθήσεις, καταστροφές νεύρων και παραλύσεις μυών ο κίνδυνος είναι επίσης μεγάλος. Η απαγορευτική περίοδος επεκτείνεται μέχρι και 6 μήνες μετά την εγκατάσταση των βλαβών, βρέθηκε να έχει αναλογική σχέση με την έκταση των παραλύσεων και στους αιτιολογικούς παράγοντες συμμετέχει και η προϊούσα καταστροφή των μυικών μαζών ή και άλλες δομικές αλλαγές.³⁷ Αναφέρεται στην βιβλιογραφία περιστατικό καρδιακής ανακοπής από υπερκαλιαιμία (6,9 mEq/l) μετά από ΣΚΧ, σε ασθενή που πριν οκτώ μόλις εβδομάδες είχε υποστεί παροδική παραπληγία διαρκείας 4-6 ωρών, μετά από επέμβαση στη θωρακική αορτή με πλήρη όμως αποκατάσταση της κινητικότητας κατά την δεύτερη επέμβαση (όπου έλαβε την ΣΚΧ) και παρά τη χρήση προκουραρισμού με γαλλαμίνη.³⁸ Επίσης αναφέρεται μία καλά τεκμηριωμένη περίπτωση ασθενούς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση³ που εμφάνισε έντονη υπερκαλιαιμία μετά από χορήγηση ΣΚΧ χωρίς να φέρει εκτεταμένες μυϊκές κακώσεις, δεν μπορεί όμως να αποτελέσει αποτρεπτικό παράγοντα για τη χρήση της ΣΚΧ στους ασθενείς αυτούς.

Η ποσοτική και ποιοτική μεταβολή των υποδοχέων ΑΚΧ σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις αναλύεται διεξοδικά σε πρόσφατη ανασκόπηση, όπου υποστηρίζεται ότι μετά την πλήρη διακοπή της δραστηριότητας της ΑΚΧ στην τελική κινητική πλάκα η

υπερκαλιαιμική απάντηση γίνεται εμφανής σε 3-5 μέρες και επικίνδυνη μετά την 7η μέρα (εάν η βλάβη είναι εκτεταμένη).³⁹ Σε περίπτωση μη πλήρους διακοπής της δραστηριότητας της ΑΚΧ η υπερκαλιαιμική απάντηση καθυστερεί λίγο και γίνεται υπολογίσιμη μετά την 7η-10η μέρα. Η επικίνδυνη περίοδος, που ακολουθεί και στην οποία πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση ΣΚΧ, είναι δύσκολο να προσδιορισθεί με ακρίβεια. Σε περιπτώσεις βλαβών του ανώτερου κλητικού νευρώνα η περίοδος αυτή μπορεί να παραταθεί και για 10 χρόνια.³⁹

Επισημαίνεται επίσης ότι χρειάζεται προσοχή στη χορήγηση ΣΚΧ σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις της περιτοναϊκής κοιλότητας, ιδίως αν αυτή επιμένει για περισσότερο από μία εβδομάδα, καθώς υπάρχουν αναφορές έντονης υπερκαλιαιμικής αντίδρασης σε τέτοιους ασθενείς.³ Παλαιότερες αναφορές σχετικά με τον κίνδυνο υπερκαλιαιμικής αντίδρασης σε ουραιμικούς ασθενείς¹³ δεν θεωρούνται απαγορευτικές, καθώς υπάρχει μεγάλη εμπειρία με την χρήση της ΣΚΧ σε αυτούς τους ασθενείς χωρίς την εμφάνιση ιδιαίτερων προβλημάτων, εκτός βέβαια από την περίπτωση της ήδη εγκατεστημένης υπερκαλιαιμίας λόγω της νεφρικής ανεπάρκειας, όπου η χρήση της έχει σαφή αντένδειξη.

Αξια μνείας είναι η δημοσίευση μιας καρδιακής ανακοπής μετά τη χορήγηση ΣΚΧ σε ασθενή με αρκετού βαθμού μεταβολική οξέωση εξαιτίας μεγάλης αιμορραγίας.⁴⁰ Ο ασθενής εμφάνισε υπερκαλιαιμία 8,2 mEq/l και έλλειμα βάσης -17 mEq/l. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι μια απότομη μεταβολή του pH του αρτηριακού αίματος από 7,40 σε 7,00 είναι δυνατό να αυξήσει το Κάλιο του ορού κατά 2,4 mEq/l.

Αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης: Η Ενδοφθάλμια Πίεση (ΕΟΠ) αυξάνει (κατά 5-10 mm Hg) μέσα σε 1 λεπτό από τη χορήγηση της ΣΚΧ, φθάνει τη μέγιστη τιμή στο 2ο και στο 4ο λεπτό και επανέρχεται στην αρχική τιμή μέσα σε 6 λεπτά.⁴¹ Παρ' ότι ο μηχανισμός δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος είναι πολύ πιθανόν ότι συμμετέχει κάποια σύσπαση μυϊκών ινών ή παροδική διάταση των αγγείων του χοριοειδούς πλέγματος,³ καθώς η προαναφερθείσα αύξηση είναι δυνατόν να προληφθεί με προηγούμενη χορήγηση νιφεδιπίνης.⁴² Στις περισσότερες μελέτες φαίνεται ότι ο προκουραρισμός με μη αποπολωπικά μυοχαλαρωτικά προλαμβάνει την αύξηση της ΕΟΠ, όχι όμως

πάντα.^{1,3} Επίσης η διασωλήνωση της τραχείας φαίνεται πως συμμετέχει στην αύξηση της ΕΟΠ κατά την εισαγωγή στην αναισθησία, διότι η χρήση μη αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού αντί της ΣΚΧ δεν αποτρέπει πλήρως την αύξηση της ΕΟΠ.⁴³ Έτσι, αν και το μη ελεγχόμενο γλαύκωμα και οι ανοικτές κακώσεις του οφθαλμού αποτελούν σχεπικές αντενδείξεις για τη χρήση ΣΚΧ, οι περισσότεροι ερευνητές τονίζουν ότι μία ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία, όπου αυτή επιβάλλεται, με τη χρήση προκουραρισμού και ικανό βάθος αναισθησίας αποτελεί ευρέως αποδεκτή και ασφαλή τεχνική.^{3,44}

Σε πρόσφατη σύγκριση το μη αποπολωτικό ατρακούριο δε βρέθηκε να υπερτερεί της ΣΚΧ όσον αφορά την αύξηση της ΕΟΠ από τη διασωλήνωση, ακόμα και χωρίς τη βοήθεια λιδοκαΐνης.⁴⁵ Προφανώς αυτό οφείλεται στις άριστες συνθήκες διασωλήνωσης, που επιτυγχάνονται ταχύτατα με τη ΣΚΧ.

Σε άλλη μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκε σα μοντέλο ανοικτού βολβού ο οφθαλμός γάτας, σε καμιά από τις 30 περιπτώσεις χορήγησης ΣΚΧ δεν παρατηρήθηκε απώλεια ενδοβολβικού περιεχομένου.⁴⁶

Δημιουργείται λοιπόν εύλογα το ερώτημα, αν πραγματικά υπάρχει ανάγκη άλλου μη αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού σαν εναλλακτική της ΣΚΧ λύση σε περίπτωση ανοικτού τραύματος του οφθαλμού.⁴⁷ Τα πλεονεκτήματα της ΣΚΧ είναι πραγματικότητα, ιδιαίτερα σε περίπτωση με "γεμάτο στομάχι", ενώ ο κίνδυνος απώλειας ενδοβολβικού περιεχομένου από τη χορήγησή της δεν έχει πλήρως αποδειχθεί.

Αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης: η χορήγηση ΣΚΧ μπορεί να προκαλέσει αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης πολλές φορές και πάνω από 40 cm H₂O.^{1,3,48} Για να εμφανιστεί αναγωγή του γαστρικού περιεχομένου απαιτείται συνήθως αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης πάνω από 30 cm H₂O, αλλά σε ορισμένες καταστάσεις, όπως παχυσαρκία, εγκυμοσύνη, ασκίτης, διαφραγματική, το όριο αυτό μπορεί να βρίσκεται ακόμα και στα 15 cm H₂O.³ Ο μηχανισμός με τον οποίο η ΣΚΧ αυξάνει την ενδογαστρική πίεση είναι η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης από τις προκαλούμενες συσπάσεις των μυών των κοιλιακών τοιχωμάτων, που συμφωνεί με την παρατήρηση ότι η ενδογαστρική πίεση αυξάνει μέχρι και 120 cm H₂O με την ενεργητική ανύψωση ενός σκέλους. Πιθανολογείται όμως και η άμεση δράση στον μυϊκό χιτώνα του στομάχου με δράση παρόμοια με εκείνη

της ακετυλοχολίνης, καθώς βρέθηκε ότι με άμεσο ερεθισμό του παρασυμπαθητικού, προκαλείται αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης κατά 3 - 7 cm H₂O.³ Ο προκουραρισμός προλαμβάνει την αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης⁴⁸ και ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η υπόθεση, ότι τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά με παρασυμπαθηκολυτική δράση (πανκουρόνιο, γαλαμίνη) χορηγούμενα πριν τη ΣΚΧ ίσως να προλαμβάνουν πιο αποτελεσματικά την αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης από άλλα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά χωρίς παρασυμπαθηκολυτική δράση (d-τουβοκουραρίνη). Από άλλους όμως ερευνητές προκύπτει, ότι μαζί με την αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης από τη ΣΚΧ προκαλείται και αύξηση του τόνου του κατώτερου οισοφάγου με αποτέλεσμα η διαφορά πιέσεων εκατέρωθεν της γαστροοισοφαγικής συμβολής (πίεση φραγμού - barrier pressure) να παραμένει σταθερή⁴⁹. Αντίθετα στον ανώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα προκαλείται χάλωση και καταργείται ο προστατευτικός μηχανισμός απέναντι σε πιθανή αναγωγή οισοφαγικού περιεχομένου.⁵⁰

Κακοήθης υπερπυρεξία: Η ΣΚΧ και το αλοθάνιο θεωρούνται, ότι είναι τα πιο επικίνδυνα από τα αναισθητικά φάρμακα για την πρόκληση του συνδρόμου της κακοήθους υπερπυρεξίας (ΚΥ). Η ΚΥ είναι μια υποκλινική μορφή μυοπάθειας, που χαρακτηρίζεται από αιφνίδια απώλεια ελέγχου της διακίνησης του ενδοκυττάρου Ca⁺⁺ λόγω μεταβολής της διαπερατότητας των μεμβρανών των μυϊκών κυττάρων. Αυτή η βιοχημική διαταραχή οδηγεί σε υπερβολική επιτάχυνση και τελική αποδιοργάνωση του ενδοκυττάρου μεταβολισμού, ταχεία αύξηση της θερμοκρασίας, υπέρμετρη συμπαθητική διέγερση με τελική συνέπεια την ενεργειακή εξουθένωση του οργανισμού και τον θάνατο. Σε μία μελέτη από τη Δανία⁵¹ διάγνωση πιθανής ΚΥ τέθηκε σε 1/16.000 αναισθησίες γενικά, ενώ όταν αναφέρεται μόνο σε πτητικά αναισθητικά και ΣΚΧ η συχνότητα αναφερθείσας πιθανής ΚΥ ήταν 1/4.200 αναισθησίες. Βεβαιωθείσα ΚΥ εμφανίστηκε σε 1/250.000 αναισθησίες γενικά, όταν όμως απομονώθηκαν μόνο αυτές που περιελάμβαναν σημαντικούς κλινικούς παράγοντες και ΣΚΧ, ραγδαία εξελισσόμενη ΚΥ εμφανίστηκε σε 1/62.000 αναισθησίες. Η ΣΚΧ θεωρείται, ότι μπορεί να προκαλέσει το σύνδρομο σε άτομα με γενετική προδιάθεση σε αυτό με τους εξής μηχανισμούς: α) Προκαλώντας τις "φυσιολογικές" ινιδικές συσπάσεις και έντονη ενδοκυττάρια

Υποψία κακοήθους υπερχυρεξίας	Εγκεφαλίτιδα
Υποψία μυοτονίας	Κλειστές κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις
Προεγχειρητική υπερχαλιαιμία	Περιφερικές βλάβες νεύρων
Εγκαύματα	Ακινητοποίηση
Πολυτραυματίες	Μυϊκή ατροφία απο αχρησία
Σήψη	Μυϊκή δυστροφία
Ανοικτά τραύματα οφθαλμού	Γενετικά μη φυσιολογική ψευδοχολινεστεράση
Σύνδρομο Guillain-Barre	Μειωμένη τιμή ψευδοχολινεστεράσης
Διατομή νατιαίου μυελού	Προηγούμενη χορήγηση αντιχολινεστερασιακών φαρμάκων

Πίνακας 4: Αντενδείξεις για τη χορήγηση ΣΚΧ¹.

απελευθέρωση Ca^{++} , β) Αυξάνοντας τη διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών των μυών που πολλές φορές συνοδεύεται όπως προαναφέρθηκε με αύξηση της CPK και της μυοσφαιρίνης του ορού ακόμα και σε φυσιολογικά άτομα γ) Επιταχύνοντας το μεταβολισμό, διαδικασία που επίσης σχετίζεται με αύξηση του μυϊκού τόνου και της διαπερατότητας των κυτταρικών μεμβρανών.^{1,3}

Με τη χορήγηση ΣΚΧ σχετίζεται και το σύνδρομο του σπασμού των μασητήρων, που για πολλά χρόνια θεωρήθηκε ότι αποτελεί πρόδρομο φαινόμενο του συνδρόμου της ΚΥ, ενώ σήμερα θεωρείται μάλλον φυσιολογική απάντηση στη ΣΚΧ.^{3,52,53} Στο σύνδρομο του σπασμού των μασητήρων μετά από χορήγηση ΣΚΧ παρατηρείται σπασμός μόνο στους μασητήρες, ενώ στους υπόλοιπους μύες του σώματος υπάρχει γενικευμένη χάλαση. Αντίθετα στην ΚΥ υπάρχει γενικευμένη σπαστικότητα, που συνοδεύεται από έντονη συμπαθητική διέγερση, ταχυκαρδία, υπέρταση, υπερχυρεξία ($> 43^{\circ}C$), με αύξηση του $PaCO_2$ (> 100 mm Hg) παρά τον υπεραερισμό, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια. Η ανεύρεση μυοσφαιριναιμίας και η αύξηση της CPK είναι κοινό εύρημα και στα δύο σύνδρομα. Πολλά από τα περιστατικά με σπασμό των μασητήρων αναφέρονται σαν ΚΥ και λαμβάνουν τελικά αγωγή με δαντρολένιο χωρίς ποτέ να εμφανίσουν ΚΥ. Υποστηρίζεται, ότι 1 στους 20 ασθενείς που λαμβάνουν ΣΚΧ θα εμφανίσει σπασμό των μασητήρων με αύξηση του τόνου > 1500 g και 1 στους 100 θα εμφανίσει αύξηση τόνου > 2000 g. Η συνήθης διάρκεια του σπασμού είναι 20-30 δευτερόλεπτα με σταδιακή υποχώρηση μέσα στο πρώτο λεπτό.⁵³ Όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια του σπα-

σμού, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα να ανευρεθεί κάποια μυοπάθεια στη βιοψία, ενώ μερικοί από αυτούς τους ασθενείς θα εμφανίσουν σύνδρομο ΚΥ. Είναι πολύ σημαντικό, οι ασθενείς που εμφάνισαν σπασμό των μασητήρων, να υφίστανται βιοψία μυός ώστε να ανακαλύπτεται πιθανή μυοπάθεια και ευαισθησία στην ανάπτυξη ΚΥ, αλλά και για να διευκρινιστεί η διαχωριστική γραμμή μεταξύ των δύο συνδρόμων.

Το όλο σύνδρομο περιγράφεται σαν “παρεξηγημένη κατάσταση” και σχολιάζεται το ότι στην Ευρώπη η συχνότητα εμφάνισης είναι πολύ μικρότερη από τις ΗΠΑ.⁵⁴ Επειδή το φαινόμενο θεωρείται καλόηθες και παρέχεται από μόνο του σε σύντομο χρονικό διάστημα, υποστηρίζεται ότι η αναισθησία μπορεί να συνεχισθεί με ασφάλεια ακόμη και με επανάληψη χορήγησης ΣΚΧ.⁵⁵ Πάντως πριν χορηγήσει κανείς 2η δόση ΣΚΧ για να χαλαρώσει η γνάθος, θα πρέπει να ξεκαθαρίσει τον απλό και περιορισμένο σπασμό των μασητήρων από τη γενικευμένη μυοτονική σπαστικότητα, η οποία είναι δόσοεξαρτώμενη και επομένως υπάρχει πιθανότητα η επιπλέον δόση ΣΚΧ να την επιτείνει.⁵⁶

Αλλεργικές αντιδράσεις: Εχουν αναφερθεί περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων μετά από χορήγηση ΣΚΧ, μία μάλιστα ήταν θανατηφόρα.^{57,58,59} Ανάμεσα στα σύγχρονα αναισθητικά φάρμακα οι περισσότερες αναφυλακτικές αντιδράσεις εμφανίζονται στα μυοχαλαρωτικά (ποσοστό 88%) και οι μισές από αυτές οφείλονται στη ΣΚΧ.⁵⁹ Αναφέρθηκε επίσης περίπτωση πνευμονικού οιδήματος σε παιδί μετά από χορήγηση ΣΚΧ, αλλά δεν επιβεβαιώθηκε η αιτιολογική τους σχέση.¹

Επίδραση φαρμάκων στη δράση και το μεταβολισμό της σουκκινυλοχολίνης.

Πολλά φάρμακα επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική της ΣΚΧ. Αναβιοσικά όπως η νεπιλμυκίνη, η στρεπτομυκίνη, η καναμυκίνη, η πολιμυξίνη Β και η κολιστίνη επιτείνουν τον νευρομυϊκό αποκλεισμό της ΣΚΧ με διπλή δράση είτε αναστέλλοντας την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης από τους προσυναπτικούς υποδοχείς της νευρομυϊκής σύναψης, είτε ασκώντας άμεση δράση στους μετασυναπτικούς υποδοχείς.^{3,60}

Η μπαμπουτερόλη είναι πρόδρομη ουσία της τερβουταλίνης και βρέθηκε ότι μειώνει δρασικά τη δραστηριότητα της ψευδοχολινεστεράσης του πλάσματος.⁶¹ Η δραστικότητα της ψευδοχολινεστεράσης μειώνεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα (9%) και αντίστοιχα παρατηρείται μεγάλη παράταση της δράσης της ΣΚΧ, ώστε να εμφανίζεται ακόμη και αποκλεισμός τύπου ΙΙ, που αναστρέφεται όμως με εδروفάνιο.

Τα αντισυλληπτικά, οι αναστολείς της ΜΑΟ (μονοαμινοξειδάσης), η κυκλοφωσφαιμίδη και η εκοθειοπάτη μειώνουν τη δραστικότητα της ψευδοχολινεστεράσης και έτσι παρατείνουν τη δράση της ΣΚΧ.⁶²

Το θειϊκό μαγνήσιο χορηγούμενο για την αντιμετώπιση της προεκλαμψίας και της εκλαμψίας επιτείνει τη δράση της ΣΚΧ μειώνοντας την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στην τελική κινητική πλάκα, την ικανότητα της ακετυλοχολίνης να εκπολώνει την μετασυναπτική μεμβράνη, την ευερεθιστότητα της μετασυναπτικής μεμβράνης και την ένταση του δυναμικού ενεργείας της τελικής κινητικής πλάκας.^{3,63}

Το πανκουρόνιο προκαλεί αναστολή της δραστικότητας της ψευδοχολινεστεράσης και γι' αυτό θεωρείται ότι ίσως δεν είναι απαραίτητη η αύξηση της δόσης της ΣΚΧ, όταν έχει προηγηθεί προκουραρισμός με πανκουρόνιο.⁶⁴

Τα τοπικά αναισθητικά σε μεγάλες δόσεις αναστέλλουν τη μετάδοση των δυναμικών ενεργείας των μυών, ενώ σε μικρότερες δόσεις επιτείνουν τη δράση των αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών.³ Στις μικρές δόσεις έχουν καθαρά προσυναπτική δράση και στις μεγαλύτερες δόσεις σταθεροποιούν τη μετασυναπτική μεμβράνη και μειώνουν τη δύναμη συστολής των μυϊκών ινιδίων. Επίσης η προκαϊνη αναστέλλει την ψευδοχολινεστεράση του πλάσματος και έτσι επιφέρει παράταση της δράσης της ΣΚΧ.³

Η προπρανολόλη προκαλεί μικρή παράταση της δράσης της ΣΚΧ,⁶⁵ όπως επίσης και η κινιδίνη (τάξη αντιαρρυθμικών Ια) και μάλιστα χορηγούμενη ενδοαρτηριακά σε μεγάλες δόσεις προκαλεί αποπολωτικό νευρομυϊκό αποκλεισμό, που επιδεινώνεται με το εδروفάνιο.³ Αναφέρεται επίσης ότι η εσμολόλη προκαλεί αναστολή της δραστικότητας της ψευδοχολινεστεράσης, τουλάχιστον *in vitro* χωρίς να υπάρχουν ενδείξεις για ανάλογη κλινικά σημαντική δράση.⁶⁶

Το λίθιο επαυξάνει τον αποκλεισμό της ΣΚΧ, ενώ το δαντρολένιο καταστέλλει άμεσα τη λειτουργικότητα των μυϊκών ινών και παρεμποδίζει τη σύζευξη αποπόλωσης και σύσπασης.³

Η μετοκλοπραμίδη χορηγούμενη πριν την εισαγωγή στην αναισθησία επίσης παρατείνει σε κλινικά σημαντικό βαθμό τη δράση της ΣΚΧ.^{67,68,69,70} Είναι δυνατόν να προκαλέσει σοβαρή παράταση του αποκλεισμού τύπου Ι ή και να οδηγήσει σε αποκλεισμό τύπου ΙΙ σε άτομα με γενετικά μη φυσιολογική ψευδοχολινεστεράση. Αυτό οφείλεται στο ότι η μετοκλοπραμίδη έχει χολινεργικές ιδιότητες πιθανώς μέσω της αναστολής της ψευδοχολινεστεράσης που προκαλεί.^{67,68,69} Αναφέρεται ακόμη και η πιθανότητα πρόκλησης βρογχόσπασμου από μετοκλοπραμίδη με αιτιολογικό μηχανισμό την αναστολή τόσο της ψευδοχολινεστεράσης όσο και της ακετυλοχολινεστεράσης.⁶⁹

Τέλος η ραντιδίνη σε κλινικά χρήσιμες δόσεις δεν φαίνεται να προκαλεί παράταση της δράσης της ΣΚΧ⁷¹, ενώ σε μεγαλύτερες πειραματικές δόσεις εμφανίζει σημαντική αντιψευδοχολινεστερασική δράση, αλλά και άμεση μυοχαλαρωτική δράση.⁷²

Αλληλεπίδραση της σουκκινυλοχολίνης με άλλα μυοχαλαρωτικά και νεοστιγμίνη.

Θεωρητικά τα αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά ανταγωνίζονται ή συμπληρώνουν τη δράση των μη αποπολωτικών ανάλογα με τη σειρά και τη χρονική διαφορά με την οποία χορηγούνται.³ Οι πιθανές περιπτώσεις διαδοχικής χορήγησης είναι οι παρακάτω:

1) Πρώτα χορηγείται η ΣΚΧ για τη διευκόλυνση της διασωλήνωσης και μετά τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά για υποβοήθηση της αναισθησίας. Αν έχει παρελθεί πλήρως η δράση της ΣΚΧ, όταν χορηγηθεί το μη αποπολωτικό, δεν αναμένει κανείς τροποποίηση της δράσης του. Στην κλινική πράξη όμως παρα-

τηρείται βράχυνση του χρόνου έναρξης της δράσης του ατρακούριου, του βεκουρόνιου, του πιπεκουρόνιου και του πανκουρόνιου και παράταση της διάρκειας δράσης του βεκουρόνιου, και του πανκουρόνιου⁷³, όχι όμως του δοξακούριου.³ Η δράση αυτή της ΣΚΧ πιθανώς να οφείλεται στο ότι μετά την αρχική αποπόλωση προκαλεί απευαισθητοποίηση των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης⁷³, ενώ η διαφορά μεταξύ των διαφόρων μη αποπολωτικών παραγόντων ίσως να οφείλεται σε πραγματικές διαφορές στη φαρμακοδυναμική τους ή σε διαφορές της σχεδίασης των σχετικών μελετών.³ Αναφέρεται επίσης η μείωση των απαιτήσεων ατρακούριου σε συνεχή έγχυση κατά 30% μετά την αποδρομή του νευρομυϊκού αποκλεισμού από ΣΚΧ, που είχε προηγηθεί για τη διευκόλυνση της διασωλήνωσης της τραχείας.⁷⁴

2) Συνήθως χορηγείται μια μικρή δόση μη αποπολωτικού πριν την χορήγηση της ΣΚΧ (προκουραρισμός) για την αποφυγή των μυϊκών συσπάσεων. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, αυτό μειώνει τη δραστηριότητα της ΣΚΧ και απαιτεί την αύξηση της δόσης της κατά 30-50% για να επιτευχθεί στον ίδιο χρόνο το ίδιο ποσοστό νευρομυϊκού αποκλεισμού,³ αν και υπάρχουν αντιρρήσεις για την περίπτωση του πανκουρόνιου.⁶⁴

3) Μερικές φορές μετά από μακρόχρονη χρήση μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών κατά τη διάρκεια της επέμβασης απαιτείται συμπληρωματική μυοχάλαση πολύ μικρής διάρκειας για τη συρραφή πχ του περιτοναίου. Τότε ορισμένοι προτιμούν την χορήγηση ΣΚΧ και φαίνεται ότι η δόση της θα πρέπει να είναι ανάλογη του ποσοστού ανάνηψης της νευρομυϊκής σύναψης, για να έχει ικανοποιητικό αποτέλεσμα³.

4) Τέλος σε περίπτωση που χορηγηθεί ΣΚΧ σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά από αναστροφή μη αποπολωτικού νευρομυϊκού αποκλεισμού με νεοστιγμίνη, παρατηρείται σημαντική παράταση του αποπολωτικού αποκλεισμού της ΣΚΧ (τουλάχιστον κατά 25-50 λεπτά), που πιθανότατα οφείλεται στην αναστολή της ψευδοχολινεστεράσης από τη νεοστιγμίνη.^{3,75}

Σύγκριση της σουκκινυλοχολίνης με άλλα μυοχαλαρωτικά βραχείας διάρκειας δράσης.

Εξ αιτίας των διάφορων ανεπιθύμητων ενεργειών της ΣΚΧ έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες να ανακα-

τασταθεί από άλλα μυοχαλαρωτικά επίσης βραχείας διάρκειας δράσης.

Σαν πρώτη εναλλακτική λύση παρουσιάστηκε το μβακούριο. Είναι μη αποπολωτικό μυοχαλαρωτικό της τάξης των βενζυλισοκωνολινών, έχει παρόμοια χημική δομή με το ατρακούριο, μεταβολίζεται από την ψευδοχολινεστεράση του πλάσματος σε ρυθμό 70-88% εκείνου της ΣΚΧ και έχει το μοναδικό χαρακτηριστικό η διάρκεια δράσης του να μη εξαρτάται από την δοσολογία του, αλλά να επηρεάζεται από τα επίπεδα και τη δραστηριότητα της ψευδοχολινεστεράσης. Έχει ED₉₅ (Δόση με τη οποία επιτυγχάνεται καταστολή του T₁ κατά 95%) 58 μg/kg, χρόνο έναρξης δράσης περίπου 2-2,5 min και διάρκεια δράσης περίπου 16-20 min σε δόσεις 3-4 X ED₉₅.^{76,77,78} Έτσι σε σύγκριση με τη ΣΚΧ παρέχει ικανοποιητικές συνθήκες διασωλήνωσης, έχει πιο μακρό χρόνο έναρξης, μεγαλύτερη διάρκεια δράσης και εμφανίζει τουλάχιστον σε μεγάλες δόσεις πτώση της αρτηριακής πίεσης > 20% πιθανώς λόγω της απελευθέρωσης ισταμίνης που προκαλεί.^{76,77,78}

Νεότερη επιλογή αποτελεί το ροκουρόνιο (ORG 9426). Πρόκειται για μη αποπολωτικό στεροειδές μυοχαλαρωτικό, αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ αλλά και από τους νεφρούς χωρίς σημαντικό μεταβολισμό (η διάρκεια δράσης του όμως παρατείνεται σε κίρρωση του ήπατος) και δεν προκαλεί απελευθέρωση ισταμίνης ούτε έχει ιδιαίτερη επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα. Έχει ED₉₅ 0,3 μg/kg, χρόνο έναρξης δράσης 60-90 sec και διάρκεια δράσης περίπου 30-40 min σε δόσεις 2 X ED₉₅.^{78,79,80} Είναι το μόνο από τα μέχρι σήμερα γνωστά μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά που παρέχει εξαιρετικές συνθήκες διασωλήνωσης σε 60 sec και η δραστηριότητά του δεν επιμηκύνεται από προηγούμενη χορήγηση ΣΚΧ. Έτσι αν δεν ενδιαφέρει η διάρκεια της μυοχάλασης μπορεί άνετα να υποκαταστήσει την ΣΚΧ, όπου χρειαστεί, αν και θεωρείται ότι καλό θα ήταν να περιμένει κανείς πιο εκτεταμένη κλινική μελέτη του φαρμάκου πριν προτείνει τέτοιες αλλαγές.⁷⁸

Τελευταία έχουν εμφανιστεί δύο νέα ανάλογα του βεκουρόνιου το ORG 7617 και το ORG 9616, χωρίς όμως να υπάρχουν ακόμη κλινικές μελέτες σε ανθρώπους. Αυτά είναι βραχείας διάρκειας μη αποπολωτικά στεροειδή μυοχαλαρωτικά με ταχεία έναρξη δράσης (1-1,5 min σε πειραματόζωα) και ταχύτατη αποδρομή του νευρομυϊκού αποκλεισμού (4-6 min σε πειραματόζωα).⁸¹ Τα χαρακτηριστικά τους αυτά είναι

πολύ όμοια με της ΣΚΧ, θα απαιτηθούν όμως μελέτες σε ανθρώπους, για να καταδειχθεί η πραγματική τους προσφορά στην κλινική πράξη.

Η χρήση της ΣΚΧ σε ασθενείς με σπάνιες ασθένειες

Σε μια γυναίκα με ενεργό δερματομυοσίτιδα χορηγήθηκε χωρίς προβλήματα ΣΚΧ σε επαναληπτικές δόσεις μέχρι συνολική δόση 140 mg.⁸²

Επίσης χωρίς εμφανή προβλήματα χορηγήθηκε ΣΚΧ σε 41 περιπτώσεις ασθενείας Charcot-Marie-Tooth.⁸³ Όμως από άλλους συγγραφείς εκφράζονται επιφυλάξεις για τη χρήση της ΣΚΧ σε τέτοιους ασθενείς.^{84,85}

Μία άλλη γυναίκα, που έπασχε από σύνδρομο Job, πήρε ΣΚΧ δύο φορές με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων.⁸⁶ Αν και η ψευδοχολινεστεράση της ήταν σε φυσιολογικά επίπεδα, παρουσίασε παράταση δράσης της ΣΚΧ κατά 40-45 min.

Τέλος οι ασθενείς που πάσχουν από μυασθένεια Gravis φαίνεται πως δείχνουν κάποια αντίσταση στη δράση της ΣΚΧ.⁸⁷

Συνοψίζοντας λοιπόν,

Η σουκινυλοχολίνη παραμένει το μυοχαλαρωτικό εκλογής όταν απαιτείται ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία. Δεν πρέπει κανείς να ξεχνά τη δράση τύπου αγωνιστή, που ασκεί στους υποδοχείς της ακετυλοχολίνης και τις ανεπιθύμητες ενέργειες, που αυτή συνεπάγεται. Ειδικά όταν πρόκειται για προδιάθεση στο σύνδρομο της κακοήθους υπερπυρεξίας, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στη διαφοροδιάγνωσή του από το σπασμό των μασητήρων. Οι αλληλεπιδράσεις της με άλλα φάρμακα τροποποιούν τη φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική της συμπεριφορά, όπως και αυτή η ίδια μεταβάλλει τη δραστηριότητα κυρίως των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών, δικαιολογώντας έτσι τη χρήση συνεχούς monitoring της νευρομυϊκής σύναψης. Προς το παρόν τα άλλα ανταγωνιστικά μυοχαλαρωτικά πληαάζουν αλλά δεν ξεπερνούν τις χρήσιμες φαρμακολογικές της ιδιότητες και άρα παραμένει το μυοχαλαρωτικό εκλογής για τις καταστάσεις που προαναφέρθηκαν, μέχρι να εμφανιστούν άλλα πιο ασφαλή και πιο βραχείας δράσης μυοχαλαρωτικά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Donati F, Bevan DR: Suxamethonium-Current status. *Clinics in Anaesthesiology* 1985; 3: 371-385.
2. Standaert FG: Neuromuscular physiology. In R.D. Miller ed, *Anesthesia*. Churchill Livingstone Inc, 1990: 659-684.
3. Miller RD, Savarese JJ: Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In R.D. Miller ed, *Anesthesia*. Churchill Livingstone Inc, 1990: 389-435.
4. Viby-Mogensen J.: Correlation of succinylcholine duration of action with plasma cholinesterase activity in subjects with genotypically normal enzyme. *Anesthesiology* 1980; 53: 517-520.
5. Pantuck EJ: Plasma cholinesterase: Gene and variations. *Anesth Analg* 1993; 77:380-386.
6. Vanlinthout LEH, Van Egmond J, De Boo T, Lezon JGC, Weners RA, Booij LHJ: Factors affecting magnitude and time course of neuromuscular block produced by suxamethonium. *Br J Anaesth* 1992; 69:29-35.
7. Foldes FF, Rendell-Baker L, Birch JH.: Causes and preventions of prolonged apnea with succinylcholine. *Anesth Analg* 1956; 35: 609.
8. Waud DR, Waud BE: Depolarization block and phase II block at the neuromuscular junction. *Anesthesiology* 1975; 43: 10-20.
9. Zaimis E, Head S: Depolarising neuromuscular blocking drugs. In Zaimis E, ed. *Neuromuscular Junction*. Berlin: Springer-Verlag, 1976: 365-419.
10. Smith CE, Donati F, Bevan DR : Potency of succinylcholine at the diaphragm and the adductor pollicis muscle. *Anesth Analg* 1988; 67: 625-30.
11. Donati F, Bevan DR: Not all muscles are the same. *Br J Anaesth* 1992; 68:235-236.
12. Donati F, Bevan DR: Muscle electromechanical correlations during succinylcholine infusion. *Anesth Analg* 1984; 63: 891-4.
13. Donati F, Bevan DR: Effect of enflurane and fentanyl on the clinical characteristics of long term succinylcholine infusion. *Can Anaesth Soc J* 1982; 29: 59-64.
14. Delisle S, Lebrun M, Bevan DR: Plasma cholinesterase activity and tachyphylaxis during prolonged succinylcholine infusion. *Anesth Analg* 1982; 61: 941-944.
15. Donati F, Bevan DR: Long term succinylcholine infusion during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1983; 58: 8-10.
16. Futter ME, Donati F, Bevan DR: Prolonged suxamethonium infusion during nitrous oxide anaesthesia supplemented with halothane or fentanyl. *Br J Anaesth* 1983; 55: 947-953.
17. Hilgenberg JC, Stoelting RK: Characteristics of succinylcholine produced phase II neuromuscular block during enflurane, halothane and fentanyl anesthesia. *Anesth Analg* 1981; 60: 192-196.
18. DeCook TH, Goudsouzian NG: Tachyphylaxis and phase II block development during infusion of succinylcholine in children. *Anesth Analg* 1980; 59: 639-643.
19. Goat VA, Feldman SA: The dual action of suxamethonium on the isolated rabbit heart. *Anesthesia* 1972; 27: 149.
20. Leiman BC, Katz J, Butler BD: Mechanisms of succinylcholine-induced arrhythmias in hypoxic or hypoxic:hypercarbic dogs. *Anesth Analg* 1987; 66: 1292-1297.
21. Scheinen B, Scheinen M, Vuorinen J, Lindgren L: Alfentanyl obtunds the cardiovascular and sympatho-adrenal responses to suxamethonium facilitated laryngoscopy. *Br J Anaesth* 1989; 62: 385-392.
22. Lanier WL, Iaizzo PA, Milde JH: Cerebral function and muscle afferent activity following intravenous succinylcholine in dogs anesthetized with halothane: the effect of pretreatment with a defasciculating dose of pancuronium. *Anesthesiology* 1989; 71: 87-95.
23. Brodsky JB, Brock-Unte JG, Samuels SI: Pancuronium pretreatment and post-succinylcholine myalgias. *Anesthesiology* 1979; 51: 259-261.
24. Eisenberg M, Balsey S, Katz RL: Effects of diazepam on succinylcholine induced myalgia, Potassium increase, CPK elevation and relaxation. *Anesth Analg* 1979; 58: 314-317.

25. Foster CA: Muscle pains that follow administration of suxamethonium. *Brit Med J* 1960; 11: 24.
26. Haldia KN, Chatterji S, Kackar SN: Intravenous lignocaine for prevention of muscle pains after succinylcholine. *Anesth Analg* 1973; 52: 394.
27. Morris DDB, Dunn CH: Suxamethonium chloride administration and postoperative muscle pain. *Brit Med J* 1957; 1: 383.
28. Ryan JF, Kagen LJ, Hyman AI: Myoglobinemia after a single dose of succinylcholine. *N Engl J Med* 1971; 285: 824.
29. Zahl K, Apfelbaum JL: Muscle pain occurs after laparoscopy despite the substitution of vecuronium for succinylcholine. *Anesthesiology* 1989; 70: 408-411.
30. Pace NL: Prevention of succinylcholine myalgias: A Meta-analysis. *Anesth Analg* 1990; 70: 477-483.
31. Κανακούδης Φ, Μπαλαμούτσος Ν: Θαλαμονάλη και συχνότητα εμφάνισης μυϊκών συσπάσεων και μυαλγιών μετά από σουκκινυλοχολίνη. *Ελληνική Αναισθησιολογία* 1983; 17: 177-180.
32. Κανακούδης Φ, Κωνσταντινίδου Ν, Ζαραλίδου Α, Σουεΐς Μ, Μπαλαμούτσος Ν: Χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων και συχνότητα εμφάνισης μυϊκών συσπάσεων και μυαλγιών μετά από σουκκινυλοχολίνη. *Ελληνική Αναισθησιολογία* 1985; 19: 244-8.
33. Hatta V, Saxena A, Kaul HL: Phenytoin reduces suxamethonium induced myalgia. *Anaesthesia* 1992; 47: 664-667.
34. Wood JB, Attwood EC, Wood BM, Dowling RMB, Bradley F: Vitamine C and post-suxamethonium pains. *Anaesthesia* 1977; 32: 21.
35. Mccloughin C, Elliot P, McCarthy G, Mirakhur RK: Muscle pains and biochemical changes following suxamethonium administration after six pretreatment regimens. *Anaesthesia* 1992; 47: 202-206.
36. Laurence AS, Mckean JF: Dantrolene and suxamethonium: myalgia, biochemical changes and serum dantrolene levels following oral dantrolene pre-treatment in laparoscopy patients. *Eur J Anaesth* 1990; 7: 493-500.
37. Gronert GA, Theye RA: Pathophysiology of hyperkalemia induced by succinylcholine. *Anesthesiology* 1975; 43:89.
38. Greenwalt JW III: Succinylcholine-induced hyperkalemia 8 weeks after a brief paralytic episode. *Anesth Analg* 1992; 75: 294-295.
39. Martyn JAJ, White DA, Gronert GA, Jaffe RS, Ward JM: Up-and-down regulation of skeletal acetylcholine receptors: Effects on neuromuscular blockers. *Anesthesiology* 1992; 76:822-843.
40. Schwartz DE, Kelly B, Caldwell JE, Carlisle AS, Cohen NH: Succinylcholine-induced hyperkalemic arrest in a patient with severe metabolic acidosis and exsanguinating hemorrhage. *Anesth Analg* 1992; 75:291-293.
41. Pandey K, Gadola RP, Dumar S: Time course of intraocular hypertension produced by suxamethonium. *Br J Anaesth* 1972; 44: 191.
42. Indu B, Batra YK, Puri GD, Singh Y: Nifedipine attenuates the intraocular pressure response to intubation following succinylcholine. *Can J Anaesth* 1989; 36: 269-272.
43. Balamoutsos N, Tsakona H, Kanakoudes PS, Iliadelis E, Georgiadis CG: Alcuronium and intraocular pressure. *Anesth Analg* 1983; 62: 521-3.
44. Libonati MM, Leahy JJ, Ellison N: The use of succinylcholine in penetrating eye injuries. *Anesthesiology* 1985; 62: 637-640.
45. Abdulla WY, Flaifil HA: Response to endotracheal intubation facilitated by atracurium or succinylcholine with or without lidocaine. *Acta Anaesth Belg* 1992; 43:91-101.
46. Moreno RJ, Kloess P, Carlson DW: Effect of succinylcholine on the intraocular contents of open globes. *Ophthalmology* 1991; 98:636-638.
47. McGoldrick KE: The open globe: Is an alternative to succinylcholine necessary? *J Clin Anesth* 1993; 5:1-4.
48. Miller RD, Way WL: Inhibition of succinylcholine-induced increased intragastric pressure by nondepolarizing muscle relaxants and lidocaine. *Anesthesiology* 1971; 34: 185-188.
49. Smith G, Dalling R, Williams TIR: Gastroesophageal pressure gradient changes produced by induction of anaesthesia and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1978; 50: 1137.
50. Vanner RG, Pryle BJ, O'Dwyer JP, Reynolds F: Upper oesophageal sphincter pressure and the intravenous induction of anaesthesia. *Anaesthesia* 1992; 47:371-375.
51. Ording H: Incidence of malignant hyperthermia in

- Denmark. *Anesth Analg* 1985; 64: 700-704.
52. Ellis FR, Halsall PJ: Suxamethonium spasm: A differential diagnostic conundrum. *Br J Anaesth* 1984; 56: 381-383.
53. Leary NP, Ellis FR: Masseteric muscle spasm as a normal response to suxamethonium. *Br J Anaesth* 1990; 64: 488-492.
54. Sessler JM: Jaw stiffness-An ill understood condition. *Br J Anaesth* 1991; 67:515-516.
55. Littleford JA, Patel LR, Bose D, Cameron CB, McKillop C: Masseter spasm in children: Implications of continuing the triggering anesthetic. *Anesth Analg* 1991; 72:151-160.
56. Kaplan R, Becker M, Broadman L: Isolated masseter muscle spasm versus generalized rigidity? *Anesth Analg* 1992; 75:146-147.
57. Moneret-Vautrin DA, Widmer S, Gueant JL, Kamel L, Laxenaire MC, Moyton C, Gerard H: Simultaneous anaphylaxis to thiopentone and succinylcholine: A study of two cases. *Br J Anaesth* 1990; 64: 743-745.
58. Wright PJ, Shortland JR, Stevens JD, Parsons MA, Watkins J: Fatal haemopathological consequences of general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1990; 62: 104-107.
59. Moss J: Role of histamine in adverse reactions in the operating room. In ASA, ed. Annual refresher course lectures. 1991; 256:1-7.
60. Sokoll MD, Gergis SD: Antibiotics and neuromuscular function. *Anesthesiology* 1981; 55: 148-159.
61. Fisher DM, Caldwell JE, Sharma M, Wiren JE: The influence of Bambuterol on the duration of action of succinylcholine induced paralysis in humans. *Anesthesiology* 1988; 69: 757-759.
62. Whittaker M: Plasma cholinesterase variants and the anaesthetist. *Anaesthesia* 1980; 35: 174-197.
63. Ghoneim MM, Long JP: The interaction between magnesium and other neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology* 1970; 32: 23-27.
64. Ferguson A, Bevan DR: Mixed neuromuscular block: the effect of precurarization. *Anaesthesia* 1981; 36: 661-666.
65. Whittaker M, Britten JJ, Wicks RJ: Inhibition of plasma cholinesterase variants by propranolol. *Br J Anaesth* 1981; 53: 511-516.
66. Barabas E, Zsigmond EK, Kirkpatrick AF: The inhibitory effect of esmolol on human plasmacholinesterase. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33: 332-335.
67. Kao YJ, Turner DR: Prolongation of succinylcholine block by metoclopramide. *Anesthesiology* 1989; 70: 905-908.
68. Turner DR, Kao YJ, Bivona C: Neuromuscular block by suxamethonium following treatment with histamine type 2 antagonists or metoclopramide. *Br J Anaesth* 1989; 63: 348-350.
69. Kao YJ, Tellez J, Turner DR: Dose dependent effect of metoclopramide on cholinesterases and suxamethonium metabolism. *Br J Anaesth* 1990; 65: 220-224.
70. Παπαχιλλέα Γ, Αντύπα Α, Γκουτζιομήτρου Ε, Κουνάβα Ε, Φωκά Σ, Μιχαλούδης Δ: Παράταση του νευρομυϊκού αποκλεισμού της σουγκινυλοχολίνης μετά από χορήγηση μετοκλοπραμίδης. *Ελληνική Ανασθησιολογία* 1992; 26:17-21.
71. Woodworth GE, Sears DH, Grove TM, Ruff RH, Kosek PS, Katz RL: The effect of cimetidine and ranitidine on the duration of action of succinylcholine. *Anesth Analg* 1989; 68: 295-297.
72. Mishra Y, Ramzan I: Interaction between succinylcholine and ranitidine in rats. *Can J Anaesth* 1993; 40: 32-37.
73. Swen J, Koot HWJ, Bencini A, Ket JM, Hermans J, Agoston S: The interaction between suxamethonium and the succeeding non depolarizing neuromuscular blocking agent. *Eur J Anaesth* 1990; 7: 203-209.
74. Olkkola KT, Schwilden H: Quantitation of the interaction between atracurium and succinylcholine using closed-loop feedback control of infusion of atracurium. *Anesthesiology* 1990; 73: 614-618.
75. Sunew KY, Hicks RG: Effects of neostigmine and pyridostigmine on duration of succinylcholine action and pseudocholinesterase activity. *Anesthesiology* 1978; 49: 188-191.
76. Brandom BW, Woelfel SK, Cook DR, Weber S, Powers DM, Weakly JN: Comparison of mivacurium and suxamethonium administered by bolus and infusion. *Br J Anaesth* 1989; 62: 488-493.
77. Caldwell JE, Eier T, Kitts JB, Lynam DP, Fahey MR, Miller RD: Comparison of the neuromuscular

- block induced by mivacurium, suxamethonium or atracurium during nitrous oxide-fentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 1989; 63: 393-399.
78. Savarese J: Review of new and currently available muscle relaxants. In ASA, ed. Annual Refresher Course Lectures. 1991; 412:1-6.
79. Cooper R, Mirakhor RK, Clarke RSJ, Boules Z: Comparison of intubating conditions after administration of ORG 9426 (rocuronium) and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1992; 69: 269-273.
80. Huizinga ACT, Vandembrom RHG, Wierda JMKH, Hommes FDM, Hennis PJ: Intubating conditions and onset of neuromuscular block of rocuronium (ORG 9426); a comparison with suxamethonium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 463-468.
81. Muir AW, Houston J, Biol MI, et al: A comparison of the neuromuscular blocking and autonomic effects of two new short-acting muscle relaxants with those of succinylcholine in the anesthetized cat and pig. *Anesthesiology* 1989; 70: 533-540.
82. Brown S, Shupak RC, Patel C, Calkins JM: Neuromuscular blockade in a patient with active dermatomyositis. *Anesthesiology* 1992; 77:1031-1033.
83. Antognini JF: Anaesthesia for Charcot-Marie-Tooth disease: A review of 86 cases. *Can J Anaesth* 1992; 39:398-400.
84. Greenberg RS, Parker SD: Anesthetic management for child with Charcot-Marie-Tooth disease [Letter]. *Anesth Analg* 1992; 74:305-307.
85. Antignini JF: Anesthetic management in Charcot-Marie-Tooth disease [Letter]. *Anesth Analg* 1992; 75:313.
86. Guzzi LM, Stamatou JM: Job's syndrome. An unusual response to a common drug. *Anesth Analg* 1992; 75:139-140.
87. Baraka A: Onset of neuromuscular block in myasthenic patients. *Br J Anaesth* 1992; 69:227-228.