

Μυϊκή Λειτουργία και Νευρομυϊκός Αποκλεισμός

Jennifer Hunter, Martin Shields

Τα τελευταία 70 χρόνια, τα φάρμακα νευρομυϊκού αποκλεισμού έχουν γίνει καθιερωμένο μέρος της αναισθητικής πρακτικής. Χρηγήθηκαν για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης στην κοιλία το 1942, όταν οι Griffith και Johnson στο Μόντρεαλ χρησιμοποίησαν Intocostarin, ένα βιολογικά τυποποιημένο μίγμα αλκαλοειδών του ινδιάνικου φυτού καουτσούκ *chondrodendron tomentosum* για τη διευκόλυνση της μυϊκής χαλάρωσης κατά τη διάρκεια της αναισθησίας με κυκλοπροπάνιο. Προηγουμένως, μόνο εισπνεόμενοι παράγοντες είχαν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας, καθιστώντας δύσκολη τη χειρουργική πρόσβαση σε ορισμένες επεμβάσεις. Για την επίτευξη σημαντικής μυϊκής χάλωσης, ήταν απαραίτητη η εμβάθυνση της αναισθησίας, η οποία είχε συχνά δυσμενείς καρδιακές και αναπνευστικές επιπτώσεις.

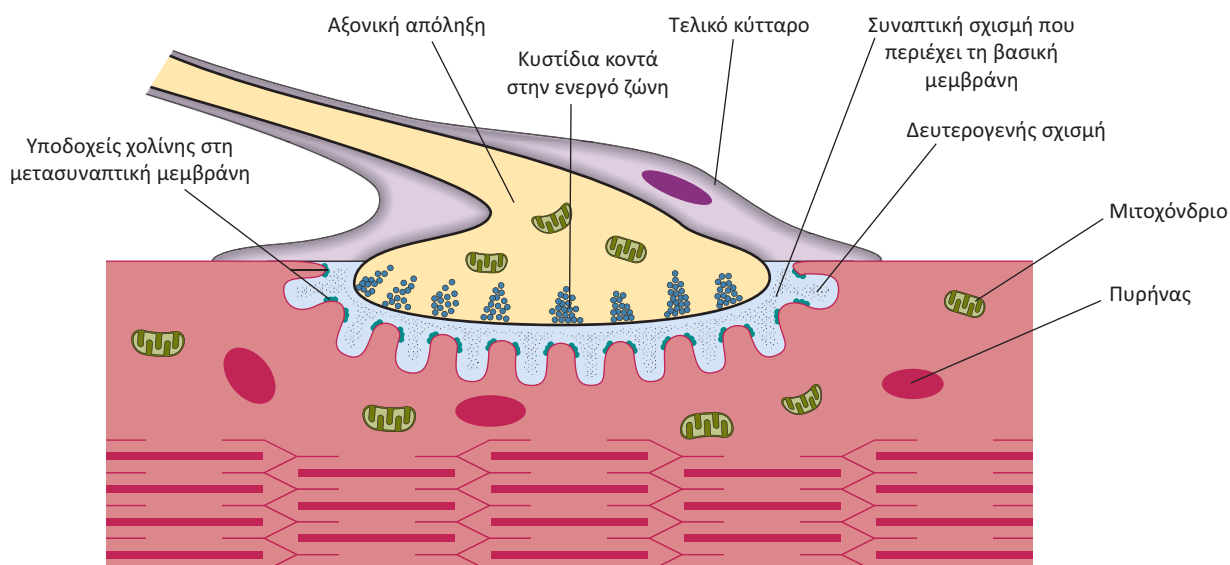
Αρχικά, οι παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού χρησιμοποιούνταν μόνο περιστασιακά, σε μικρές δόσεις, ως επικουρικοί, για να βοηθήσουν στη διαχείριση μιας δύσκολης περίπτωσης. Δεν χρησιμοποιούνταν πάντα τραχειοσωλήνας, οι πνεύμονες δεν αερίζονταν τεχνητά και ο υπολειπόμενος αποκλεισμός δεν αντιστρεφόταν συνήθως· όλες αυτές οι προσεγγίσεις προκάλεσαν σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα, όπως καταδεικνύεται στην αναδρομική μελέτη των Beecher και Todd (1954). Έως το 1946, ωστόσο, είχε εκτιμηθεί ότι η χρήση φαρμάκων όπως το κουράριο σε υψηλότερες δόσεις επέτρεπε τη μείωση του βάθους της αναισθησίας, και προτάθηκε ότι θα έπρεπε να χρησιμοποιούνται σταδιακά αυξανόμενες δόσεις κατά τη διάρκεια παρατεταμένων χειρουργικών επεμβάσεων, αντί για την εμβάθυνση της αναισθησίας – μια εντελώς νέα έννοια για την εποχή. Η χρήση της συνήθους ενδοτραχειακής διασωλήνωσης και του τεχνητού αερισμού στη συνέχεια εξελίχθηκε.

Το 1946, οι Gray και Halton στο Λίβερπουλ ανέφεραν την εμπειρία τους από τη χρήση του αμιγούς αλκαλοειδούς tubocurarine σε περισσότερους από 1000 ασθενείς που λάμβαναν διάφορους αναισθητικούς παράγοντες. Στα επόμενα 6 χρόνια, ανέπτυξαν μια συνοπτική περιγραφή των απαραίτητων συστατικών οποιασδήποτε αναισθητικής τεχνικής· η νάρκωση, η αναλγησία και η μυϊκή χάλωση ήταν απαραίτητα – η τριάδα της ισορροπημένης αναισθησίας. Ένα τέταρτο συστατικό, η ελεγχόμενη άπνοια, προστέθηκε σε μεταγενέστερο στάδιο για να τονίσει την ανάγκη για πλήρως ελεγχόμενο αερισμό, ελαττώνοντας την ποσότητα του NMBA που απαιτείται.

Αυτή η έννοια είναι η βάση της χρήσης παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού στη σύγχρονη αναισθητική πρακτική. Συγκεκριμένα, έχει επιτρέψει σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που υποβάλλονται σε περίπλοκες χειρουργικές επεμβάσεις να αναισθητοποιούνται με ασφάλεια και να φροντίζονται μετεγχειρητικά στη μονάδα εντατικής θεραπείας.

Φυσιολογία της νευρομυϊκής μετάδοσης

Η *ακετυλοχολίνη*, ο νευροδιαβιβαστής στη νευρομυϊκή σύναψη, απελευθερώνεται από τις προσυναπτικές νευρικές απολήξεις κατά τη διέλευση μιας νευρικής ώσης (ενός δυναμικού ενεργείας) προς τα κάτω στον άξονα προς τη νευρική απόληξη. Ο νευροδιαβιβαστής συντίθεται από τη χολίνη και το ακετυλοσυνένζυμο Α από το ένζυμο *ακετυλοτρανσφεράση της χολίνης* και αποθηκεύεται σε κυστίδια στη νευρική απόληξη. Το δυναμικό ενέργειας εκπολώνει τη νευρική απόληξη ώστε να απελευθερωθεί ο νευροδιαβιβαστής· η είσοδος ιόντων Ca^{+2} στη νευρική απόληξη είναι απαραίτητο μέρος αυτής της διαδικασίας, προάγοντας περαιτέρω έκλυση ακετυλοχολίνης. Κατά την άφιξη ενός δυναμικού ενεργείας, τα συναπτικά κυστίδια μεταφέρονται στις ενεργείς ζώνες στην άκρη της αξονικής μεμβράνης, όπου συγχωνεύονται με το τελικό τοίχωμα για να απελευθερώσουν την ακετυλοχολίνη (Εικόνα 8.1). Τρεις πρωτεΐνες, η συναπτομπρεβίνη, η συνταξίνη και η πρωτεΐνη SNAP-25 που σχετίζεται με το συναπτόσωμα, εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία. Αυτές οι πρωτεΐνες μαζί με τις συναπτοταγμίνες που σχετίζονται με τα κυστίδια της μεμβράνης προκαλούν τον ελλιμενισμό (docking), τη σύντηξη (fusion) και την απελευθέρωση (εξωκύτωση, exocytosis) της ακετυλοχολίνης από τα κυστίδια. Υπάρχουν περίπου 1000 ενεργές θέσεις σε κάθε νευρική απόληξη, και οποιοδήποτε νευρικό δυναμικό ενεργείας οδηγεί στην απελευθέρωση 200-300 κυστιδίων. Επιπρόσθετα, μικρά κβάντα ακετυλοχολίνης, ισοδύναμα με τα περιεχόμενα σε ένα κυστίδιο, απελευθερώνονται στη νευρομυϊκή σύναψη αυθόρμητα, προκαλώντας μικροσκοπικά δυναμικά τελικής κινητικής πλάκας (miniature end-plate potentials, MEPPS) στη μετασυναπτική μεμβράνη, αλλά αυτά είναι ανεπαρκή για τη δημιουργία ενός μυϊκού δυναμικού ενεργείας.



ΕΙΚΟΝΑ 8.1 Η νευρομυϊκή σύναψη με μια αξονική απόληξη, που περιέχει κυστίδια ακετυλοχολίνης. Ο νευροδιαβιβαστής απελευθερώνεται με την άφιξη ενός δυναμικού ενεργείας και διασχίζει τη συναπτική σχισμή για να διεγείρει τους μετασυναπτικούς υποδοχείς στους βραχίονες των δευτερογενών σχισμών. (Αναπαράγεται με την ευγενική άδεια του Καθηγητή W.C. Bowman).

Οι ενεργές θέσεις απελευθέρωσης ευθυγραμμίζονται ακριβώς απέναντι από τους υποδοχείς ακετυλοχολίνης στις συναπτικές πτυχές της μετασυναπτικής μεμβράνης, οι οποίοι βρίσκονται στην επιφάνεια του μυός. Η συναπτική σχισμή, το χάσμα μεταξύ του νευρικού άκρου και της μεμβράνης του μυός, έχει πλάτος μόλις 60 nm. Περιέχει το ένζυμο *ακετυλοχολινεστεράση*, το οποίο είναι υπεύθυνο για την τελική διάσπαση της ακετυλοχολίνης. Αυτό το ένζυμο υπάρχει επίσης σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στις συναπτικές πτυχές στη μετασυναπτική μεμβράνη (βλ. Εικόνα 8.1). Η χολίνη που παράγεται από τη διάσπαση της ακετυλοχολίνης προσλαμβάνεται κατά μήκος της νευρικής μεμβράνης για να επαναχρησιμοποιηθεί στη σύνθεση του διαβιβαστή.

Αρκετοί διαφορετικοί νικοτινικοί υποδοχείς ακετυλοχολίνης εντοπίζονται στη νευρομυϊκή σύναψη. Αυτοί κατηγοριοποιούνται αρχικά είτε ως μυϊκού τύπου είτε ως νευρωνικοί υποδοχείς ακετυλοχολίνης, με περαιτέρω υποκατηγοριοποίηση στη βάση των υπομονάδων οι οποίες σχηματίζουν κάθε υποδοχέα (Πίνακας 8.1). Οι μυϊκού τύπου νικοτινικοί υποδοχείς ακετυλοχολίνης στη μετασυναπτική μεμβράνη οργανώνονται σε διακριτά συμπλέγματα στους βραχίονες των συναπτικών πτυχών (βλ. Εικόνα 8.1). Κάθε σύμπλεγμα έχει διάμετρο περίπου 100 nm και περιέχει μερικές εκατοντάδες υποδοχέων. Κάθε υποδοχέας αποτελείται

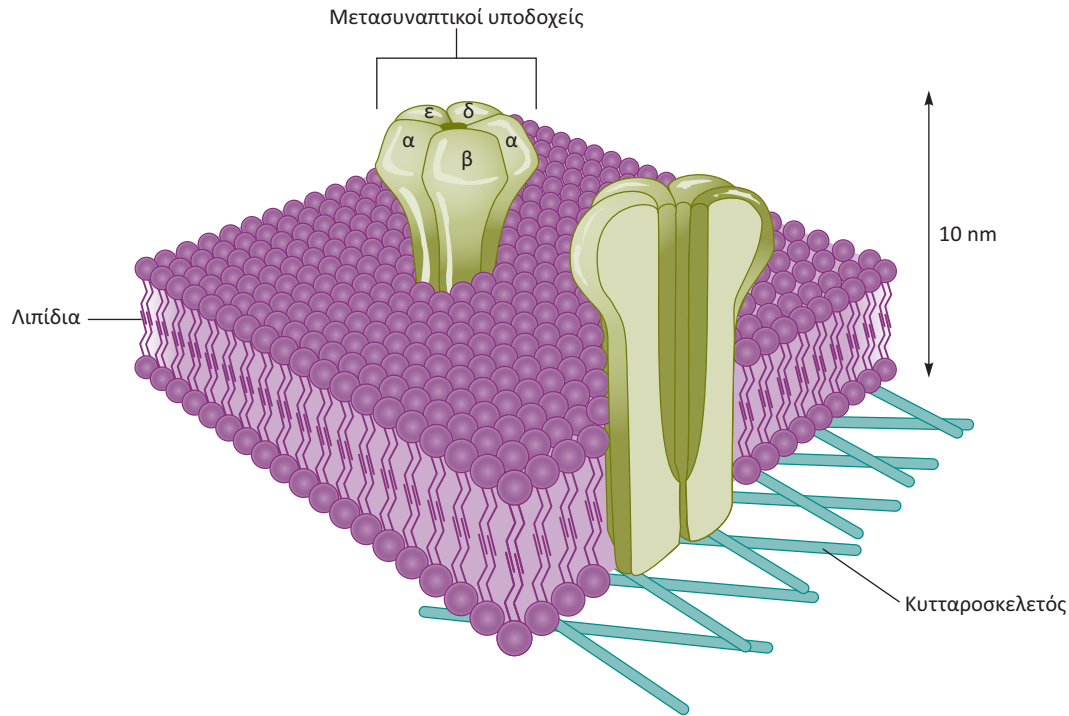
από πέντε υπομονάδες, δύο εκ των οποίων, οι α (μοριακό βάρος (MB) = 40.000 Da), είναι πανομοιότυπες. Οι άλλες τρεις ελαφρώς μεγαλύτερες υπομονάδες είναι οι β, δ και ε. Στον εμβρυϊκό μυ, η ε αντικαθίσταται από τη γ υπομονάδα. Κάθε υπομονάδα του υποδοχέα είναι μια γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από ένα διαφορετικό γονίδιο. Οι υποδοχείς διατάσσονται ως ένας κύλινδρος που καλύπτει τη μεμβράνη, με έναν κεντρικό, φυσιολογικά κλειστό, διάυλο – τον ιονοφόρο (Εικόνα 8.2). Κάθε μια από τις α υπομονάδες φέρει μια μοναδική περιοχή πρόσδεσης της ακετυλοχολίνης στην εξωκυτταρική της επιφάνεια. Δεσμεύουν επίσης φάρμακα νευρομυϊκού αποκλεισμού.

Η ενεργοποίηση του υποδοχέα απαιτεί και οι δύο α θέσεις να είναι κατειλημμένες, παράγοντας μια δομική αλλαγή στο σύμπλοκο του υποδοχέα που ανοίγει τον κεντρικό διάυλο που τρέχει ανάμεσα στους υποδοχείς για πολύ σύντομη περίοδο, περίπου 1 ms (βλ. Εικόνα 8.2). Αυτό επιτρέπει την κίνηση κατιόντων όπως Na^+ , K^+ , Ca^{+2} και Mg^{+2} κατά μήκος των κλίσεων συγκέντρωσής τους. Η κύρια αλλαγή είναι η εισροή ιόντων Na^+ , το *δυναμικό τελικής πλάκας* (end-plate current), που ακολουθείται από εκροή ιόντων K^+ . Η άθροιση αυτού του δυναμικού μέσω ενός μεγάλου αριθμού διαύλων υποδοχέων ελαττώνει το διαμεμβρανικό δυναμικό της περιοχής της τελικής πλάκας αρκετά ώστε να το εκπολώσει και

Πίνακας 8.1 Υπότυποι νικοτινικών υποδοχέων που εμπλέκονται στο νευρομυϊκό αποκλεισμό

Όνομα	Θέση	Τύπος	Ρόλος στη νευρομυϊκή μετάδοση
$\alpha_3\beta_2$	Προσυναπτικός	Νευρωνικός	Συμμετέχει στη ρύθμιση της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια υψηλότερων ρυθμών διέγερσης. Αναστολή από μη-εκπολωτικούς NMBAs έχει ως αποτέλεσμα την εξασθένηση της απόκρισης TOF. Πολύ χαμηλή συγγένεια για το σουξαμεθόλιο.
$\alpha_2\beta\delta\epsilon$	Μετασυναπτικός	Μυϊκός	Κύρια θέση δράσης για τους NMBAs.
$\alpha_2\beta\gamma$	Μετασυναπτικός	Μυϊκός	Παρών σε καταστάσεις απονεύρωσης και άλλες νευρομυϊκές διαταραχές. Βραδύτερη έναρξη νευρομυϊκού αποκλεισμού και αυξημένη διάρκεια παράλυσης με NMBAs.
α_7	Μετασυναπτικός	Νευρωνικός	Εκφράζεται κυρίως σε καταστάσεις απονεύρωσης και άλλες νευρομυϊκές διαταραχές. Πιθανός ρόλος στη ρύθμιση της φλεγμονής.

NMBAs, Παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού· TOF, σειρά των τεσσάρων ερεθισμάτων.



ΕΙΚΟΝΑ 8.2 Δύο μετασυναπτικοί υποδοχείς, ενσωματωμένοι στη λιπιδική στιβάδα της μετασυναπτικής μυϊκής μεμβράνης. Οι α, β, ε και δ υπομονάδες φαίνονται στην επιφάνεια του ενός υποδοχέα, και ο ιονοφόρος φαίνεται σε διατομή στον άλλον υποδοχέα. Σε διέγερση των δύο α υπομονάδων από δύο μόρια ακετυλοχολίνης, ο ιονοφόρος ανοίγει για να επιτρέψει τη διέλευση του δυναμικού τελικής πλάκας. (Αναπαράγεται με την ευγενική άδεια του Καθηγητή W.C. Bowman).

να δημιουργήσει ένα μυϊκό δυναμικό ενέργειας επαρκές για να επιτρέψει τη μυϊκή σύσπαση.

Σε κατάσταση ηρεμίας, το διαμεμβρανικό δυναμικό είναι περίπου -90 mV (αρνητικό εσωτερικά). Υπό συνήθεις φυσιολογικές συνθήκες, προκύπτει μια εκπόλωση περίπου 40 mV, ελαττώνοντας το δυναμικό από -90 σε -50 mV. Όταν το δυναμικό τελικής πλάκας (end-plate potential) φθάσει σε αυτόν τον κρίσιμο ουδό, πυροδοτεί ένα δυναμικό ενέργειας όλον ή ουδέν (all-or-nothing) που περνά γύρω από το σαρκεύλημμα για να ενεργοποιήσει τη μυϊκή σύσπαση.

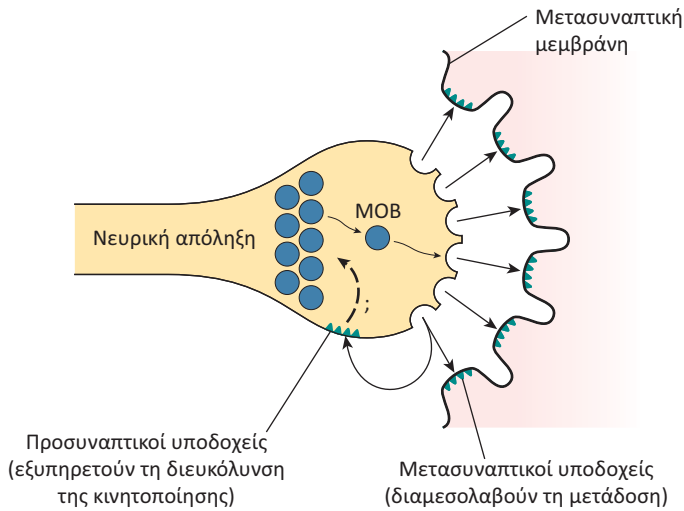
Κάθε μόριο ακετυλοχολίνης εμπλέκεται στη διάνοιξη ενός μόνο διαύλου ιόντων προτού αποδομηθεί ταχέως από την ακετυλοχολινεστεράση· δεν αλληλεπιδρά με κανέναν από τους άλλους υποδοχείς. Υπάρχει μεγάλος παράγοντας ασφάλειας στη διαδικασία μετάδοσης τόσο όσον αφορά την ποσότητα της ακετυλοχολίνης που απελευθερώνεται όσο και τον αριθμό των μετασυναπτικών υποδοχέων. Απελευθερώνεται πολύ περισσότερη ακετυλοχολίνη από αυτήν που χρειάζεται για να πυροδοτήσει το δυναμικό ενέργειας. Η περιοχή της τελικής πλάκας εκπολώνεται μόνο για ένα πολύ σύντομο χρονικό διάστημα (μερικά milliseconds) προτού επαναπολωθεί ταχέως και είναι έτοιμη να μεταδώσει άλλη μια ώση.

Υποδοχείς ακετυλοχολίνης υπάρχουν επίσης στην προσυναπτική περιοχή της νευρικής απόληξης. Αυτοί έχουν ελαφρώς διαφορετική δομή από τους μετασυναπτικούς νικοτινικούς υποδοχείς ($\alpha_3\beta_2$ · βλ. Πίνακα 8.1). Θεωρείται ότι υπάρχει ένας μηχανισμός θετικής ανάδρασης για την περαιτέρω απελευθέρωση ακετυλοχολίνης έτσι ώστε μερικά από τα μόρια ακετυλοχολίνης που έχουν απελευθερωθεί διεγείρουν αυτούς τους προσυναπτικούς υποδοχείς, προάγοντας περαιτέρω κινητοποίηση του νευροδιαβιβαστή στις θέσεις άμεσης απελευθέρωσης, έτοιμες για την άφιξη της επόμενης νευρικής ώσης (Εικόνα 8.3). Η ακετυλοχολίνη ενεργοποιεί τους διαύλους νατρίου στη νευρική μεμβράνη προ-

συναπτικά, οι οποίοι με τη σειρά τους ενεργοποιούν τους ταση-εξαρτώμενους διαύλους ασβεστίου (τύπου P ταχείς διάυλοι) στον κινητικό νευρώνα, προκαλώντας εισροή Ca^{+2} στο νευρικό κυτταρόπλασμα για την προαγωγή περαιτέρω απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης.

Το κύμα εκπόλωσης εξαπλώνεται από τη μετασυναπτική μεμβράνη κατά μήκος της πλασματικής μεμβράνης των μυϊκών ινών. Βαθιές σχισμές στη μεμβράνη, που ονομάζονται T-σωληνίσκοι, επιτρέπουν σε αυτό το κύμα να διεισδύσει πολύ κοντά στους υποδοχείς διαύλων καλίου τύπου L, οι οποίοι με τη σειρά τους αλληλεπιδρούν με υποδοχείς ρυανοδίνης στο σαρκοπλασματικό δίκτυο για να προκαλέσουν την απελευθέρωση Ca^{+2} στο μυϊκό κυτταρόπλασμα. Τα ιόντα Ca^{+2} αλληλεπιδρούν με την τροπονίνη C για να αντισταθμίσουν την ανασταλτική επίδραση της τροπονίνης I και της τροπομυοσίνης στο σύμπλεγμα σαρκομεριδίων, επιτρέποντας έτσι στα λεπτά μυοϊνίδια ακτίνης να γλιστρήσουν πάνω από τα παχύτερα μικροϊνίδια μυοσίνης για να δημιουργήσουν μυϊκή τάση. Καθώς το Ca^{+2} επανααρροφάται στο σαρκοπλασματικό δίκτυο, η ακτίνη και η μυοσίνη συνδέονται λιγότερα στενά και ελαττώνεται η μυϊκή τάση.

Σε υγιή άτομα, οι μετασυναπτικοί υποδοχείς ακετυλοχολίνης περιορίζονται στη νευρομυϊκή σύναψη μέσω ενός μηχανισμού που περιλαμβάνει την παρουσία μιας ενεργού νευρικής απόληξης. Σε πολλές νοσογόνες καταστάσεις που επηρεάζουν τη νευρομυϊκή σύναψη, αυτός ο έλεγχος χάνεται, και οι εμβρυϊκοί και οι τύπου α_7 υποδοχείς ακετυλοχολίνης αναπτύσσονται στη γειτονική μυϊκή επιφάνεια. Η υπερβολική απελευθέρωση ιόντων K^+ από ασθενείς ή εξοιδημένους μύες κατά τη χορήγηση σουξαμεθονίου είναι πιθανόν αποτέλεσμα της διέγερσης αυτών των εξωσυναπτικών υποδοχέων (extrajunctional receptors). Αναπτύσσονται σε πολλές παθήσεις, όπως πολυνευροπάθειες, σοβαρά εγκαύματα και μυϊκές διαταραχές.



ΕΙΚΟΝΑ 8.3 Υποδοχείς ακετυλοχολίνης υπάρχουν στους βραχίονες της νευρικής απόληξης καθώς και στη μετασυναπτική μεμβράνη. Η διέγερση των προσυναπτικών υποδοχέων κινητοποιεί (ΜΟΒ) τα κυστίδια της ακετυλοχολίνης να μετακινηθούν στην ενεργό ζώνη, έτοιμα για απελευθέρωση με την άφιξη άλλης μιας νευρικής ώσης. Ο μηχανισμός απαιτεί ιόντα Ca^{+2} . (Αναπαράγεται με την ευγενική άδεια του Καθηγητή W.C. Bowman).

Φαρμακολογία της νευρομυϊκής μετάδοσης

Οι παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού (neuromuscular blocking agents, NMBAs) που χρησιμοποιούνται τακτικά από αναισθησιολόγους ταξινομούνται σε *εκπολωτικούς* (depolarising) (ή *μη ανταγωνιστικούς*, non-competitive) και *μη εκπολωτικούς* (non-depolarising) (ή *ανταγωνιστικούς*, competitive) παράγοντες. Οι μεμονωμένοι παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού διαφέρουν στις ακόλουθες πτυχές:

- Δραστηκότητα (αποτελεσματική δόση για ενδοτραχειακή διασωλήνωση στο 95% των ασθενών: ED95)
- Έναρξη δράσης
- Διάρκεια δράσης
- Μεταβολισμός
- Οδός απομάκρυνσης

Εκείνοι με τη χαμηλότερη δραστηκότητα, όπως το ροκουρόνιο και το σουξαμεθόνιο, τείνουν να έχουν μικρότερους χρόνους έναρξης δράσης. Η δόση διασωλήνωσης που συνιστάται για συνήθη χρήση τυπικά ισοδυναμεί με το διπλάσιο του ED₉₅ για κάθε NMBA. Η αύξηση αυτής της δόσης σε τρεις ή τέσσερις φορές το ED₉₅ συντομεύει περαιτέρω την έναρξη, αποτελώντας τη βάση για την επιλογή φαρμάκου κατά τη διάρκεια της επαγωγής ταχείας ακολουθίας. Σε αυτές τις δόσεις η διάρκεια δράσης είναι αισθητά αυξημένη για τους μη εκπολωτικούς παράγοντες, και ο θεραπευτικός δείκτης επίσης στενεύει, αυξάνοντας την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδιαίτερα εκείνων που σχετίζονται με την απελευθέρωση ισταμίνης. Το σουξαμεθόνιο και το ροκουρόνιο είναι τα φάρμακα εκλογής για την επαγωγή ταχείας ακολουθίας.

Η διάρκεια δράσης του σουξαμεθονίου καθορίζεται κυρίως από τον ταχύ μεταβολισμό του στο πλάσμα. Αντιθέτως, ο χρόνος ημίσειας ζωής απέκκρισης των μη εκπολωτικών παραγόντων υπερβαίνει κατά πολύ τη διάρκεια των κλινικών τους επιδράσεων. Η ανακατανομή αυτών των φαρμάκων μακριά από τους

Πλαίσιο 8.1 Ιδιότητες ενός ιδεώδους παράγοντα νευρομυϊκού αποκλεισμού

Μη εκπολωτικός
Εξαιρετικά σύντομη έναρξη δράσης (<1 λεπτό)
Βραχεία διάρκεια δράσης και κατάλληλος για έγχυση
Μεταβολίζεται, ανεξαρτήτως νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας, σε ανενεργές ενώσεις
Πλήρης ανάνηψη από τον αποκλεισμό σε προβλέσιμο και σύντομο χρονικό διάστημα (με ή χωρίς παράγοντες αντιστροφής)
Απουσία αντιμυοκαρδικών ή άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών
Δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό ή τον πλακούντα
Σταθερή ένωση σε θερμοκρασία δωματίου· παρέχεται ως διάλυμα
Παρόμοιο αποτέλεσμα σε όλα τα άτομα
Οικονομικός

μυς ευθύνεται για το μεγαλύτερο μέρος της αντιστάθμισης της δράσης τους. Η έννοια του *ιδεώδους παράγοντα νευρομυϊκού αποκλεισμού* έχει περιγραφεί βάσει των υποτιθέμενων φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων του· μερικές τέτοιες ιδιότητες παρουσιάζονται στο Πλαίσιο 8.1.

Εκπολωτικοί παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού

Ο μοναδικός εκπολωτικός NMBA που διατίθεται τώρα στην κλινική πρακτική είναι το σουξαμεθόνιο. Το decamethonium χρησιμοποιήθηκε κλινικά στο Ηνωμένο Βασίλειο για πολλά χρόνια, αλλά είναι πλέον διαθέσιμο μόνο για ερευνητικούς σκοπούς.

Σουξαμεθόνιο (σουκκινυλοχολίνη)

Αυτή η ένωση τεταρτοταγούς αμμωνίου είναι συγκρίσιμη με δύο μόρια ακετυλοχολίνης συνδεδεμένα μεταξύ τους (Εικόνα 8.4). Οι δύο ρίζες τεταρτοταγούς αμμωνίου, $N^+(CH_3)_3$, έχουν την ικανότητα να προσκολλώνται σε καθένα από τις α μονάδες του μετασυναπτικού υποδοχέα ακετυλοχολίνης, αλλάζοντας τη δομική του διαμόρφωση και ανοίγοντας το δίαυλο ιόντων, αλλά για μεγαλύτερη χρονική περίοδο απ' ό,τι ένα μόριο ακετυλοχολίνης. Ως εκ τούτου, η χορήγηση σουξαμεθονίου οδηγεί σε μια αρχική εκπόλωση και μυϊκή σύσπαση, που ονομάζεται *δεσμίδωση* (fasciculation). Καθώς αυτό το φαινόμενο παραμένει, ωστόσο, τα περαιτέρω δυναμικά ενεργειών δεν μπορούν να περάσουν από τους διαύλους ιόντων, και ο μυς καθίσταται χαλαρός· δεν συμβαίνει επαναπόλωση.

Η απαραίτητη για ενδοτραχειακή διασωλήνωση δόση σουξαμεθονίου σε ενήλικες είναι 1,0-1,5 mg kg⁻¹. Αυτή η δόση έχει την ταχύτερη και πιο αξιόπιστη έναρξη δράσης από οποιονδήποτε NMBA διαθέσιμο, παράγοντας βαθύ αποκλεισμό εντός 1 λεπτού. Το σουξαμεθόνιο είναι επομένως ιδιαίτερα ωφέλιμο όταν είναι απαραίτητο να επιτευχθεί ταχεία ενδοτραχειακή διασωλήνωση, όπως σε έναν ασθενή με γεμάτο στομάχι ή έναν μαιευτικό ασθενή.

Το φάρμακο μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο στο πλάσμα από το ένζυμο *χολινεστεράση του πλάσματος*, το οποίο κάποτε ονομαζόταν *ψευδοχολινεστεράση*, με πολύ γρήγορο ρυθμό. Η ανάνηψη από το νευρομυϊκό αποκλεισμό μπορεί να αρχίσει να εμφανίζεται εντός 3 λεπτών και ολοκληρώνεται εντός 12-15 λεπτών. Η χρήση μιας αντιχολινεστεράσης όπως η νεοσιγμίνη, η οποία θα ανέστειλε μια τέτοια ενζυμική δραστηριότητα, αντενδείκνυται (βλ. παρακάτω). Περίπου το 10% του φαρμάκου απεκκρίνεται στα ούρα· προκύπτει πολύ λίγος μεταβολισμός στο ήπαρ, αν

Ανεπιθύμητες ενέργειες του σουξαμεθονίου

Αν και το σουξαμεθόνιο είναι ένα πολύ χρήσιμο φάρμακο για την ταχεία επίτευξη ενδοτραχειακής διασωλήνωσης, έχει αρκετές μη επιθυμητές επιδράσεις οι οποίες μπορεί να περιορίζουν τη χρήση του.

Μυϊκά άλγη

Τα μυϊκά άλγη εμφανίζονται ιδιαίτερα στον ασθενή που είναι περιπατητικός αμέσως μετά την επέμβαση, όπως ο «αυθημερόν» ασθενής (day-case patient). Οι πόνοι, που πιθανώς να προκαλούνται από τις αρχικές δεσμιδώσεις, είναι πιο συχνοί σε νέους, υγιείς ασθενείς με μεγάλη μυϊκή μάζα. Προκύπτουν σε ασυνήθιστες θέσεις, όπως το διάφραγμα και ανάμεσα στις ωμοπλάτες, και δεν ανακουφίζονται εύκολα με συμβατικά αναλγητικά. Η επίπτωση και η σοβαρότητα μπορεί να ελαττωθούν με τη χρήση μικρής δόσης ενός μη εκπολωτικού NMBA που χορηγείται αμέσως πριν τη χορήγηση σουξαμεθονίου (π.χ. ατρακούριο 0,05 mg kg⁻¹). Ωστόσο, αυτή η τεχνική, που ονομάζεται *προκουραρισμός* (precurarisation ή pretreatment), ελαττώνει τη δραστηριότητα του σουξαμεθονίου, καθιστώντας απαραίτητη τη χορήγηση μεγαλύτερης δόσης για να παραχθεί το ίδιο αποτέλεσμα. Έχουν συσταθεί μεταξύ 1 και 3 λεπτών ανάμεσα στη χορήγηση του μη εκπολωτικού NMBA και του επακόλουθου σουξαμεθονίου, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μια περίοδο μερικού κουραρισμού σε ξύπνιο ασθενή. Πολλά άλλα φάρμακα έχουν χρησιμοποιηθεί σε μια προσπάθεια να μειωθούν οι μυϊκοί πόνοι, συμπεριλαμβανομένων της λιδοκαΐνης, του ασβεστίου, του μαγνησίου και επαναλαμβανόμενων δόσεων θειοπεντάλης, αλλά κανένα δεν είναι απολύτως αξιόπιστο.

Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση

Η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση θεωρείται ότι προκαλείται εν μέρει από την αρχική σύσπαση των έξω οφθαλμικών μυών και τη σύσπαση των έσω οφθαλμικών μυών μετά τη χορήγηση σουξαμεθονίου. Δεν ελαττώνεται με τον προκουραρισμό. Η επίδραση διαρκεί για όσο διαρκεί και ο νευρομυϊκός αποκλεισμός, και έχει εκφραστεί ανησυχία ότι μπορεί να είναι αρκετή για να προκληθεί εξώθηση των συστατικών του υαλοειδούς στον ασθενή με ανοιχτή οφθαλμική κάκωση. Αυτό είναι απίθανο. Η προστασία του αεραγωγού από γαστρικό περιεχόμενο θα πρέπει να έχει προτεραιότητα στον ασθενή με γεμάτο στομάχι σε συνδυασμό με οφθαλμική κάκωση, καθώς η εισηνοή γαστρικού περιεχομένου μπορεί να απειλήσει τη ζωή (βλ. Κεφάλαιο 38). Είναι επίσης πιθανό το σουξαμεθόνιο να αυξήσει την ενδοκράνια πίεση, αν και αυτό είναι λιγότερο βέβαιο.

Αυξημένη ενδογαστρική πίεση

Παρουσία φυσιολογικού κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα, η αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης που παράγεται από το σουξαμεθόνιο θα πρέπει να είναι ανεπαρκής για να προκαλέσει παλινδρόμηση του γαστρικού περιεχομένου. Ωστόσο, στον ασθενή με ανεπάρκεια αυτού του σφιγκτήρα από, για παράδειγμα, διαφραγματοκήλη, μπορεί να προκύψει παλινδρόμηση.

Υπερκαλιαιμία

Έχει από καιρό αναγνωριστεί ότι η χορήγηση σουξαμεθονίου κατά τη διάρκεια της αναισθησίας με αλοθάνιο αυξάνει τη συγκέντρωση καλίου στον ορό κατά 0,5 mmol L⁻¹. Αυτό θεωρείται ότι προκαλείται

από μυϊκή δεσμιδωση. Είναι πιθανό η επίδραση να είναι λιγότερο έντονη με τους νεότερους ισχυρούς εισπνεόμενους παράγοντες ισοφλουράνιο, σεβοφλουράνιο και δεσφλουράνιο. Μια παρόμοια αύξηση εμφανίζεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, αλλά καθώς αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν ήδη αυξημένη συγκέντρωση καλίου στον ορό, μια τέτοια αύξηση μπορεί να επισπεύσει καρδιακές ανωμαλίες και ακόμη και καρδιακή ανακοπή.

Σε ορισμένες καταστάσεις στις οποίες τα μυϊκά κύτταρα είναι εξοιδημένα ή κατεστραμμένα, ή στις οποίες υπάρχει πολλαπλασιασμός των εξωσυναπτικών υποδοχέων (βλ. Πίνακα 8.1), αυτή η απελευθέρωση καλίου μπορεί να είναι υπερβολική. Αυτό είναι πιο έντονο στον εγκκαυματία ασθενή, στον οποίο έχουν αναφερθεί συγκεντρώσεις K⁺ έως 13 mmol L⁻¹. Το σουξαμεθόνιο θα πρέπει να αποφεύγεται σε αυτή την περίπτωση. Σε νόσους του μυϊκού κυττάρου ή της νεύρωσής του, η υπερκαλιαιμία μετά από σουξαμεθόνιο μπορεί επίσης να είναι υπερβολική. Αυτές περιλαμβάνουν τις μυϊκές δυστροφίες, τη μυοτονική δυστροφία και την παραπληγία. Η υπερκαλιαιμία έχει αναφερθεί ότι προκαλεί θάνατο σε τέτοιους ασθενείς. Το σουξαμεθόνιο μπορεί επίσης να επισπεύσει την παρατεταμένη σύσπαση των μασητήρων μυών σε ασθενείς με αυτές τις διαταραχές, καθιστώντας αδύνατη τη διασωλήνωση της τραχείας. Το φάρμακο θα πρέπει να αποφεύγεται σε οποιονδήποτε ασθενή με νευρομυϊκή διαταραχή, συμπεριλαμβανομένου του ασθενούς με *κακοήθη υπερθερμία*, στον οποίο το φάρμακο είναι αναγνωρισμένος παράγοντας πυροδότησης.

Υπερκαλιαιμία μετά από σουξαμεθόνιο έχει επίσης αναφερθεί, αν και σπάνια, σε ασθενείς με διάχυτη ενδοκοιλιακή λοίμωξη, σοβαρό τραύμα και κλειστή κраниοεγκεφαλική κάκωση.

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Το σουξαμεθόνιο έχει μουσκαρινικές, σε συνδυασμό με νικοτινικές, επιδράσεις, όπως και η ακετυλοχολίνη. Η άμεση πνευμονογαστρική επίδραση (μουσκαρινική) προκαλεί φλεβοκομβική βραδυκαρδία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υψηλό πνευμονογαστρικό τόνο, όπως τα παιδιά και οι γυμνασμένοι ενήλικες. Είναι επίσης πιο συχνή στον ασθενή που δεν έχει λάβει αντιχολινεργικό παράγοντα (όπως το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο) ή στον οποίον χορηγούνται επαναλαμβανόμενες δόσεις σουξαμεθονίου. Συνιστάται η τακτική χρήση ενός αντιχολινεργικού εάν σχεδιάζεται να χορηγηθούν περισσότερες από μία δόσεις σουξαμεθονίου. Σε ακραίες περιπτώσεις μπορεί να αναπτυχθούν κομβικοί ή κοιλιακοί παλμοί διαφυγής.

Αλλεργική αναφυλαξία

Οι διαμεσολαβούμενες από ανοσοσφαιρίνη E (IgE) αλλεργικές αντιδράσεις στο σουξαμεθόνιο είναι σπάνιες αλλά μπορεί να εμφανιστούν, ειδικά μετά από επανειλημμένη έκθεση στο φάρμακο. Είναι πιο συχνές μετά το σουξαμεθόνιο σε σχέση με οποιονδήποτε άλλον παράγοντα νευρομυϊκού αποκλεισμού. Μια εξέταση αίματος είναι διαθέσιμη για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων IgE του σουξαμεθονίου στο πλάσμα για να βοηθήσει στη διάγνωση της αλλεργικής αναφυλαξίας σε αυτόν τον παράγοντα. Δεν διατίθεται τέτοια εξέταση στο εμπόριο για τους άλλους NMBA.

Χαρακτηριστικά του εκπολωτικού νευρομυϊκού αποκλεισμού

Εάν παρακολουθείται ο νευρομυϊκός αποκλεισμός (βλ. παρακάτω), μπορούν να καθοριστούν αρκετές διαφορές μεταξύ εκπο-