

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Wpłynęło/Submitted: 25.02.2009 • Zaakceptowano/Accepted: 14.05.2009

© Akademia Medycyny

Variability in the effect of muscle relaxants. Factors involved in the pharmacodynamic profile of neuromuscular blocking agents. Part I

Zmienność działania środków zwiotczających mięśnie. Czynniki odpowiedzialne za profil farmakodynamiczny blokerów nerwowo-mięśniowych. Część I



Leo H.D.J. Booij¹, Leon Drobnik²

¹ Department of Anesthesiology, Radboud University Nijmegen, The Netherlands

² Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

Summary

Muscle relaxants are characterised by a wide variability, as has been proven in many clinical studies, and this variability frequently results in residual paralysis during the postoperative period. In literature, incidence figures indicate 30% to 60% of patients in whom non-depolarising muscle relaxants are administered. However, with succinylcholine, a wide variability also exists. This residual paralysis leads to postoperative pulmonary complications (PORC), and contributes to the morbidity and mortality of anaesthesia. Thus the occurrence of residual paralysis must be prevented, although there are many factors that contribute to this variability. Most are patient related factors which cannot be influenced and so variability cannot be prevented completely, but the anaesthesiologist can anticipate the variability by knowing which factors exist in their patients and adjust their relaxant dosing regimen accordingly. Besides this, monitoring of the neuromuscular transmission and reversal of the neuromuscular blockade are also advocated. In this review, all factors concerning the various muscle relaxant groups are discussed. *Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 144-153.*

Keywords: anaesthesia, muscle relaxants, neuromuscular junction, neuromuscular blockade, monitoring, cholinesterase, pharmacodynamics, pharmacokinetics, succinylcholine, atracurium, cisatracurium, pancuronium, pipecuronium, vecuronium, rocuronium, miwakurium, d-tubokuraryna, gallamina

Streszczenie

Jak wykazało wiele badań klinicznych, leki zwiotczające mięśnie cechują się dużą niestałością, która często skutkuje szczytkowym paraliżem w okresie pooperacyjnym. Literatura podaje jego występowanie na poziomie 30 do 60% u pacjentów, którym podano niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie. Duża niestałość występuje również przy sukcylocholinie. Taki szczytkowy paraliż prowadzi do pooperacyjnych komplikacji oddechowych i przyczynia się do zachorowalności i śmiertelności związanych z anestezją. W związku z tym należy zapobiegać występowaniu paraliżu szczytkowego. Do takiej niestałości przyczynia się jednak wiele czynników. Większość z nich to czynniki związane z pacjentem, na które nie można mieć wpływu. Niestaości nie można zatem zapobiec całkowicie, ale anestezjolog może przewidzieć niestałość, mając wiedzę o tym, jaki czynnik występuje w przypadku

danego pacjenta. W związku z tym anestezjodzy muszą dostosować sposób dawkowania leków zwiotczających. Zaleca się również monitorowanie przekazu nerwowo-mięśniowego i odwracanie blokady nerwowo-mięśniowej. W niniejszym przeglądzie omówiono wszystkie biorące udział czynniki dla różnych grup leków zwiotczających mięśnie. *Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 144-153.*

Słowa kluczowe: znieczulenie, środki zwiotczające, płytko nerwowo-mięśniowa, blok nerwowo-mięśniowy, monitorowanie, cholinesteraza, farmakokinetyka, farmakodynamika, sukcynylocholina, atrakurium, cisatrakurium, pankuronium, pipekuronium, wekuronium, rokuronium, miwakurium, d-tubokuraryna, gallamina

1. Introduction

In daily practice all anaesthetists experience that the duration of action of muscle relaxants varies widely. Sometimes the onset and duration of action in normal patients are shorter than expected, sometimes they are longer. The same holds for the amount of drug needed to cause sufficient neuromuscular blockade. Such a variability in effect was already noticed shortly after the introduction of the relaxants in routine clinical practice by Griffith and Johnson in 1942 [1]. Griffith in 1954 stated: *“The longer I practise medicine the more I am impressed by the great and often unpredictable variations between human individuals”* [2].

Variability in effect is one of the most important factors that cause postoperative residual paralysis and postoperative pulmonary complications. Many publications have appeared demonstrating this variability in effect [3-8]. In this article we will limit ourselves to a description of the variability and their origin of the currently used muscle relaxants succinylcholine, atracurium, cisatrakurium, pancuronium, pipecuronium, vecuronium, and rocuronium. The muscle relaxants that were used in the past, i.e. d-tubocurarine, metocurine, alcuronium, fazadinium etc., have similar variabilities.

2. What is interindividual variability?

Variability in effect is a normal thing with all drugs. If we for example administer 10 mg diazepam orally in a large group of healthy adult persons, some may get deeply asleep, some will be a little dizzy, and some will remain wide awake. The effect will statistically show an almost normal distribution. In some persons the effect will last for a few minutes, in others for a few hours. This difference in effect between individual patients we call interindividual variability.

1. Wprowadzenie

Wszyscy anestezjodzy przekonują się w praktyce, że czas działania środków zwiotczających mięśnie wykazuje znaczne zróżnicowanie. Początek i długość ich działania u chorych nieobciążonych są niekiedy krótsze od spodziewanych, czasami zaś są dłuższe. To samo dotyczy ilości leku, potrzebnej do wywołania pełnej blokady nerwowo-mięśniowej. Ta zmienność działania została już dostrzeżona przez Griffitha i Johnsona w roku 1942 [1], wkrótce po wprowadzeniu środków zwiotczających do rutynowej praktyki klinicznej. Griffith stwierdził w 1954 r.: *„Im dłużej jestem lekarzem, tym bardziej jestem pod wrażeniem znacznych i często nieprzewidywalnych różnic pomiędzy poszczególnymi ludźmi”* [2].

Zmienność stanowi jeden z najistotniejszych czynników, odpowiedzialnych za resztkowy niedowład i powikłania płucne w okresie pooperacyjnym. Ukazało się wiele publikacji przedstawiających odmienności w działaniu [3-8]. W niniejszym artykule opis zmienności i jej przyczyn ograniczymy do współcześnie stosowanych środków zwiotczających mięśnie, jak: sukcynylocholina, atrakurium, cisatrakurium, pankuronium, pipekuronium, wekuronium i rokuronium. Środki zwiotczające mięśnie stosowane w przeszłości, takie jak: d-tubokuraryna, metokuryna, alkuronium, fazadinium i in. także wykazywały zmienność.

2. Czym jest zmienność osobnicza?

Zróżnicowanie efektu terapeutycznego stanowi prawidłowość dotyczącą wszystkich leków. Jeśli podamy na przykład 10 mg diazepam doustnie większej grupie zdrowych osób dorosłych, niektórzy z nich zasną, inni będą lekko splątani a jeszcze inni pozostaną w pełni przytomni. Działanie, w ocenie statystycznej, będzie wykazywało prawie normalny rozkład. U jednych osób efekt będzie utrzymywał się przez kilka

3. What is the reason for the variability in drug effect?

The pharmacodynamic profile of a drug is established from measurement in a large population. A published dose-response curve for a drug is therefore an average dose-effect relationship and not the dose-response relationship for each individual. When a drug is administered to an individual a difference from this average may occur. The same applies for the onset, the duration and recovery of action of the drug. When drugs are administered orally or intramuscularly, factors like bio-availability contribute to the variability. These factors play no important role in intravenous administration, where distribution and elimination are more important.

For the intravenously administered, rapidly acting drugs that we use in anaesthesia can factors like variability in total volume of distribution and elimination clearance not explain the variability in response. The explanation for this is that the drugs have immediately access to the biophase. The mentioned steady state volume of distribution and clearance than have minimal effect on the plasma drug concentrations during the time these drugs exert their maximal effect. Cardiac output and haemodynamics here play the most important role. When muscle relaxants are administered, they rapidly mix in the central compartment (i.e. the circulating blood volume) and are distributed throughout the body tissues by the blood flow. Uptake in the compartment of the acetylcholine receptor thus depends on drug plasma concentration (in the initial volume of distribution), haemodynamics, tissue perfusion, drug extraction ratio, and receptor association rate. Only after this initial phase redistribution will occur with a rapid decrease in the plasma concentration [9]. Here receptor dissociation, haemodynamics, protein-binding and tissue extraction outside the biophase (uptake in liver etc.) and plasma elimination (metabolism and excretion) will become important. Many of these factors depend on age, sex, body mass and composition etc., and can be affected by concurrent medications and coexisting diseases.

It has for a long time been assumed that interindividual variability in the effect of anaesthetic drugs was mainly due to pharmacokinetic differences. It, however, is now evident that pharmacodynamic variability in humans is large and reproducible, and they are usually more pronounced than pharmacokinetic

minut, u innych przez kilka godzin. Różnice skutków działania leku pomiędzy poszczególnymi pacjentami nazywamy zmiennością osobniczą.

3. Co jest przyczyną zmienności skutków działania?

Farmakodynamiczny profil działania leku jest ustalany w oparciu o badania na dużej populacji. Tym samym publikowane wykresy zależności dawka/skutek odnoszą się do wartości uśrednionych, a nie stanowią krzywej odpowiedzi dawka/skutek dla każdego człowieka. Jeśli lek podaje się jednemu człowiekowi, może wystąpić różnica w stosunku do średniej wartości. Dotyczy to początku działania, czasu trwania i ustąpienia działania leku. Jeśli lek stosowany jest doustnie lub domięśniowo, na zmienność wpływa taki czynnik, jak biodostępność. Czynnik ten nie odgrywa istotnej roli przy podaniu dożylnym, gdzie ważniejsze są dystrybucja i eliminacja. W odniesieniu do środków podawanych dożylnie, o krótkim czasie działania, jakie typowo stosuje się w anestezji, takie czynniki, jak zmienna całkowita objętości dystrybucji i szybkość eliminacji nie tłumaczą zróżnicowanej odpowiedzi na lek. Tłumaczy to bezpośredni dostęp do biofazy. Wymienione już - stała objętość dystrybucji i oczyszczania (klirensu) - mają więc niewielki wpływ na stężenie osocze leku, gdy wykazuje on maksymalne działanie. Najistotniejszy wpływ mają tu rzut serca i hemodynamika. Gdy poda się środek zwiotczający mięśnie, szybko miesza się on w przedziale ośrodkowym (kompartymencie centralnym) (to jest w objętości krwi krążącej) i ze strumieniem krwi jest doprowadzany do tkanek ustroju. Wychwył w przedziale receptorów acetylocholino zależy od stężenia leku w osoczu (we wstępnej objętości dystrybucji), przepływow tkankowych krwi, szybkości wychwytu leku i czasu wiązania z receptorem. Po fazie początkowej następuje już faza redystrybucji z szybkim zmniejszeniem stężenia leku w osoczu [9]. Tu stają się istotne zjawiska dysocjacji lek/receptor, wiązanie z białkami, ekstrakcja tkankowa poza biofazą (pobór przez wątrobę itp.) i eliminacja osoczowa (metabolizm i wydalanie). Wiele z tych czynników zależy od wieku, płci, masy ciała, jego składu i in., a także mogą one zmieniać się pod wpływem innych leków stosowanych równocześnie oraz współistniejących chorób. Przez długi czas sądzono, że zmienność osobnicza w działaniu środków anestetycznych jest spowodowana głównie zróżnicowaniem farmakokinetycznym. Obecnie jednak

variability.

Also ethnic or regional differences can potentially contribute to differences in drug response. They include not only genetic differences (most of those are described), but also differences in diet, practice of anaesthesia (techniques, drugs), and in the pattern of concomitant medication use. Such ethnic differences are described with the effect of neuromuscular blocking agents [10-12].

Both the degree (potency) and duration of an intravenously administered drugs depends on a number of factors, i.e. the pharmacological properties of the drug, its dose, the free plasma concentration, the protein binding of the drug, the affinity for the receptor it acts on, the functioning of the receptor, the number of receptors available (receptor up-regulation and down-regulation), the extraction of the drug by the liver, the rate of metabolism, the excretion via urine or bile, and the possible drug interactions. Thus both drug characteristics and patient characteristics determine the effect. Inherited differences in the metabolism and disposition of drugs and genetic polymorphisms in the targets of drug therapy can have an even greater influence on the efficacy and toxicity of medications.

4. Which factors cause variability in drug effect?

Variability in drug effect can be both pharmacokinetic and pharmacodynamic in origin. In most cases the variability is caused by a number of factors. It is no surprise that pharmacokinetics and pharmacodynamics are dependent from each other.

4.1. Pharmacodynamic factors

Pharmacodynamics is the description of the effect of the drug on the body. This effect is induced by an effect on specific receptors. The more receptors are occupied by the drug, the more intense is the effect. Many receptors have isoforms, depending on the genetic constellation of the patient and on gene expression. The muscle relaxants act on post-synaptic nicotinic acetylcholine receptors and on pre-synaptic muscarinic acetylcholine receptor [13]. The pre-synaptic receptor plays a role in regulation of the quantal acetylcholine release. The pre-synaptic receptor is affected by the non-depolarizing relaxants, but not by the depolarizing relaxant succinylcholine. The acetyl-

wiadomo, że zróżnicowanie farmakodynamiczne wśród ludzi jest znaczne i powtarzalne, zazwyczaj bardziej nasilone niż zróżnicowanie farmakokinetyczne. Do różnic w odpowiedzi na lek mogą przyczyniać się także różnice etniczne i regionalne. Obejmują one nie tylko zmiany genetyczne (z których większość opisano), ale także różnice w sposobie żywienia, sposobie znieczulania (techniki, leki) i rodzaju równolegle stosowanej terapii. Takie różnice etniczne opisano w odniesieniu do działania środków blokady nerwowo-mięśniowej [10-12].

Zarówno stopień skuteczności (potencja), jak i czas trwania leku podanego dożylnie zależy od wielu czynników, jak np.: farmakologiczne właściwości leku, jego dawka, stężenie postaci wolnej w osoczu, wiązanie leku z białkami, powinowactwo do receptora, na który działa, funkcja receptora, ilość receptorów dostępnych (receptory wysoko aktywne i nisko aktywne), wychwyt leku w wątrobie, szybkość metabolizowania, wydalanie z moczem lub żółcią oraz prawdopodobne interakcje leków. Efekt końcowy jest wypadkową zarówno właściwości leku, jak i cech charakterystycznych chorego. Wrodzone zmiany metabolizmu i dostępności leku oraz polimorfizm genetyczny docelowych obszarów działania leku mogą mieć jeszcze większy wpływ na skuteczność i toksyczność stosowanych leków.

4. Jakie czynniki powodują zmienność w działaniu leku?

Źródłem zmienności efektu terapeutycznego leku mogą być zarówno czynniki farmakokinetyczne, jak i farmakodynamiczne. W większości przypadków na zmienność wpływa wiele czynników. Nie dziwi fakt, że farmakokinetyka i farmakodynamika są od siebie nawzajem zależne.

4.1. Czynniki farmakodynamiczne

Farmakodynamika opisuje skutek działania leku na ciało. Skutek jest wywołany działaniem na swoiste receptory. Im więcej receptorów jest zajętych przez lek, tym silniejszy jest efekt. Wiele receptorów ma izoformy, zależne od garnituru genetycznego pacjenta i ekspresji jego genów. Środki zwiotczające mięśnie działają na postsynaptyczne receptory nikotynowe acetylocholinu i na presynaptyczne receptory muskarynowe acetylocholinu [13]. Receptor presynaptyczny jest odpowiedzialny za regulację porcjowanego (kwantowego) uwalniania acetylocholinu. Na receptor

choline receptor consists in 5 protein units that form a ligand-gated ion-channel. The pharmacodynamic profile (effect) of a muscle relaxant can be described in potency (dose-response relation), onset of action, duration of action, and recovery rate of the resulting neuromuscular block.

4.2. Pharmacokinetic factors

Pharmacokinetics is the description of the effect of the body on the drug. When a drug is administered intravenously, it distributes over the body and reaches the place of action (biophase) in a certain amount and binds to the receptor, exerting its effect. The plasma concentration reflects the dose and thus there is a dose-response curve for the relaxants. The drug distribution depends on the circulation, the unbound plasma concentration, the ability to pass barriers (lipid soluble drugs pass more readily membranes), the affinity for the receptor and the plasma clearance of the drug. When the plasma concentration decreases, the drug dissociates from the receptor, redistributes and is further eliminated from the plasma. Because than less receptors will be occupied a decrease in effect is observed. The decrease in plasma concentration is due to plasma elimination (i.e. binding to unspecific binding places, redistribution, metabolism, and excretion). It is clear that inter-individual differences occur in all these parameters, i.e. different patients have different protein concentrations and hence different protein-binding, different metabolic enzyme concentrations and thus different metabolic rates, different glomerular filtration rates and thus different renal excretions, and so on. Some patients have a larger amount of lipids and thus will have a different distribution of lipophilic drugs from more lean patients. Variability in pharmacokinetics therefore exists with all drugs, including muscle relaxants. The extent of the variability is determined by the size of the deviation from the average value of the individual factors.

5. Effect of the type of muscle relaxant

Muscle contraction is the result of binding of acetylcholine to the nicotinic post-synaptic acetylcholine receptor. At each nerve stimulus an abundant amount of acetylcholine is released, while only about 25-30% of the receptors have to be activated to cause muscle contraction. This abundance in acetylcholine and

presynaptyczny działają niedepolaryzujące środki zwiotczające, ale nie środek zwiotczający o działaniu depolaryzującym, sukcynylocholina. Receptor acetylocholino składa się z pięciu jednostek białkowych, tworzących kanał jonowy zależny od liganda. Profil farmakodynamiczny (efekt) środka zwiotczającego mięśnie może być opisany poprzez siłę (potencję) (stosunek dawki do odpowiedzi), początek działania, czas działania oraz szybkość ustępowania wywołanej blokady nerwowo-mięśniowej.

4.2. Czynniki farmakokinetyczne

Farmakokinetyka stanowi opis wpływu ciała na lek. Kiedy lek jest podany dożylnie, rozprzestrzenia się wewnątrz ciała i dociera do miejsca działania (biofaza) w pewnej ilości, wiąże się z receptorem i powoduje swoisty skutek. Stężenie osoczone leku określa jego dawkę, z czego określa się krzywą odpowiedzi na lek, w zależności od jego stężenia, dla środków zwiotczających. Rozprowadzenie (dystrybucja) leku zależy od hemodynamiki, stężenia postaci niezwiązanej, zdolności przechodzenia przez bariery (leki rozpuszczalne w tłuszczach łatwiej przechodzą przez błony), powinowactwa do receptorów i szybkości oczyszczania z osocza. Gdy stężenie osoczone maleje, lek dysocjuje od receptora, ulega redystrybucji i następnie jest usuwany z osocza. Zmniejszanie się stężenia w osoczu jest następstwem eliminacji (m.in. przez wiązanie nieswoiste, redystrybucję, metabolizm i wydalanie). Oczywiście wszystkie różnice międzyosobnicze dotyczą każdego z tych parametrów, tj. różni chorzy mają różne stężenie białek, a tym samym różny stopień wiązania z białkami, różne stężenie enzymów metabolizujących i różną szybkość rozkładu, różną wielkość przesączania kłębuszkowego a przez to różną szybkość wydalania i tak dalej. Dystrybucja leku u osób z większą zawartością tkanki tłuszczowej będzie inna aniżeli u osób szczuplejszych. Zakres zmienności określa odchylenie od wartości średniej każdego z czynników.

5. Wpływ rodzaju środka zwiotczającego

Skurcz mięśnia jest następstwem wiązania acetylocholino z postsynaptycznym receptorem nikotynowym acetylocholino. Na każdy impuls nerwowy uwalniana jest wystarczająca ilość acetylocholino, chociaż tylko 25-30% receptorów musi być uczynnionych, by wywołać skurcz mięśnia. Ten nadmiar acetylocholino i receptorów cholinergicznych określa się jako margines bezpie-

acetylcholine receptors is called the margin of safety of neuromuscular transmission [14].

Muscle relaxants exert their clinical effect by occupying the postsynaptic acetylcholine receptors (type $\alpha_2\beta\delta\epsilon$ adult muscular acetylcholine receptor), preventing the binding of the neurotransmitter acetylcholine to these receptors. The affinity for the receptor differs amongst the various drugs. For the non-depolarising relaxants the affinity is in the following order: pancuronium > vecuronium > mivacurium > rocuronium > d-tubocurarine > gallamine [15]. The higher the concentration of the relaxant near the receptor the stronger is the effect. The effect will last as long as a sufficient number of receptors is occupied. Because the concentration in the biophase depends largely on the plasma concentration there is also a relationship with the plasma concentration. It is very likely that the biophase equals the muscle interstitial fluid [16].

Because the number of receptors differs between the various muscles, is the amount of relaxant needed to block neuromuscular function different between the muscles, or to say it in other words the effect of a dose of relaxant differs from muscle to muscle [17]. For comparisons of the effect between muscle relaxants it is therefore important that for each compound the same muscle is studied [18-20].

There are two types of muscle relaxants in clinical use: depolarizers and non-depolarizers.

5.1. Depolarizing muscle relaxants

The depolarizing muscle relaxant succinylcholine is an agonist for the postsynaptic acetylcholine receptor, but does not bind to the pre-synaptic acetylcholine receptor [21]. The acetylcholine receptor is a ligand gated ion-channel. Because of this agonistic receptor activating action is the initial effect of succinylcholine muscle contraction. However the contraction of the individual muscle fibres is not synchronized and becomes visible as muscle fasciculations. The succinylcholine molecule binds longer to the receptor and thus keeps it occupied, making repolarisation impossible, from which muscle paralysis results. This last part of the action of succinylcholine is called receptor desensitization. The effect of succinylcholine is depending on its concentration at the receptor; 25% of the receptors must be occupied before relaxation becomes visible. Succinylcholine is broken down in plasma by plasma cholinesterase (butyryl-cholinesterase, pseudo-cholinesterase) which is produced in the liver. The metabolites are free from neuromuscular

czeństwa przewodnictwa nerwowo-mięśniowego [14].

Środki zwiotczające mięśnie wywołują skutek kliniczny, zajmując postsynaptyczne receptory acetylcholinowe (typ $\alpha_2\beta\delta\epsilon$ receptora cholinergicznego dorosłych), zapobiegając wiązaniu neuroprzekaźnika acetylcholinę z tym receptorem. Różne leki mają różne powinowactwo do receptora. Powinowactwo niedepolaryzujących środków zwiotczających wyraża następujący szereg w porządku malejącym: pankuronium > wekuronium > miwakurium > rokuronium > d-tubokuraryna > gallamina [15]. Im wyższe jest stężenie środka zwiotczającego w pobliżu receptora, tym silniejsze jest jego działanie. Działanie skutkuje tak długo, jak długo zajęta jest odpowiednia ilość receptorów. Ponieważ stężenie w biofazie zależy w znacznej mierze od stężenia w osoczu, także tutaj więc istnieje współzależność ze stężeniem osoczym. Jest bardzo prawdopodobnym, że biofaza stanowi odpowiednik płynu tkankowego mięśni [16]. Ponieważ w różnych mięśniach występuje różna ilość receptorów, ilość środka zwiotczającego potrzebna do zablokowania czynności nerwowo-mięśniowej jest dla każdego mięśnia inna albo, mówiąc inaczej, dawka zwiotczająca jest inna dla każdego mięśnia [17]. Dla porównania skuteczności różnych środków zwiotczających jest więc istotne, aby badania dotyczyły jednakowych mięśni [18-20].

Klinicznie stosowane są dwa typy środków zwiotczających: depolaryzujące i niedepolaryzujące.

5.1. Depolaryzujące środki zwiotczające mięśnie

Środek zwiotczający mięśnie o działaniu depolaryzującym, succynylocholina, jest agonistą postsynaptycznych receptorów acetylcholinę, nie wiąże się natomiast z jej receptorem presynaptycznym [21]. Receptor acetylcholinę sprzężony jest z kanałem jonowym. Ponieważ agonistyczne działanie polega na uczynnieniu receptora, wstępnym skutkiem działania succynylocholinę jest skurcz mięśnia. Jednakże skurcz poszczególnych włókien mięśniowych nie jest zsynchronizowany, widoczne są drżenia pęczkowe. Cząsteczki succynylocholinę na dłużej wiążą się z receptorem i tym samym blokują go, uniemożliwiając repolaryzację, co skutkuje porażeniem mięśnia. Ten ostatni sposób działania succynylocholinę nazywany jest desensytyzacją (odwrażliwieniem) receptora. Efekt działania succynylocholinę zależy od jej stężenia na receptorach. By nastąpiło zwiotczenie, zajętych musi być 25% receptorów. Succynylocholina jest rozkładana w osoczu przez osoczkową esterazę cholinę (butyrylo-

blocking effect and are excreted via the urine.

5.2. Non-depolarizing relaxants

The non-depolarizing muscle relaxants are competitive antagonists for acetylcholine at both the pre- and post-synaptic acetylcholine receptor. The post-synaptic receptor occupation prevents acetylcholine binding and results in paralysis. The occupation of the pre-synaptic receptor decreases acetylcholine release via a feedback system, and is reflected in a fading response to tetanic or train-of-four stimulation. The post-synaptic binding is stronger and faster than the pre-synaptic. Succinylcholine does not inhibit the presynaptic autoreceptor at clinically relevant concentrations, and therefore it does not show fading [22]. The relaxants amongst each other differ in affinity for the receptors (dissociation constant), have differences in metabolism and elimination, and thus have a different pharmacological profile. The currently clinically used non-depolarizers can be divided in two groups: benzylisoquinolines (atracurium and cisatracurium) and amino-steroids (pancuronium, vecuronium, rocuronium and pipecuronium). The benzylisoquinolines undergo metabolism by Hoffmann degradation and ester-hydrolysis in the plasma, the amino-steroids undergo enzymatic metabolism in the liver. All are excreted via the urine.

When single twitch stimulations are used, 75% of the post-synaptic receptors must be occluded before paralysis starts. When 90% of the receptors are occupied full paralysis exist with higher stimulation frequencies more receptors have to be occupied [23]. There are two large groups of non-depolarizers: benzylisoquinolines and amino-steroids. Some of the benzylisoquinolines are excreted unchanged via the urine (d-tubocurarin, metocurine), some are metabolised in the plasma by Hoffmann degradation (pH and temperature dependent spontaneous breakdown of the ester-bond in the molecule) and by ester hydrolysis in the liver (atracurium, cisatracurium, mivacurium). The metabolites are inactive as neuromuscular blocker and excreted via bile and urine. The amino-steroids are metabolised by mitochondrial enzymes in the liver and excreted in bile and urine. Some of the metabolites are active, but a very low potency.

6. Does variability in effect of muscle relaxants exist?

Inter-individual variability in onset of action was

cholinesteraza, pseudo-cholinesteraza), wytwarzaną w wątrobie. Metabolity nie mają właściwości blokowania nerwowo-mięśniowego i wydalane są z moczem.

5.2. Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie są kompetytywnymi antagonistami acetylcholiny na obu jej receptorach: pre- i postsynaptycznym. Zajęcie receptora postsynaptycznego zapobiega wiązaniu z acetylcholiną i powoduje porażenie. Zajęcie receptora presynaptycznego powoduje, w mechanizmie sprzężenia zwrotnego, ograniczenie uwalniania acetylcholiny, co wyraża się zanikaniem odpowiedzi na stymulację tężcową lub ciągiem czterech bodźców. Wiązanie postsynaptyczne jest silniejsze i szybsze niż presynaptyczne. Sukcynylocholina w stosowanych klinicznie stężeniach nie hamuje autoreceptora presynaptycznego i tym samym nie wykazuje efektu wygaszania [22]. Środki zwiotczające różnią się między sobą powinowactwem do receptorów (stała dysocjacji), odmiennym metabolizmem i eliminacją a tym samym wykazują różny profil farmakologiczny. Stosowane obecnie w klinice środki niedepolaryzujące można podzielić na dwie grupy: benzylo-izo-chinolony (atracurium i cisatracurium) i aminosteroidy (pankuronium, wekuronium, rocuronium i pipekuronium). Benzylo-izo-chinolony są metabolizowane drogą hydrolizy Hoffmana i hydrolizy estrowej w osoczu, a aminosteroidy są metabolizowane w wątrobie. Wszystkie wydalane są z moczem.

Jeśli stosuje się pobudzenie jednorazowym impulsem, zajętych musi być 75% receptorów zanim pojawi się porażenie. Jeśli zajętych jest 90% receptorów, zwiotczenie jest pełne. Im stosowane częstotliwości stymulacji są wyższe, tym więcej receptorów musi być zablokowanych [23]. Niektóre z benzylo-izo-chinolonów wydalane są z moczem w niezmienionej postaci (d-tubokuraryna, metokuryna), niektóre ulegają degradacji Hoffmana w osoczu (zależny od pH i temperatury samoistny rozkład wiązania estrowego w cząsteczce) i hydrolizie estrów w wątrobie (atracurium, cisatracurium, miwakurium). Metabolity nie działają blokująco na płytkę nerwowo-mięśniową i wydalane są z żółcią i moczem. Niektóre z metabolitów są aktywne, ale w niewielkim stopniu.

6. Czy skutek działania środków zwiotczających mięśnie bywa różny?

Wykazano różnice międzysobnicze w początku działania wszystkich stosowanych klinicznie środków

demonstrated with all clinically used relaxants [24]. Differences of 250% in onset between the fastest and slowest onset were demonstrated for succinylcholine. Also variability in duration and recovery rate was demonstrated in many studies for all relaxants [22,25,26]. Numerous factors contribute to such variability. Every human being is unique, not only in its personality, but, also in many anatomical and physiological characteristics. For example inter-individual differences exists in liver and kidney function, body composition, age, gender, concurrent medication, concurrent diseases, haemodynamics, acid-base status, and temperature. Besides are there differences in the type, the depth, and the duration of the anaesthesia administered, and do the relaxants have a different pharmacological profile. All these factors have an effect on the pharmacology of the relaxants.

6.1. Variability with succinylcholine (and partly mivacurium), the effect of plasma cholinesterase activity

Although many anaesthetists do believe that succinylcholine does not show wide variability in effect, is the reality that all muscle relaxants including succinylcholine have wide variability. The variability of succinylcholine is frequently related to the plasma cholinesterase (pseudo-cholinesterase or butyrylcholinesterase) activity [27-30]. Also the non-depolarizer mivacurium is metabolized by plasma cholinesterase and thus shows variability in effect for the same reasons [31]. Plasma cholinesterase is synthesized in the liver and has a half-life of around 10 days. The physiological role of plasma cholinesterase is not yet clear, except that a number of drugs and other exogenous substances is metabolised by this esterase. The plasma cholinesterase activity may be low for genetic reasons, but can also be acquired as for example in severe liver disease, or acute and chronic organophosphate intoxication [32,33]. The metabolism of succinylcholine by plasma cholinesterase is very rapidly. Only about 5-10% of the succinylcholine administered reaches the motor endplate and can have its agonistic effect on the receptor. Only if there is a decrease in cholinesterase activity of more than 70%, will the effect of succinylcholine and mivacurium be prolonged.

There are a number of medical activities that decrease plasma cholinesterase activity.

zwiotczających [24]. W odniesieniu do sukcyńlocholiny wykazano różnicę 250% pomiędzy najszybszym a najwolniejszym wystąpieniem działania. W licznych badaniach wszystkich środków zwiotczających stwierdzono różny czas i szybkość ustępowania działania [22,25,26]. Na taką zmienność wpływa wiele czynników. Każda ludzka istota jest niepowtarzalna, nie tylko pod względem osobowości, ale także pod względem cech anatomicznych i fizjologicznych. Międzyosobnicze różnice dotyczą między innymi czynności wątroby, nerek, składu ciała, wieku, jednocześnie przyjmowanych leków, schorzeń dodatkowych, hemodynamiki, stanu równowagi kwasowo-zasadowej i temperatury. Ponadto występują różnice w rodzaju, głębokości i czasie trwania stosowanego znieczulenia a środki zwiotczające mają różny profil farmakologiczny. Wszystkie te czynniki wpływają na farmakologię środków zwiotczających.

6.1. Zmienność sukcyńlocholiny (i częściowo miwakurium) - efekt aktywności cholinesterazy osoczowej

Chociaż wielu anestezjologów wierzy, że sukcyńlocholina nie wykazuje szerokiego marginesu zmienności w działaniu, prawdą jest, iż dużą zmienność wykazują wszystkie środki zwiotczające, z sukcyńlocholimą włącznie. Zmienność działania sukcyńlocholiny wiąże się często z aktywnością cholinesterazy osoczowej (pseudocholinesteraza, butyrylocholineraza) [27-30]. Także niedepolaryzujące miwakurium jest metabolizowane przez cholinesterazę osoczową i z tego samego powodu wykazuje różnice w działaniu [31]. Cholinesteraza osoczowa jest wytwarzana w wątrobie a jej czas półtrwania wynosi około 10 dni. Nie jest jeszcze poznana fizjologiczna rola osoczowej cholinesterazy, poza tym, że rozkłada szereg leków i zewnątrzpo pochodnych substancji. Niska aktywność cholinesterazy w osoczu może być uwarunkowana genetycznie, ale może być też nabyta, na przykład w przebiegu ciężkich chorób wątroby lub ostrym czy przewlekłym zatruciu związkami fosforoorganicznymi [32,33]. Rozkład sukcyńlocholiny przez osoczową esterazę choliny jest bardzo szybki. Tylko około 5-10% podanej sukcyńlocholiny dociera do końcowej płytki motorycznej i może osiągnąć na receptorze skutek antagonistyczny. Dopiero obniżenie aktywności esterazy cholinowej o 70% może przedłużyć działanie sukcyńlocholiny i miwakurium.

Szereg zabiegów leczniczych może spowodować obniżenie aktywności cholinesterazy osoczowej. Po krążeniu pozaustrojowym aktywność osoczowej este-

After cardiopulmonary bypass is the plasma cholinesterase activity decreased by 60% [34,35]. The decrease effect seems to be less marked on mivacurium than on succinylcholine [36]. Also massive blood transfusion [37] or blood exchange causes decrease in plasma cholinesterase activity [38,39]. Plasmapheresis can also cause decrease in activity [40-42]. Administration of some drugs also can have a decreasing effect. Previous administration of anticholinesterases result in a decrease and in potentiation of the effect of succinylcholine [43,44]. This however does not occur after edrophonium [45]. Despite this effect can neostigmine be used to reverse a mivacurium induced neuromuscular blockade because mivacurium remains a competitive neuromuscular blocking agent for which increase on acetylcholine can free the receptor [46]. Some other drugs that decrease plasma cholinesterase activity are bambuterol [47-49] metoclopramide [50-55] echothiopate [56,57], pancuronium [58], aprotinine [59], donepezil [60], esmolol [61], and quinidine [62]. Regarding metoprolol was prolongation of the effect of mivacurium demonstrated in animals [63]; however a study in humans failed to confirm this effect. Chemotherapy with cyclophosphamide leads to decrease in plasma cholinesterase activity and a prolonged effect of succinylcholine or mivacurium [64,65]. During pregnancy a decrease in plasma cholinesterase activity develops during after the first trimester, in the puerperium this leads to a slightly prolonged block from mivacurium [66,67]. The decrease last till about 6 weeks after giving birth. During this period succinylcholine and mivacurium may have a stronger and longer lasting effect. The activity of plasma cholinesterase is decreased in elderly patients. There are also dietary reasons for decreased plasma cholinesterase activity. Potato alkaloids decrease plasma cholinesterase activity and prolong the effect of mivacurium and succinylcholine [68]. In malnutrition plasma cholinesterase deficiency can develop [69]. Bacterial infections are known to decrease plasma cholinesterase activity, and were demonstrated to prolong the effect of mivacurium [70].

Administration of fresh frozen plasma can be used to treat low plasma cholinesterase activity [71], however, is not always successful [72].

In some situations the plasma cholinesterase activity is increased, which leads to resistance to succinylcholine and mivacurium [73].

razy cholinowej jest mniejsza o 60% [34,35]. Skutek zmniejszonej aktywności jest słabiej zaznaczony w stosunku do miwakurium niż sukcyntylocholiny [36]. Także masywne przetoczenia [37] lub przetoczenia wymienne powodują zmniejszenie aktywności osoczowej cholinesterazy [38,39]. Obniżenie aktywności może być także następstwem plazmaferezy [40-42]. Ujemny wpływ może mieć również zastosowanie niektórych leków. Wcześniejsze zastosowanie inhibitorów cholinesterazy obniża aktywność i nasila działanie sukcyntylocholiny [43,44]. Nie zdarza się to jednak po edrofonium [45]. Niezależnie od takiego działania neostygmina może być stosowana dla zniesienia blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej miwakurium, ponieważ miwakurium pozostaje kompetytywnym środkiem blokady nerwowo-mięśniowej, przy którym zwiększenie stężenia acetylocholiny pozwala uwolnić receptor [46]. Do innych leków, które mogą obniżyć aktywność cholinesterazy osoczowej, należą bambuterol [47-49], metoklopramid [50-55], echothiopate [56,57], pankuronium [58], aprotynina [59], donepezil [60], esmolol [61] i chinidyna [62]. Odnosnie metoprololu, przedłużone działanie miwakurium spostrzegano u zwierząt, natomiast w badaniach u ludzi nie potwierdzono tego zjawiska [65]. Chemioterapia z użyciem cyklofosfamidę prowadzi do zmniejszenia aktywności cholinesterazy osoczowej i wydłużenia działania sukcyntylocholiny i miwakurium [64,65]. W ciąży, po pierwszym trymestrze, pojawia się obniżenie aktywności cholinesterazy osoczowej, w okresie połogu prowadzi to do nieco mocniejszej blokady po miwakurium [66,67]. Zmniejszona aktywność utrzymuje się do 6 tygodnia po porodzie. W tym okresie sukcyntylocholiny i miwakurium mogą wykazywać dłuższy i silniejszy skutek działania. Aktywność osoczowa esterazy cholinylnej zmniejsza się u osób starszych. Na aktywność cholinesterazy osoczowej wpływa także sposób odżywiania. Alkaloidy ziemniaka zmniejszają aktywność osoczowej cholinesterazy i wydłużają efekt miwakurium i sukcyntylocholiny [68]. W niedożywieniu może pojawić się niedobór cholinesterazy osoczowej [69]. Wiadomo, że zakażenia bakteryjne zmniejszają aktywność cholinesterazy osoczowej i wykazano, że prowadzi to do wydłużenia działania miwakurium [70].

W leczeniu niskiej aktywności osoczowej cholinesterazy można zastosować świeżo mrożone osocze [71], ale nie zawsze jest to skuteczne [72].

W niektórych sytuacjach aktywność osoczowej cholinesterazy zwiększa się, co prowadzi do oporności na sukcyntylocholiny i miwakurium [73].

6.2. Variability with non-depolarizing neuromuscular blockers

The non-depolarizing neuromuscular blocking agents are hydrophilic and thus is their distribution likely limited to the plasma and the interstitial space. There are a number of binding places for acetylcholine: the two binding places at the receptor, one low affinity blocking site within the channel pore, acetylcholinesterase, and extra-junctional acetylcholine receptors. The acetylcholine receptors are pentameres with 5 protein units forming the ion-channel. There are two isoforms: the fetal receptor ($\alpha_2\beta\gamma\delta$) and the adult receptor ($\alpha_2\beta\delta\epsilon$). Binding of relaxants take place at the interfaces of the α -units with other units: α - δ and α - ϵ (or α - γ) interfaces [74]. Binding force for non-depolarizers to the fetal receptor type is lower than to the adult type. There is in adult receptors no agonistic effect of the blockers, but in the fetal receptors this might be different [75]. Each agent is known to have a different affinity for the two primary binding sites. Binding of relaxant to one of these binding sites blocks the receptor completely. It is well known that for example the higher potency of vecuronium is at least partly due to a higher affinity for the primary binding place [76]. Relaxants with a high dissociation rate have a low potency and a fast onset of action. The affinity of the antagonist for the receptor binding site depends on the amino acid sequence at that site. In the receptors can the amino acid sequence of the units be different. causing differences in the binding of the ligand [77]. In this way different effect on different muscles is explained. It also can explain the interindividual variability in effect, which can occur due to mutation of the receptor amino acid sequence [78].

Correspondence address:

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

Professor of Anaesthesiology

Department of Anaesthesiology

Radboud University

Nijmegen,

P.O. Box 9101, 6500 HB Nijmegen

The Netherlands

Phone: +31 24 354 0524

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

References/Piśmiennictwo

at Authors/u Autorów

and/oraz: www.anestezjologiairatownictwo.pl

6.2 Zmienność niedepolaryzujących blokerów nerwowo-mięśniowych

Niedepolaryzujące blokery nerwowo-mięśniowe są hydrofilne i stąd ich dystrybucja jest na ogół ograniczona do osocza i przestrzeni międzykomórkowej. Jest wiele miejsc wiązania acetylcholiny: dwa miejsca wiązania na receptorze, jedno miejsce wiązania, o niskim powinowactwie, w szparze kanału, esteraza acetylcholiny i receptory acetylcholiny poza złączeniem. Receptory acetylcholiny stanowią pentamery białkowe, tworzące kanał jonowy. Istnieją dwie izoformy: receptor płodowy ($\alpha_2\beta\gamma\delta$) i receptor dorosłych ($\alpha_2\beta\delta\epsilon$). Wiązanie środków zwiotczających ma miejsce na styku podjednostek α z innymi podjednostkami – na stykach α - δ i α - ϵ (lub też α - δ) [74]. Siła wiązania środka niedepolaryzującego z receptorem płodowym jest mniejsza niż z typem dorosłych. W działaniu tych blokerów na receptor dorosłych nie ma efektu agonistycznego, ale przy receptorach płodowych może być inaczej [75]. Wiadomo, że każdy ze środków ma inne powinowactwo do obu pierwotnych miejsc wiązania. Związanie środka z jednym z miejsc dostępu całkowicie blokuje receptor. Przykładowo, dobrze znana większa siła działania wekuronium, przynajmniej częściowo, wynika z większego powinowactwa do miejsca pierwotnego wiązania [76]. Środki zwiotczające o wysokim współczynniku dysocjacji mają mniejszą siłę działania i szybki początek działania. Powinowactwo antagonisty do miejsca wiązania na receptorze zależy od sekwencji aminokwasów w tym miejscu. Sekwencja aminokwasów w podjednostkach receptora może być różna, powodując zróżnicowanie w wiązaniu ligandów [77]. Tłumaczy to różny skutek w różnych mięśniach. Tłumaczy to także osobnicze różnice w skutkach działania, które mogą pojawić się w następstwie mutacji sekwencji aminokwasów w receptorze [78].