

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 II

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



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: 154-184.*

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 sukcynylocholinie. 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: 154-184.*

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

7. Known factors causing variability in effect of non-depolarizers

There are certain conditions in which a different effect of non-depolarizing muscle relaxants can be expected.

7.1. Body composition

Body composition can be described as the amount of water and the amount of lipid per kilogram body weight. Neuromuscular blockers are polar hydrophilic drugs, thus their distribution is mainly in the water compartment of the body. Oedema and fluid overload will alter the water compartment and thereby the distribution volume of the relaxants. In neonates is the water volume large compared to older children and adults. Dehydration in disease and hypovolemic shock decreases the volume of distribution of the muscle relaxants. In obesity is the ratio between water and fat changed. Thus body composition has an effect on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the relaxants. Body composition varies between individuals and this may affect the effect of the muscle relaxants between individuals.

7.1.1. Succinylcholine

Plasma cholinesterase activity is increased in morbid obese patients and therefore is succinylcholine metabolised faster [79]. However when administered on total body weight this shorter effect is counterbalanced by the higher dose administered. The duration of action is slightly longer than in normal weight patients [80]. Dosing based on actual body weight to counterbalance the increased plasma cholinesterase effect was confirmed [81].

7.1.2. Benzylisoquinolines

It was demonstrated that atracurium has a faster onset and a prolonged duration of action in obese

7. Znane czynniki powodujące zmienność efektu środków niedepolaryzujących

Istnieje szereg uwarunkowań, w których można oczekiwać zróżnicowania skutków działania niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie.

7.1. Skład ciała

Skład ciała określa się jako ilość wody i ilość lipidów na kilogram wagi ciała. Blokery nerwowo-mięśniowe stanowią spolaryzowane hydrofilne związki, stąd ich dystrybucja zachodzi głównie w przedziale (kompartymencie) wodnym ciała. Obrzęki i przeciążenie płynami mogą zmienić kompartyment wodny i tym samym objętość dystrybucji (rozdziału) środka zwiotczającego mięśnie. U noworodków kompartyment wodny jest większy niż u dzieci i dorosłych. Odwodnienie w przebiegu choroby lub wstrząsu oligowolemicznego zmniejsza przedział dystrybucji środka zwiotczającego mięśnie. Skład ciała różni się osobniczo i może wpływać na międzyosobniczą zmienność działania środków zwiotczających mięśnie.

7.1.1. Sukcynylocholina

Aktywność osoczowej esterazy choliny wzrasta u patologicznie otyłych, stąd metabolizm sukcynylocholiny jest szybszy [79]. Jeśli jednak lek podawany jest w przeliczeniu na całkowitą wagę ciała, ten krótszy czas działania wyrównywany jest przez większą całkowitą dawkę podaną. Czas działania jest nieco dłuższy niż u chorych o wadze prawidłowej [80]. Potwierdzono skuteczność dawkowania według rzeczywistej wagi ciała w przeciwdziałaniu następstw zwiększonej aktywności cholinesterazy osoczowej [81].

7.1.2. Benzyloizochinolony

Wykazano, że atrakurium ma szybszy początek i dłuższy czas działania u chorych otyłych, którym

patients when administered based on real body weight [82]. It has been shown that plasma clearance of atracurium is not altered in obese patients and that there is no difference in atracurium elimination half-life between obese and non-obese patients [83]. Cisatracurium has a prolonged duration of action in morbidly obese patients when compared to normal weight patients if dosed according real body weight [84]. There is, however, no difference in the clinical effect of mivacurium between morbidly obese and normal-weight patients when doses are based on real weight [85]. It is best to administer benzyloisoquinolines based on lean body mass [86].

7.1.3. Amino-steroids

The pharmacokinetics of vecuronium are not altered by obesity. Volumes of distribution, plasma clearance, distribution, and elimination half-lives are all similar for both obese and control subjects. Obese patients have a prolonged recovery from neuromuscular blockade when vecuronium but not atracurium. The prolonged recovery from vecuronium blockade can be explained by the larger total dose administered to these patients. In clinical practice, vecuronium dose should be administered on the basis of IBW and not total body weight [87]. The delayed recovery from vecuronium in the obese is likely an impaired hepatic clearance and/or an overdose effect with recovery occurring in the redistribution phase [88]. There is a statistically significant delay in onset and shortening of the duration of action of vecuronium in undernourished patients compared with normal nutritioned patients [89]. The distribution and elimination and hence the duration of action of rocuronium is not altered in obese patients when administered on basis of lean body mass [90]. When administered based on real body weight there is prolonged duration of action of rocuronium. Therefore, the dosage should be assessed on the basis of ideal rather than on real body weight in clinical practice [91,92].

Conclusion: body composition is a factor in variability in effect of both succinylcholine and the non-depolarizing muscle relaxants.

7.2. Age

Aging affects human physiology extensively [93]. The function of most organs in the newborns is still immature. During infancy and childhood do the organ

zastosowano dawkę obliczoną według rzeczywistej wagi ciała [82]. Nie wykazano zmian oczyszczania osoczowego atrakurium u chorych otyłych ani różnic w półokresie eliminacji między chorymi otyłymi i nieotyłymi [83]. W porównaniu z chorymi o prawidłowej wadze, patologicznie otyli wykazują wydłużony skutek działania cisatracurium, jeśli dawka została obliczona w stosunku do rzeczywistej wagi ciała [84]. Nie stwierdza się jednak różnic w klinicznym efekcie miwakurium między chorymi otyłymi i o wadze prawidłowej, jeśli dawki obliczono według rzeczywistej wagi ciała [85]. Najlepiej stosować benzyloizochinolony w stosunku do należnej wagi ciała [86].

7.1.3. Aminosteroidy

Farmakokinetyka wekuronium nie zmienia się w otyłości. Objętość dystrybucji, oczyszczanie osoczowe, dystrybucja oraz półokres eliminacji są podobne zarówno u otyłych, jak i u kontrolnych badanych. Chorzy otyli mają wydłużony czas ustępowania blokady nerwowo-mięśniowej po wekuronium. Wydłużony czas ustępowania blokady wywołanej wekuronium można wyjaśnić większą dawką zastosowaną u otyłych. W praktyce klinicznej należy podawać wekuronium w oparciu o indeks wagi ciała (IBW), a nie całkowitą wagę ciała [87]. Zwolnione ustępowanie działania wekuronium u otyłych jest prawdopodobnie następstwem upośledzonego oczyszczania wątrobowego i/lub efektu przedawkowania z ustępowaniem bloku w czasie fazy redystrybucji [88]. U chorych niedożywionych występuje statystycznie istotne opóźnienie początku oraz skrócenie czasu działania wekuronim, w porównaniu z normalnie odżywionymi pacjentami [89]. Dystrybucja i eliminacja, a tym samym czas działania rokuronium, nie są zmienione u chorych otyłych, jeśli podawane jest ono według wagi ciała należnej [90]. Jeśli dawka oparta jest o rzeczywistą wagę ciała, czas działania rokuronium jest wydłużony. Zatem w praktyce klinicznej dawka powinna być obliczona według idealnej wagi ciała, a nie wagi rzeczywistej [91,92].

Wniosek: skład ciała stanowi czynnik zmieniający działanie tak succynylocholine, jak i niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie.

7.2. Wiek

Starzenie znacznie zmienia fizjologię człowieka [93]. U noworodka czynność większości narządów jest ciągle niedojrzała. W okresie niemowlęcym i dzieciństwie narządy dojrzewają stopniowo do prawidłowych funkcji

functions (liver, kidney) gradually mature, whereas thereafter with increasing age the organs lose reserve capacity. Above the age of 25 years does cardiac output decrease with 1% per year. As a result of the decreased cardiac output and an age related glomerular sclerosis, will the glomerular filtration rate decrease also by about 1% per year above 40 years of age. Also the liver function decreases with age. From this both the renal and hepatic elimination of drugs decrease with age, while the distribution over the body also changes. Even in healthy elderly patients this results in changes in uptake, distribution, metabolism and elimination of drugs, altering their clinical profile from that seen in younger patients. In general terms, such changes become clinically relevant in healthy patients only beyond the age of 75 years. Age is thus an important factor in the pharmacokinetic behaviour of neuromuscular blocking agents.

Besides a number of physiological and anatomical changes occur at the neuromuscular junction [94]. At young age has the acetylcholine receptor the fetal structure ($\alpha_2\beta\gamma\delta$), which slowly changes into the mature adult structure ($\alpha_2\beta\delta\epsilon$) [95]. The fetal type receptors have a longer open time, thus more sodium ions can flow into the cell creating a larger depolarising potential and they are more sensitive for acetylcholine and resistant to antagonists [96]. Neonates are thus less sensitive to non-depolarising relaxants than older children. In neonates there are also more extrajunctional receptors which at stimulation can cause hyperkalemia. Maturation of neuromuscular transmission occurs in infants within the first 2 or 3 postnatal months. Before this age infants and neonates are hypersensitive to long-acting neuromuscular blocking agents [97]. At higher age changes in the active synaptic area lead to deterioration in muscle structure and function [98]. The sensitivity of the acetylcholine receptor for relaxants, however, is not changed in the elderly [99]. This has been demonstrated in many studies on muscle relaxants [11-102]. A reduction in cardiac output at higher age results in slower distribution of neuromuscular-blocking drugs to the neuromuscular junction, explaining the slower onset of block often seen in elderly patients. It will be clear that patients vary in age and thus the effect of age on the activity of muscle relaxants may vary between patients.

7.2.1. Paediatrics

The onset of blockade in infants and children

(wątroba, nerki), podczas gdy później, w miarę narastania wieku, narządy tracą rezerwę funkcjonalną. Powyżej 25. roku życia rzut serca zmniejsza się o 1% rocznie. W następstwie zmniejszonego rzutu serca i zależnego od wieku stwardnienia kłębuszków, wielkość przesączania kłębkowego także zmienia się o 1% na rok, od 40. roku życia. Czynność wątroby także zmniejsza się z wiekiem. Stąd zarówno nerkowa, jak i wątrobowa eliminacja leków będzie zmniejszała się z wiekiem, podczas gdy także zmienia się dystrybucja w organizmie. Nawet u zdrowych, starszych osób, prowadzi to do zmian wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji leków, zmieniając ich profil kliniczny na różny od tego, jaki obserwuje się u ludzi młodych. Na ogół zmiany te stają się istotne klinicznie u zdrowych osób dopiero powyżej 75. roku życia. Wiek jest więc istotnym czynnikiem właściwości farmakokinetycznych środków blokady nerwowo-mięśniowej. Ponadto szereg zmian anatomicznych i fizjologicznych zachodzi na płycie nerwowo-mięśniowej [94]. W młodym wieku receptor acetylocholino ma strukturę płodową ($\alpha_2\beta\gamma\delta$), która stopniowo zamienia się w dojrzałą strukturę receptora dorosłych ($\alpha_2\beta\delta\epsilon$) [95]. Typ płodowy receptora ma dłuższy czas otwarcia, więc do komórki może wpłynąć więcej jonów sodu, wywołując wyższy potencjał depolaryzacji i jest bardziej wrażliwy na acetylocholinę a oporny na antagonistów [96]. Noworodki są więc mniej wrażliwe na niedepolaryzujące środki zwiotczające niż starsze dzieci. U noworodków występuje także więcej receptorów pozapłytkowych, których pobudzenie może spowodować hiperkalemię. Dojrzewanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego następuje u dzieci w 2. lub 3. miesiącu życia. Przed tym okresem noworodki i niemowlęta są nadwrażliwe na niedepolaryzujące środki blokady nerwowo-mięśniowej [97]. W podeszłym wieku zmiany aktywnych miejsc synaptycznych powodują upośledzenie budowy i czynności mięśni [98]. Mimo to nie zmienia się u osób starszych wrażliwość receptorów acetylocholino na środki zwiotczające [99]. Wykazano to w licznych badaniach środków zwiotczających mięśnie [100-102]. Zmniejszenie rzutu serca w starszym wieku powoduje wolniejszą dystrybucję do płytek nerwowo-mięśniowych, co wyjaśnia późniejsze pojawianie się blokady, często spostrzegane u starszych chorych. Powinno być oczywiste, że chorzy różnią się wiekiem i tym samym wpływ wieku na aktywność środków zwiotczających mięśnie może być także różny u poszczególnych chorych.

is thus faster than in adolescents and adults, due to a higher cardiac output. Infants and children have a relatively high extracellular volume leading to an increased volume of distribution. The higher volume of distribution and other pharmacokinetic parameters and the lower sensitivity of the receptor for non-depolarizers lead to higher doses required for the same degree of blockade. In general, children require more of all NMB on a mg/kg basis than do infants or adults to obtain the same effect. Children recover from NMB more rapidly than do patients of other ages [103].

7.2.1.1. Succinylcholine

Neonates have about half the amount of plasma cholinesterase of older children or adults [104]. However the volume of distribution of succinylcholine is larger in neonates, infants and children and thus a higher dose than in adults is needed [105]. During the years of maturation the required dose becomes more similar to that in adults. The onset of succinylcholine becomes longer with age. The lower plasma cholinesterase activity is not low enough to prolong the duration of succinylcholine. Because there are still many extra-junctional receptors there is increased risk of hyperkalaemia with succinylcholine administration. The effective doses producing 90% depression of twitch height are significantly greater in neonates and infants compared with children and young adults. The duration of succinylcholine is shorter in paediatric patients than in adults [106,107]. This is likely due to the larger volume of distribution (more extravascular fluid) [108].

7.2.1.2. Benzyloisquinolines

The required dose of atracurium in neonates and infants is lower than that in children. Atracurium besides has a faster onset of action and in neonates is its recovery faster than in the older paediatric patients [109]. In children however a higher dose of atracurium is needed than in adults [110]. Cisatracurium has a faster onset and a longer duration in infants than in children [111]. The steady-state volume of distribution for cisatracurium is significantly larger and the total body clearance is higher in children than those published for adults [112]. Infants are substantially more sensitive to cisatracurium than children, which can be demonstrated in a significantly shorter onset time, a prolonged clinical duration and a delayed

7.2.1. *Pediatrics*

Wystąpienie blokady u niemowląt i dzieci następuje wcześniej niż u młodzieży i dorosłych, dzięki większemu rzutowi serca. Niemowlęta i dzieci mają stosunkowo dużą objętość wody, prowadzącą do zwiększenia objętości dystrybucji. Im wyższa objętość dystrybucji i innych wielkości farmakokinetycznych i niższa wrażliwość receptorów na środki niedepolaryzujące, tym wyższe dawki są wymagane, by uzyskać równy poziom blokady. Na ogół dzieci wymagają więcej blokera nerwowo-mięśniowego (BNM) na kilogram wagi ciała, niż potrzebują niemowlęta i dorośli, dla uzyskania takiego samego efektu. Działanie BNM ustępuje u dzieci szybciej niż u chorych w innym wieku [103].

7.2.1.1. Sukcynylocholina

Noworodki mają o prawie połowę mniej cholinesterazy osoczowej niż dzieci starsze i dorośli [104]. Jednakże objętość dystrybucji sukcynylocholino jest większa u noworodków, niemowląt i dzieci, wymagają więc one wyższych dawek niż dorośli [105]. W miarę dorastania wielkość wymaganej dawki zbliża się do tej u dorosłych. Moment początku działania sukcynylocholino opóźnia się z wiekiem. Niższa aktywność cholinesterazy osoczowej nie jest na tyle niska, by wydłużyć czas działania sukcynylocholino. Ponieważ ciągle utrzymują się liczne receptory pozapłytkowe, podanie sukcynylocholino wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hiperkalemii. Dawka skuteczna, wywołująca 90% redukcji wysokości pobudzenia, jest znacznie większa u noworodków i niemowląt, w porównaniu do dzieci i dorosłych. Czas działania sukcynylocholino jest krótszy u pacjentów pediatrycznych niż u dorosłych [106,107]. Najprawdopodobniej jest to skutkiem większej objętości dystrybucji (więcej płynu pozanaczyniowego) [108].

7.2.1.2. Benzyloizochinolony

Wymagana dawka atrakurium u noworodków i niemowląt jest niższa niż u dzieci. Ponadto atrakurium ma szybszy początek działania i jego ustępowanie jest szybsze u noworodków aniżeli u starszych pacjentów pediatrycznych [109].

Mimo to u dzieci wymagane są większe dawki atrakurium niż u dorosłych [110]. Początek działania cisatracurium u niemowląt jest szybszy, a czas działania dłuższy niż u dzieci [111]. Zrównoważona objętość dystrybucji cisatracurium i całkowite oczyszczenie z organizmu jest u dzieci większe, niż odnoszące się w piśmiennictwie dla dorosłych [112]. Niemowlęta są

neuromuscular recovery [113,114]. In paediatric ages is the effect of mivacurium infusion, like in adults, depending on the plasma cholinesterase activity. The effect of mivacurium is in children stronger than in adults [115]. In infants onset time is shorter and clinical duration of mivacurium significantly longer than in adults [116,117]. It is clear that most children require higher bolus doses and infusions of mivacurium than adults on an mg/kg basis [118,119]. Clearance of mivacurium's potent isomers is larger in younger patients, consistent with the larger mivacurium infusion requirement in children than in adults reported previously [120].

7.2.1.3. Amino-steroids

Infants are more sensitive for pancuronium than older children. Neonates and infants are more sensitive to vecuronium than children, adolescents and adults. Increasing age is associated with a slower onset for both succinylcholine and vecuronium [121]. The duration is longer [122]. After a single dose of vecuronium, spontaneous recovery from the neuromuscular block is slower in infants than in children [123]. Neonates and infants require the lowest infusion rate of vecuronium. Children between 3 and 10 years need the highest rate, and adolescents need a rate identical to that required by adults. In adolescents the vecuronium requirement is less than in children and is comparable to that reported in adults [124].

Pipecuronium is significantly more potent in infants compared to children and is eliminated faster as well [125]. Thus children require a greater dose than either infants or adults [126]. The faster distribution in both infants and children and a slower elimination in infants are probably the cause [127]. Pipecuronium appears to have a much shorter clinical duration in both younger and older infants than in children [128]. Rocuronium in similar doses causes a longer duration of action in small infants than in older ones [129-132].

7.2.2. Elderly

Most age-related changes in the elderly appear to affect the pharmacokinetics of drugs. Reduction in muscle mass and increase in body fat result in a decrease in total body water in the elderly. Also a reduction in cardiac output occurs, which reduces drug distribution and renal drug clearance from decreased glomerular filtration rate. Also there is decreased protein bind-

znacznie bardziej wrażliwe na cisatrakurium niż dzieci, czego dowodzi szybszy początek działania, wydłużony czas klinicznego działania i wolniejsze ustępowanie zwiotczenia [113,114]. W wieku dziecięcym skutek wlewu miwakurium, podobnie jak u dorosłych, zależy od aktywności osoczowej cholinesterazy. Działanie miwakurium jest u dzieci silniejsze niż u dorosłych [115]. U niemowląt początek działania miwakurium jest szybszy niż u dorosłych, a samo działanie znacznie dłuższe [116,117]. Zrozumieliśmy, że dzieci wymagają większej dawki początkowej i podtrzymującej miwakurium niż dorośli, w przeliczeniu mg/kg wagi ciała [118,119]. Oczyszczanie z silnych metabolitów miwakurium młodszych pacjentów jest zbieżne z koniecznością większych wlewów dożylnych miwakurium u dzieci niż u dorosłych, jak wcześniej donoszono [120].

7.2.1.3. Aminosteroidy

Niemowlęta są bardziej wrażliwe na pankuronium niż dzieci starsze. Noworodki i niemowlęta są bardziej wrażliwe na wekuronium niż dzieci, młodzież i dorośli. Z wiekiem opóźnia się początek działania zarówno sukcylocholin, jak i wekuronium [121]. Czas działania jest dłuższy [122]. Po jednorazowej dawce wekuronium samoistne ustąpienie bloku nerwowo-mięśniowego jest wolniejsze u niemowląt niż u dzieci [123]. Noworodki i niemowlęta wymagają najwolniejszego podawania wekuronium. Dzieci od 3. do 10. lat wymagają najszybszego podawania, a młodzież wymaga podawania z taką szybkością jak dorośli. U młodzieży zapotrzebowanie na wekuronium jest mniejsze niż u dzieci, a porównywalne z tym, jakie wykazywano u dorosłych [124]. Pipecuronium działa znacznie silniej u niemowląt niż u dzieci i również szybciej jest eliminowane [125]. Dzieci wymagają zatem wyższych dawek niż niemowlęta lub dorośli [126]. Prawdopodobną przyczyną jest szybsza dystrybucja u dzieci i niemowląt i wolniejsza eliminacja u niemowląt [127]. Pipecuronium zdaje się mieć znacznie krótszy czas działania klinicznego u młodszych i starszych niemowląt niż u dzieci [18]. Rokuronium w podobnych dawkach powoduje dłuższy czas działania u młodszych niemowląt w porównaniu ze starszymi [129-132].

7.2.2. Starsi

Większość rozwijających się z wiekiem zmian u starszych zdaje się oddziaływać na farmakokinetykę leków. Zmniejszenie masy mięśniowej i zwiększenie zawartości tłuszczu w organizmie wpływa na mniejszą zawartość

ing. Reduced liver mass contributes to this decreased drug elimination for drugs that are taken up in the liver. These changes lead to changes in distribution and elimination of muscle relaxants with a prolonged duration of action, a reduction in the maintenance infusion rate for adequate neuromuscular blockade, and a slower recovery [133,134]. Elderly patients are likely to use more drugs, and thus drug interactions with relaxants do more frequently occur in them than in younger patients.

7.2.2.1. Succinylcholine

Although plasma cholinesterase activity decreases with increasing age, this decrease is insufficient to prolong the action of succinylcholine [135]. Drugs decreasing plasma cholinesterase activity such as donepezil are more frequently used in elderly patients and prolong the duration of succinylcholine.

7.2.2.2. Benzylisoquinolines

The benzylisoquinolines d-tubocurarine and metocurine (3 methyl-tubocurarine) [136] have a prolonged duration of action in elderly patients. The duration of action of atracurium is the same in elderly and younger adults [137]. Others found that advancing age was associated with a decrease in clearance and a longer elimination half-life of atracurium, but the volume of distribution was not affected [138]. With cisatracurium there is not much difference in the pharmacodynamic behaviour between elderly and younger adults. A bolus dose of cisatracurium caused marginally greater neuromuscular block in young adults compared with elderly patients. The block developed more slowly in the elderly. However, the duration of neuromuscular block was similar in the young and elderly patients [139].

7.2.2.3. Amino-steroids

The long-acting non-depolarizing muscle relaxants pancuronium [140,141] has a prolonged duration of action in the elderly. This is related to a decrease in elimination through the kidneys. The elimination and action of pipecuronium is not affected by age. Pipecuronium has a slower onset in the elderly patient [142]. Also the duration of vecuronium [143] and rocuronium [144,145] is prolonged in the elderly. For vecuronium was it demonstrated that a prolonged recovery after an intravenous bolus

wody u starszych. Pojawia się także zmniejszenie rzutu serca, które upośledza dystrybucję leku i jego oczyszczanie nerkowe, wobec zmniejszonej wielkości przesączania kłębkowego. Mniejsze jest też wiązanie z białkami. Zmniejszenie masy wątroby prowadzi do ograniczenia eliminacji tych leków, które są przez nią przyswajane. Zmiany te wiodą do zmian w dystrybucji i eliminacji środków zwiotczających z wydłużeniem czasu ich działania, zmniejszeniem dawki podtrzymującej odpowiednią blokadę i wolniejszym ustępowaniem zwiotczenia [133,134]. Starsi chorzy przyjmują zazwyczaj więcej leków, stąd interakcje środków zwiotczających z innymi lekami są u nich częstsze niż u młodych pacjentów.

7.2.2.1. Sukcynylocholina

Pomimo iż z wiekiem zmniejsza się aktywność cholinesterazy osoczowej, zmniejszenie to nie wystarcza do wydłużenia czasu działania sukcynylocholino [135]. Leki obniżające aktywność cholinesterazy osoczowej, takie jak donepezil, są częściej stosowane u starszych i przedłużają działanie sukcynylocholino.

7.2.2.2. Benzylizochinolony

Benzylizochinolony: d-tubokuraryna i metokuraryna (3metylo-kuraryna) [136] działają dłużej u starszych chorych. Czas działania atrakurium u starszych jest taki sam jak u młodych dorosłych [137]. Inni stwierdzali, że z podeszłym wiekiem kojarzyło się zmniejszenie oczyszczania i wydłużenie półokresu eliminacji atrakurium, ale objętość dystrybucji nie ulegała zmianie [138]. Cisatracurium nie wykazuje większych zmian farmakodynamicznych pomiędzy starszymi, a młodymi dorosłymi. Dawka wysycająca cisatracurium powodowała nieznacznie silniejszy blok nerwowo-mięśniowy u młodych, w porównaniu ze starszymi. Blok rozwijał się wolniej u starszych. Czas trwania bloku nerwowo-mięśniowego był jednak podobny u młodych i starszych chorych [139].

7.2.2.3. Aminosteroidy

Długo działający środek niedepolaryzujący zwiotczający mięśnie, pankuronium [140,141] ma wydłużony czas działania u starszych. Wiąże się to ze zmniejszeniem eliminacji przez nerki. Wiek nie wpływa na działanie i eliminację pipekuronium. Początek działania pipekuronium jest wolniejszy u starszych [142]. U starszych wydłużony jest także czas działania wekuronium [143] oraz rokuronium [144,145]. Dla wekuronium wykazano u starszych opóźnione ustępowanie bloku po podaniu

existed, with a prolonged elimination half-life, and decreased clearance in the elderly [146]. With rocuronium the volume of distribution is reduced significantly in elderly, but there is no difference in the elimination half-lives. The significant decrease in the volume of distribution is undoubtedly a reflection of the reduction in body water and cell mass. The onset of action of rocuronium in elderly patients is no different from that in younger patients. The duration of action of this relaxant, however, is longer in elderly patients [147].

Conclusion: due to changes in organ function is age an important factor in the variability of both succinylcholine and non-depolarizing muscle relaxants.

7.3. Renal function

Most non-depolarizing muscle relaxants are water soluble and therefore are excreted via the kidney. Some first have metabolism in the bile and are then excreted either in bile or urine. Especially the amino-steroids undergo metabolism in the liver, the benzylisoquinolines are metabolized in the plasma by Hoffmann degradation and by ester hydrolysis. Most of the relaxants and their metabolites are water soluble. This indicates that renal dysfunction will have an effect on the elimination and thus the effect of most relaxants. This indicates that the drugs must be administered with caution and preferably under close monitoring of the neuromuscular transmission. There is conflicting data on the onset of action of the relaxants in renal failure. Some studies report a slower onset, some the same, and others a faster onset of action compared to normal patients. This might be due to differences in body water volume from the differences in hemodialysis protocols, the moment of dialysis in relation to the drug administration, or the stage of renal failure the patients are in. Renal function varies between individuals and this may affect the effect of muscle relaxants even without the existence of renal disease.

7.3.1. Succinylcholine

Succinylcholine is metabolised in the plasma by plasma cholinesterase and the metabolites are excreted in the urine. In end-stage renal disease there is a decrease in plasma cholinesterase activity which leads to a prolonged duration of action of succinylcholine [148]. Decreased plasma cholinesterase activity is also the result of chronic haemodialysis. High doses of gluco-corticosteroids which are frequently admin-

dożnym, wydłużenie półokresu eliminacji i zmniejszone oczyszczanie [146]. Objętość dystrybucji rocuronium jest u starszych znacznie zmniejszona, ale nie ma różnic w półokresie eliminacji. Istotne zmniejszenie objętości dystrybucji jest bez wątpienia odzwierciedleniem zmniejszenia zawartości wody i masy komórkowej. Początek działania rocuronium u starszych nie wykazuje różnic z młodszymi pacjentami. Czas działania tego środka zwiotczającego jest jednak dłuższy u chorych w podeszłym wieku [147].

Wniosek: wiek jest ważnym czynnikiem zmienności, zarówno sukcylocholin, jak i niedepolarizujących środków zwiotczających mięśnie, wskutek zmian czynności narządów.

7.3. Czynność nerek

Większość niedepolarizujących środków zwiotczających jest rozpuszczalna w wodzie i tym samym wydalana przez nerki. Niektóre są najpierw metabolizowane w wątrobie a następnie usuwane z żółcią lub moczem. Zwłaszcza aminosteroidy podlegają przemianom w wątrobie. Benzylizochinolony metabolizowane są w osoczu poprzez degradację Hoffmanna i poprzez hydrolizę estrową. Większość środków zwiotczających i ich metabolitów jest rozpuszczalna w wodzie. Wynika z tego, że dysfunkcja nerek będzie miała wpływ na eliminację a przez to na działanie większości środków zwiotczających. Wynika z tego też, że leki te należy stosować ostrożnie, najlepiej pod ścisłą kontrolą przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Dane o początku działania środków zwiotczających w niewydolności nerkowej są sprzeczne. Niektóre badania wykazują opóźniony początek, inne taki sam, a jeszcze inne szybszy początek działania w porównaniu z normalnymi chorymi. Może wynikać to z różnej zawartości wody, zależnie od schematu hemodializ, czasu dializy w stosunku do czasu podania środka i stopnia niewydolności, w jakim jest chory. Czynność nerek jest różna u różnych osób, co może wpływać na skutek działania środków zwiotczających, nawet bez schorzenia nerek.

7.3.1. Sukcynylocholina

Sukcynylocholina jest metabolizowana w osoczu przez cholinesterazę osoczkową, a metabolity są wydalane z moczem. W końcowej fazie chorób nerek zmniejsza się aktywność cholinesterazy osoczkowej, co prowadzi do przedłużenia czasu działania sukcylocholin [148]. Obniżona aktywność cholinesterazy osoczkowej jest także wynikiem przewlekłych hemodializ.

istered in renal patients also decrease the activity of succinylcholine [149].

7.3.2. Benzylisoquinolines

Atracurium and cisatracurium are metabolized in the plasma by Hoffmann degradation and ester hydrolysis. It therefore is unlikely that their duration of action and recovery are affected by renal failure. The independence of atracurium from renal function was confirmed in a number of studies [150-152]. Also cisatracurium is indeed only minimally affected by renal dysfunction. However, there is wider interindividual variability in renal failure than in normal patients [153]. Only 23% of cisatracurium is eliminated in an organ-dependent manner, 16% of which being through renal clearance. However, the duration of mivacurium is prolonged in patients with renal failure [154], especially if the plasma cholinesterase activity is decreased [155]. But, the degree of blockade caused by mivacurium is frequently the same after the same dose in patients with and without renal dysfunction [156].

7.3.3. Amino-steroids

In renal failure the duration of action of pancuronium is significantly prolonged because it is mainly excreted via the kidneys [157]. Pipecuronium is also mainly excreted (40%) via the kidneys and therefore its duration of action is prolonged in renal failure [158-160]. Thirty to forty percent of vecuronium is eliminated via the liver in 24 h, whereas rocuronium presumably is mainly eliminated unchanged via the bile (after uptake in liver cells) and partly via the urine [161,162]. In renal failure less vecuronium and pancuronium are needed to provide the same neuromuscular blockade as in patients without renal dysfunction [163]. The plasma clearance of vecuronium is unchanged in patients with renal failure [164]. The duration of action of vecuronium is prolonged in renal failure [165-167]. Repeated dosing may lead to accumulation. Several reasons are suggested for the prolongation of the duration of action of vecuronium in patients with end-stage renal failure, including a low clearance rate, accumulation of active metabolites, hypermagnesemia, and the use of immunosuppressive drugs [168].

After a single dose administration of rocuronium there is no difference in effect between patients with and without renal failure [169]. Others, how-

Wysokie dawki steroidów, które często stosowane są u chorych nefrologicznych, także zmniejszają aktywność sukcyntylocholiny [149].

7.3.2. Benzylisochinolony

Atrakurium i cisatracurium są rozkładane w osoczu przez degradację Hoffmanna i hydrolizę estrową. Jest więc mało prawdopodobnym, by ich czas działania i szybkość ustępowania były dotknięte niewydolnością nerek. Niezależność atrakurium od czynności nerek została potwierdzona w licznych badaniach [150-152]. Rzeczywiście działanie cisatracurium także w niewielkim stopniu dotknięte jest zaburzeniami nerkoopochodnymi, chociaż występuje tu większa zmienność osobnicza u chorych z niewydolnością nerek w porównaniu z chorymi bez niewydolności [153]. Tylko 23% cisatracurium jest eliminowane w sposób narządowo zależny, z czego 16% przez oczyszczanie nerkowe. Czas działania miwakurium jest jednak wydłużony u chorych z niewydolnością nerek [154], zwłaszcza gdy obniżona jest aktywność cholinesterazy osoczowej [155]. Często jednak głębokość blokady wywołanej miwakurium jest taka sama, po takich samych dawkach, u chorych z zaburzeniami czynności nerek i bez [156].

7.3.3. Aminosteroidy

W niewydolności nerek czas działania pankuronium jest znacznie wydłużony, ponieważ jest on wydalany przez nerki [157]. Pipekuronium jest także wydalany w znacznej mierze (40%) przez nerki i stąd czas jego działania jest wydłużony w niewydolności nerek [158-160]. 30-40% wekuronium jest wydalane przez wątrobę w ciągu 24. godzin, podczas gdy rocuronium jest w głównej mierze wydalane niezmiennie z żółcią (po przechwyceniu przez komórki wątrobowe), a częściowo z moczem [161,162].

W niewydolności nerek potrzeba mniej wekuronium i pankuronium, aby uzyskać taki sam blok nerwowo-mięśniowy, jak u chorych bez zaburzeń czynności nerek [164]. Czas działania wekuronium jest w niewydolności nerek wydłużony [165-167]. Powtarzanie dawek może doprowadzić do akumulacji. Sugeruje się szereg przyczyn wydłużenia czasu działania wekuronium u chorych z krańcową niewydolnością nerek, między innymi niski wskaźnik oczyszczania, nagromadzenie aktywnych metabolitów, hipermagnezemię i zastosowanie leków immunosupresyjnych [168].

Po podaniu jednej dawki rocuronium nie ma różnic w działaniu między chorymi z niewydolnością

ever, found decrease in clearance and thus a longer duration of action [170-172]. Rocuronium should be used with caution and with neuromuscular monitoring in patients with advanced renal and/or hepatic disease [173].

Conclusion: renal function is an important factor in the effect of the non-depolarizing muscle relaxants. More so for the amino-steroids than for the benzylisoquinolines. When plasma cholinesterase activity is affected also succinylcholine behaves different.

7.4. Hepatic function

Studies of neuromuscular blocking drugs in patients with liver disease show that the duration of action of many of them is prolonged, owing to a lengthening of the elimination half-life that results from reduced plasma clearance and (depending on the character and severity of the liver dysfunction) from an increased volume of distribution, possibly due to a substantial increase in extracellular fluid [174]. The hepatic function can vary from patient to patient even without the existence of liver disease. This may contribute to interindividual variability in the effect of muscle relaxants.

7.4.1. Succinylcholine

In liver disease the synthesis of plasma cholinesterase can be decreased and cause a faster onset and a longer duration of action of succinylcholine.

7.4.2. Benzylisoquinolines

The modern benzylisoquinolines are metabolised in the plasma by Hoffmann degradation and ester hydrolysis, they are therefore almost independent from organ function. However clearance of atracurium is more than 60% occurring via pathways other than Hoffmann elimination and ester hydrolysis [175]. The clearance of atracurium, however, is not decreased in patients with renal or renal and hepatic disease [176]. That the liver hardly plays a role, can also be concluded from studies in liver transplantation where the rate of infusion to maintain a constant block was the same during all phases of the procedure (paleo-hepatic, an-hepatic and neo-hepatic) [177]. Atracurium thus is not different in its action in normal patients and patients with cirrhosis [178]. The pharmacokinetics of atracurium in liver failure is not significantly different from those in patients with normal liver function [179]. However, a case

nerek i bez [169]. Inni stwierdzali jednakże zmniejszenie oczyszczania (klirensu) i przez to dłuższy czas działania [170-172]. Rocuronium powinno być stosowane u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek i/lub chorobą wątroby ostrożnie, z zastosowaniem monitorowania nerwowo-mięśniowego [173].

Wniosek: czynność nerek jest ważnym czynnikiem, wpływającym na działanie środków zwiotczających niedepolaryzujących.

7.4. Czynność wątroby

Badania nad blokerami nerwowo-mięśniowymi u chorych ze zmianami wątrobowymi wykazały, że wiele z nich ma wydłużony czas działania na skutek wydłużenia okresu półtrwania, czego wynikiem jest zmniejszona eliminacja z osocza i (w zależności od charakteru i ciężkości niewydolności wątroby) zwiększona objętość dystrybucji, najprawdopodobniej wskutek istotnego zwiększenia płynu pozakomórkowego [174]. Czynność wątroby może być różna u różnych chorych, nawet bez współwystępowania schorzenia wątroby. Może to wpływać na zmienność międzysobniczą skutków działania środków zwiotczających mięśnie.

7.4.1 Sukcynylocholina

W chorobach wątroby synteza cholinesterazy osoczowej może być zmniejszona i powodować szybszy początek i dłuższy czas działania sukcynylocholiny.

7.4.2 Benzylizochinolony

Współczesne benzyloizochinolony są metabolizowane w osoczu drogą degradacji Hoffmanna i hydrolizy estrowej, powinny być zatem niezależne od czynności tego narządu. Jednakże eliminacja atrakurium w 60% przebiega innymi szlakami niż eliminacja Hoffmanna i hydroliza estrów [175]. Mimo to oczyszczanie z atrakurium nie jest zmniejszone u pacjentów z chorobą nerek lub nerek i wątroby [176]. O tym, że wątroba odgrywa nieznaczną rolę można też wnioskować z badań nad przeszczepami wątroby, w których szybkość wlewu dla utrzymania stałego poziomu bloku była taka sama we wszystkich fazach zabiegu (paleo-wątrobowy, bez-wątrobowy i nowo-wątrobowy) [177]. Atracurium nie różni się więc w swoim działaniu u chorych z marskością wątroby i bez [178]. Farmakokinetyka atrakurium w niewydolności wątroby nie różni się od tej u chorych z prawidłową funkcją wątroby [179], chociaż opisano przypadek wydłużenia bloku wywołanego przez atrakurium w przebiegu niewydolności wątroby [180].

report on prolonged atracurium induced block in liver failure was published [180]. Cisatracurium has a 77% clearance by Hofmann elimination, indicating that organ-independent Hofmann elimination is the predominant elimination pathway for cisatracurium in humans [181].

The remainder of cisatracurium is eliminated by less significant organ-dependent pathways with individual pathways (e.g., renal, hepatic) playing a minor role. The volume of distribution at steady state and plasma clearance of cisatracurium are higher in patients with end-stage liver disease than in healthy patient, however, not associated with any clinically significant differences in the recovery profile following a single bolus [182]. With cisatracurium is the onset of action longer in elderly, which is probably related to a slower haemodynamics. The pharmacokinetics is only minimally affected by age. And are not associated with differences in the pharmacodynamic behaviour [183]. The duration of Mivacurium is prolonged in patient with hepatic failure. Mivacurium is prolonged in duration and recovery in liver cirrhosis. The main reason is the decrease in plasma cholinesterase activity occurring in hepatic disease [184,185].

7.4.3. Amino-steroids

Amino-steroids are eliminated via the liver and after metabolism via the kidneys, thus the time course of action may be affected in hepatic failure. Such liver dependency in elimination was confirmed in studies during liver transplantation where it was observed that the infusion rate of the amino-steroids had to be decreased significantly during the an-hepatic phase [186,187]. Pancuronium has an increased volume of distribution and decrease in elimination in cirrhosis and thus has a slower onset and longer duration of action [188]. Also in biliary obstruction is there a prolonged effect of pancuronium [189,190]. The pharmacokinetics of pipecuronium is unchanged in cirrhosis except the initial volume of distribution, which leads to a slower onset of action. The duration of neuromuscular block did not differ between patients with normal hepatic function and those with cirrhosis [191]. Vecuronium and rocuronium are rapidly extracted from the blood by the liver, where they are with a specific carrier system taken up in the liver cells [192]. Vecuronium is primarily eliminated via hepatic metabolism

Cisatracurium jest w 77% usuwane przez eliminację Hoffmanna, wskazując, że niezależny od narządu rozkład Hoffmanna stanowi przeważający tor oczyszczenia z atracurium u ludzi [181].

Pozostała część atracurium usuwana jest przez mniej znaczące drogi eliminacji, zależnej od narządów o indywidualnym przebiegu (np. nerkowa, wątrobowa) i o marginalnym znaczeniu. Objętość dystrybucji podczas stanu równowagi oczyszczania osoczonego cisatracurium jest większa u chorych w krańcowym okresie choroby wątroby niż u chorych ze zdrową wątrobą, jednakże bez żadnej istotnej klinicznie różnicy w charakterystyce ustępowania skutku po pojedynczej dawce [182]. Początek działania cisatracurium u starszych jest opóźniony, co jest prawdopodobnie związane z upośledzeniem hemodynamiki. Farmakokinetyka jest tylko nieznacznie zmieniona pod wpływem wieku i nie jest skojarzona ze zróżnicowaniem odpowiedzi farmakodynamicznej [183]. Czas działania miwakurium jest wydłużony u chorych z niewydolnością wątroby. W marskości wątroby blok nerwowo-mięśniowy wywołany miwakurium ma wydłużony czas trwania i ustępowania. Głównym powodem jest zmniejszenie aktywności osoczonej cholinesterazy w przebiegu marskości wątroby [184,185].

7.4.3. Aminosteroidy

Aminosteroidy są rozkładane przez wątrobę i po metabolizowaniu - przez nerki, stąd przebieg działania może być zaburzony przez niewydolność wątroby. Taka zależność eliminacji od czynności wątroby została potwierdzona badaniami podczas przeszczepiania, kiedy spostrzeżono potrzebę zmniejszenia podawania aminosteroidów w fazie bezwątrobowej [186,187]. Pankuronium ma w przebiegu marskości zwiększoną objętość dystrybucji i zwolnioną eliminację, a przez to wolniejszy początek i dłuższy czas działania [188]. Efekt pankuronium wydłuża także zablokowanie dróg żółciowych [189,190]. Farmakokinetyka pipekuronium nie jest zmieniona w marskości wątroby, z wyjątkiem objętości początkowej dystrybucji, co prowadzi do opóźnionego rozpoczęcia działania. Czas trwania bloku nerwo-mięśniowego nie różni się u chorych z prawidłową czynnością wątroby w porównaniu do chorych z marskością [191]. Wekuronium i rokuronium są szybko wychwytywane przez wątrobę, gdzie są wprowadzane do komórek wątrobowych przez specjalny układ transportowy [192]. Wekuronium jest w pierwszej kolejności metabolizowane w wątrobie

and biliary and renal excretion. The elimination of vecuronium is slower in patients with cirrhosis, which leads to a longer duration of action [193]. This is especially the case with larger vecuronium doses [194]. Rocuronium is in hepatic failure prolonged in its duration of action [195,196]. Its onset of action is slower in cirrhosis. In hepatic dysfunction there is an increased volume of distribution, but no alteration of its clearance [197]. The larger volume of distribution may result from an increase in the extracellular fluid volume that occurs in patients with liver disease, particularly those with ascites. Recently a more marked prolongation of the duration of rocuronium in cholestasis was described [198].

Conclusion: hepatic function is an important factor in the effect of the non-depolarizing muscle relaxants. Especially the amino-steroids are affected. Succinylcholine behaves different if the plasma cholinesterase activity is affected by the hepatic function.

7.5. Gender

There are many differences between males and females that can affect the action of drugs. Females and males have different body composition. The body fat percentage in female is larger than in male and the body water compartment is smaller in females. The volume of distribution of water-soluble drugs, like relaxants, is thus smaller in female than in men. These differences are age dependent. Besides are there sex-related differences in microsomal enzymes in the liver, which can result in differences in drug metabolism. In females is the glomerular filtration rate smaller than in males, leading to lower renal clearance. There are therefore both pharmacodynamic and pharmacokinetic gender differences with the muscle relaxants [199]. Females have a 20-30% greater sensitivity to the effects of amino-steroid muscle relaxants [200]. The onset time was shorter and the clinical duration was longer. The incidence and the degree of pain and withdrawal reactions in response to the injection of rocuronium are significantly higher in females than in men [201,202].

7.5.1. Succinylcholine

With succinylcholine a gender difference exists with a significantly shorter recovery time in females [203]. Gender-related differences in extracellular volume and muscle mass, normalized per kg body weight, may

be excreted with bile and through kidneys. Breakdown of rocuronium is slower in patients with cirrhosis, which leads to a longer duration of action [193]. This is especially the case with larger doses of rocuronium [194]. Rocuronium has a prolonged duration of action in liver failure [195,196]. The onset of its action is slower in cirrhosis. In liver dysfunction there is an increased volume of distribution, but the clearance is not changed [197]. A larger volume of distribution may be a result of an increase in the extracellular fluid volume, which occurs in patients with liver disease, especially those with ascites. Recently a more marked prolongation of the duration of rocuronium in cholestasis was described [198].

Wniosek: czynność wątroby jest istotnym czynnikiem w działaniu niedepolaryzujących środków zwiotczających. Dotyczy to szczególnie aminosteroidów. Sukcynylocholina zachowuje się inaczej, jeśli aktywność cholinesterazy osoczowej jest upośledzona czynnością wątroby.

7.5. Płęć

Istnieje wiele różnic między kobietami a mężczyznami, które mogą wpływać na działanie leków. Kobiety i mężczyźni mają inny skład ciała. Odsetek tkanki tłuszczowej ciała kobiety jest wyższy niż u mężczyzny, a kompartment wodny jest u kobiet mniejszy. Objętość dystrybucji leków rozpuszczalnych w wodzie, jak środki zwiotczające, jest zatem mniejsza u kobiet niż u mężczyzn. Różnice te są zależne od wieku. Ponadto istnieją zależne od płci różnice w enzymach microsomalnych wątroby, które mogą powodować zróżnicowanie metabolizmu leków. Przesączanie kłębkowe jest u kobiet mniejsze niż u mężczyzn, co powoduje mniejsze oczyszczanie nerkowe. Środki zwiotczające mięśnie podlegają więc zależnemu od płci zróżnicowaniu, tak pod względem farmakodynamicznym, jak i farmakokinetycznym [199]. Kobiety wykazują wyższą o 20-30% wrażliwość na efekt aminosteroidowych środków zwiotczających mięśnie [200]. Początek działania był wcześniejszy, a czas działania wydłużony. Częstość i nasilenie bólu oraz reakcje wycofywania w odpowiedzi na wstrzyknięcie rocuronium, są znamienne częstsze u kobiet niż u mężczyzn [201,202].

7.5.1. Sukcynylocholina

W odniesieniu do sukcynylocholino różnica płciowa polega na krótszym czasie ustępowania u kobiet [203]. Zależne od płci różnice w objętości wody pozakomórko-

explain the shorter duration of action in females.

7.5.2. Benzylisoquinolines

With atracurium, the clearance is greater and the elimination half-time is shorter in men than in females, but the volume of distribution is not affected by sex [204]. The dose-response and duration of effect of atracurium differs with gender. The effective doses of atracurium are greater and its duration of action is approximately 25% shorter approximately in men than in females [205]. The rate constant for exit from the effect compartment ($k_{(eo)}$) correlated negatively is greater in female patients. Tight physiologic control of pH and temperature in cisatracurium - induced blockade results in little variability in the biodegradation pathway without significant gender differences [206]. There is no difference between men and female for cisatracurium [207].

7.5.3. Amino-steroids

Gender differences also exist with amino-steroid relaxants. Females are significantly more sensitive to vecuronium than men, requiring 22%-44% less drug to achieve the same degree of neuromuscular block [208,209]. Differences in response to vecuronium can be explained by differences in distribution volume and muscle mass between the sexes [210,211]. Females are also more sensitive to rocuronium than men [212].

Conclusion: females are more sensitive for muscle relaxants than male.

7.6. Pregnancy

A specific gender difference exists during pregnancy. Not only is there a change in body weight, body constitution, and haemodynamics, but also is there under hormonal influences an enhanced metabolism of drugs. There is expansion of body water (plasma volume increases 45%) and of cardiac output (40% increase). The glomerular filtration rate increases 50-60%, but hepatic blood flow is unchanged. The plasma protein concentration decreases. These changes have an effect on the pharmacology of the muscle relaxants. The volume of distribution of the relaxants is increased with atracurium, pancuronium, but not with vecuronium [213]. Most relaxants have a faster onset due to the increase in cardiac output. During pregnancy magnesium may be administered to treat

wej i masie mięśniowej przeliczonej na kilogram masy ciała, mogą tłumaczyć krótszy czas działania u kobiet.

7.5.2. Benzylisoquinolony

Oczyszczanie z atrakurium jest większe, a półokres trwania krótszy u mężczyzn niż u kobiet, chociaż objętość dystrybucji jest płciowo zmienna [204]. Zależność odpowiedzi od dawki i czas działania atrakurium są w zależności od płci różne. Skuteczna dawka atrakurium jest większa, a jej czas działania około 25% krótszy u mężczyzn niż u kobiet [205]. Stała szybkości opuszczania kompartmentu efektorowego ($k_{(ec)}$) jest silnie negatywnie skorelowana u chorych rodzaju żeńskiego. Ścisłe utrzymywanie fizjologicznych wartości pH i temperatury podczas bloku wywołanego cisatracurium, powoduje niewielką zmienność w przebiegu biodegradacji, bez istotnych różnic zależnych od płci [206]. Kobiety i mężczyźni nie wykazują różnic w stosunku do cisatracurium [207].

7.5.3. Aminosteroidy

Różnice płciowe występują w odniesieniu do aminosteroidowych środków zwiotczających. Kobiety są znacznie bardziej wrażliwe na wekuronium niż mężczyźni, wymagając 22%-44% mniej leku dla uzyskania takiego samego stopnia bloku nerwowo-mięśniowego [208,209]. Różnice w odpowiedzi na wekuronium mogą tłumaczyć różnice objętości dystrybucji i masy mięśniowej u obu płci [210,211]. Kobiety są też wrażliwsze na rokuronium niż mężczyźni [212].

Wniosek: kobiety są wrażliwsze na działanie środków zwiotczających mięśnie niż mężczyźni.

7.6. Cięża

Szczególne różnice płciowe występują podczas ciąży. Nie tylko występują tu zmiany wagi ciała, jego składu, hemodynamiki, ale też zależne od wpływu hormonów nasilenie metabolizmu leków. Ma miejsce ekspansja zawartości wody w organizmie (przyrost objętości osocza o 40%) i rzutu serca (zwiększenie o 40%). Przesączanie kłębkowe zwiększa się o 50-60%, natomiast przepływ wątrobowy krwi nie zmienia się. Zmniejsza się stężenie białek osocza. Zmiany te wpływają na farmakologię środków zwiotczających mięśnie. Objętość dystrybucji środków zwiotczających jest zwiększona dla atrakurium i pankuronium, ale nie wekuronium [213]. Większość środków zwiotczających ma szybszy początek działania ze względu na zwiększony rzut serca. Podczas ciąży może być stosowany

pre-eclampsia and eclampsia. This will prolong the duration of neuromuscular blocking agents in the range of therapeutic serum concentrations, although it does not, at least clinically, affect that of succinylcholine [214].

7.6.1. Succinylcholine

The decrease in plasma cholinesterase activity during pregnancy and shortly after delivery increases the effect and duration of succinylcholine and mivacurium as was described in section 6.1. above [215].

The dose of suxamethonium is significantly lower in puerperal patients. Similarly a recovery time is significantly longer in the near term and post-partum group than in the non-obstetric group of patients [216,217]. Also here inherited atypical plasma cholinesterase activity can play a role [218]. During pregnancy, however, the duration of succinylcholine is rarely affected, but near term and post-partum it is prolonged [219].

7.6.2. Benzylisoquinolines

The clearance of atracurium is not altered in pregnancy, as a result is the duration of action the same as in non-pregnant patients [220]. The onset and duration of action of cisatracurium immediately postpartum are significantly shorter than in nonpregnant patients [221]. The effect of mivacurium is prolonged in its duration during pregnancy and immediately postpartum [222,223].

7.6.3. Amino-steroids

The amino-steroids should not be administered on a mg per kg base, but rather on the original weight of the patient [224]. If administered based on body weight there will be a prolonged duration of action compared to non-pregnant patients [225]. The clearance of pancuronium is increased during pregnancy due to the increased glomerular filtration rate [226]. This, however, had no effect on the duration of action. The duration of vecuronium is increased in pregnancy and immediately postpartum [227,228]. This is due to increased plasma clearance. Rocuronium has a prolonged duration of action in pregnancy [229,230].

Conclusion: in pregnant female and in the puerperium do all muscle relaxants behave different.

wany magnez w leczeniu stanów przedrzucawkowych i rzucawkowych. Może on wydłużać czas działania blokerów nerwowo-mięśniowych przy terapeutycznym zakresie stężeń osoczowych, ale nie ma to wpływu, przynajmniej klinicznie, na sukcynylocholinę [214].

7.6.1. Sukcynylocholina

Zmniejszenie aktywności cholinesterazy osoczowej podczas ciąży i wkrótce po porodzie zwiększa siłę i czas działania sukcynylochliny oraz miwakurium, jak opisano to powyżej w punkcie 6. [215].

W okresie połogowym dawki suksametonium są znacznie niższe. Podobnie czas ustępowania bloku jest istotnie wydłużony w grupie tuż przed i po porodzie, w porównaniu z grupą chorych nie położniczych [216,217]. W okresie ciąży czas działania sukcynylochliny jest wydłużony jedynie w bliskim okresie okołoporodowym [219].

7.6.2. Benzylizochoinolony

Klirens atrakurium nie jest zmieniony w ciąży, w związku z czym czas działania jest taki sam, jak u chorych nie ciążowych [220]. Początek i czas działania cisatracurium bezpośrednio po porodzie jest zmiernie krótszy niż u chorych bez ciąży [221]. Efekt działania miwakurium jest wydłużony w czasie ciąży i bezpośrednio po porodzie [222,223].

7.6.3. Aminosteroidy

Aminosteroidy nie powinny być stosowane na podstawie obliczenia w miligramach na kilogram wagi, ale w przeliczeniu na wagę chorej przed ciążą [224]. Po zastosowaniu w przeliczeniu na aktualną wagę, czas działania będzie przedłużony w porównaniu z kobietami nieznajdującymi się w stanie ciąży [225]. Oczyszczanie pankuronium jest zwiększone w czasie ciąży ze względu na nasilone przesączanie kłębkowe [226]. Nie ma to jednak wpływu na czas utrzymywania się działania. Czas działania wekuronium jest wydłużony podczas ciąży i krótko po porodzie [227,228]. Wiąże się to ze zwiększonym oczyszczaniem osoczowym. Rokuronium ma podczas ciąży wydłużony czas działania [229,230].

Wniosek: u kobiet w czasie ciąży i okresie połogowym wszystkie środki zwiotczające mięśnie zachowują się inaczej.

7.7. Inne równolegle stosowane leki

Istnieje szereg interakcji między środkami zwiotczającymi mięśnie a innymi lekami.

7.7. Concurrent medication

Drug interactions between muscle relaxants and other drugs widely exist.

7.7.1. Inhalational anaesthetics

It is well known that inhalational anaesthetics concentration dependently potentiate the effect of muscle relaxants [231]. The potentiation is pharmacodynamic in origin because the pharmacokinetic parameters are not changed under inhalational anaesthesia. The mechanism is most probably binding to the acetylcholine receptor at places different from the binding place of the relaxants [232,233]. The degree of binding depends on the aqueous concentration of the anaesthetics. Because the water solubility of these lipophilic drugs differ from each other, is their muscle relaxing potency and hence their neuromuscular blocking agent potentiating effect, different. At a deeper level of anaesthesia is the aqueous concentration of the anaesthetic higher and thus the potentiation more marked. It takes time to saturate the tissues with anaesthetic, and thus there is a time relationship in the potentiating effect [234,235]. For all relaxants and all inhalation agents have studies on interaction been performed [236-261]. From these studies is it clear that the rank-order in potentiation is halothane > enflurane > isoflurane ≥ sevoflurane = desflurane. In general needs the dose of the relaxants been decreased with 25-30% after 20-30 minutes of anaesthesia. The volatile anaesthetics enhance the depth of block, prolong the duration and delay the recovery of the relaxants. Discontinuation of the agent promptly accelerates the return of the neuromuscular transmission [262]. Only xenon appears to have no effect on the neuromuscular blocking agents [263,264].

7.7.2. Antibiotics

Some antibiotics potentiate the effect of neuromuscular blocking agents. These antibiotics belong to the aminoglycosides (neomycin, gentamicin, tobramycin), polymyxins (colistin, polymixin B), polypeptides (vancomycin) lincosamines (lincomycin, clindamycin) and some miscellaneous other antibiotics (metronidazol). Normally the effect of the antibiotics is not seen in the patients. Only when the margin of safety of neuromuscular transmission is already decreased (i.e. in myasthenia gravis, renal failure, use of relaxants) the effect will become

7.7.1. Anestetyki wziewne

Dobrze wiadomo, że anestetyki wziewne nasilają efekt środków zwiotczających mięśnie w sposób zależny od stężenia [231]. Wzmocnienie efektu ma charakter farmakodynamiczny, ponieważ wielkości farmakokinetyczne nie ulegają zmianie pod wpływem znieczulenia wziewnego. Mechanizm polega prawdopodobnie na wiązaniu z receptorami acetylocholino w innych miejscach niż miejsca wiązania ze środkami zwiotczającymi [232,233]. Stopień związania zależy od stężenia wodnego anestetyku. Ponieważ stopień rozpuszczalności w wodzie tych lipofilnych leków jest różny, różny jest ich wpływ zwiotczający mięśnie i tym samym efekt blokera nerwowo-mięśniowego. Podczas głębszego poziomu znieczulenia wodne stężenie anestetyku jest większe a tym samym jego skutek wzmacniający bardziej wyraźny. Wysycenie tkanek anestetykiem wymaga czasu, a więc i efekt potencjalizacji jest zależny od czasu [234,235]. Przeprowadzono badania nad współzależnościami wszystkich środków zwiotczających mięśnie ze wszystkimi środkami znieczulenia wziewnego [236-261]. W szeregu malejącym kolejność efektu nasilenia wygląda następująco: halotan > enfluran > izofluran > sewofluran = desfluran. Na ogół dawka środka zwiotczającego wymaga zmniejszenia o 25-30% po 25-30 minutach znieczulenia. Anestetyki wziewne pogłębiają, wydłużają czas działania i opóźniają cofanie efektu środków zwiotczających. Odstawienie anestetyku gwałtownie przyspiesza powrót przewodnictwa nerwowo-mięśniowego [262]. Tylko ksenon wydaje się nie mieć wpływu na środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe [263,264].

7.7.2. Antybiotyki

Niektóre antybiotyki wzmagają działanie bloków nerwowo-mięśniowych. Do takich antybiotyków należą aminoglikozydy (neomycyna, gentamycyna, tobramycyna), polimyksyny (kolistyna, polimiksyna B), polipeptydy (wankomycyna), linkozaminy (linkomycyna, klindamycyna) i niektóre inne różne antybiotyki (metronidazol). Zazwyczaj nie spostrzega się tego działania antybiotyków u chorych, a dopiero, gdy obniżona zostanie granica bezpieczeństwa przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (np. miastenia gravis, niewydolność nerek, zastosowanie środków zwiotczających), efekt staje się dostrzegalny [265]. Działanie to oparte jest zarówno o mechanizm przedsynaptyczny, jak i postsynaptyczny [266]. Pierwszym klinicznym przypadkiem spowodowanej przez antybiotyk blokady

visible [265]. The effect is based on both pre-synaptic and post-synaptic mechanisms [266]. The first clinical case of neuromuscular blockade by antibiotics was one with neomycin, published in 1956 [267]. However, already in 1946 it was described in animal experiments in mice [268]. Many cases have been published since then. In 1970, for example, a review of 111 published cases was given [269]. Cephalosporins and penicillins have not been reported to potentiate neuromuscular block [270].

7.7.2.1. Aminoglycosides

Aminoglycosides enhance the effect of neuromuscular blocking agents by decreasing the release of acetylcholine [271,272]. They can in situations where the margin of safety of neuromuscular transmission is decreased cause paralysis themselves [273,274]. However, more important is the interaction with non-depolarizing muscle relaxants in anaesthesia and intensive care [275-280]. Upon a single peritoneal irrigation with neomycin is the vecuronium - induced neuromuscular block prolonged [281]. Isepamicin however decreases the potency and duration of action of rocuronium and mivacurium when chronically administered to rabbits. This is due to receptor up-regulation [282]. Many studies have been performed in animals and demonstrated the interaction between aminoglycosides and relaxants [283-285]. Succinylcholine is also potentiated by aminoglycosides [286,287].

7.7.2.2. Polymyxins

This class of antibiotics consists of five chemically different compounds, polymyxin A, B, C, D, and E (colistin). Blockade by polymyxin B was studied *in vitro* experiments, demonstrating blockade of post-synaptic acetylcholine receptors [288,289]. Polymyxin B probably is the strongest neuromuscular blocker amongst the antibiotics. Interaction with pancuronium and d-tubocurarine was studied in animals [290-292]. Clinical case reports were published [293-295]. The major mechanisms for the neuromuscular block produced by polymyxin B is endplate channel blockade action and presynaptic decreasing of the quantal release in a manner similar to magnesium [296,297].

7.7.2.3. Polypeptides

Vancomycin can enhance the neuromuscular

nerwowo-mięśniowej był odnoszący się do neomycyny, opisany w 1956 roku [267]. Jednak wcześniej, bo w 1946 r., opisano to po doświadczeniach przeprowadzonych na myszy [268]. Od tamtego czasu przedstawiono szereg przypadków. Na przykład w 1970 roku podano omówienie 111 opisów kazuistycznych [269]. Nie opisywano wpływu cefalosporyn i penicylin na potencjalizację bloku nerwowo-mięśniowego [270].

7.7.2.1. Aminoglikozydy

Aminoglikozydy wzmagają działanie blokerów nerwowo-mięśniowych poprzez zmniejszenie uwalniania acetylcholiny [271,272]. W sytuacjach, gdy brzeg bezpieczeństwa przewodnictwa nerwowo-mięśniowego jest obniżony, same mogą powodować zwiótczenie [273,274]. Ważniejsze są jednak interakcje z niedepolaryzującymi środkami zwiótczającymi w anestezji i intensywnej terapii [275-280]. Po jednorazowym przepłukaniu otrzewnej neomycyną, wydłuża się blok nerwowo-mięśniowy wywołany wekuronium [281]. Isepamicyna z kolei zmniejsza siłę i czas działania rokuronium i miwakurium, gdy przewlekle jest podawana królikom. Jest to wynikiem nadregulacji receptorów [282]. Wiele badań przeprowadzonych u zwierząt wykazało interakcję aminoglikozydów ze środkami zwiótczającymi [283-285]. Aminoglikozydy wzmacniają także działanie sukcynylochliny [286,287].

7.7.2.2. Polimyksyny

Do tej klasy antybiotyków należy kilka chemicznie odmiennych związków polimyksyny: A, B, C, D i E (kolistyna). Blokujące działanie polimyksyny B zbadano w doświadczeniach *in vitro*, wykazując postsynaptyczne hamowanie receptorów acetylcholiny [288,289]. Polimyksyna B jest prawdopodobnie najsilniejszym blokerem nerwowo-mięśniowym wśród antybiotyków. Interakcję z d-tubokuraryną i pankuronium przebadano u zwierząt [290-292]. Ukazały się także doniesienia kazuistyczne [293-295]. Zasadniczym mechanizmem bloku nerwowo-mięśniowego, spowodowanego przez polimyksynę B jest unieczynnienie kanałów jonowych płytki motorycznej i presynaptyczne zmniejszenie kwantowego uwalniania acetylcholiny, w sposób przypominający działanie magnezu [296,297].

7.7.2.3. Polipeptydy

Wankomycyna może nasilać zwiótczenie wywołane wekuronium [298]. Wankomycyna wzmacnia także działanie sukcynylochliny, prawdopodobnie, gdy

blockade induced by vecuronium [298]. Vancomycin also potentiates succinylcholine, probably when phase II block exists [299].

7.7.2.4. Lincosamines

That the lincosamines (clindamycin and licomycin) do interact with relaxants has been described as being a pre- and post-synaptic effect [300]. They produce an open ion channel block on the end-plate and decrease acetylcholine release at the motor nerve terminal [301-304]. Several case reports were published on interactions with clinically used relaxants [305-308]. Also in vitro and in vivo animal experiments were performed [309].

7.7.2.5. Miscellaneous antibiotics

Although penicillines are considered not to interact with the muscle relaxants, have some cases of interaction been described. Various acyl-aminopenicillins interact with vecuronium [310]. A case of recurrent paralysis after administration of piperacillin is published [311]. Tetracyclines are able to affect neuromuscular transmission [312]. Metronidazol does not potentiate a non-depolarizing neuromuscular blockade directly, however, its metabolites may do so [313,314]. This implicates that administration of metronidazol one to two hours before administration of a muscle relaxant may cause potentiation.

7.7.2.6. Reversal of antibiotic-relaxant-induced neuromuscular block.

Neostigmine and increased calcium concentrations reverse the neuromuscular blockade caused by gentamicin, but do not reverse the blockade caused by clindamycin or lincomycin [315]. Neostigmine and calcium antagonized the neuromuscular blockade caused by gentamicin and accentuated the blockade caused by clindamycin [316]. Polymyxine is only partially reversed by calcium and enhanced by neostigmine [317]. 4-aminoipyridine completely reverses a combined relaxant antibiotic-induced block [318-320].

7.7.3. Combinations of non-depolarizing relaxants

As indicated in the introduction of section 5 have the different muscle relaxants a different affinity for the two binding places of the post-synaptic acetylcholine receptor and for the pre-synaptic acetylcholine receptor. This last point leads to differences in fading

następuje faza II bloku [299].

7.7.2.4. Linkozaminy

Interakcje linkozamin (klindamycyna i likomycyna) opisywano jako efekt pre- i postsynaptyczny [300]. Wywołują one blokadę otwartych kanałów jonowych płytki motorycznej i zmniejszenie uwalniania acetylcholiny na zakończeniach nerwów ruchowych [301-304]. Opisano szereg przypadków interakcji z klinicznie stosowanymi środkami zwiotczającymi [305-308]. Przeprowadzone też były badania *in vitro* oraz u zwierząt [309].

7.7.2.5. Antybiotyki różne

Mimo iż uważa się, że penicyliny nie wpływają na środki zwiotczające mięśnie, opisano niektóre przykłady interakcji. Różne acylo-aminopenicylliny wchodzą w interakcję z wekuronium [310]. Opisano przypadek nawrotu zwiotczenia po podaniu piperacylliny [311]. Także tetracykliny są w stanie oddziaływać na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe [312]. Metronidazol nie wzmacnia bezpośrednio bloku nerwowo-mięśniowego, wywołanego środkami niedepolarizującymi, ale mogą to sprawiać jego metabolity [313,314]. Wskazuje to, że zastosowanie metronidazolu jedną lub dwie godziny przed podaniem środka zwiotczającego mięśnie, może nasilić jego działanie.

7.7.2.6. Odwracanie bloku nerwowo-mięśniowego wywołanego przez środki zwiotczające i antybiotyki

Neostygmina i zwiększone stężenie wapnia odwraca blokadę nerwowo-mięśniową spowodowaną przez gentamycynę, ale nie odwraca blokady wywołanej klindamycyną lub linkomycyną [315]. Neostygmina i wapń antagonizują blok nerwowo-mięśniowy wywołany gentamycyną, ale nasilają blok spowodowany klindamycyną [316]. Efekt polimyksyny jest częściowo odwracany przez wapń, a wzmacniany przez neostygminę [317]. 4-aminopirydyna całkowicie odwraca blok spowodowany przez połączone działanie antybiotyków i środków zwiotczających [318-320].

7.7.3. Połączenia zwiotczających środków niedepolarizujących

Jak zaznaczono we wprowadzeniu do części 5, różne środki zwiotczające wykazują różne powinowactwo w dwu miejscach wiązania postsynaptycznych receptorów acetylcholiny i na presynaptycznych receptorach acetylcholiny. Ten ostatni punkt decyduje o różnicowa-

upon train-of-four and tetanic stimulation. Binding of relaxants to the presynaptic receptors is markedly slower than the binding to the postsynaptic receptors. Both d-tubocurarine and metocurine bind with higher affinity to the interface than to the α - δ interface. cisatracurium, pancuronium, and vecuronium more to the α - ϵ interface and cisatracurium and vecuronium also to the interface. The benzyloisocholiniums have a higher affinity for the α - ϵ site than for the α - δ site, two of the aminosteroids (pancuronium and vecuronium) have a higher affinity for the α - δ site than for the α - ϵ site, and rocuronium has very similar affinity for both sites. Cisatracurium is not monogamous like the other benzyloisocholiniums but still favors the α - ϵ interface [321]. These different receptor affinities suggest that pairs of antagonists would show different degrees of competition for the two binding sites [322]. Thus such pairs may lead to a different behavior compared to the single components. Many combinations have been studied. If the combination produces a block similar to that from the single relaxant it is called an additive interaction, if the block is higher than expected it is called a synergistic interaction. In this context it was earlier suggested that synergism will occur if the relaxants act on different binding places [323]. There are, however, also other factors involved in the action of drug combinations such as differences in the speed with which the individual drug reaches the receptor compartment i.e. the order of administration and the amount of each single drug in the combination. It appears that when the first binding place is occupied a conformational change in the receptor occurs, making the binding to the second place more easy. Therefore the various clinical studies published so far give different results and cannot easily be compared. For example in one study did the combination of mivacurium and vecuronium provided faster onset and shorter duration of action compared to vecuronium alone, but slower than mivacurium alone [324]. In other studies provided a combination of mivacurium plus rocuronium faster onset than mivacurium and a shorter duration than rocuronium alone [325-327]. Others found additive effects between mivacurium and rocuronium [328]. Combination of atracurium and vecuronium is synergistic in effect with shorter onset and longer duration than each of the single compounds [329]. When a maintenance dose of cisatracurium is administered after an intubating dose of rocuronium the clinical duration is prolonged by 33% [330].

niu w wygaszaniu ciągu czterech pobudeń (*train-of-four*) i pobudzeniu tężcowym. Wiązanie środka zwiotczającego z receptorem presynaptycznym jest wyraźnie wolniejsze, niż wiązanie z receptorem postsynaptycznym. Zarówno d-tubokuraryna, jak i metokuraryna wykazują większe powinowactwo do miejsc wiązania niż do złącza α - δ , cisatrakurium, pankuronium i wekuronium - bardziej do złącza α - δ , natomiast cisatrakurium i wekuronium - także do miejsca wiązania. Benzyloizochinolony mają większe powinowactwo do fragmentu α - ϵ aniżeli do miejsca α - δ , natomiast rocuronium ma podobne powinowactwo do obu miejsc. Cisatrakurium nie jest wybiórcze, jak inne benzylo-izochinolony, lecz ciągle faworyzuje łączy α - ϵ [321]. Zróżnicowane powinowactwo wskazuje na to, że różne pary antagonistów będą wykazywały różny stopień współzawodnictwa do obu miejsc wiązania [322]. Połączenia dwu środków mogą zachowywać się zupełnie inaczej niż każdy z nich z osobna. Zbadano wiele połączeń. Jeśli połączenie powoduje blok podobny do poszczególnych składowych, nazywane jest addytywnym, jeśli zaś wywołuje efekt większy od spodziewanego, nazywane jest synergistycznym. W takim kontekście sugerowano poprzednio, że do synergizmu dojdzie wtedy, kiedy środki zwiotczające działają na różna miejsca uchwytu [323]. Są także inne czynniki, które mają znaczenie w działaniu połączeń leków, takie jak różnica w szybkości dotarcia do kompartmentu receptorowego, tj. sposobu podania i ilości poszczególnych leków w połączeniu. Wydaje się, że zajęcie pierwszego miejsca wiązania w receptorze powoduje zmianę jego konfiguracji, co ułatwia wiązanie w drugim miejscu. Tym samym różne badania kliniczne dotychczas opublikowane, podają różne wyniki i nie można ich łatwo porównać. Przykładowo, w jednym z badań połączenie miwakurium i wekuronium zapewniało wcześniejszy początek i czas działania w porównaniu z samym wekuronium, ale wolniejszy niż samego miwakurium [324]. W innych badaniach połączenie miwakurium i rocuronium zapewniało szybszy początek niż miwakurium i krótszy czas działania niż rocuronium osobno [325-327]. Inni stwierdzali efekt addytywny między miwakurium i rocuronium [328]. Jeśli po zastosowanym do intubacji rocuronium zastosuje się dawkę podtrzymującą cisatrakurium, efekt kliniczny jest wydłużony o 33% [329,330].

Inna teoria mówi, że synergizm wynika z różnicy efektu presynaptycznego i postsynaptycznego między obu lekami [331]. Ukazało się wiele doniesień na ten temat [332-337]. Wszystkie leki są czułe na zmiany

Another theory is that synergism is the result of differences in pre-synaptic and post-synaptic effects between the drugs [331]. Many studies have also been published [332-337].

All drugs are sensitive to mutations in the binding sites. This will lead to inter-individual variability in effect; also of combinations of relaxants.

7.7.3.1. Succinylcholine

Prior administration of an intubating dose of succinylcholine increases potency, accelerates onset, and prolongs the duration of action of a subsequent dose of other nondepolarizing drugs, such as pancuronium, vecuronium, rocuronium and atracurium [338-342]. The effect of prior administration of succinylcholine on atracurium block depends on the state of recovery from succinylcholine and concerns both its potency, onset and duration characteristics [343]. Mivacurium administration has a significant potentiating effect on a subsequent succinylcholine-induced neuromuscular block [344].

Pancuronium potentiates the block of succinylcholine through inhibition of plasma cholinesterase [345]. Pancuronium also potentiates the effect of mivacurium due to plasma cholinesterase inhibition [346-349]. Even when administered in subparalyzing dosages.

7.7.4. Anticonvulsant drugs

The acute and chronic administration of many anticonvulsant drugs, including phenytoin, carbamazepine, trimethadione, phenobarbital, and ethosuximide, have been shown to cause resistance to neuromuscular blocking agents. Pharmacokinetic as well as pharmacodynamic factors are involved, including hepatic enzyme induction, greater plasma protein binding, increased number or decreased sensitivity of the acetylcholine receptors, and a direct competition for binding sites [350-352]. Phenytoin is known to increase α -acid glycoproteins and thus there is more protein binding of relaxants. Both phenytoin and carbamazepine are potent hepatic enzyme inducers [353]. This may lead to increased metabolism of relaxants. Resistance exists to all non-depolarizing muscle relaxants when the anticonvulsants are administered chronically, but when administered acutely the effects are not equivocal [354-368].

7.7.4.1. Carbamazepine

On acute administration may carbamazepine

w miejscu wiązania. Prowadzi to do międzysobicznej zmienności działania, także w odniesieniu do połączeń środków zwiotczających.

7.7.3.1. Sukcynylocholina

Pierwotne podanie sukcynylocholino w dawce umożliwiającej intubację zwiększa siłę, przyspiesza rozpoczęcie i wydłuża czas działania podanej w następnej kolejności dawki środka niedepolaryzującego, jak pankuronium, wekuronium, rokuronium czy atrakurium [338-342]. Wpływ uprzedniego podania sukcynylocholino na blok wywołany atrakurium zależy od stanu ustępowania efektu sukcynylocholino i dotyczy charakterystyki, tak jego głębokości, jak i początku oraz czasu trwania [343]. Podanie miwakurium ma istotny wpływ wzmacniający na blok nerwowo-mięśniowy, wywołany podaną później sukcynylocholiną [344].

Pankuronium wzmacnia blok sukcynylocholinowy poprzez hamowanie cholinesterazy osoczowej [345]. Pankuronium wzmacnia też działanie miwakurium poprzez hamowanie cholinesterazy osoczowej [346-349], nawet gdy jest podany w dawce niższej od zwiotczającej.

7.7.4. Leki przeciwdrgawkowe

Wykazano, że doraźne i przewlekłe stosowanie wielu leków przeciwdrgawkowych, w tym fentoiny, karbamazepiny, trimetadonu, fenobarbitalu i etosuksimidu, powoduje oporność na działanie blokerów nerwowo-mięśniowych. Odgrywają w tym rolę zarówno czynniki farmakokinetyczne, jak i farmakodynamiczne, takie jak wzbudzenie enzymów wątrobowych, silniejsze wiązanie z białkami osocza, zwiększona ilość lub zmniejszona wrażliwość receptorów acetylocholino i bezpośrednie współzawodnictwo w dostępie do miejsc wiązania [350-352]. Fenytoina jest znana z tego, że zwiększa ilość α -kwaśnych glikoprotein i tym samym zwiększa wiązanie środków zwiotczających z białkami. Zarówno fenytoina, jak i karbamazepina, powodują silne wzbudzenie enzymów wątrobowych [353]. Może to powodować przyspieszony metabolizm środków zwiotczających. Jeśli leki przeciwdrgawkowe podawane są przewlekłe, towarzyszy temu oporność na działanie wszystkich środków zwiotczających, jeśli zaś leki te są stosowane doraźnie, zjawisko to nie jest tak jednoznaczne [354-368].

7.7.4.1. Karbamazepina

Po doraźnym podaniu, karbamazepina prowadzi do wzmocnienia działania środków zwiotczających

lead to enhanced effect of muscle relaxants including succinylcholine [369]. However, when administered chronically there is resistance to the non-depolarizing relaxants [370]. However, succinylcholine remains to be more potent and has a longer duration of action in carbamazepine treated patients [371].

7.7.4.2. Phenytoin

Acute administration of phenytoin leads to enhancement of neuromuscular blockades induced by non-depolarizers [372]. Chronic treatment (> 1 week) leads to resistance [373,374].

7.7.4.3. Phenobarbital

Phenobarbital increases the acetylcholine release. It was demonstrated that phenobarbital does not potentiate the neuromuscular blockade produced by rocuronium in rat *in vitro* studies, but potentiated the blockade in *in vivo* studies. The mechanism is likely an increase of cytochromes P450 and b5 reductase [375]. A clinical case of resistance to vecuronium was published [376].

7.7.4.4. Valproate

The effect of rocuronium is shortened and decreased by valproate [377]. However, in rat hemidiaphragm preparations has acute valproic acid administration only minor effects on neuromuscular blockade induced by relaxants [378]. In rats treated with valproate there was in *in vivo* experiments, resistance to pancuronium [379]. Valproate proved to have both pre-synaptic and post-synaptic effects [380].

7.7.5. H₂-inhibitors

Ranitidine cimetidine and ranitidine in animal studies, can inhibit acetylcholinesterase and, at high doses, produce neuromuscular blockade [381-383]. However, studies of patients taking ranitidine or cimetidine failed to show *in vitro* inhibition of acetylcholinesterase [384,385]. A study in rats on pretreatment with ranitidine to provide prophylaxis against aspiration pneumonitis may necessitate an increased dose of nondepolarizing agents to provide adequate relaxation [386]. Cimetidine prolongs the duration of action of succinylcholine [387]. However, two other studies, also in patients, did not reveal any changes in the duration of action of succinylcholine in the presence of cimetidine [388,389]. However these studies were performed with oral cimetidine. It was

mięśnie, w tym sukcyntylocholiny [369], natomiast jeśli jest podawana przewlekle, powoduje oporność na nie-depolaryzujące środki zwiotczające [370]. Odmienne sukcyntylocholiny, ma silniejsze i dłuższe działanie u chorych leczonych karbamazepiną [371].

7.7.4.2. Fenytoina

Doraźne podanie fenytoiny prowadzi do pogłębienia bloku nerwowo-mięśniowego wywołanego środkami nie-depolaryzującymi [372]. Stosowanie przewlekle (powyżej tygodnia) wiedzie do oporności [373,374].

7.7.4.3. Fenobarbital

Fenobarbital zwiększa uwalnianie acetylocholiny. Wykazano, że fenobarbital nie zwiększa blokady wywołanej u szczurów przez rokuronium w baniach *in vitro*, ale nasila blok w badaniach *in vivo*. Prawdopodobnym mechanizmem jest aktywacja cytochromu P450 i reduktazy b5 [375]. Opisano przypadek kliniczny oporności na wekuronium [376].

7.7.4.4. Walproinian

Działanie rokuronium jest skrócone i osłabione przez walproinian [377]. Jednakże na preparatach połowy przepony szczurzej, podanie kwasu walproinowego tylko nieznacznie wpływało na blok nerwowo-mięśniowy wywołany środkami zwiotczającymi [378]. W badaniach *in vivo* u szczurów, którym podawano walproinian, występowała oporność na pankuronium [379]. Wykazano, że walproinian ma działanie tak presynaptyczne, jak i postsynaptyczne [380].

7.7.5. Inhibitory H₂

Ranitydyna, cymetydyna i oksymetydyna, jak wykazują badania u zwierząt, może hamować acetylocholinerazę i w wysokich dawkach powodować blok nerwowo-mięśniowy [381-383]. Jednakże badania u chorych, przyjmujących ranitydynę lub cymetydynę, nie wykazały hamowania *in vitro* esterazy acetylocholiny [384,385]. W badaniach na szczurach zastosowania ranitydyny w profilaktyce zachłystowego zapalenia płuc, niezbędne były wyższe dawki środka nie-depolaryzującego, by utrzymać dostateczne zwiotczenie [386]. Cymetydyna wydłuża czas działania sukcyntylocholiny [387]. Jednakże dwa inne badania nie wykazały u pacjentów jakichkolwiek zmian w czasie działania sukcyntylocholiny w obecności cymetydyny [388,389]. Badania te dotyczyły jednakże cymetydyny podawanej doustnie. Dowiedziono w badaniach *in vivo* u szczurów, że podana *i.v.* cymetydyna i ranitydyna

proven that *iv* cimetidine and ranitidine potentiates the neuromuscular blocking action of succinylcholine *in vivo* in rats [390,391]. And reverses non-depolarizers [392].

7.7.6. Magnesium sulphate

Magnesium sulphate is used in the treatment of pre-eclampsia and eclampsia to prevent seizures, and sometimes in cardiac surgery to treat arrhythmias and increase myocardial contractility. In the motor-endplate does magnesium compete with calcium. The ions antagonize each other. Thus magnesium results in decreased pre-junctional acetylcholine release, whereas calcium increases the release. Besides does magnesium decrease muscle contractility. Magnesium potentiates the effect of all neuromuscular blocking agents. Studies and cases were published on the interaction with cisatracurium, mivacurium, vecuronium, rocurium [393-398]. Even subtherapeutic concentrations of magnesium cause prolongation of the effect [399]. Magnesium very likely antagonizes succinylcholine-induced blockade [400].

Conclusion: Many drugs have an effect on neuromuscular transmission and thus affect the behaviour of the muscle relaxants.

7.8. Radio-Chemotherapy

Radiation therapy produces a form of chronic thermal injury in skeletal muscle that may precipitate hyperkalaemia in response to administration of depolarizing neuromuscular blockers. This has been demonstrated in an animal study 3 weeks after irradiation [401]. This indicates that receptor up-regulation is the mechanism involved. The authors performed their study because of a clinical case where the same effect was experienced. Another report on the development of hyperkalemia after succinylcholine administration in a patient after chemoradiotherapy for rectal cancer was also published [402]. Hyperkalaemia of suxamethonium has also been reported in patients with chemotherapy-induced mucositis [403]. In cervical uterus carcinoma was it demonstrated that plasma cholinesterase activity decreases with the extent to which the malignancy had spread [404]. Hyperkalemia after succinylcholine was also demonstrated in irradiated rabbits [405].

Conclusion: It is very likely that after chemotherapy and irradiation the effect of the muscle relaxants is affected.

wzmaga działanie blokady nerwowo-mięśniowej sukcylocholino [390,391] a odwraca działanie środków niedepolaryzujących [392].

7.7.6. Siarczan magnezu

Siarczan magnezu stosowany jest w leczeniu stanów przedrzucawkowych i rzucawce dla zapobiegania drgawkom a czasami w kardiochirurgii w leczeniu niemierności i zwiększonej kurczliwości mięśnia sercowego. W motorycznej płytce końcowej magnez konkuruje z wapniem. Jony są w stosunku do siebie antagonistyczne. Tak więc magnez zmniejsza presynaptyczne uwalnianie acetylocholino, podczas gdy wapń zwiększa uwalnianie. Ponadto magnez zmniejsza kurczliwość mięśnia. Magnez nasila działanie wszystkich środków wywołujących blok nerwowo-mięśniowy. Opublikowano wyniki badań i opisy przypadków interakcji z cisatracurium, miwakurium, wekuronium i rokuronium [393-398]. Nawet subterapeutyczne stężenia magnezu wydłużały czas działania [399]. Bardzo prawdopodobnie magnez antagonizuje blok wywołany sukcylocholiną [400].

Wniosek: wiele leków wpływa na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe a tym samym wpływa na zachowanie środków zwiotczających mięśnie.

7.8. Radio- i chemioterapia

Leczenie napromienianiem wywołuje swoiste uszkodzenie termiczne mięśni, które może wywołać hiperkalemię w odpowiedzi na podanie depolaryzujących blokerów nerwowo-mięśniowych. W badaniach u zwierząt stwierdzano to 3 tygodnie po naświetlaniu [401]. Wskazuje to na nadregulację receptora jako odpowiedzialny mechanizm. Autorzy przeprowadzili te badania, ponieważ zetknęli się z takim przypadkiem w praktyce klinicznej. Opublikowano także inne doniesienie o rozwinięciu się hiperkalemii po podaniu sukcylocholino pacjentowi po chemioterapii raka jelita prostego [402]. Opisano też hiperkalemię wyzwoloną przez suksametonium u chorych z zapaleniem błon śluzowych w następstwie chemioterapii [403]. W raku szyjki macicy wykazano, że następuje zmniejszenie aktywności osoczowej cholinesterazy, w stopniu odzwierciedlającym rozprzestrzenianie się zmian nowotworowych [404]. Hiperkalemię po sukcylocholinie spostrzegano także u naświetlanych królików [405].

Wniosek: jest wysoce prawdopodobnym, że po chemioterapii lub naświetlaniach działanie środków zwiotczających mięśnie może być zmienione.

7.9. Concurrent diseases

A number of diseases have an effect on neuromuscular transmission, or influence the action of muscle relaxants. Above were liver and kidney diseases already discussed. In a number of other disorders is the adult type acetylcholine receptor ($\alpha_2\beta\epsilon\delta$) replaced by the fetal type receptor ($\alpha_2\beta\gamma\delta$) [406]. Up-regulation of acetylcholine receptors occurs in upper or lower motor denervation, in chronic chemical denervation by muscle relaxants, drugs, or toxins, in immobilization, infection, direct muscle trauma, muscle tumor, or muscle inflammation, and/or burn injury. In conditions where there is a proliferation of receptors, there will be increased sensitivity to agonists and decreased sensitivity to antagonists. The depolarization of these acetylcholine receptors, that are spread throughout the muscle membrane, by succinylcholine and its metabolites leads to potassium efflux from the muscle, leading to hyperkalemia [407].

7.9.1. Neuromuscular diseases

Most neuromuscular diseases are associated with proliferation of acetylcholine receptors which are from the fetal type and many of these are located extra-junctional. For example lower motor neuron diseases, induces resistance to the neuromuscular effects of the relaxants in this manner [408]. Also when receptors are exposed to large amounts of agonist a down-regulation will occur and when not exposed an up-regulation. When they are exposed long-time to antagonist an up-regulation will occur [409].

7.9.1.1. Myasthenia gravis

In myasthenia gravis there is a decrease in the number of acetylcholine receptors, due to the presence of auto-antibodies against these receptors. This leads to increased sensitivity for the non-depolarizing neuromuscular blockers [410-412]. Despite an increased sensitivity and prolonged time course of action of the muscle relaxants is their pharmacokinetic behavior unchanged [413]. There exists a wide variability in the sensitivity to relaxants amongst myasthenic patients. The more the disease is spread over the body area, the higher is the sensitivity. Thus in ocular myasthenia is the sensitivity less than in generalized myasthenia [414].

Therefore close monitoring of neuromuscular transmission is recommended and will result in an almost normal profile of the blockade [415-418]. The

7.9. Schorzenia towarzyszące

Liczne schorzenia wpływają na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe lub na działanie środków zwiotczających. Powyżej były już omówione choroby wątroby i nerek. W licznych innych schorzeniach typ dorosłych receptora acetylcholiny ($\alpha_2\beta\epsilon\delta$) jest zastąpiony płodowym typem receptora ($\alpha_2\beta\gamma\delta$) [406]. Nadwrażliwość receptorów acetylcholiny występuje w odnerwieniu ośrodkowym lub obwodowym, w przewlekłym odnerwieniu chemicznym przez środki zwiotczające, leki, toksyny, w unieruchomieniu, zakażeniach, bezpośrednich urazach mięśni, w nowotworach mięśni, stanach zapalnych mięśni i zmianach pooparzeniowych. W sytuacji, w której dochodzi do proliferacji receptorów ma miejsce zwiększenie wrażliwości na środki agonistyczne, a zmniejszenie wrażliwości na środki antagonistyczne. Depolaryzacja tych receptorów acetylcholiny, które są rozproszone na powierzchni błony mięśniowej, przez sukcylocholinę i jej metabolity, prowadzi do wypływu potasu z mięśni i hiperkalemii [407].

7.9.1. Choroby mięśni i nerwów

Większość schorzeń dotyczących mięśni i nerwów jest skojarzona z proliferacją receptorów acetylcholiny typu płodowego i wiele z nich zlokalizowane jest poza płytkami. Na przykład choroby dolnego neuronu ruchowego wywołują w taki sposób oporność na środki zwiotczające [408]. Dochodzi także do zmniejszenia wrażliwości receptorów, kiedy są one poddane działaniu wysokich stężeń agonistów, a jeśli nie są poddane, do zwiększenia wrażliwości. Jeśli są one poddane długotrwałemu działaniu antagonistów, następuje zwiększenie wrażliwości (nadregulacja) [409].

7.9.1.1. Myasthenia gravis

W nużliwości mięśni liczba receptorów acetylcholiny jest zmniejszona z powodu obecności auto-przeciwciał przeciwko tym receptorom. Powoduje to zwiększoną wrażliwość na niedepolaryzujące blokery nerwowo-mięśniowe [410-412]. Pomimo zwiększonej wrażliwości i wydłużonego czasu działania środków zwiotczających mięśnie, ich farmakokinetyka nie jest zmieniona [413]. Istnieje znaczne zróżnicowanie wrażliwości na środki zwiotczające u chorych na miastenię. Im większych obszarów ciała dotyczą zmiany chorobowe, tym większa jest wrażliwość. Stąd w postaci ocznej miastении wrażliwość jest mniejsza niż w uogólnionej postaci nużliwości [414].

W związku z powyższym zalecane jest ściśle moni-

response to succinylcholine in the myasthenic patients shows wide variations according to the level of their plasma cholinesterase activity [419]. The variation is induced by the administration of cholinesterase inhibitors like pyridostigmine for treatment of the myasthenia. Successive doses of suxamethonium in the myasthenic patient are followed by a progressive prolongation of the neuromuscular block. This may attribute to rapid desensitisation of the myasthenic endplate receptors and to the rapid development of phase II block [420].

7.9.1.2. Duchenne muscular dystrophy (DMD)

Duchenne muscular dystrophy is a common genetic disease in humans, with an incidence of one per 3500 male births, and is caused by an X-linked recessive mutation resulting in abnormal or absent dystrophin. In DMD patients sensitivity for relaxants the same as in normal patients, but the *recovery from neuromuscular block induced either by vecuronium, mivacurium, or rocuronium* is delayed compared with controls [421-425]. The dose needed for blockade is, however, not different from that in normal patients [426]. There is wide individual variability in the effect of relaxants in those patients. Patients with oculopharyngeal muscular dystrophy have a slower onset, but similar recovery profile from a cisatracurium-induced neuromuscular blockade compared with an age matched control group [427]. Also the duration of action of mivacurium was unchanged. Vecuroinium has a prolonged duration in that disease [428-430]. Rocuronium showed a delayed onset and prolonged recovery in patients with Duchenne muscular dystrophy. The pharmacodynamics of rocuronium were significantly altered in patients with DMD, whereas the pharmacokinetics seemed to be similar to those in healthy adults [431].

Also in other types of dystrophy is the effect of muscle relaxants affected. In fascio-scapulo-humeral dystrophy is the sensitivity for atracurium or vecuronium normal, but the duration of action is shorter than in normal patients [432,433].

7.9.1.3. Myotonia

Myotonic dystrophy is an autosomal-dominant disorder with a prevalence of one per 8000-20,000 individuals. Patients with myotonic dystrophy often have an abnormal response to both the depolarizing and competitive neuromuscular blocking drugs

torowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, pozwalające na utrzymanie prawie normalnego profilu zwiotczenia [415-418]. Reakcja na sukcyntylocholinę u chorych miastenicznych wykazuje dużą różnorodność, zależną od poziomu aktywności ich osoczowej cholinesterazy [419]. Zróżnicowanie powoduje stosowanie inhibitorów cholinesterazy, jak pirydostrygmina, w leczeniu nużliwości. Powtarzane dawki suksametonium u chorych miastenicznych powodowało wydłużanie czasu bloku nerwowo-mięśniowego. Może się to przyczyniać do szybkiej desensytyzacji receptorów płytki końcowej u miastenników i szybkiego rozwinięcia bloku II fazy [420].

7.9.1.2. Dystrofia mięśniowa Duchenne (DMD)

Dystrofia mięśniowa Duchenne jest częstą u ludzi chorobą genetyczną, spowodowaną mutacją związaną z chromosomem X, dziedziczną recesywnie o częstości występowania 1 na 3500 narodzin chłopców, powodującą brak lub nieprawidłową budowę dystrofiny. U chorych z DMD wrażliwość na środki zwiotczające jest taka sama jak u zdrowych [426], jednak *ustępowanie zwiotczenia po wekuronium, miwakurium lub rokuronium jest opóźnione* w stosunku do wielkości kontrolnych [421-425]. U tych chorych istnieje duża zmienność osobnicza na działanie środków zwiotczających. Chorzy z oczno-gardłową postacią dystrofii mięśniowej wykazują wolniejszy początek, ale podobny profil cofania się blokady nerwowo-mięśniowej, wywołanej cisatracurium, w porównaniu z grupą kontrolną podobną pod względem wieku [427]. Czas działania miwakurium także nie ulegał zmianom. Czas działania wekuronium jest w tej chorobie wydłużony [428-430]. Rokuronium wykazywało u chorych z dystrofią mięśniową Duchenne wolniejszy początek działania i wolniejsze cofanie się bloku. Farmakodynamika rokuronium u chorych z DMD była istotnie zmieniona, natomiast farmakokinetyka zdawała się być podobna jak u zdrowych dorosłych [431]. Również inne postaci dystrofii mogą wpływać na skutek działania środków zwiotczenia mięśniowego. W dystrofii twarzowo-łopatkowo-ramieniowej wrażliwość na atrakurium i wekuronium jest prawidłowa, ale czas działania jest krótszy niż u innych pacjentów [432,433].

7.9.1.3. Miotonia

Dystrofia miotoniczna jest zaburzeniem autosomalnie dominującym, występującym z częstością jeden na 8.000-20.000 osobników. Chorzy z dystrofią miotoniczną często wykazują nieprawidłową odpowiedź zarówno na depolaryzujące, jak i kompetytywne

[434,435]. Administration of succinylcholine may induce generalised myotonia [436,437]. Unchanged response to succinylcholine has been reported [438-440]. Some patients with dystrophia myotonica show increased sensitivity to competitive neuromuscular blocking drugs. Atracurium has been safely used without prolonged or increased effect [441-445]. A case where mivacurium was used as relaxant had a prolonged recovery [446]. In other patients muscle relaxation was achieved with vecuronium resulting in normal recovery time [447,448]. In one study out of three patients with myotonic dystrophy an increased sensitivity to vecuronium was observed [449]. Others only found an increased sensitivity in the orbicularis oculi muscle, but not in other muscles [450]. Close monitoring of neuromuscular function in patients with myotonic dystrophy is essential. However, this can again cause problems. Nerve stimulators can trigger myotonic episodes in a similar way to diathermy currents. Myotonia can not be treated by administration of muscle relaxants because the disease is located in the muscle and not in the neuromuscular junction. Even patients with complete blockade can still develop myotonic episodes in response to surgical manipulation or diathermy currents.

In Thomsen and Becker's myotonia congenita is succinylcholine contraindicated because a myotonic crisis with subsequent difficulty in ventilation and intubation is possible [451]. When using nondepolarizing neuromuscular blockers, one should realize that the duration of paralysis will likely be prolonged.

7.9.1.4. Mitochondrial myopathy

Mitochondrial disorders are a clinically and genetically heterogeneous group of disorders manifesting in impaired oxidative metabolism. In some patients there is increased sensitivity to non-depolarizing muscle relaxants [452-455]. In other situations was the sensitivity comparable to that in normal patients [456-458]. Another author concluded to resistance to relaxants in MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lacticacidosis, and stroke-like episodes) syndrome [459]. On the one hand succinylcholine has been suggested to be safe, on the other hand a prolonged recovery after succinylcholine has been observed. There is not an equivocal opinion on relaxants in mitochondrial myopathy therefore close monitoring is advised.

blokery nerwowo-mięśniowe [434,435]. Zastosowanie sukcynylocholino może wywołać uogólnioną miotonię [436,437]. Opisywano też niezaburzoną reakcję na sukcynylocholinę [438-440]. Niektórzy chorzy z dystrofią miotoniczną wykazują zwiększoną wrażliwość na kompetytywne środki blokady nerwowo-mięśniowej. Bezpiecznie stosowano atrakurium, bez wydłużenia czy nasilenia jego działania [441-445]. W przypadku, w którym jako środka zwiotczającego użyto miwakurium, miało ono przedłużony czas ustępowania [446]. U innych chorych, u których zwiotczenie mięśni osiągnięto za pomocą wekuronium, czas ustępowania działania był normalny [447,448]. W jednym z badań u trzech chorych z dystrofią miotoniczną, spostrzeżono zwiększoną wrażliwość na wekuronium [449]. Inni stwierdzali zwiększoną wrażliwość w mięśniach okrężnych oka, lecz nie w pozostałych mięśniach [450]. Istotne jest ściśle monitorowanie czynności nerwowo-mięśniowej u chorych z dystrofią miotoniczną. Jednakże może to spowodować kolejne problemy. Stymulacja nerwów może wywoływać epizody miotonii, podobnie jak prąd diatermiczny. Miotonia nie może być leczona środkami zwiotczającymi, ponieważ zmiany chorobowe są zlokalizowane w mięśniach, a nie w płycie nerwowo-mięśniowej. Nawet chorzy z pełnym blokiem mogą ciągle doznawać epizodów miotonii w odpowiedzi na chirurgiczne rękoczynny lub stosowanie diatermii.

We wrodzonej miotonii Thomsona i Beckera sukcynylocholina jest przeciwwskazana, ponieważ może wywołać przełom miotoniczny z następową trudnością wentylacji i intubacji [451]. Stosując niedepolaryzujące środki zwiotczające należy pamiętać, że czas zwiotczenia prawdopodobnie będzie wydłużony.

7.9.1.4. Miopatia mitochondrialna

Zaburzenia mitochondrialne stanowią klinicznie i genetycznie niejednorodną grupę odchyłeń objawiających się upośledzonym metabolizmem tlenowym. U niektórych chorych występuje zwiększona wrażliwość na niedepolaryzujące środki zwiotczające [452-455]. W innych okolicznościach wrażliwość była porównywalna ze stwierdzaną u zdrowych pacjentów [456-458]. Inny autor stwierdził oporność na środki zwiotczające w MELAS (miopatia mitochondrialna z encefalopatią, kwasicą mleczanową i stanami udarowymi) [459]. Z jednej strony sugerowano, że sukcynylocholina jest bezpieczna w miopatii, z drugiej zaś spostrzegano wydłużony czas ustępowania bloku. Nie ma zatem jednoznacznej opinii o środkach zwiotczają-

7.9.1.5. Denervation

Lower or upper motor neuron injury (peripheral nerve or spinal cord) is the classic condition where up-regulation of AChRs has been consistently observed. Up-regulation is typically associated with increased sensitivity to agonists and resistance to antagonists [460]. It has been confirmed in animal studies that resistance to d-tubocurarine indeed develops after denervation [461,462]. Also in patients resistance was demonstrated [463-465]. The resistance is only present in the denervated muscles. There are many situations where such a mechanism will occur [466]. Examples are the demyelinating diseases such as multiple sclerosis, Guillain-Barré syndrome [467].

7.9.2. Inflammation

In systemic inflammation and sepsis increased binding to $\alpha 1$ -acid glycoprotein will occur leading to resistance to non-depolarizing muscle relaxants [468]. This has been proven to occur with atracurium [469]. Inflammatory process itself is able to attenuate the intensity of the neuromuscular block [470,471]. In patients with colitis frequently corticosteroids are administered. These drugs increase prejunctional acetylcholine release and may thus diminish the effect of relaxants. In a study it was proven that long-term medication with prednisolone resulted in a shorter duration of an atracurium-induced neuromuscular block in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease [472]. In staphylococcal shock a case with prolonged effect of succinylcholine has been published [473]. The prolonged effect seemed to be due to very low plasma cholinesterase activity.

7.9.3. Burns

In burn trauma an up-regulation of the acetylcholine receptors take place. This leads after approximately 1 week to increased sensitivity to succinylcholine, accompanied by hyperkalemia, and to resistance for non-depolarizing relaxants [474,475]. The up-regulated receptors are of the immature fetal type ($\alpha_2\beta\gamma\delta$), mainly located extra-junctional. It is important if more than approximately 20% of the body surface area is burned. Resistance is expressed as slower onset and less deep block of shorter duration when normal doses are administered. The dose and the plasma concentration requirements to achieve neuromuscular paralysis are increased 3 to 5-fold. The

cych w miopatiach mitochondrialnych, wskazane jest więc ściśle monitorowanie.

7.9.1.5. Odnerwienie

Uszkodzenie neuronu ruchowego obwodowego lub ośrodkowego (nerwy obwodowe lub rdzeń kręgowy), stanowi typową sytuację, w której stale stwierdza się zwiększoną wrażliwość (nadregulację) receptorów acetylocholino (AChR). Nadregulacja kojarzy się typowo ze zwiększoną wrażliwością na działanie agonistów i zwiększoną opornością na działanie antagonistów [460]. W badaniach u zwierząt potwierdzono, że rzeczywiście po odnerwieniu rozwija się oporność na d-tubokurarynę [461,462]. Oporność stwierdzano także u chorych [463-465]. Oporność jest dostrzegalna tylko w odnerwionych mięśniach. Istnieje szereg sytuacji, w których może wystąpić ten mechanizm [466]. Do przykładów należą choroby demielinizacyjne, jak stwardnienie rozsiane czy zespół Guillain-Barré [467].

7.9.2. Zapalenie

W uogólnionym odczynie zapalnym i stanach septycznych występuje zwiększone wiązanie z $\alpha 1$ -kwaśną glikoproteina, co prowadzi do oporności na niedepolarizujące środki zwiotczające [468]. Potwierdzono to w odniesieniu do atrakurium [469]. Sam proces zapalny jest w stanie zmniejszyć natężenie bloku nerwowo-mięśniowego [470,471]. U chorych z zapaleniem okrężnicy stosuje się często steroidy. Środki te zwiększają przedsynaptyczne uwalnianie acetylocholino i mogą przez to zmniejszyć skutek działania środków zwiotczających. Potwierdzono badaniami, że długotrwałe leczenie prednisolonem skracało wywołany przez atrakurium blok nerwowo-mięśniowy u chorych z wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy i chorobą Crohna [472]. Opisano też przedłużony czas działania sukcynylocholino u chorego we wstrząsie wywołanym przez gronkowce [473]. Wydaje się, że przedłużony skutek działania był spowodowany zmniejszoną aktywnością osoczowej cholinesterazy.

7.9.3. Oparzenia

W chorobie oparzeniowej ma miejsce podwyższenie pobudliwości receptorów acetylocholino. Prowadzi to po okresie 1 tygodnia do zwiększonej wrażliwości na sukcynylocholinę, skojarzonej z hiperkalemią i zwiększonej oporności na działanie niedepolarizujących środków zwiotczających [474,475]. Nadwrażliwe receptory są typu niedojrzałych receptorów płodowych ($\alpha 2\beta\gamma\delta$) i rozmiesz-

changes start some days after the trauma and last for several months. Contributing factors to the resistance are also an increased protein-binding and enhanced plasma clearance. Therefore succinylcholine is in these patients prohibited from the second post-trauma day onward. Resistance has been described for d-tubocurarine, metocurine, atracurium, pancuronium, vecuronium and rocuronium [476-482]. Also toward pipecuronium is there resistance. With mivacurium there was no resistance demonstrated [483]. The decreased metabolism of mivacurium, resulting from depressed plasma cholinesterase activity, probably counteracts the receptor-mediated potential for resistance [484]. Mivacurium has a trend to faster onset time and slower recovery in these patients and seems to be potentiated [485].

7.9.4. Prolonged immobilisation

When patients are immobilized for a longer time (3-5 days) than there is an increase in the number of extra-junctional fetal type acetylcholine receptors [486]. This will lead to resistance to non-depolarizing muscle relaxants, and to occurrence of hyperkalemia upon succinylcholine administration [487,488]. Muscle disuse produces resistance to d-tubocurarine due to receptor upregulation [489]. Also prolonged administration of non-depolarizing muscle relaxants lead to the same symptoms [499-494]. Also patients in the intensive care unit are likely to have increased sensitivity with hyperkalemia to succinylcholine, and resistance toward non-depolarizing muscle relaxants [495].

Conclusion: a number of diseases have an effect on the behaviour of the muscle relaxants. In many of these diseases there is up- or down-regulation of the acetylcholine receptors.

7.10. Haemodynamics

The cardiovascular system is the transport system of drugs in the body. The haemodynamics of the patients thus determine how fast a muscle relaxant will reach the motor-endplate and will start its effect. The circulation is also an important factor in the wash-out of the relaxant from the biophase and the uptake in liver and kidneys. Thus the haemodynamics must be of influence on the pharmacokinetics and the pharmacodynamic profile of the relaxants [496]. It is difficult to study the effect of the haemodynamics as such, and therefore we have to extrapolate from the effect of pharmacological

czone są poza złączami nerwowo-mięśniowym. Jest to istotne, gdy zmiany oparzeniowe dotyczą ponad 20% powierzchni ciała. Oporność przejawia się opóźnionym początkiem działania, jego skróceniem i zmniejszeniem siły po podaniu normalnych dawek. Dawki i stężenie osoczowe, potrzebne do uzyskania porażenia nerwowo-mięśniowego jest 3-5 razy zwiększone. Zmiany te zachodzą w ciągu kilku dni po urazie i trwają wiele miesięcy. Do czynników przyczyniających się do zwiększenia oporności należą silniejsze wiązanie z białkami osocza i zwiększone oczyszczanie osoczowe. Stosowanie sukcyliny jest u tych chorych zabronione już od drugiego dnia po oparzeniu. Opisano oporność w odniesieniu do d-tubokuraryny, metokuryny, atrakurium, pankuronium, wekuronium i rokuronium [476-482]. Istnieje także oporność na pipekuronium. Nie wykazano oporności na miwakurium [483]. Zmniejszony metabolizm miwakurium, w następstwie zmniejszenia aktywności osoczowej cholinesterazy, kompensuje prawdopodobnie zależny od receptorów potencjał oporności [484]. Miwakurium wykazuje tendencję do szybszego początku działania i wolniejszego ustępowania bloku u tych chorych a jego efekt wydaje się być wzmocniony [485].

7.9.4. Długotrwałe unieruchomienie

Jeśli chory jest unieruchomiony przez dłuższy czas (3-5 dni), dochodzi wówczas do zwiększenia ilości receptorów pozapłytkowych acetylcholine typu płodowego [486]. Doprowadza to do niewrażliwości na niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie i występowania hiperkalemii po podaniu sukcyliny [487,488]. Bezczynność mięśni wytwarza niewrażliwość na d-tubokurarynę wskutek nadregulacji receptorów [489]. Do podobnych skutków prowadzi długotrwałe stosowanie niedepolaryzujących środków zwiotczających [490-494]. U chorych w oddziale intensywnej terapii również istnieje prawdopodobieństwo zwiększonej wrażliwości na sukcyliny i hiperkalemie oraz oporności na niedepolaryzujące środki zwiotczające [495].

Wniosek: liczne schorzenia wpływają na charakterystykę działania środków zwiotczających mięśnie. W szeregu tych schorzeń następuje zwiększenie lub zmniejszenie pobudliwości receptorów acetylcholine.

7.10. Hemodynamika

Układ sercowo-naczyniowy jest układem transportu leków w organizmie. Tym samym warunki hemodynamiczne chorego określają, jak szybko środek zwiotczający mięśnie dotrze do motorycznej płytki

interference with the circulation. Administration of ephedrine causes a more hyper-dynamic status and administration of β -blockers a more hypo-dynamic status. It was demonstrated that ephedrine decreases the onset time of succinylcholine, rocuronium, vecuronium, and cisatracurium [497-501].

In patients with hyperhyreoidism a hyperdynamic circulation exists. It has been proven that in these cases the onset of rocuronium and its duration is shorter [502].

Muscle relaxants in patients on β -blocker treatment have a prolonged onset time [503,504].

Conclusion: extrapolated from the effect of circulation stimulating and depressing agents, is it likely that the haemodynamics have an effect on the behaviour of the muscle relaxants.

7.11. Acid-base balance

Alkaloses potentiates and acidosis antagonizes succinylcholine effect.

The studies on the effect of acid-base balance disturbances on non-depolarizing relaxants gave very confusing results. In the past was it demonstrated that acute acidosis potentiates the block induced by d-tubocurarine, and that acute alkalosis antagonizes such a block [505]. The same was shown for pancuronium, vecuronium, pipecuronium and atracurium [506-511]. The onset times the relaxants are not changed in acidosis or alkalosis. It was however, found that acidosis reduces the effect of metocurine and gallamine [512,513]. Others found also that the effect of respiratory induced pH changes with vecuronium and d-tubocurarine differ from those with metocurine and pancuronium: d-tubocurarine and vecuronium are potentiated by hypercapnia and antagonized by hypocapnia [514]. In a follow up study the same authors found that decrease in pH potentiated d-Tubocurarine and vecuronium, but antagonized metocurine and pancuronium. Increase in pH antagonized d-tubocurarine and vecuronium and potentiated metocurine and pancuronium [515]. Metabolic alkalosis reduces both the required infusion rate and prevents complete restoration of twitch tension by neostigmine [516]. There are a number of factors that are influenced by acid-base disturbances: acetylcholine release, polarity of the relaxant molecule, protein binding, electrolyte shift over cell membranes etc. In general it now is accepted that acidosis potentiates and alkalosis antagonizes the

końcowej i rozpocznie swoje działanie. Krążenie (krwi) jest także istotnym czynnikiem wymywania środka zwiotczającego z biofazy i wychwytywania go w wątrobie i nerkach. Warunki hemodynamiczne muszą mieć więc wpływ na farmakodynamiczny i farmakokinetyczny profil środków zwiotczających [496]. Trudno jest ocenić wpływ hemodynamiki jako taki, z konieczności więc trzeba wypośredkować efekt farmakologiczny w zależności od stanu układu krążenia. Podanie efedryny wywołuje stany hiperdynamiczne, a podanie β -blokerów stany bardziej hipodynamiczne. Wykazano, że efedryna przyspiesza początek działania sukcylocholin, rokuronium, wekuronium i cisatracurium [497-501]. U chorych z nadczynnością tarczycy ma miejsce hiperdynamika krążenia krwi. Wykazano, że w tych przypadkach początek działania jest wcześniejszy a czas działania krótszy [502].

Początek działania środków zwiotczających mięśni u chorych leczonych β -blokerami jest opóźniony [503,504].

Wniosek: biorąc pod uwagę wpływ środków pobudzających i hamujących układ krążenia krwi, uznać należy za prawdopodobny wpływ hemodynamiki na sposób działania środków zwiotczających mięśnie.

7.11. Równowaga kwasowo-zasadowa

Zasadowica wzmacnia, a kwasica antagonizuje działanie sukcylocholin.

Badania nad wpływem zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej na niedepolarizujące środki zwiotczające mięśnie dały sprzeczne wyniki. W przeszłości wykazywano, że ostra kwasica nasila blok wywołany d-tubokuraryną i że ostra zasadowica blok ten antagonizuje [505]. To samo wykazano w odniesieniu do pankuronium, wekuronium, pipekuronium i atrakurium [506-511]. Czas pojawienia się skutków działania środków zwiotczających nie ulegał zmianie w kwasicy lub zasadowicy. Stwierdzono jednakże, iż kwasica ogranicza skuteczność metokuryny i gallaminy [512,513]. Inni zauważyli, że zmiany pH pochodzenia oddechowego inaczej wpływają na wekuronium i d-tubokurarynę w porównaniu z metokuryną i pankuronium: d-tubokuraryna i wekuronium są wzmacniane przez hiperkapnię, a antagonizowane przez hipokapnię [514]. Zwiększenie pH antagonizuje działanie d-tubokuraryny i wekuronium, a nasila metokuryny i pankuronium [515]. Zasadowica metaboliczna zmniejsza zapotrzebowanie na szybkość podawania środka i uniemożliwia pełen powrót odpowiedzi skurczowej

effect of non-depolarizing relaxants.

Conclusion: In acidosis there is potentiation of the non-depolarizing relaxants and in alkalosis is there resistance. With succinylcholine the opposite effect is present.

7.12. Hypothermia

Hypothermia slightly weakens muscle contraction even without the presence of muscle relaxants. Hypothermia decreases nerve conduction, acetylcholine release, and muscular twitch tension. It also has an effect on glomerular filtration and hepatic metabolism. Hypothermia may also decrease muscle perfusion. All these factors can contribute to variability in the response to muscle relaxants. Without central core cooling can hypothermia occur in peripheral muscles leading to increased effect of the relaxants in those muscles [517,518]. In general are muscle relaxants prolonged in their duration of action during hypothermia. This is due to a decrease in relaxant elimination [519].

7.12.1. Succinylcholine

Although plasma cholinesterase activity decreases with decrease in temperature are there no studies available that indicate a longer duration of action and higher potency for succinylcholine.

7.12.2. Benzylisoquinolines

There is a longer duration of action of metocurine in hypothermia [520]. The metabolism of the modern benzylisoquinolines: atracurium, cisatracurium and mivacurium are dominantly via Hofmann degradation. This is temperature and pH dependent. Therefore a more intensive blockade and prolonged duration can be expected in hypothermia. During hypothermia the dose of atracurium must be decreased to obtain the same degree of neuromuscular blockade [521,522]. Also the duration of action of atracurium is prolonged in hypothermia, and the onset is slower [523-525]. Similar results were demonstrated for d-tubocurarine and metocurine. In animals was it demonstrated that at hyperthermia more atracurium is necessary [526]. In hypothermic cardiopulmonary bypass less cisatracurium is required than in normo-thermic conditions [527].

7.12.3. Amino-steroids

The potency and duration of pancuronium and

po neostygmynie [516]. Istnieje wiele czynników, na które mogą wpływać zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej: uwalnianie acetylocholino, polaryzacja cząstki środka zwiotczającego, wiązanie przez białka, przesunięcie jonów przez błonę komórkową i inne. Przyjmuje się obecnie, że kwasica wzmacnia, a zasadowica antagonizuje działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających.

Wniosek: w kwasicy następuje potencjalizacja działania niedepolaryzujących środków zwiotczających, a w zasadowicy ich antagonizacja. W odniesieniu do sukcylocholino efekt jest przeciwny.

7.12. Hipotermia

Hipotermia delikatnie osłabia skurcz mięśnia, nawet bez obecności środków zwiotczających. Hipotermia spowalnia przewodnictwo nerwowe, uwalnianie acetylocholino i tężcowe napięcie mięśni. Wpływa także na przesączanie kłębkowe i metabolizm wątroby. Hipotermia może zmniejszyć również perfuzję mięśni. Wszystkie te czynniki mogą uczestniczyć w zróżnicowaniu odpowiedzi na środki zwiotczające mięśnie. Bez obniżenia temperatury ośrodkowej może dojść do hipotermii w mięśniach obwodowych, z następowym nasileniem efektu środków zwiotczających w tych mięśniach [517,518]. Na ogół hipotermia wydłuża czas działania środków zwiotczających. Wiąże się to ze spowolnieniem ich eliminacji [519].

7.12.1. Sukcynylocholina

Chociaż aktywność cholinesterazy osoczowej obniża się wraz z obniżeniem temperatury, nie ma dostępnych wyników badań potwierdzających zwiększenie siły i wydłużenie czasu działania sukcylocholino.

7.12.2. Benzylizochinolony

Czas działania metokuryny jest przedłużony w hipotermii [520]. Metabolizm współczesnych benzylizochinolonów: atracurium, cisatracurium i miwakurium odbywa się głównie na drodze eliminacji Hoffmanna. Jest ona zależna od temperatury i pH. W hipotermii należy zatem oczekiwać nasilenia bloku i wydłużenia czasu jego trwania. Podczas hipotermii należy obniżyć dawkowanie atracurium, by uzyskać normalną głębokość zwiotczenia [521,522]. Początek i czas działania atracurium jest wydłużony w czasie w hipotermii [523-525]. Podobne wyniki wykazano w odniesieniu do d-tubokuraryny i metokuryny. U zwierząt stwierdzono, że podczas hipotermii

Table 1.

Relaxant /Środek zwiotczający	% Protein binding/% wiązania z białkami
Succinylcholine/Sukcynylocholina	20
Tubocurarine/Tubokuraryna	40
Atracurium/Atrakurium	40
Cisatracurium/Cisatrakurium	40
Mivacurium/Miwakurium	30
Pancuronium/Pankuronium	50-80
Pipecurium/Pipekuronium	50
Vecuronium/Wekuronium	70
Rocuronium/Rokuronium	50

pipecuronium is increased in hypothermia [528,529]. In hypothermic cardiopulmonary bypass was it demonstrated that the effect of pancuronium is prolonged in hypothermia [530-532]. Mild hypothermia doubles the duration of the non-depolarizing relaxant vecuronium [533]. Its clearance is decreased from decreased renal excretion and decreased liver uptake in hypothermia [534]. The liver elimination is partly due to a temperature dependent carrier-mediated active transport [535,536]. It leads to increased plasma concentration. In a case report was shortening of the duration of action of vecuronium during hyperthermia described [537]. The prolonged duration in hypothermia is also observed for rocuronium [538,539]. This is likely due to the same phenomenon of decrease in liver uptake. The conclusion clearly is that all aminosteroidal muscle relaxants have a stronger and longer effect in hypothermia [540].

Conclusion: the muscle relaxants are affected by body temperature.

7.13. Protein binding

Muscle relaxants have a low protein binding (table 1). The plasma proteins mainly involved in the binding of basic drugs are albumin, α_1 -acid glycoproteins and lipoproteins. The basic characteristics of neuromuscular blocking agents, namely, molecular weight, lipid solubility and protein binding, are strongly associated with the kinetics of drug response [541]. Thus protein binding is an important factor. NMBAs are mostly distributed in the extracellular fluid with minimal binding to tissue proteins, which means that small changes in NMBA free fraction, as it occurs in disease states, might be expected to have a direct impact on the intensity of the effect. α_1 -acid glycoproteins is a major acute phase reactant protein known to be altered by

występuje większe zapotrzebowanie na atrakurium [526]. Podczas stosowania krążenia pozaustrojowego w hipotermii zużycie cisatrakurium było mniejsze niż w warunkach normotermicznych [527].

7.12.3. Aminosteroidy

Siła i czas działania pankuronium i pipekuronium ulega zwiększeniu w hipotermii [528,529]. Wykazano, że podczas krążenia pozaustrojowego z hipotermią czas działania pankuronium jest wydłużony [530-532]. Łagodna hipotermia podwaja czas działania niedepolaryzującego środka zwiotczającego, wekuronium [533]. Jego oczyszczanie jest zmniejszone ze względu na ograniczenie wydalania nerkowego i zmniejszenie wychwytu wątrobowego w hipotermii [534]. Eliminacja wątrobowa jest częściowo zależna od wrażliwego na temperaturę aktywnego transportu nośnikowego [535,536]. Prowadzi to do zwiększonego stężenia w osoczu. W opisie przypadku przedstawiono skrócenie czasu działania wekuronium w czasie hipertermii [537]. Wydłużenie czasu działania podczas hipotermii stwierdzono także dla rokuronium [538,539]. Prawdopodobnie jest to następstwem tego samego zjawiska zmniejszonego wychwytu wątrobowego. Oczywistym wnioskiem jest to, że wszystkie aminosteroidowe leki zwiotczające mięśnie mają w hipotermii dłuższe i silniejsze działanie [540].

Wniosek: temperatura ciała wpływa na skuteczność środków zwiotczających mięśnie.

7.13. Wiązanie z białkami

Środki zwiotczające mają niski współczynnik wiązania z białkami (tabela 1). Do białek osocza najczęściej wiążących podstawowe leki należą albuminy, α_1 -kwaśna glikoproteina i lipoproteiny. Podstawowe cechy charakteryzujące środki blokujące złącze nerwowo-mięśniowe, mianowicie ciężar cząsteczkowy,

many pharmacologic and pathophysiologic factors, such as renal disease, hepatic disease, inflammation, cancer, surgery, myocardial infarction, and trauma [542]. In such situations there may be resistance to non-depolarizing relaxants.

7.13.1. Benzylisoquinolines

The protein binding of benzylisoquinolines is considered to be 30-50%. Increase in serum protein binding of atracurium appears to be responsible, at least in part, for the resistance to atracurium developing in rats with increased plasma proteins [543]. Protein binding of metocurine and d-tubocurarine is decreased in new-borns, due to altered concentrations of albumin and α_1 -acid glycoprotein in neonatal plasma [544]. Also during pregnancy there is an increase in plasma binding. In patients with increased alpha 1 globulin there decrease in the effect of atracurium [545].

7.13.2. Amino-steroids

Amino-steroids have a protein binding of about 50-80% [546]. Also with these relaxants does increase in α_1 -acid glycoproteins decrease the free relaxant fraction.

Conclusion: protein-binding plays a role in the effect of the muscle relaxants. The α_1 -acid glycoproteins play an important role.

8. Why is variability in effect of muscle relaxants important?

Variability in effect of muscle relaxants makes prediction of the duration of action in the clinical situation difficult. This can contribute to postoperative residual paralysis and influences the outcome of anaesthesia and surgery. Residual neuromuscular blockade has been identified as a major risk factor contributing to critical events in the immediate postoperative period [547,548]. When muscle relaxants are used the post-operative pulmonary morbidity in patients in higher Residual neuromuscular blockade is a common aetiological factor in anaesthesia-related mortality and morbidity, including admission to an intensive care unit and postoperative pulmonary complications [549-551]. Residual paralysis is associated with upper airway obstruction, inadequate recovery of pulmonary function, reduced pharyngeal muscle coordination, an increased risk for aspiration, and an impaired hypoxic ventilatory response [552-556].

rozpuszczalność w lipidach i wiązanie z białkami, ściśle kojarzą się z kinetyką odpowiedzi na lek [541]. Wiązanie z białkami stanowi więc istotny czynnik. BNM są głównie rozprowadzone w płynie pozakomórkowym, przy minimalnym wiązaniu z białkami tkanek. Oznacza to, że niewielkie zmiany wolnej frakcji BNM, jak ma to miejsce w stanach chorobowych, mogą mieć bezpośredni wpływ na wielkość siły działania. A1-kwaśne glikoproteiny stanowią podstawowe białko odpowiedzi ostrej fazy, o którym wiadomo, że ulega zmianom pod wpływem różnych czynników farmakologicznych i patofizjologicznych, jak choroby nerek, choroby wątroby, zakażenia, nowotwory, zabiegi chirurgiczne, zawał serca i obrażenia pourazowe [542]. W takich sytuacjach może dochodzić do zmniejszenia skuteczności niedepolaryzujących środków zwiotczających.

7.13.1. Benzylizochinolony

Wiązanie z białkami benzylizochinolonów ocenia się na 30-50%. Zwiększenie wiązania z białkami atrakurium wydaje się być odpowiedzialne, przynajmniej częściowo, za oporność na ten środek szczurów ze zwiększoną zawartością białka w osoczu [543]. Wiązanie z białkami metokuryiny i d-tubokuraryny u noworodków jest zmniejszone, wskutek zmienionej zawartości albumin i α_1 -kwaśnej glikoproteiny w osoczu noworodka [544]. Podczas ciąży wiązanie z białkami jest zwiększone. U chorych ze zwiększonym stężeniem α_1 globulin, skutek działania atrakurium jest osłabiony [545].

7.13.2. Aminosteroidy

Aminosteroidy wiążą się z białkami w 50-80% [546]. Również w odniesieniu do tych środków zwiotczających, zwiększenie stężenia α_1 glikoproteiny zmniejszy frakcję wolnych cząsteczek blokera.

Wniosek: wiązanie z białkami odgrywa istotną rolę w skuteczności działania środków zwiotczających. Bardzo ważną rolę odgrywa w tym α_1 -kwaśna glikoproteina.

8. Dlaczego ważna jest zmienność działania środków zwiotczających mięśnie?

Zmienność działania środków zwiotczenia mięśniowego czyni trudnym przewidywanie czasu ich działania w sytuacjach klinicznych. Może się to przyczynić do resztkowego zwiotczenia w okresie poope-

Residual curarization still is a frequent problem in the recovery room [557-563]. It occurs with all non-depolarizing muscle relaxants [564-566]. Despite the application of techniques proven to limit the degree of residual paralysis (i.e., use of intermediate-acting NMBDs and pharmacological reversal), up to 33%–64% of patients have evidence of inadequate neuromuscular recovery on arrival to the PACU [567-568].

9. Conclusion

There are many factors that have an effect on the time course of action of muscle relaxants. Some of them have an effect on the pharmacodynamics, others on the pharmacokinetics and yet others on both. Such happens even in 'healthy' patients. For example liver and kidney function may differ amongst patients even without those being disturbed. Some patients have a different drug metabolism from genetic origin (ethnics), or from drug and food intake. All such factors together are responsible for the wide variability observed in the use of muscle relaxants.

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

racyjnym i wpływać na wynik znieczulenia i zabiegu chirurgicznego. Resztkowy blok nerwowo-mięśniowy został rozpoznany jako główny czynnik ryzyka wystąpienia zdarzeń krytycznych w bezpośrednim okresie pooperacyjnym [547,548]. Jeśli środki zwiotczające są stosowane w okresie pooperacyjnym, ryzyko wystąpienia u chorych zmian w płucach jest wyższe. Resztkowy blok nerwowo-mięśniowy jest powszechnym czynnikiem sprawczym w śmiertelności i zachorowalności, związanej ze znieczuleniem, włączając w to konieczność przyjęcia do oddziałów intensywnej terapii i powikłania pooperacyjne [549-551]. Resztkowe zwiotczenie kojarzy się z niedrożnością górnych dróg oddechowych, niedostatecznym powrotem czynności płuc, zmniejszoną koordynacją pracy mięśni gardła, zwiększonym ryzykiem zachłyśnięcia i upośledzoną reakcją oddechową na hipoksję [552-556].

Resztkowa kuraryzacja ciągle pozostaje problemem w salach wybudzeń [557-563]. Dotyczy to wszystkich niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie [564-566]. Pomimo stosowania technik, obliczonych na zmniejszenie stopnia resztkowego zwiotczenia (np. stosowanie BNM o średnim czasie działania i odwracanie farmakologiczne), aż 33-64% chorych przyjmowanych do oddziałów opieki po znieczuleniu (PACU), wykazuje niedostateczny powrót czynności nerwowo-mięśniowej [567,568].

9. Wnioski

Jest wiele czynników, które wpływają na przebieg czasu działania środków zwiotczających mięśnie. Niektóre z nich wpływają na farmakokinetykę, inne na farmakodynamikę, a jeszcze inne na jedno i drugie. Dzieje się to także u „zdrowych” pacjentów. Przykładowo, czynność wątroby i nerek może być różna u różnych chorych, nawet bez zmian w tych narządach. Niektórzy chorzy mogą mieć inny metabolizm leków uwarunkowany genetycznie (etnicznie) albo wskutek przyjmowanych leków lub pokarmów. Wszystkie te czynniki są razem odpowiedzialne za rozległą zmienność, postrzeganą podczas stosowania środków zwiotczających mięśnie.