

Czy succynylocholina ma przyszłość w anestezjologii? *Does succinylcholine have a future in anaesthesiology?*

Paweł Radkowski^{1,2,3}, Mikołaj Pożarowszczyk⁴, Oliwia Czyżniewska⁴,
Martyna Pożarowszczyk⁴, Justyna Opolska⁴, Bartosz Kędziora^{5,6},
Mariusz Kęska^{1,2}

¹ Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie

² Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

³ Klinika-Hospital zum Heiligen Geist we Fritzar, Niemcy

⁴ Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Lekarski, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

⁵ *Collegium Medicum*, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

⁶ Department of Internal Medicine, Hospital of the Ministry of Interior, Kielce, Poland

Streszczenie

Chlorek succynylocholiny (SCh), znany również jako suksametonium, stanowi jedyny depolaryzujący lek zwiotczający mięśnie, stosowany w praktyce klinicznej. Dzięki swojej szybkości działania oraz krótkiemu czasowi trwania efektu zwiotczenia, succynylocholina jest często wykorzystywana w sytuacjach, gdzie konieczne jest błyskawiczne wprowadzenie rurki intubacyjnej, zwłaszcza u pacjentów narażonych na ryzyko aspiracji. Niemniej jednak, pomimo tych korzyści, stosowanie SCh niesie za sobą istotne ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Jednym z nich jest hipertermia złośliwa, choć jej występowanie jest rzadkie, to 55% przypadków tego schorzenia związane jest z użyciem succynylocholiny. Badania sugerują, że rocuronium w dużej dawce stanowi alternatywny środek zwiotczający mięśnie do szybkiej indukcji znieczulenia w warunkach pozaszpitalnych. Gantakurium i CW002 to nowe leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, charakteryzujące się szybkim działaniem i minimalnym wpływem na układ sercowo-naczyniowy, co sprawia, że mogą być obiecującymi zamiennikami dla istniejących środków. (*Farm Współ* 2024; 17: 192-200) doi: 10.53139/FW.20241724

Słowa klucze: succynylocholina, nerwowo-mięśniowe środki depolaryzujące, skutki uboczne, aktualności

Abstract

Succinylcholine chloride (SCh), also known as suxamethonium, is the only depolarising muscle relaxant drug used in clinical practice. Due to its rapidity of action and the short duration of the relaxant effect, succinylcholine is often used in situations where rapid insertion of an endotracheal tube is required, especially in patients at risk of aspiration. However, despite these benefits, the use of SCh carries a significant risk of serious side effects. One of these is malignant hyperthermia; although its incidence is rare, 55% of cases of this condition are associated with succinylcholine use. Studies suggest that high-dose rocuronium provides an alternative muscle relaxant for rapid induction of anaesthesia in the out-of-hospital setting. Gantacurium and CW002 are new neuromuscular conduction blockers with rapid action and minimal cardiovascular effects, making them promising replacements for existing agents. (*Farm Współ* 2024; 17: 192-200) doi: 10.53139/FW.20241724

Keywords: succinylcholine, neuromuscular depolarizing agents, adverse effects, news

Wstęp

Chlorek sukcyntylocholiny (SCh) to depolaryzujący lek zwiotczający mięśnie szkieletowe. Substancja została wprowadzona do praktyki w 1951 roku, choć jego odkrycie miało miejsce już w 1906 roku, dzięki badaniom Hunta i Taveaua. Suxametonium to międzynarodowa, prawnie niezastrzeżona, nazwa chloroku sukcyntylocholiny. Szybki początek działania i krótki czas półtrwania sprawiły, że od lat 50. ubiegłego wieku SCh stała się lekiem powszechnie stosowanym w anestezjologii, szczególnie przydatnym w sytuacjach wymagających zastosowania sekwencji szybkiej intubacji (ang. *rapid sequence intubation*, RSI) u pacjentów z wysokim ryzykiem aspiracji. Pomimo wspomnianych zalet, korzystanie z SCh jest silnie związane z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych [1].

Farmakodynamika

Depolaryzujący mechanizm działania sukcyntylocholiny zawdzięcza swojej budowie. Składa się ona z dwóch połączonych ze sobą cząsteczek acetylocholiny (ACh), która jest endogennym ligandem dla receptorów nikotynowych zlokalizowanych w błonie mięśniowej płytki motorycznej [2]. W warunkach fizjologicznych połączenie dwóch cząsteczek ACh z receptorem nikotynowym skutkuje otwarciem napięcia zależnych kanałów sodowych, depolaryzacją błony komórkowej i następową inaktywacją kanałów sodowych. Po około 1 ms dochodzi do hydrolizy ACh przez obecną w złączu nerwowo-mięśniowym acetylocholinoesterazy (AChE), co umożliwia powrót błony komórki mięśniowej do początkowego stanu polaryzacji i przywrócenie stanu spoczynkowego kanałów sodowych. W przypadku SCh proces ten przebiega nieco inaczej. SCh, tak jak ACh, wiąże się z receptorem nikotynowym płytki motorycznej, jednak nie ulega rozkładowi pod wpływem AChE. SCh jest hydrolizowana przez cholinoesterazę osoczną. Z tego powodu obecność SCh ze złącza nerwowo-mięśniowego skutkuje przedłużoną aktywacją receptora i utrzymaniem depolaryzacji sarkolemy, co uniemożliwia przywrócenie stanu spoczynkowego kanałów sodowych. W konsekwencji dochodzi do zwiotczenia mięśni szkieletowych [3, 4]. Zwiotczenie mięśni szkieletowych jest zazwyczaj poprzedzone drzeniami pęczków mięśniowych (fascykulacjami). Przyczyn fascykulacji upatruje się w działaniu SCh na zakończenie motoneuronu, powodującym zwiększenie wydzielania ACh do szczeliny synaptycznej [5]. Efekt zwiotczający suksametonium jest obser-

wowany po zaledwie minucie od podania dożylnego, a jego działanie utrzymuje się około 4-6 minut [2].

Farmakokinetyka

Rozkład SCh zachodzi pod wpływem produkowanej w wątrobie cholinoesterazy osoczowej, znanej także jako pseudocholinoesteraza osoczowa (PChE) lub butyrylocholinoesteraza (BChE). SCh jest rozkładana do sukcyntylomonocholiny i choliny. W ciągu pierwszej minuty po podaniu dożylnym hydrolizie ulega 90% podanej dożylnie SCh. Z tego powodu tylko niewielki procent substancji dociera do płytki nerwowo-mięśniowej. W przeciwieństwie do AChE, PChE nie jest obecna w złączu nerwowo-mięśniowym. Długość działania SCh zależy więc od stopnia dysocjacji substancji od receptora, szybkości dyfuzji ze złącza nerwowo-mięśniowego oraz aktywności PChE. Miorelaksacyjne działanie SCh może być znacząco wydłużone u osób z atypową PChE, która ma mniejsze powinowactwo do SCh. Aktywność PChE jest większa u osób patologicznie otyłych, co powoduje przyspieszeniem metabolizmu SCh. Noworodki mają niemal połowę mniej PChE niż dzieci starsze i dorośli. Objętość dystrybucji jest natomiast większa u małych dzieci, stąd wymagają one dawek wyższych niż dorośli. Leki blokujące złącze nerwowo-mięśniowe to spolaryzowane hydrofilne związki, dlatego ich dystrybucja zachodzi głównie w kompartmentie wodnym. Stany zwiększające przedział wodny, takie jak obrzęki czy przeciążenie płynami, zwiększają objętość dystrybucji leku. Analogicznie, stany przebiegające z utratą płynów zmniejszają objętość dystrybucji. Metabolity SCh są wydalane z moczem. Końcowa faza choroby nerek, a także hemodializy, są przyczynami obniżonej aktywności PChE i przedłużenia czasu działania SCh [6].

Działania niepożądane sukcyntylocholiny

Sukcyntylocholina ma najwięcej działań niepożądanych spośród wszystkich leków zwiotczających mięśnie, dlatego w praktyce anestezjologicznej stosowana jest obecnie w wyjątkowych sytuacjach (niedrożność jelit czy pilne cięcie cesarskie). SCh jest odpowiedzialna za 81% przypadków śmierci spowodowanej stosowaniem miorelaksantów [7].

Hipertermia złośliwa

Hipertermia złośliwa to bardzo rzadkie schorzenie, którego przyczyną jest stosowanie wziewnych aneste-

tyków oraz depolaryzujących leków zwiotczających u osób genetycznie predysponowanych [8]. Częstość występowania hipertermii złośliwej waha się między 1:1000 a 1:250,000 przeprowadzonych procedur anestezjologicznych [9]. Nawet do 55% przypadków hipertermii złośliwej jest związanych z zastosowaniem sukcynylocholino [10]. W przypadku wystąpienia hipertermii złośliwej należy zaprzestać podawania wziewnych anestetyków i depolaryzujących leków zwiotczających. W leczeniu stosuje się inhibitor receptora rianodynowego RyR1 – dantrolen [11].

Hiperkaliemia

Podanie SCh w dawce 1,0 mg/kg m.c. u pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu z wykorzystaniem halotanu powoduje wzrost stężenia potasu w surowicy o około 0,5 mmol/l [3]. Przyczyn wzrostu stężenia potasu upatruje się w przedłużonej depolaryzacji sarkolemy i zwiększonym wypływie jonów potasu z komórki mięśniowej oraz w występujących po podaniu SCh fascykulacjach, których następstwem jest uwolnienie potasu z komórek [12]. Niektóre jednostki chorobowe mogą nasilać hiperkaliemię po podaniu SCh. Dystrofie mięśniowe (czynnik szczególnie istotny u niezdiagnozowanych pacjentów pediatrycznych), rozległe poparzenia i urazy, uszkodzenie górnego i dolnego motoneuronu, a także hipertermia złośliwa powikłana rhabdomyolizą są dodatkowymi czynnikami ryzyka wzrostu stężenia potasu w osoczu. W przebiegu chorób nerwowo-mięśniowych następuje regulacja w górę receptorów nikotynowych i zmiana ich struktury oraz rozprzestrzenianie receptorów poza złącze nerwowo-mięśniowe, przez co ich aktywacja skutkuje zwiększonym uwalnianiem potasu z komórek. U pacjentów z poparzeniami oraz po urazach wzrost kaliemii wynika prawdopodobnie z łatwiejszego uwalniania jonów potasu z uszkodzonych komórek. Szczególną uwagę należy zwrócić również na pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, gdyż jest to grupa z dużym ryzykiem wyjściowo wysokich wartości potasu [3,13,14].

Fascykulacje i bóle mięśniowe

U większości pacjentów podanie SCh wywołuje początkowo krótkotrwałe drżenia mięśniowe zwane fascykulacjami. Fascykulacje są prawdopodobnie wywoływane przez działanie SCh na receptory zakończenia motoneuronu, powodujące zwiększone uwalnianie ACh do złącza nerwowo-mięśniowego.

Częstość występowania i czas trwania fascykulacji mogą być zredukowane podaniem małej dawki leku niedepolaryzującego, jednak takie postępowanie osłabia działanie sukcynylocholino i nie jest aktualnie zalecane. Bóle mięśniowe dotyczą aż 73% pacjentów, u których zastosowano SCh [7, 15]. Pojawiają się zazwyczaj dzień po operacji, najczęściej u zdrowych, młodych osób z dużą masą mięśniową. Są rzadsze u dzieci, osób starszych i kobiet w ciąży [3]. Ich przyczyny upatruje się w występowaniu fascykulacji. Jednocześnie zauważono, że podanie inhibitorów syntezy prostaglandyn przed podaniem SCh redukuje częstość incydentów pooperacyjnych bólów mięśni, co może sugerować rolę prostaglandyn i cyklooksygenazy w patogenezie mialgii [16]. Bólom można zapobiegać poprzez przedoperacyjne podanie doustnie gabapentyny (600 mg *po*), pregabaliny (150 mg *po*), diklofenaku (100 mg *po*) lub dożylnie przy indukcji znieczulenia – magnezu (0,4 mg/kg *iv*) czy ketaminy (0,5 mg/kg m.c. *iv*) [15].

Zaburzenia rytmu serca

Mechanizmem wywołującym zaburzenia pracy układu sercowo-naczyniowego po zastosowaniu SCh może być wzrost stężenia jonów potasu w osoczu. Pacjenci z wspomnianymi wcześniej czynnikami ryzyka rozwoju hiperkaliemii są zagrożeni wystąpieniem zaburzeń rytmu serca pod postacią migotania komór, a w konsekwencji nagłym zatrzymaniem krążenia. Budowa SCh sprawia, że jest ona w stanie oddziaływać nie tylko na receptory nikotynowe, ale również muskarynowe. Pobudzenie receptorów muskarynowych w węzle zatokowo-przedsionkowym może być przyczyną wystąpienia bradykardii. Na wystąpienie bradykardii narażone są szczególnie dzieci, pacjenci z hipoksją oraz zaburzeniami elektrolitowymi. Powtarzanie dawek leku również jest czynnikiem ryzyka. Stymulacja receptorów muskarynowych w zwojach współczulnych może być także przyczyną wystąpienia przejściowej tachykardii i wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, jest to mechanizm częściej obserwowany u dorosłych. Inną prawdopodobną przyczyną łagodnego wzrostu ciśnienia mogą być również fascykulacje, które zwiększają powrót żylny [7].

Nadwrażliwość

Z punktu widzenia alergologii reakcje nadwrażliwości można podzielić na reakcje nadwrażliwości alergicznej i niealergicznej, a wśród tych pierwszych możemy wyróżnić nadwrażliwość alergiczną IgE-

zależną oraz IgE-niezależną [17]. Leki zwiotczające mięśnie szkieletowe są najczęstszym czynnikiem wywołującym reakcję nadwrażliwości natychmiastowej u osób poddawanych znieczuleniu ogólnemu. Częstość występowania epizodów nadwrażliwości podczas stosowania tej grupy leków szacuje się na od 1:3000 do 1:110,000, różni się ona w zależności od kraju. Reakcje nadwrażliwości na miorelaksanty w zdecydowanej większości mają charakter nadwrażliwości IgE-zależnej (reakcja natychmiastowa, anafilaksja, typ I wg Gella i Coombsa). Spośród wszystkich leków zwiotczających mięśnie szkieletowe to SCh jest lekiem najczęściej wywołującym anafilaksję. Nadwrażliwość o typie opóźnionym (typ IV wg Gella i Coombsa) jest zdecydowanie rzadsza. Dotychczas opisano nieliczne przypadki, wszystkie wywołane stosowaniem SCh. Należy pamiętać, że objawy nadwrażliwości u pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu będą różnić się od tych obserwowanych u pacjentów przytomnych. W tym przypadku nie zaobserwujemy wczesnych objawów, takich jak złe samopoczucie, świąd, zawroty głowy czy duszność. Istnieje także wysokie ryzyko przeoczenia ewentualnych zmian skórnych, natomiast przyspieszenie akcji serca, spadek ciśnienia i wzrost oporu w drogach oddechowych mogą nie zostać powiązane z reakcją nadwrażliwości na podany lek. Podejrzenie reakcji nadwrażliwości na SCh zawsze należy różnicować z hipertermią złośliwą, miotonią i objawami hiperkaliemii [18]. Warto wspomnieć, że SCh charakteryzuje się największym ryzykiem wywołania reakcji anafilaktycznej spośród ogółu leków zwiotczających, szczególnie w grupie kobiet. Aplikacja sukcyntylocholiny stymuluje również zwiększone ryzyko wystąpienia pooperacyjnych powikłań płucnych, co jest uzależnione od zastosowanej dawki i z większą częstotliwością występuje po krótkich operacjach [15].

Zastosowanie sukcyntylocholiny we współczesnej anestezjologii

Sukcyntylocholina jest jedynym depolaryzującym lekiem krótkotrwale zwiotczającym mięśnie prążkowane, wykorzystywanym do wykonania szybkiej indukcji znieczulenia u pacjentów nie będących na czczo. Jest stosowana również pomocniczo w leczeniu drgawek wywołanych elektrowstrząsami [20]. Niewątpliwym atutem SCh jest bardzo szybki początek działania i uzyskanie odpowiedniego zwiotczenia do intubacji po upływie zaledwie 60-90

sekund. Zwiotczenie mięśni utrzymuje się tak długo, jak długo zapewnione jest odpowiednie stężenie SCh w osoczu, średnio okres ten jest krótki i obejmuje od 5 do 10 minut. Z tego powodu lek ten jest powszechnie wykorzystywany do szybkiej intubacji i przy prawdopodobieństwie wystąpienia komplikacji z trakcie jej przeprowadzania, gdyż w przypadku niepowodzenia blok zazwyczaj szybko samoistnie ustępuje. Zwiotczenie mięśni jest poprzedzone osobliwymi drżeniami włókienkowymi, w szczególności mięśni twarzy, szyi i kończyn. W celu ich zapobiegania dopuszcza się zastosowanie prekuraryzacji małą dawką leku niedepolaryzującego, jednak takie postępowanie nie jest rekomendowane, ponieważ skutkuje to osłabieniem działania SCh [15]. Lek ten wpływa również bezpośrednio na wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz ciśnienia wewnątrzczaszkowego [20]. Zaleca się zatem zachować szczególną ostrożność przy indukcji znieczulenia u pacjentów z jaskrą oraz po urazie czaszkowo-mózgowym [15]. Sporadycznie środek ten powoduje uwolnienie histaminy [20]. Uwzględniając powyższe wady i zalety SCh powinna być stosowana tylko w wyjątkowych przypadkach. Wśród nich uwzględnia się konieczność przeprowadzenia intubacji u pacjentów z niedrożnością jelit, pełnym żołądkiem, w celu zapobiegania kurczowi krtani czy do cięcia cesarskiego. Wykorzystywanie jej do repozycji złamań, przy krótkich zabiegach endoskopowych lub elektrowstrząsach należy do archaizmów i nie jest obecnie powszechnie stosowaną praktyką. Zanotowano przypadki wystąpienia nagłego zatrzymania krążenia po zastosowaniu SCh oraz ujawnieniu dystrofii Duchenne'a, dlatego też u pacjentów pediatrycznych nie należy stosować jej do intubacji w szybkiej sekwencji oraz w celu przeprowadzania znieczulenia ogólnego. Istnieją także doniesienia dotyczące hiperkaliemii po podaniu sukcyntylocholiny u pacjentów z niewydolnością nerek. Zaleca się wówczas niezależną od nerek eliminację leku. Prawdopodobnie nie występuje podwyższone ryzyko działań niepożądanych związanych z hiperkaliemią, dlatego uważa się, że wykorzystanie jej w tym przypadku jest bezpieczne [15]. Skład farmakologiczny i chemiczny SCh sprawia, że jest ona specyficzna dla receptora nerwowo-mięśniowego. Zatem SCh jest nieskuteczna w działaniu na mięśnie gładkie oraz mięsień sercowy. Pseudocholinoesteraza osoczowa odpowiada za szybką hydrolizę i metabolizm leku w krwiobiegu. Porażenie mięśni szkieletowych będzie kontynuowane do czasu wystarczającego odłączenia sukcyntylocholiny

od miejsc receptorów nerwowo-mięśniowych acetylocholino i w konsekwencji hydrolizy pseudocholinesterazy, umożliwiającej wyjściową funkcję receptora nerwowo-mięśniowego, a tym samym normalną aktywność motorycznej płytki końcowej [20].

Zastosowanie sukcyńlocholiny w anestezji dziecięcej

Sukcyńlocholina jest jedynym lekiem depolaryzującym dostępnym w anestezji pediatrycznej wyróżniającym się wyłącznie postsynaptycznym miejscem uchwytu. Czas działania SCh w ogólnej populacji pacjentów pediatrycznych jest krótszy niż u dorosłych. Skuteczna dawka, wywołująca 90% redukcji wysokości pobudzenia, jest zdecydowanie większa u noworodków i niemowląt, w porównaniu do dzieci i dorosłych. Wiąże się to prawdopodobnie z większą objętością dystrybucji SCh u noworodków, niemowląt i dzieci, co determinuje większą dostępność pseudocholinesterazy osoczowej, która eliminuje lek. Inicjacja działania SCh opóźnia się wraz z wiekiem. Lek ten może być stosowany również w iniekcji domięśniowej, jednak konieczne jest wówczas zwiększenie dawki do 4 mg/kg masy ciała i odczekanie około 4 minut na początek działania. Czasami po podaniu SCh, u dzieci do ok. 6 r.ż., może wystąpić wzrost stężenia mioglobiny i kinazy keratynowej w osoczu. Sporadycznie pojawia się również drżenie mięśniowe i mialgia. Z tych względów, stosując ten lek u dzieci młodszych, należy brać pod uwagę możliwość użycia jej u niezdiagnozowanego dziecka, cierpiącego na jedną z chorób układu nerwowo-mięśniowego, co może powodować rabdomiolizę, hiperkaliemię czy kwasicę metaboliczną. Dlatego też ten lek zwiotczający stosuje się u dzieci jedynie w sporadycznych sytuacjach [21].

Zastosowanie sukcyńlocholiny w ciąży i porożu

Sukcyńlocholina jest jedynym obecnie stosowanym depolaryzującym środkiem zwiotczającym mięśnie w okresie ciąży i porożu. Skuteczność i czas blokady nerwowo-mięśniowej zależą od aktywności pseudocholinesterazy, która zmienia się w czasie ciąży i porożu [22]. Ponadto SCh, dzięki niewielkiej rozpuszczalności w tłuszczach i zjonizowanemu charakterowi cząsteczki, w bardzo małym stopniu przenika przez łożysko [15]. Podczas fizjologicznej ciąży stężenie pseudocholinesterazy w surowicy zmniejsza się nawet o 30%. W pierwszym trymestrze ciąży następuje nagły

spadek poziomu pseudocholinesterazy w osoczu. Stan ten utrzymuje się przez całą ciążę i do około 7 dnia po porodzie. W drugim trymestrze obserwuje się niewielki wzrost poziomu pseudocholinesterazy, który utrzymuje się do początku trzeciego trymestru. Normalny poziom pseudocholinesterazy powraca po 6 tygodniach po porodzie. Po otrzymaniu normalnych dawek SCh u pacjentek w ciąży fizjologicznej nie powinien występować przedłużony bezdech [22].

Rokuronium jako alternatywny lek dla sukcyńlocholiny

W najnowszych badaniach porównano działanie rokuronium do SCh w szybkiej indukcji znieczulenia w warunkach pozaszpitalnych. Populację badaną stanowili pacjenci >18 r.ż. wymagający intubacji w trybie nagłym na skutek urazu, duszności, śpiączki, przedawkowania leków czy wstrząsu. Nie uwzględniono w tej grupie pacjentów z zatrzymaniem krążenia. Wyłączono również chorych z przeciwwskazaniami do podania SCh, tj. pacjentów z alergią, hipertermią złośliwą w wywiadzie, wrodzoną dystrofią mięśniową, miastenią czy hiperkaliemią. Grupie badanych podano rokuronium w dawce 1,2 mg/kg *iv* natomiast dla grupy kontrolnej zastosowano SCh w dawce 1 mg/kg *iv*. Intubację poprzedzała wspólna dla obu grup preoksygenacja, a następnie indukcja znieczulenia z wykorzystaniem etomidatu w dawce 0,3 mg/kg lub ketaminy w dawce 2 mg/kg *iv*. Intubację rozpoczęto 60 sekund po aplikacji leku zwiotczającego. Po wprowadzeniu rurki intubacyjnej sedację kontynuowano przy użyciu benzodiazepin lub propofolu oraz opioidów. Liczba udanych pierwszorazowych intubacji, które zostały potwierdzone zapisem kapnograficznym wyniosła 74,6% przy zastosowaniu rokuronium oraz 79,4% w grupie SCh. Założono, że aby rokuronium zostało uznane za nie mniej skuteczne od SCh różnica pomiędzy lekami w częstości pierwszorazowych intubacji przeprowadzonych z powodzeniem nie może być większa niż 7% na poziomie ufności 97,5%. W grupach interwencyjnej oraz kontrolnej oceniano również inne kryteria, m.in. skalę trudności intubacji, warunki do intubacji czy też powikłania związane z intubacją do 15 minut od zakończenia procedury. Finalnie nie udało się wykazać, że rokuronium jest nie mniej skuteczne od SCh w aspekcie udanych pierwszorazowych intubacji w warunkach pozaszpitalnych. Jednak bez wątpliwości rokuronium w dawce ≥ 1 mg/kg zapewnia optymalne warunki intubacji w czasie

zblizonym jak sukcylocholina, mając jednocześnie mniej przeciwwskazań. Mimo mniejszej ilości udanych pierwszorazowych intubacji w grupie interwencyjnej z zastosowaniem rokuronium niż w grupie kontrolnej z wykorzystaniem SCh częstość powikłań, takich jak zaburzenia rytmu serca czy hipotensja była większa u pacjentów otrzymujących SCh. W grupie kontrolnej podawano więcej leków opioidowych i midazolamu po intubacji, co mogło mieć wpływ na krótszy czas działania SCh i skutkowało koniecznością pogłębienia sedacji przez wzgląd na klócenie się pacjenta z respiratorem. Nie można określić czy rodzaj leku wpływał na śmiertelność w fazie opieki przedszpitalnej ze względu na małą liczebność zgonów w obrębie obu grup. Zatem biorąc pod uwagę rezultaty badań, wybór właściwego leku zwiotczającego pomiędzy rokuronium a SCh u pacjenta należy do lekarza, a kluczowym kryterium determinującym wybór powinien być kontekst kliniczny [23].

Nowe leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe mogące zastąpić w przyszłości sukcylocholinę

Gantakurium to lek z nowej klasy leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, jest to asymetryczny enancjomeryczny diestr izochinolinowy kwasu chlorofumarowego. Gantakurium jest krótko-działającym, niedepolaryzującym lekiem blokującym przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Charakteryzuje się szybkim początkiem działania i szerokim marginesem bezpieczeństwa. Metabolizm zachodzi na drodze rozkładu chemicznego, który obejmuje addycję cysteiny i hydrolizę wrażliwą na pH. Zatem eliminacja leku nie zależy od nerek ani wątroby. Przedkliniczne badania na małpach rebus sugerują, że gantakurium działa skutecznie i szybko, a jego działanie jest porównywalne z miwakurium. Gantakurium wykazuje minimalne działanie na układ sercowo-naczyniowy, co sprawia, że może być obiecującym zamiennikiem dla SCh. Gantakurium jest szybko inaktywowane, blokada nerwowo-mięśniowa może być odwrócona za pomocą inhibitorów cholinoesterazy. Najlepszym lekiem odwracającym działanie gantakurium wydaje się być edrofonium, który osiąga maksymalne działanie w ciągu krótszego czasu. Inna opcja to podawanie L-cysteiny, która zastępuje chlor w gantakurium i odwraca jego działanie [24].

CW002 to podobny nowy niedepolaryzujący lek blokujący przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, nale-

żący do rodziny leków tetrahydroizochinolinowych. Jego struktura jest podobna do gantakurium. CW002 został stworzony tak, aby oddziaływać wolniej z endogenną cysteiną niż gantakurium, co pozwala na jego kontrolowane odwracanie. W badaniach przedklinicznych stwierdzono, że CW002 wykazuje minimalne skutki uboczne w stosunku do układu krążeniowego i oddechowego i nie powoduje uwalniania histaminy. W badaniach na małpach rebus i psach stwierdzono, że CW002 wykazuje czas działania krótszy niż cistrakurium, ale dłuższy niż rokuronium. Może być odwracany poprzez podanie L-cysteiny. W badaniach na ludziach stwierdzono, że dawka skuteczna dla CW002 wynosi 0,077 mg/kg. Można zastosować 1,8× ED95 (0,14 mg/kg), czas działania w tym przypadku wynosi około 33,8 minut. Podobnie jak gantakurium, CW002 ulega szybkiej inaktywacji przez addukcję cysteiny i hydrolizę. Może być odwracany za pomocą L-cysteiny, co jest skuteczniejsze i szybsze niż odwracanie za pomocą inhibitorów cholinoesterazy, takich jak neostygmina [24].

Oba opisane leki wydają się być obiecujące w blokowaniu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w praktyce klinicznej. Niezbędne są dalsze badania celem potwierdzenia ich bezpieczeństwa i skuteczności u pacjentów [24].

Nowości dotyczące sukcylocholiny

Głównym problemem, z którym wiąże się wykorzystanie SCh są jej działania niepożądane. W praktyce lekarskiej leczenie ich opierało się na ściśle objawowym oddziaływaniu. Przykładowo hiperkaliemia była leczona solami wapnia w celu zablokowania wpływu wapnia na przewodnictwo impulsów w mięśniu sercowym. Ponadto w celu zwiększenia komórkowego wychwytu potasu przez komórki wykorzystywane są insulina w połączeniu z dekstrozą, lub katecholaminami lub wodorowęglanem sodu. W celu nadzorowania wywołanej przez sukcylocholinę hipertermii złośliwej stosowany jest dantrolen. Wzorując się na powyższych danych nie ma jednego środka terapeutycznego, który cofałby wszystkie działania niepożądane związane ze stosowaniem SCh, w związku z czym trwają aktualnie badania nad opracowaniem specyficznego antidotum, które będzie w stanie usunąć SCh z ustroju po jej wykorzystaniu, odwrócić jej skutki depolaryzacji i jednoczesnego znacznego złagodzenia jej ciężkich skutków ubocznych [25].

W ciągu ostatnich dziesięcioleci opracowano liczne supramolekularne cząsteczki gospodarza stosowane jako sztuczne receptory i wykazano znaczny potencjał w ich biomedycznym zastosowaniu. W oparciu o interakcje gospodarz-gość te supramolekularne cząsteczki mogą oddziaływać na właściwości fizykochemiczne i biologiczne gatunków gości, takie jak rozpuszczalność, stabilność, toksyczność i skuteczność terapeutyczna [25].

Zasadnicze właściwości supramolekularnych środków terapeutycznych jako środka odwracającego negatywny wpływ sukcylinylocholiny na ustrój osoby poddanej jej działaniu mogą obejmować: 1) wyższe powinowactwo wiązania z sukcylinylocholimą niż receptory cholinergiczne z Sch, 2) wyższe powinowactwo wiązania z Sch niż z innymi potencjalnie konkurencyjnymi cząsteczkami, takimi jak cholina i acetylocholina, 3) dobra biokompatybilność *in vivo*. Zgodnie z badaniami wykonywanymi na modelach ssaków związki spełniające te kryteria to: cucurbit[7]uril (CB[7]), sulfo-kalix[4]aren (SC[4]A) o wiązaniu sukcylinylocholiny rzędu odpowiednio ~ 106 i ~ 104 M⁻¹ w roztworach wodnych, a najnowsze badania na modelach mysich wykazały także pozytywne wyniki dla carboxylatopillar[6]arene (WP[6]) o wiązaniu sukcylinylocholiny rzędu ~ 106 M⁻¹ w roztworze wodnym. W związku z powyższymi wykazanymi wynikami badań wykazano hipotezę, iż jeden lub więcej z tych syntetycznych receptorów może znaleźć zastosowanie w leczeniu działań niepożądanych wywoływanych przez SCh [25].

Aby wykorzystanie supramolekularnych cząsteczek gospodarza stało się podstawową terapią detoksykacyjną po użyciu SCh, dawka antidotum musi być bezpieczna i nie może sama wywoływać kolejnych działań niepożądanych. W badaniach wykonywanych na modelach mysich wykazano, że wykorzystanie następujących kombinacji lek-dawka

nie wywołuje działań niepożądanych na grupach badawczych CB[7] – 150 mg/kg, SC[4]A – 100 mg/kg i WP[6] – 300 mg/kg. Kolejny etap badań polegał na wykazaniu czy wspomniane wyżej supramolekularne cząsteczki gospodarza są w stanie wyleczyć działania niepożądane wywoływane przez SCh. Dawka letalna tego leku u myszy wynosi 0,75 mg/kg. Podanie WP[6] w dawce 20 mg/kg lub w dawce 50 mg/kg, czyli w stosunku molarnym odpowiednio do podawanych dawek 5.7:1 i 14.2:1 doprowadzało do pełnej detoksykacji organizmu badanych myszy. Natomiast podanie CB[7] nawet w dawce 100 mg/kg, czyli w stosunku molarnym WP[6]/Sch 41.5:1 lub SC[4]A w dawce 50 mg/kg, czyli w stosunku molarnym SC[4]A/Sch 46.7:1 nie powodowały 100% detoksykacji po podaniu letalnej dawki SCh. W związku z tym WP[6] wyróżnia się spośród badanych związków w detoksykacji po podaniu SCh, ponieważ wymaga znacznie niższych dawek niż inne badane związki do osiągnięcia pożądanego wyniku [25]. Badania wykazały, że pojedyncza dawka WP[6] odwracała paraliż w modelu mysim i znacznie łagodziła szereg skutków ubocznych SCh, w tym arytmie serca, hiperkaliemię, rhabdomyolizę w modelach szczurzych. Na poziomie komórkowym WP[6] odwracała indukowane przez SCh zmiany potencjału błony komórkowej (depolaryzację) i wpływ wewnątrzkomórkowego potasu [25].

Wykonane badania silnie wspierają wykorzystywanie receptorów makrocyklicznych, zwłaszcza WP [6], jako potencjalnego antidotum i supramolekularnego środka terapeutycznego przeciwdziałającego niepożądanym działaniom sukcylinylocholiny, której użycie aktualnie jest ograniczone do wykorzystania jedynie w wyjątkowych przypadkach w użyciu do intubacji dotchawiczych [25].

Tabela I. Wady i zalety sukcylinylocholiny
Table I. Pros and cons of succinylcholine

Zalety	Wady
Szybki początek działania	Ryzyko hipertermii złośliwej, hiperkaliemii, rhabdomyolizy, mioglobinurii, anafilaksji, skurczu oskrzeli
Krótki czas działania	Pooperacyjne bóle mięśniowe
Niska cena leku	Przedłużone działanie w przypadku niedoboru pseudocholinesterazy
Doskonałe warunki do intubacji	Wzrost ciśnienia śródgałkowego, śródmożgowego i śródbrzusznego
Łatwe dawkowanie	
Możliwa podaż domięśniowa	

Podsumowanie

Sukcynylocholina ma najszybszy początek działania ze wszystkich używanych leków zwiotczających, ale jej podanie wiąże się z wystąpieniem poważnych działań niepożądanych. SCh ma przyszłość w anestezjologii, jednak jej stosowanie w praktyce anestezjologicznej ogranicza się jedynie do kilku sytuacji takich jak niedrożność jelit, pełny żołądek lub pilne cięcie cesarskie przeprowadzane w znieczuleniu ogólnym. Prace nad lekiem zwiotczającym o podobnych właściwościach trwają od kilkunastu lat, jednak na ten moment nie udało się stworzyć podobnego leku. Klinicyści muszą rozważyć wszelkie za i przeciw i decydować się na ten lek w sytuacjach, kiedy w ich ocenie

korzyści przeważają nad ewentualnymi działaniami niepożądanymi. Zbiór zalet i wad sukcynylocholíny przedstawia tabela I.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak / None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Paweł Radkowski
Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Specjalistycznego Szpitala Wojewódzkiego
w Olsztynie, Żołnierska 18, 10-561 Olsztyn
✉ pawelradkowski@wp.pl
☎ (+48) 882 815 714

Piśmiennictwo/References

1. Miller R. Will succinylcholine ever disappear? *Anesth Analg.* 2004;98(6):1674-5. doi: 10.1213/01.ANE.0000126935.87196.4C.
2. Alvarellos ML, McDonagh EM, Patel S, et al. PharmGKB summary: succinylcholine pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2015;25(12):622-30. doi: 10.1097/FPC.0000000000000170.
3. Appiah-Ankam J, Hunter JM. Pharmacology of neuromuscular blocking drugs. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2004;4:2-7. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkh002>.
4. Cornelius BW, Jacobs TM. Pseudocholinesterase Deficiency Considerations: A Case Study. *Anesth Prog.* 2020;67(3):177-84. doi: 10.2344/anpr-67-03-16.
5. Sparr HJ, Jöhr M. Succinylcholin-Update [Succinylcholine--update]. *Anaesthesist.* 2002;51(7):565-75. doi: 10.1007/s00101-002-0324-7.
6. Lockridge O. Genetic variants of human serum cholinesterase influence metabolism of the muscle relaxant succinylcholine. *Pharmacol Ther.* 1990;47(1):35-60. doi: 10.1016/0163-7258(90)90044-3.
7. Naguib M, Magboul MM. Adverse effects of neuromuscular blockers and their antagonists. *Drug Saf.* 1998;18(2):99-116. doi: 10.2165/00002018-199818020-00002.
8. Stowell KM. DNA testing for malignant hyperthermia: the reality and the dream. *Anesth Analg.* 2014;118(2):397-406. doi: 10.1213/ANE.0000000000000063.
9. McMurray M, Sowers A, Orthober R, et al. Case Report of Malignant Hyperthermia in the Emergency Department. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2023;7(2):85-8. doi: 10.5811/cpcem.1402.
10. Dexter F, Epstein RH, Wachtel RE, et al. Estimate of the relative risk of succinylcholine for triggering malignant hyperthermia. *Anesth Analg.* 2013;116(1):118-22. doi: 10.1213/ANE.0b013e31826f5e3b.
11. Stowell KM. Malignant hyperthermia: a pharmacogenetic disorder. *Pharmacogenomics.* 2008;9(11):1657-72. doi: 10.2217/14622416.9.11.1657.
12. Blauvelt G, Burdick K, Cannon EJ. Nursing Considerations When Using Neuromuscular Blocking Agents to Assist With Intubation: A Review of Literature. *Crit Care Nurs Q.* 2019;42(1):30-40. doi: 10.1097/CNQ.0000000000000234.
13. Yentis SM. Suxamethonium and hyperkalaemia. *Anaesth Intensive Care.* 1990;18(1):92-101. doi: 10.1177/0310057X9001800114.
14. Gronert GA. Cardiac arrest after succinylcholine: mortality greater with rhabdomyolysis than receptor upregulation. *Anesthesiology.* 2001;94(3):523-9. doi: 10.1097/00000542-200103000-00026.
15. Radkowski P, Barańska A, Mieszkowski M, Dawidowska-Fidrych J. Leki zwiotczające mięśnie poprzecznie prążkowane w anestezjologii, intensywnej terapii i medycynie ratunkowej z uwzględnieniem ostatnich doniesień dotyczących pacjentów zakażonych COVID-19. *Anest Ratow.* 2021;15(1):55-69; doi: 10.53139/AIR.20211507.
16. Sane S., Aghdashi MM, Haki BK, Gholamveisi B, Rajabzadeh M, Golabi P. The Effect of Pregabalin on the Prevention of Succinylcholine-Induced Fasciculation and Myalgia. *J Perianesth Nurs.* 2020;35(3):255-9. doi: 10.1016/j.jopan.2019.11.005.
17. Farnam K, Chang C, Teuber S, Gershwin ME. Nonallergic drug hypersensitivity reactions. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;159(4):327-45. doi: 10.1159/000339690.
18. Mertes PM, Aimone-Gastin I, Guéant-Rodriguez RM, et al. Hypersensitivity reactions to neuromuscular blocking agents. *Curr Pharm Des.* 2008;14(27):2809-25. doi: 10.2174/138161208786369704.

19. Booij L, Drobnik L. Zmienność działania środków zwiotczających mięśnie. Czynniki odpowiedzialne za profil farmakodynamiczny blokerów nerwowo-mięśniowych. Część II. *Anest Ratow.* 2009;3:154-84.
20. Hager HH, Burns B. Succinylcholine Chloride. 2023 Feb 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
21. Radkowski P, Kędziora B, Dawidowska-Fridrych J, et al. Blokada nerwowo-mięśniowa u dzieci. *Anest Ratow.* 2023;17:33-41. doi: 10.53139/AIR.20231705.
22. Radkowski P, Jacewicz M, Podhorodecka K. The Use of Muscle Relaxants in Pregnancy and Puerperium Period. *Int J Gen Med.* 2023;16:859-64. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S393885>.
23. Guihard B, Chollet-Xémard C, Lakhnati P, et al. Effect of Rocuronium vs Succinylcholine on Endotracheal Intubation Success Rate Among Patients Undergoing Out-of-Hospital Rapid Sequence Intubation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(23):2303-12. doi: 10.1001/jama.2019.18254.
24. De Boer HD, Carlos RV. New Drug Developments for Neuromuscular Blockade and Reversal: Gantacurium, CW002, CW011, and Calabadiol. *Curr Anesthesiol Rep.* 2018;8(2):119-24. doi: 10.1007/s40140-018-0262-9.
25. Zhang X, Cheng Q, Li L, Shangguan L, et al. Supramolecular therapeutics to treat the side effects induced by a depolarizing neuromuscular blocking agent. *Theranostics.* 2019;9(11):3107-21. doi:10.7150/thno.34947.