

Νευρομυϊκή διαβίβαση και φαρμακευτική μυϊκή παράλυση

Neuromuscular Transmission and pharmaceutical muscle paralysis

Author: Αντωνάκης Ανδρέου

GRN, SRN, CCN, RNT, BSc (Hons) Nurse Education

Περίληψη

Το άρθρο αυτό αναφέρεται στη φυσιολογία της νευρομυϊκής σύναψης, στο μηχανισμό δράσης των νευρομυϊκών αποκλειστών και των αντιχολινεστερασικών φαρμάκων και παραθέτει σχετικές νοσηλευτικές επισημάνσεις.

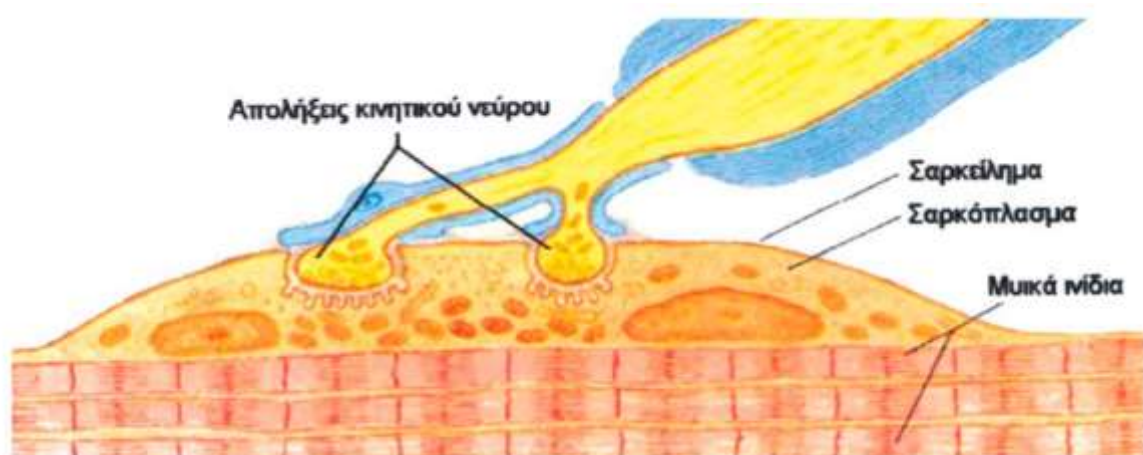
Abstract

This article refers to the physiology of the neuromuscular junction, the mechanism of action of the neuromuscular blockers and the anticholinesterase drugs and cites relevant nursing considerations.

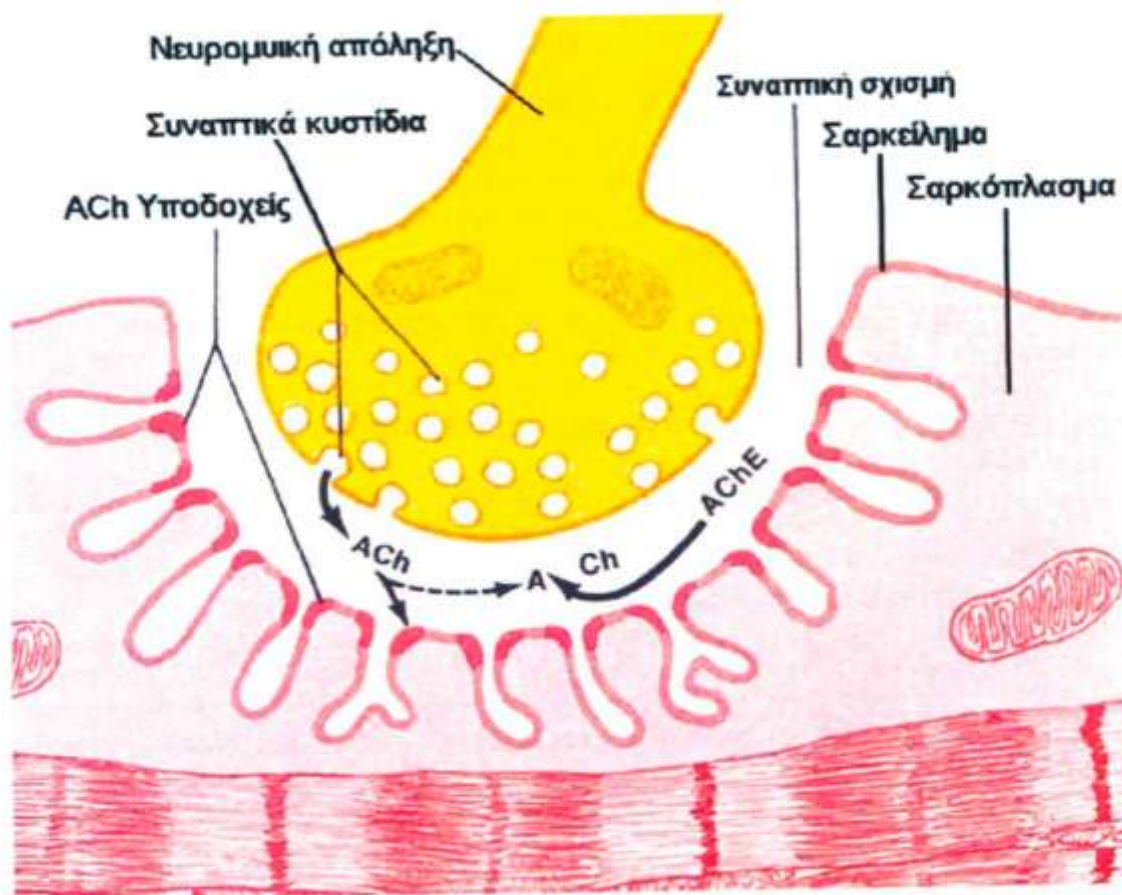
Τα νευρικά κύτταρα και οι μυϊκές ίνες έχουν μια κοινή ιδιότητα που τα διαφοροποιεί από τα άλλα κύτταρα του οργανισμού. Αυτή η ιδιότητα είναι η ικανότητα να διεγείρονται. Η διαβίβαση των νευρικών διεγέρσεων (ώσεων) κατά μήκος των νευρικών ινών επιτελείται με ηλεκτρικό ερέθισμα. Στο κυτταρόπλασμα των απολήξεων των κινητικών νεύρων και των νευρικών ινών του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος παράγεται ο νευροδιαβιβαστής ακετυλοχολίνη (ACh) που αποθηκεύεται στα συνοπτικά κυστίδια των νευρικών απολήξεων. Σε κάθε νευρική διέγερση, η ACh απελευθερώνεται, διαχέεται

στη νευρομυϊκή σύναψη (συνοπτική σχισμή) και συνδέεται με υποδοχείς στην τελική κινητική πλάκα (πεπαχυσμένη μοίρα της μυϊκής μεμβράνης) για να μεταβιβαστεί το νευρικό ερέθισμα και να διεγερθεί ο μυς (Σχήμα 1 και 2).

Η διαβίβαση του νευρικού ερεθίσματος στη μυϊκή ίνα επιτελείται με αύξηση της διαπερατότητας της μυϊκής μεμβράνης κυρίως στα ιόντα νατρίου και καλίου και τη διαδοχική αναστροφή του ηλεκτρικού δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης. Τα ιόντα νατρίου εισέρχονται στη μυϊκή ίνα ενώ τα ιόντα καλίου εξέρχονται με αποτέλεσμα την εκπόλωση



Σχήμα 1. Η Νευρομυϊκή Σύναψη (Τροποποιημένο από: The CIBA collection of medical illustrations)



Σχήμα 2. Απελευθέρωση και διάχυση ACh στη νευρομυϊκή σύναψη (Τροποποιημένο από: The CIBA collection of medical illustrations)

(αποπόλωση) της μεμβράνης και τη μυϊκή συστολή. Τα ιόντα ασβεστίου και η χημική ενέργεια που προέρχεται από τη διάσπαση της τρι-φωσφορικής αδενοσίνης (ATP) των μιτοχονδρίων σε διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) είναι στοιχεία απαραίτητα για τη μυϊκή συστολή. Σχεδόν αμέσως μετά την εκπόλωση της μυϊκής ίνας, η ACh υδρολύεται (διασπάται) μέσα στη συναπτική σχισμή σε οξεικό οξύ και χολίνη από το ένζυμο χολινεστεράση (ακετυλοχολινεστεράση ή AChE) της μυϊκής μεμβράνης και κατά συνέπεια, η μυϊκή ίνα επανέρχεται σε κατάσταση ηρεμίας (επαναπολώνεται) μέχρι το επόμενο νευρικό ερέθισμα (Σχήμα 2). Η νευροδιαβίβαση στις μυϊκές ίνες οργάνων με συμπαθητική νευρώση ονομάζεται αδρενεργική επειδή επιτελείται από τη

νοραδρεναλίνη (νορεπινεφρίνη) που επιδρά στους αδρενεργικούς υποδοχείς α , β_1 και β_2 . Η διαβίβαση των νευρικών διεγέρσεων από την ACh καλείται χολινεργική και οι υποδοχείς ονομάζονται χολινεργικοί. Οι χολινεργικοί υποδοχείς διαχωρίζονται σε μουσκαρινικούς και σε νικοτινικούς. Οι μουσκαρινικοί υποδοχείς εντοπίζονται σε όλες τις μυϊκές ίνες οργάνων με παρασυμπαθητική νευρώση, ενώ οι νικοτινικοί υποδοχείς βρίσκονται στη μεμβράνη των σκελετικών μυϊκών ινών (τελική κινητική πλάκα), στις προ-γαγγλιακές συνάψεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος και σε μυϊκές ίνες ορισμένων οργάνων με συμπαθητική νευρώση όπως του στομάχου, της μήτρας, των σιελογόνων και ιδρωτοποιών αδένων. Η δράση της ACh στους νικοτινικούς υποδοχείς καλείται νικοτινική ενέργεια, ενώ η

δράση της στους μουσκαρινικούς υποδοχείς ονομάζεται μουσκαρινική ενέργεια.

Η Ατροπίνη αποκλείει εκλεκτικά τους μουσκαρινικούς υποδοχείς, δηλαδή αποκλείει όλες τις συνάψεις των παρασυμπαθητικών ινών και τις λίγες συμπαθητικές ίνες που κατ' εξαίρεση είναι χολινεργικές. Έτσι, η Ατροπίνη δρα σαν χολινεργικός ανταγωνιστής και γι' αυτό ταξινομείται στην ομάδα των αντι-χολινεργικών (αντιμουσκαρινικών ή παρασυμπαθολυτικών) φαρμάκων.

Οι νικοτινικές και μουσκαρινικές ενέργειες της ACh παρατείνονται με τα χολινεργικά φάρμακα που είναι γνωστά σαν αντιχολινεστερασικά ή αντιχολινεστεράσες, όπως π.χ. Neostigmine (Prostigmin). Αυτά τα φάρμακα, δρουν σαν χολινεργικοί αγωνιστές.

Ο μηχανισμός δράσης τους συνίσταται στην εξουδετέρωση της AChE με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η υδρόλυση της ACh. Κατά συνέπεια, η ACh συσσωρεύεται στη συνοπτική σχισμή κι έτσι ενισχύονται οι χολινεργικές λειτουργίες.

Η διέγερση των νικοτινικών υποδοχέων στη νευρομυϊκή τελική πλάκα των σκελετικών μυών μπορεί να αποκλεισθεί με φάρμακα που δρουν είτε σαν εκπολωτικά είτε σαν μη εκπολωτικά με αποτέλεσμα την πλήρη μυϊκή παράλυση. Αυτά τα φάρμακα ανήκουν στην ομάδα των Νευρομυϊκών Αποκλειστών (Μυο-χαλαρωτικών ή Μυοπληγικών φαρμάκων) και ταξινομούνται στις ακόλουθες δύο ομάδες, ανάλογα με το μηχανισμό δράσης τους.

I. Εκπολωτικά (Αποπολωτικά)

Μυοχαλαρωτικά

Τα φάρμακα αυτής της ομάδας προκαλούν νευρομυϊκό αποκλεισμό και μυοχάλαση μέσω εκπόλωσης (αποπολωτικό αποκλεισμό) της τελικής κινητικής πλάκας.

Εκπρόσωπος αυτής της ομάδας είναι το φάρμακο Suxamethonium ή Succinylcholine chloride (Scoline, Anectine). Η δράση του είναι παρόμοια με τη δράση της ACh, δηλαδή δρα ως αγωνιστής στους νικοτινικούς υποδοχείς.

Τα μόρια του Σουξαμεθανίου καταλαμβάνουν τους νικοτινικούς υποδοχείς της τελικής κινητικής πλάκας και προκαλούν εκ-πόλωση της μυϊκής μεμβράνης που εκδηλώνεται με μυϊκές ινδικές συσπάσεις (δεδιόδωσεις). Αμέσως μετά, επέρχεται μυοχάλαση μικρής διάρκειας (3-5 λεπτών) επειδή τα μόρια της ACh δεν μπορούν να συνδεθούν με τους ήδη κατειλημμένους υποδοχείς και έτσι δεν μπορούν να διαβιβάσουν νευρικά ερεθίσματα στις μυϊκές ίνες.

Το Σουξαμεθώνιο, σε αντίθεση με την ACh, δεν διασπάται στιγμιαία σε 3-5 λεπτά από τη χολινεστεράση του πλάσματος (ψευδοχολινεστεράση). Σε σπάνιες περιπτώσεις έλλειψης αυτού του ενζύμου προκαλείται παρατεταμένη παράλυση των μυών («Σκολινική άπνοια») που αντιμετωπίζεται με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, χορήγηση φρέσκου πλάσματος και διουρητικών μέχρι να αποβληθεί το φάρμακο και να επανέλθει η μυϊκή λειτουργία. Το Σουξαμεθώνιο δεν έχει αντίδοτο.

Λόγω της πολύ σύντομης έναρξης και διάρκειάς του, το Σουξαμεθώνιο χρησιμοποιείται για διασωλήνωση της τραχείας και χορηγείται αμέσως μετά την εισαγωγή της γενικής νάρκωσης για να αποφευχθεί το αίσθημα των επώδυνων μυϊκών συσπάσεων που προηγούνται της μυϊκής χάλασης. Αυτές οι συσπάσεις ευθύνονται για τις μυαλγίες που μπορεί να παρουσιαστούν στις πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά και είναι γνωστές σαν «άλγος Σουξαμεθωνίου».

II. Μη Εκπολωτικά (Μη Αποπολωτικά)

Μυοχαλαρωτικά

Τα φάρμακα αυτής της ομάδας συναγωνίζονται την ACh στους νικοτινικούς υποδοχείς της τελικής κινητικής πλάκας. Δηλαδή είναι συναγωνιστικοί αποκλειστές.

Προκαλούν νευρομυϊκό αποκλεισμό καταλαμβάνοντας τους νικοτινικούς υποδοχείς της τελικής κινητικής πλάκας, με επακόλουθο να εμποδίζεται η είσοδος των μορίων της ACh στους υποδοχείς κι έτσι να επέρχεται μυϊκή παράλυση για 15-60 λεπτά.



Το πρώτο μη εκπολωτικά μυοχαλαρωτικά που χρησιμοποιήθηκε στην αναισθησία στις αρχές της δεκαετίας του 1940 ήταν το Tubocurarine (Curare, d-tubocurarine). Παρασκευάστηκε από εκχύλισμα του κορμού και των φύλλων ενός τροπικού φυτού του Αμαζονίου, με το οποίο οι Ινδιάνοι της Νοτίου Αμερικής δηλητηρίαζαν τα άκρα των βελών τους για να σκοτώνουν τα θηράματα από ασφυξία. Έκτοτε, έχουν παρασκευασθεί πολλά μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά, όπως το Gallamine (Flaxedil), το Atracurium (Tracrium), το Alcuronium (Alloferin), το Vecuronium (Norcuron), το Pancuronium (Pavulon) και τα νεότερα Cisatracurium (Nimbex) και Rocuronium (Esmeron). Αυτά τα φάρμακα είναι κλινικά χρήσιμα για την εξασφάλιση πλήρους μυϊκής χάλασης κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων και για διευκόλυνση της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής σε συνδυασμό με τα κατασταλτικά (ηρεμιστικά-αναισθητικά) φάρμακα, όπως π.χ. το Propofol (Diprivan), το Midazolol (Dormicum), το Midazolam (Hypnovel). Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθούν στην αντιμετώπιση των τετατικών σπασμών.

Η δράση των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών αναστρέφεται με τα αντιχολινεστερασικά φάρμακα, όπως τη Neostigmine (Prostigmin). Αυτά τα φάρμακα αναστέλλουν τη δράση της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) της μυϊκής μεμβράνης, με αποτέλεσμα η ακετυλοχολίνη (ACh) να μη διασπάται και να συσσωρεύεται στις νευρομυϊκές συνάψεις. Όταν η συγκέντρωση των μορίων της ACh υπερβεί τα επίπεδα των μορίων του μη αποπολωτικού φαρμάκου, τότε καταλαμβάνουν τους υποδοχείς κι έτσι μπορούν να διαβιβαστούν τα νευρικά ερεθίσματα και να προκαλέσουν εκπόλωση της τελικής κινητικής πλάκας και μυϊκή συστολή.

Τα αντιχολινεστερασικά φάρμακα εξουδετερώνουν την AChE στους νικοτινικούς και στους μουσκαρινικούς υποδοχείς. Έτσι, για πρόληψη ανεπιθύμητων μουσκαρινικών ενεργειών από το κυκλοφορικό σύστημα, όπως βραδυκαρδία και υπόταση, χορηγούνται μαζί με Ατροπίνη (1,2 mg για κάθε 2,5 mg Νεοστιγμίνης).

Νοσηλευτικές Επισημάνσεις

Η νοσηλευτική φροντίδα των ασθενών στους οποίους χορηγούνται φάρμακα που προκαλούν μυϊκή παράλυση, απαιτεί υποστηριζόμενη ή ελεγχόμενη αναπνοή και προϋποθέτει γνώσεις επείγουσας και εντατικής νοσηλείας, της φυσιολογίας της νευρομυϊκής διαβίβασης και των ενεργειών των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται.

Για να επωφεληθεί ο ασθενής με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, οι αναπνοές του πρέπει να συγχρονίζονται με τον αναπνευστήρα. Όμως, πολλές φορές ο ασθενής αντιμάχεται («πολεμά») τον αναπνευστήρα λόγω πόνου, φόβου ή υποξίας, π.χ. λόγω συσσώρευσης εκκρίσεων στον ενδοτραχειακό σωλήνα. Για αντικειμενική αξιολόγηση, τεκμηρίωση και άμεση αποτελεσματική αντιμετώπιση της αιτίας της «πάλης» με τον αναπνευστήρα, απαιτείται συνεχής και στενή συστηματική παρακολούθηση με ερευνητικό πνεύμα και κριτική σκέψη. Για παράδειγμα, ο πόνος συνήθως εκδηλώνεται με ανησυχία, αλλαγή στην έκφραση του προσώπου, βογκητά, σύσπαση των μυών, εφίδρωση και ταχυκαρδία (που δεν οφείλονται σε πυρετό). Η φύση του πόνου διερευνάται και αντιμετωπίζεται αιτιολογικά. Μπορεί να οφείλεται π.χ. σε μη αναπνευστική θέση στο κρεβάτι ή σε υπερπλήρωση της ουροδόχου κύστης. Το άγχος και ο φόβος αυξάνουν τον πόνο. Όταν τα φυσικά και τα ψυχολογικά μέτρα αποτύχουν, για καταστολή του πόνου χορηγείται φαρμακευτική αγωγή καθ' οδήγία του ιατρού. Χορηγούνται κατασταλτικά (ηρεμιστικά-αναισθητικά) φάρμακα, όπως το Midazolol (Dormicum), το Propofol (Diprivan) και σε περίπτωση που ο ασθενής συνεχίζει να πονά και να αντιμάχεται τον αναπνευστήρα, ενδείκνυται η χορήγηση μη αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού.

Βιβλιογραφία

- Berkow, R. (1998) *Εγχειρίδιο Merck: Διάγνωση και Θεραπεία*. (Χατζημηνάς, Ι. Πρωτόπαπας, Θ. & Νηφόρος, Ν. επιμ. έκδ. και μετάφραση). Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Γρ. Παρισιάνος. (Πρωτότυπη έκδοση, 1992).
- Brass, A and Dingle, V. R. (1983) *The CIBA Collection of Medical Illustrations. Volume 1, Part 1*. USA: CIBA Pharmaceutical Company.
- Ganong, F. W. (1985) *Ιατρική Φυσιολογία*. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Γρ. Παρισιάνος.
- Harvey, R. A. and Champe, P. C. (1995) *Εικονογραφημένη Φαρμακολογία*. (Παπαδόπουλος, Ι. Στ. & Παπαδόπουλος, Γ. επιμ. έκδ. & μετάφραση). Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Γρ. Παρισιάνος. (Πρωτότυπη έκδοση, 1992).
- Hess, R. D. and Kasparek, M. R. (1999) *Μηχανική Αναπνοή - Βασικές Αρχές*. (Ρούσσος, Χ. επιμέλεια έκδοσης. Ορφανός, Σ., Πιταρίδης, Μ., Τζανέλα, Μ. μετάφραση). Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης. (Πρωτότυπη έκδοση, 1996).
- Joint Formularu Committee (1998) *British National Formulary*. London: British Medical Association.
- θεοχαρίδης, Ο. Κ. (1997) *Φαρμακολογία: Βασικές έννοιες στην Κλινική πράξη*. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας.
- Κανιάρης, Π. και Κωστοπαναγιώτου, Γ. Γ. (1993) *Εισαγωγή στηνΑναισθησιολογία*. Τόμος Α. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης.
- Karch, M. A. and Boyd, H. E. (1989) *Handbook of Drugs and the Nursing Process*. Philadelphia: J. B. Lippincott co.
- Tortora, J. G. and Grabowski, R. S. (1996) *Principles of Anatomy and Physiology*. New York: Harper Collins.
- Trounce, J. and Gould, D. (1993) *Κλινική Φαρμακολογία και Νοσηλευτές*. (Βαρώνου, Δ. επιμέλεια έκδοσης. Καλλιπεράκη, Ι. μετάφραση). Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Γρ. Παρισιάνος. (Πρωτότυπη έκδοση, 1990).
- Χατζημηνά, Σ. Ι. (1987) *Επίτομη Φυσιολογία*. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Γρ. Παρισιάνος.