

# LE PAGINE UTILI

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

## Un ripasso sulla farmacologia dei bloccanti neuromuscolari

### Parole chiave

- I farmaci bloccanti neuromuscolari (NMBD) agiscono in diversi siti della giunzione neuromuscolare, ma i loro effetti principali si esplicano come agonisti e antagonisti dei recettori nicotinici postgiunzionali.
- La succinilcolina è l'unico NMBD depolarizzante disponibile; ha diversi effetti collaterali indesiderati.
- I NMBD non depolarizzanti meno potenti hanno un inizio d'azione più rapido, paragonabile alla succinilcolina.
- Gli NMBD aminosteroidi dipendono dalla funzione degli organi per il metabolismo e l'escrezione. Possono avere metaboliti attivi.
- I composti del benzilisochinolonio subiscono una degradazione indipendente dagli organi ma tendono a rilasciare istamina.
- Per sostituire la succinilcolina è necessario un NMBD non depolarizzante a breve durata d'azione con un rapido inizio e una breve durata dell'effetto.

I farmaci bloccanti neuromuscolari (NMBD) sono diventati una parte consolidata della pratica anestesologica da quando Griffith e Johnson a Montreal descrissero per la prima volta l'uso del curaro per facilitare il rilassamento muscolare in un uomo sano sottoposto a appendicectomia nel 1942.

### Struttura degli NMBD

Tutti gli NMBD disponibili sono composti di ammonio quaternari. Sono strutturalmente correlati all'acetilcolina (ACh), che contiene un gruppo azoto quaternario ( $N^+ (CH_3)_3$ ). Come con l'ACh, gli atomi di azoto positivi dei NMBD sono attratti dalle subunità  $\alpha$  del recettore nicotinic postsinaptico. Molti NMBD (ad es. succinilcolina, pancuronio e atracurio) contengono due cationi di ammonio quaternario. Queste ammine bisquaternarie sono più potenti delle ammine monoquaternarie (ad esempio rocuronio, tubocurarina e vecuronio), che hanno solo un catione quaternario permanente e un'ammina terziaria. Tuttavia, a pH fisiologico, e specialmente in condizioni di acidosi, l'ammina terziaria può diventare protonata e quindi caricata positivamente, aumentando la potenza dei NMBD monoquaternari. Questo fattore ha un significato clinico; l'effetto di tali NMBD è potenziato nei pazienti in acidosi.

I due gruppi di ammonio quaternario sono separati da una struttura a ponte lipofila e di dimensioni variabili. La struttura a ponte varia con le diverse serie di NMBD ed è un importante determinante della loro potenza. Gli NMBD sono classificati come farmaci depolarizzanti e non depolarizzanti in base alla loro azione sul recettore nicotinic postgiunzionale.

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

### **NMBD depolarizzanti**

#### **Meccanismo di azione**

I farmaci depolarizzanti sono agonisti dei recettori ACh. La succinilcolina è l'unico NMBD depolarizzante in uso clinico. Sono effettivamente due molecole di ACh unite attraverso il gruppo metilacetato. I due radicali di ammonio quaternario si legano alle due subunità  $\alpha$  di un recettore nicotinico e si verifica la depolarizzazione. Quando i canali del sodio sensibili alla tensione rilevano la depolarizzazione della membrana (come risultato dell'attivazione dei recettori ACh), prima si aprono (figura 1A (b)) e successivamente si chiudono e diventano inattivati (figura 1A (c)). Il potenziale di membrana deve essere ripristinato prima che i canali del sodio possano essere riattivati (figura 1A (a)). Questo è un processo molto rapido con ACh (1 ms), poiché viene idrolizzata dall'acetilcolinesterasi (AChE) all'interno della fessura sinaptica. Tuttavia, la succinilcolina non viene metabolizzata dall'AChE, quindi si ha un'attivazione prolungata dei recettori ACh. I recettori del sodio alla placca terminale e alla zona pregiunzionale rimangono inattivati (Fig. 1A (c)) e la trasmissione giunzionale è bloccata. Il muscolo diventa flaccido.

Il blocco di depolarizzazione è anche chiamato fase I o blocco di accomodamento ed è spesso preceduto dalla fascicolazione muscolare. Questo è probabilmente il risultato dell'azione pregiunzionale della succinilcolina, che stimola i recettori ACh sul nervo motore, provocando un rilascio ripetitivo e il rilascio del neurotrasmettitore. Il recupero dal blocco di fase I si verifica quando la succinilcolina si diffonde lontano dalla giunzione neuromuscolare, in un gradiente di concentrazione al diminuire della concentrazione plasmatica. Viene metabolizzato dalla colinesterasi plasmatica (precedentemente chiamata pseudocolinesterasi). L'esposizione prolungata della giunzione neuromuscolare alla succinilcolina può provocare un blocco della desensibilizzazione o un blocco di Fase II.

#### **Blocco di desensibilizzazione**

La desensibilizzazione si verifica quando i recettori ACh sono insensibili agli effetti di apertura dei canali degli agonisti, compreso la stessa ACh. I recettori sono in uno stato di transizione costante tra stati di riposo e desensibilizzati, indipendentemente dalla presenza o meno di agonisti (Fig. 1B). Gli agonisti promuovono la transizione a uno stato desensibilizzato o bloccano i recettori in quello stato, poiché i recettori desensibilizzati hanno un'alta affinità per loro.

Normalmente, l'ACh viene idrolizzato così rapidamente che non ha il potenziale per causare desensibilizzazione. Il blocco di desensibilizzazione può essere un meccanismo di sicurezza che impedisce la sovraeccitazione della giunzione neuromuscolare.

#### **Blocco di fase II**

Il blocco di fase II è diverso dal blocco di desensibilizzazione. Si verifica dopo ripetuti boli o un'infusione prolungata di succinilcolina. Nei pazienti con colinesterasi plasmatica atipica, il blocco di Fase II può svilupparsi dopo una singola dose del farmaco. Il blocco è caratterizzato dalla mancata risposta di contrazione al treno di quattro (TOF), alla stimolazione tetanica e post-tetanica, che sono tutte caratteristiche del blocco competitivo. Dopo la depolarizzazione iniziale,

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004

## LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla

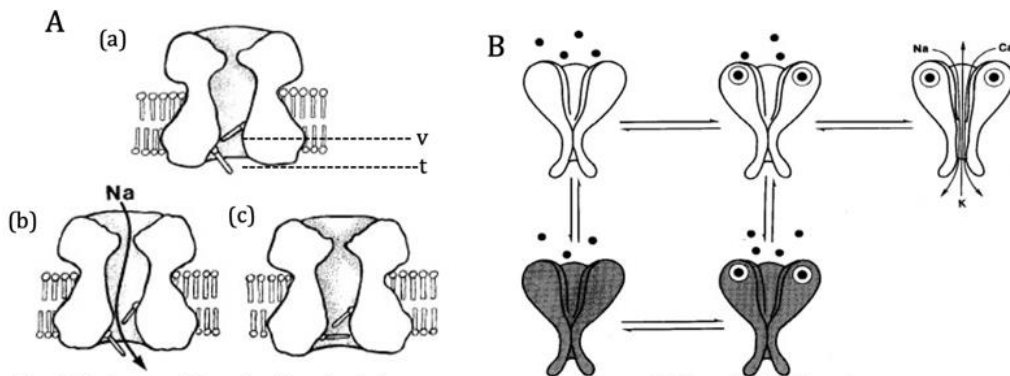


Fig. 1 (A) disegno del canale del sodio. Le barre v e t rappresentano parti della molecola che agiscono come porte. Il gate v dipende dalla tensione e il gate t dipende dal tempo. (a) Stato di riposo: v è chiuso mentre t è aperto. (b) Stato attivo: v si apre quando la membrana circostante è depolarizzata per consentire il flusso ionico; t si chiude subito dopo per disattivare il canale. (c) Stato inattivo: v rimane aperto mentre t è chiuso. Questo stato viene mantenuto finché la membrana circostante è depolarizzata. Il canale ritorna allo stato di riposo (a) quando la membrana si ripolarizza. (B) Diversi stati dei recettori nicotinici dell'acetilcolina. Superiore (da sinistra a destra): a riposo; riposo con agonista legato a siti di riconoscimento ma canale non ancora aperto; e attivo con canale aperto che consente il flusso ionico. Inferiore (da sinistra a destra): desensibilizzato senza agonista; desensibilizzato con agonista legato al sito di riconoscimento. Entrambi sono non conduttori.

il potenziale di membrana ritorna gradualmente verso lo stato di riposo, anche se la giunzione neuromuscolare è ancora esposta al farmaco. La neurotrasmissione rimane bloccata per tutto il tempo.

Possibili spiegazioni per lo sviluppo del blocco di Fase II includono il blocco presinaptico che

riduce la sintesi e la mobilitazione di ACh; desensibilizzazione del recettore postgiunzionale; e l'attivazione della pompa sodio-potassio mediante depolarizzazione iniziale della membrana postsinaptica, che la ripolarizza. I farmaci anestetici per inalazione accelerano l'inizio del blocco di fase II. Per antagonizzarlo possono essere usati farmaci anticolinesterasici, ma la risposta è difficile da prevedere. Pertanto, è consigliabile consentire il recupero spontaneo.

### Farmacologia della succinilcolina

La dose di succinilcolina richiesta per l'intubazione tracheale negli adulti è di 1,0-1,5 mg/kg. Questa dose produce un blocco profondo entro 60 s, che è attualmente più veloce di qualsiasi altro NMBD disponibile (Tabella 1). Il blocco neuromuscolare inizia a riprendersi entro 3 min e si completa entro 12-15 min. La colinesterasi plasmatica ha un'enorme capacità di idrolizzare la succinilcolina, tanto che solo una piccola frazione della dose iniettata raggiunge effettivamente la giunzione neuromuscolare.

La succinilcolina ha diversi effetti collaterali indesiderati che ne limitano l'uso. Stimola i recettori muscarinici e nicotinici (così come ACh).

### Effetti cardiovascolari

La stimolazione dei recettori muscarinici nel nodo seno-atriale produce bradicardia, soprattutto nei pazienti con un tono vagale elevato (es. bambini). Negli adulti, la bradicardia è osservata più comunemente dopo incrementi ripetuti. I farmaci anticolinergici (es. Atropina) sono efficaci nella prevenzione o nel trattamento della bradicardia. Possono svilupparsi ritmo nodale o aritmie ventricolari.

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004

# LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla

**Tabella 1** Proprietà farmacologiche dei bloccanti neuromuscolari

Farmaco	ED <sub>95</sub>	Dose intubazione	Tempo di inizio <sup>b</sup> (sec)	Durata clinica <sup>c</sup> (min)
succinilcolina	0,3	1,0 <sup>d</sup>	60	10
<b>Benzilisoquinolonici</b>				
Tubocurarina	0,5	0,5-0,6	220	80
Atracurio	0,23	0,5	110	43
Mivacurio	0,08	0,15-0,2	170	16
Cisatracurio	0,05	0,1	150	45
<b>Aminosteroidi</b>				
Pancuronio	0,07	0,1	220	75
Vecuronio	0,05	0,1	180	33
Pipecuronio	0,045	0,08	300	95
Rocuronio	0,3	0,6	75	33
Rapacuronio	1,2	1,5	<75	15

<sup>a</sup> la dose che deprime l'altezza della risposta allo stimolo del 95%.

<sup>b</sup> Il tempo per deprimere del 95% la risposta del primo stimolo nel treno di quattro.

<sup>c</sup> tempo per il recupero del 25% del primo stimolo del treno di quattro.

<sup>d</sup> Questo è circa tre volte la dose ED<sub>95</sub>

## Dolore muscolare

Il dolore muscolare si manifesta più spesso il giorno dopo l'intervento chirurgico ed è peggiore nei pazienti di chirurgia in day surgery. È più comune nei giovani e sani con una grande massa muscolare. Bambini, anziani e donne incinte si lamentano meno frequentemente. Si pensa che il dolore sia il risultato delle fascicolazioni iniziali e si manifesti in siti insoliti, come il diaframma, i muscoli intercostali e tra

le scapole. Il dolore non è alleviato dagli analgesici convenzionali. Sono state raccomandate varie misure preventive, ma nessuna è efficace in tutti i casi. Questi includono la precurarizzazione, per cui una piccola dose di NMBD non depolarizzante viene somministrata 2-3 minuti prima della somministrazione di succinilcolina (ad es. atracurio 2,5 mg). Questa tecnica riduce la potenza della succinilcolina, richiedendo una dose maggiore per produrre lo stesso effetto. Altri farmaci che sono stati utilizzati includono benzodiazepine, lidocaina, calcio, magnesio e dosi ripetute di tiopentone.

## Aumento del potassio plasmatico

La somministrazione di 1,0 mg/kg di succinilcolina produce un piccolo aumento (0,5 mmol /litro) della concentrazione sierica di potassio nei pazienti sottoposti ad anestesia con alotano. Si pensa che questo effetto sia il risultato della fascicolazione muscolare, ma non è abolito dalla precurarizzazione. Un aumento simile si verifica in pazienti con insufficienza renale, ma questi pazienti possono già avere una maggiore concentrazione sierica di potassio e l'ulteriore aumento può precipitare aritmie cardiache. Esistono diverse condizioni in cui il rilascio di potassio può essere aumentato. Queste includono ustioni, distrofie muscolari (particolarmente rilevanti nei pazienti pediatrici non diagnosticati) e paraplegia. Il meccanismo sottostante può essere un aumento del rilascio di potassio da cellule muscolari gonfie o danneggiate o dovuto alla proliferazione di recettori extragiunzionali. È stata anche riportata iperpotassiemia fatale dopo succinilcolina in pazienti con atrofia muscolare secondaria a insufficienza arteriosa cronica, immobilizzazione prolungata, traumi gravi e trauma cranico chiuso.

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

### **Ipertermia maligna**

La succinilcolina è un fattore scatenante riconosciuto per l'ipertermia maligna e può anche precipitare la contrattura muscolare nei pazienti con distrofia miotonica.

### **Ipersensibilità**

Le reazioni di ipersensibilità si verificano con tutti i NMBD. Tuttavia, a differenza dei farmaci non depolarizzanti che producono reazioni non immunologicamente mediate (anafilattoidi), con la succinilcolina le reazioni rappresentano generalmente la classica anafilassi di tipo 1 (IgE-anticorpo mediata) e sono più comuni dopo l'esposizione ripetuta al farmaco. La succinilcolina rappresenta circa il 50% delle reazioni di ipersensibilità ai NMBD. L'incidenza è stimata in 1 su 4.000 somministrazioni.

### **Aumento della pressione intraoculare**

L'aumento medio della pressione intraoculare dopo 1,0 mg/kg di succinilcolina è di 4-8 mm Hg. L'aumento si verifica subito dopo l'iniezione endovenosa, raggiungendo il picco dopo 1-2 minuti e dura fino alla durata del blocco neuromuscolare. La causa è multifattoriale, compreso l'aumento del volume del sangue coroidale, il tono muscolare extra-oculare e la resistenza al deflusso dell'umore acqueo. Si teme che l'aumento della pressione intraoculare possa essere sufficiente a provocare l'espulsione del contenuto vitreale nel paziente con una lesione oculare penetrante. Questo è improbabile.

La somministrazione sublinguale di nifedipina può attenuare l'aumento della IOP causato dalla succinilcolina, un dato che suggerisce un meccanismo circolatorio. Nonostante questo aumento della IOP, l'uso della succinilcolina per le operazioni oculari non è controindicato a meno che la camera anteriore non sia aperta. Sebbene Meyers e colleghi non siano stati in grado di confermare l'efficacia della precurarizzazione nell'attenuare gli aumenti della PIO a seguito della succinilcolina, numerosi altri ricercatori hanno riscontrato che la precedente somministrazione di una piccola dose di NMBD non depolarizzante (p. esempio, 3 mg di destrotubocurarina o 1 mg di pancuronio) previene un aumento della IOP indotto dalla succinilcolina. Inoltre, Libonati e collaboratori hanno descritto la gestione anestesiológica di 73 pazienti con lesioni oculari penetranti che hanno ricevuto succinilcolina.

### **Spasmo massetere**

Un aumento del tono del muscolo massetere è una risposta frequente alla succinilcolina negli adulti, così come nei bambini. Meakin ha suggerito che l'alta incidenza di spasmi nei bambini può derivare da un dosaggio inadeguato di succinilcolina. Con ogni probabilità, questo aumento di tono è una risposta contrattile esagerata a livello della giunzione neuromuscolare e non può essere utilizzato per stabilire una diagnosi di ipertermia maligna. Sebbene un aumento del tono del muscolo massetere possa essere un indicatore precoce di ipertermia maligna, questo risultato non è costantemente associato a tale sindrome. Attualmente, non esiste alcuna indicazione per passare a un anestetico "non scatenante" l'ipertermia maligna nei casi di spasmo del massetere.

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

### **Aumento della pressione intragastrica**

Si ritiene che l'aumento della pressione intragastrica indotto dalla succinilcolina sia il risultato, in parte, della fascicolazione dei muscoli addominali e di un aumento diretto del tono vagale. L'aumento della pressione intra-gastrica è molto variabile. Tuttavia, vi è un corrispondente aumento della pressione dello sfintere esofageo inferiore, con conseguente aumento della pressione di barriera. Pertanto, non vi è aumento della tendenza al rigurgito nei soggetti con sfintere esofageo inferiore intatto dopo succinilcolina.

### **Paralisi prolungata**

La ridotta attività della colinesterasi plasmatica, conseguenza di fattori ereditari o acquisiti, può alterare la durata d'azione della succinilcolina, portando a una paralisi prolungata. La struttura della colinesterasi plasmatica è determinata da un singolo gene che si trova sul cromosoma 3 (3q26). La normale colinesterasi plasmatica, il cui gene è indicato come  $E_1^u$ , è una glicoproteina tetramericata costituita da quattro subunità identiche. Ciascuna subunità è composta da 574 amminoacidi. Sono riconosciute diverse variazioni nella sequenza degli amminoacidi. Il gene atipico,  $E_1^a$ , produce la variante più comune, in cui la sostituzione da Asp-70 a Gly-70 riduce in modo significativo la capacità di legame dell'enzima per la succinilcolina. Una dose standard di succinilcolina somministrata a un paziente eterozigote per il gene atipico ( $E_1^u$ ,  $E_1^a$ ) avrà un effetto clinico per circa 30 min. In un paziente omozigote per il gene atipico ( $E_1^a$ ,  $E_1^a$ ), la succinilcolina può avere un effetto per più di 2 ore. Sono riconosciute altre variazioni che producono varianti più rare dei geni della colinesterasi plasmatica [ad es. geni fluoruro ( $E_1^f$ ) e silente ( $E_1^s$ )]. Il gene silente produce colinesterasi plasmatica che non ha praticamente alcuna capacità di idrolizzare la succinilcolina; quindi, la paralisi nel paziente omozigote ( $E_1^s$ ,  $E_1^s$ ) può durare per diverse ore. In questi pazienti, le esterasi aspecifiche eliminano gradualmente il farmaco dal plasma. L'attività della colinesterasi plasmatica può essere ridotta nonostante una struttura normale. In queste circostanze, l'attività ridotta non causa blocco neuromuscolare notevolmente prolungato. In una serie, l'attività della colinesterasi plasmatica a partire da 150  $\mu$ /litro (intervallo normale 677-1,560) non ha determinato la durata della succinilcolina per più di 22 minuti. Le cause della ridotta attività della colinesterasi plasmatica includono una ridotta sintesi enzimatica (ad es. malattia del fegato, carcinomatosi, fame e malattie renali); inibizione enzimatica da parte di altri farmaci (ad es. neostigmina, composti organofosforici e metoclopramide); e ridotta disponibilità dell'enzima in presenza di altri substrati (es. etomidate, anestetico locale estere, metotrexate ed esmololo).

### **Numero di dibucaina e attività atipica della butirrilcolinesterasi**

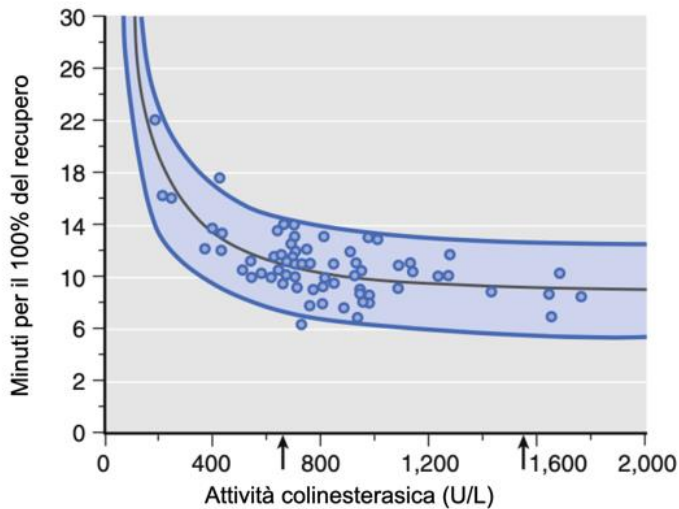
La butirrilcolinesterasi è sintetizzata dal fegato e si trova nel plasma. Il blocco neuromuscolare indotto dalla succinilcolina si prolunga quando si riduce la concentrazione o l'attività dell'enzima. L'attività dell'enzima si riferisce al numero di molecole di substrato ( $\mu$ mol) idrolizzate per unità di tempo ed è spesso espressa in Unità Internazionali. L'intervallo normale dell'attività della butirrilcolinesterasi è piuttosto ampio; significative riduzioni dell'attività della butirrilcolinesterasi

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004

## LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla



**Figura 2** Correlazione tra la durata del blocco neuromuscolare della succinilcolina e attività delle butirrilcolinesterasi. Il range normale di attività si trova tra le 2 frecce (da Viby-Mogensen).

determinano solo un modesto aumento del tempo necessario per tornare al 100% della forza muscolare di base (figura 2).

I fattori che riducono l'attività della butirrilcolinesterasi comprendono malattie del fegato, età avanzata, malnutrizione, gravidanza, ustioni, contraccettivi orali, inibitori delle monoaminossidasi, ecotiopato, farmaci citotossici, malattia neoplastica, farmaci anticolinesterasici, tetraidroaminacrina, esafluorano, e metoclopramide. Il bambuterolo, un profarmaco della terbutalina, produce una marcata inibizione dell'attività della butirrilcolinesterasi e causa il prolungamento del blocco indotto dalla succinilcolina. L' $\alpha$ -bloccante esmololo inibisce la butirrilcolinesterasi ma causa

solo un prolungamento minore del blocco indotto dalla succinilcolina.

La diminuzione dell'attività dell'enzima butirrilcolinesterasi non è una delle principali preoccupazioni nella pratica clinica, perché anche grandi riduzioni dell'attività della butirrilcolinesterasi si traducono in aumenti solo moderati della durata d'azione della succinilcolina. Quando l'attività della butirrilcolinesterasi è ridotta al 20% del normale a causa di una grave malattia epatica, la durata dell'apnea dopo la somministrazione di succinilcolina aumenta da una durata normale di 3 minuti a soli 9 minuti. Quando il trattamento del glaucoma con ecotiopato riduce l'attività della butirrilcolinesterasi dal 49% del controllo a nessuna attività, l'aumento della durata del blocco neuromuscolare variava da 2 a 14 minuti. In nessun paziente la durata totale del blocco neuromuscolare ha superato i 23 minuti.

Il blocco neuromuscolare indotto dalla succinilcolina può essere significativamente prolungato se un paziente ha una variante genetica anormale della butirrilcolinesterasi. La variante è stata trovata da Kalow e Genest nella capacità di rispondere alla dibucaina in modo diverso rispetto alla butirrilcolinesterasi normale. La dibucaina inibisce la butirrilcolinesterasi normale in misura molto maggiore rispetto all'enzima anormale. Questa osservazione ha portato alla definizione del numero di dibucaina. In condizioni di test standardizzate, la dibucaina inibisce l'enzima normale circa dell'80% e l'enzima anomalo circa del 20% (tabella 2). Da allora sono state identificate molte altre varianti genetiche della butirrilcolinesterasi, sebbene le varianti resistenti alla dibucaina siano le più importanti. Una revisione di Jensen e Viby-Mogensen fornisce informazioni più dettagliate su questo argomento.

**Tabella 2** Relazione tra il numero di dibucaina e la durata del blocco neuromuscolare da succinilcolina e mivacurio

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004

# LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla

Tipo di butirrilcolinesterasi	genotipo	Incidenza	N° dibucaina	Risposta alla succinilcolina o al mivacurio
Omozigote tipica	E <sub>1</sub> <sup>u</sup> E <sub>1</sub> <sup>u</sup>	normale	70-80	normale
Eterozigote atipica	E <sub>1</sub> <sup>u</sup> E <sub>1</sub> <sup>a</sup>	1/480	50-60	Allungata del 50-100%
Omozigote atipica	E <sub>1</sub> <sup>a</sup> E <sub>1</sub> <sup>a</sup>	1/3200	20-30	Prolungata di 4-8 ore

\* il numero di dibucaina indica la percentuale di enzima inibito

Sebbene il numero di dibucaina indichi la composizione genetica di un individuo rispetto alla butirrilcolinesterasi, non misura la concentrazione dell'enzima nel substrato plasmatico. Questo è determinato misurando l'attività della butirrilcolinesterasi nel plasma e può essere influenzato da comorbidità, farmaci e genotipo.

La biologia molecolare della butirrilcolinesterasi è ben compresa. La sequenza aminoacidica dell'enzima è nota e sono stati identificati gli errori di codifica responsabili della maggior parte delle variazioni genetiche. La maggior parte delle varianti risulta da un errore di sostituzione di un singolo amminoacido o da un errore di sequenziamento in corrispondenza o vicino al sito attivo dell'enzima. Ad esempio, nel caso del gene "atipico" resistente alla dibucaina (A), si verifica una mutazione nel nucleotide 209, dove la guanina è sostituita dall'adenina. Il cambiamento risultante causa la sostituzione della glicina con l'acido aspartico in posizione 70 nell'enzima. Nel caso del gene resistente al fluoro (F), sono possibili due sostituzioni aminoacidiche, vale a dire riassume molte delle varianti genetiche note della butirrilcolinesterasi: la sostituzione dell'amminoacido alla posizione 70 è scritta come Asp 'Gly. Continuano a essere scoperte nuove varianti dei genotipi di butirrilcolinesterasi.

## Bloccanti neuromuscolari (NMBD) non depolarizzanti

### Meccanismo di azione

I NMBD non depolarizzanti antagonizzano l'azione dell'ACh in modo competitivo a livello del recettore nicotinic postsinaptico. Non producono cambiamenti conformazionali nel recettore, a differenza dei farmaci depolarizzanti. Il legame a una o entrambe le  $\alpha$ -subunità impedisce l'accesso da parte di ACh per depolarizzare il recettore. Il legame degli antagonisti ai recettori è dinamico, con associazione e dissociazione ripetute. Se la concentrazione di ACh aumenta, ha una maggiore possibilità di occupare i siti recettoriali rispetto all'antagonista. Con il blocco antagonista, si verifica una graduale riduzione del potenziale della placca terminale fino a quando non riesce a raggiungere la soglia per attivare un'azione di propagazione del potenziale per produrre contrazione muscolare. In condizioni fisiologiche normali, più molecole di trasmettitore di quelle necessarie generano il potenziale della placca terminale, evocando una risposta maggiore del necessario. Allo stesso tempo, solo una frazione dei recettori disponibili viene utilizzata per generare il segnale. La trasmissione neuromuscolare ha quindi un notevole margine di sicurezza.

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004



## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

Il blocco neuromuscolare, espresso come depressione dell'altezza della singola contrazione, diventa evidente solo quando il 70-80% dei recettori è occupato da NMBD non depolarizzanti. Per produrre un blocco completo, deve essere occupato almeno il 92% dei recettori. Anche i NMBD non depolarizzanti, come i farmaci depolarizzanti, mostrano un blocco di desensibilizzazione. Si legano strettamente ai recettori desensibilizzati e possono intrappolarli in questi stati (figura 1B). Questo è un blocco non competitivo. Quando più recettori sono nello stato desensibilizzato, il margine di sicurezza della trasmissione è ridotto. Molti farmaci usati durante l'anestesia aumentano la proporzione di recettori nello stato desensibilizzato (ad esempio gli anestetici per inalazione, tiopentone e anestetici locali).

### **Azione pregiunzionale degli antagonisti non depolarizzanti**

I recettori pregiunzionali sono coinvolti nella modulazione del rilascio di acetilcolina nella giunzione neuromuscolare. È stata descritta l'esistenza di recettori nicotinici e muscarinici sulle terminazioni nervose motorie. Bowman ha suggerito che i recettori nicotinici pregiunzionali sono attivati dall'acetilcolina e funzionano in un sistema di controllo a feedback positivo che serve a mantenere la disponibilità di acetilcolina quando la richiesta è elevata (per esempio, durante la tetania). È ora dimostrato che questi recettori presinaptici sono il recettore del sottotipo neuronale  $\alpha_3\beta_2$ . Sebbene la maggior parte dei NMBD non depolarizzanti utilizzati clinicamente abbiano un'affinità distinta per il recettore colinergico  $\alpha_3\beta_2$ , la succinilcolina manca di affinità per questo sottotipo di recettore presinaptico. L'azione dei NMBD non depolarizzanti rispetto a quelli depolarizzanti su questo recettore colinergico neuronale spiega il tipico fenomeno del "FADE" dopo qualsiasi farmaco non depolarizzante e la mancanza di tale effetto nel range di dosaggio clinico per la succinilcolina.

I recettori nicotinici pregiunzionali sono coinvolti con la mobilitazione dell'acetilcolina ma non direttamente con il processo di rilascio. Quindi, il blocco dei recettori nicotinici pregiunzionali da parte di NMBD non depolarizzanti impedisce che l'acetilcolina sia resa disponibile abbastanza velocemente da supportare la tetanica o la stimolazione del trano di quattro (TOF). Al contrario, i recettori muscarinici pregiunzionali sono coinvolti nella modulazione verso l'alto o verso il basso del meccanismo di rilascio.

### **Altri meccanismi non competitivi del blocco neuromuscolare**

Diversi farmaci possono interferire con i recettori nicotinici direttamente o attraverso il loro ambiente lipidico per modificare la trasmissione neuromuscolare. Oltre al blocco di desensibilizzazione, si verifica il blocco dei canali ionici, in cui alcuni farmaci bloccano il flusso di ioni attraverso il recettore dell'ACh. Esistono due tipi di blocco del canale ionico aperto o chiuso. Nel blocco a canale chiuso, le molecole del farmaco occupano la bocca dei recettori. Con la loro presenza, si impedisce agli ioni di passare attraverso il canale per depolarizzare la placca terminale. È stato proposto come meccanismo d'azione degli antidepressivi triciclici, naltrexone e naloxone nel potenziamento del blocco neuromuscolare.

Nel blocco a canale aperto, le molecole entrano nel canale ionico aperto e lo occludono. È dipendente dall'uso, il che significa che le molecole possono entrare nel canale solo quando

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

viene aperto da un agonista. Con i canali bloccati, l'afflusso di ioni sodio è ostruito. Ciò impedisce la depolarizzazione e si ha il blocco parziale o della neurotrasmissione. Gli NMBD causano il blocco del canale aperto quando sono presenti in alta concentrazione. Non è probabile che il blocco del canale aperto sia di grande importanza nella pratica clinica, ma può spiegare perché è difficile antagonizzare il blocco neuromuscolare profondo.

Esso può anche svolgere un ruolo nelle interazioni di NMBD e steroidi, anestetici locali, antibiotici, bloccanti dei canali del calcio o anestetici per inalazione.

### **Composti del benzilsochinolinici**

I composti del benzilsochinolinici comprendono atracurio, mivacurio, doxacurio e cisatracurio; anche la tubocurarina e altri derivati della tossiferina (ad es. alcuronio) sono classificati come benzilsochinolinici. Sono costituiti da due gruppi di ammonio quaternario uniti da una sottile catena di gruppi metilici. Sono più soggetti a degradazione nel plasma rispetto ai composti di aminosteroidi. Non hanno alcun effetto vagolitico ma hanno maggiori probabilità di rilasciare istamina. La catena metilica contiene uno o più atomi chirali, che portano all'esistenza di diversi stereoisomeri di questi farmaci.

#### **Tubocurarina**

La tubocurarina ha una lunga durata d'azione e una durata prolungata dell'effetto (tabella 1). Provoca un marcato rilascio di istamina e quindi ipotensione, con tachicardia compensatoria. A dosi elevate, può produrre un blocco gangliare, che potenzia questi effetti cardiovascolari. Viene escreto immodificato nelle urine con una parziale escrezione biliare. La sua durata d'azione è aumentata in caso di insufficienza renale e nei pazienti anziani. Non è più disponibile.

#### **Atracurio**

L'atracurio ha una durata d'azione intermedia (tabella 1). Si presenta come una miscela racemica di 10 stereoisomeri e isomeri geometrici. Non ha effetti cardiovascolari diretti ma può rilasciare istamina. L'insufficienza renale o epatica non ne prolunga la durata di azione, poiché il suo metabolismo è ampiamente indipendente dagli organi. Il farmaco subisce la degradazione di Hofmann (45%) e l'idrolisi dell'estere da parte di esterasi non specifiche nel plasma. Solo il 10% circa viene escreto nelle urine. Un metabolita della degradazione di Hofmann (laudanossina) è un'ammina terziaria che ha proprietà epilettogene in alta concentrazione, sebbene questa complicazione non sia stata segnalata nell'uomo durante l'anestesia generale.

#### **Mivacurio**

Il mivacurio è un farmaco a breve durata d'azione con una durata d'azione doppia rispetto a quella della succinilcolina (tabella 1). È utile per procedure chirurgiche brevi che richiedono rilassamento muscolare e può essere somministrato come infusione continua per procedure prolungate. Ha scarso effetto cardiovascolare diretto. Tuttavia, provoca il rilascio di istamina, che porta a una significativa ipotensione a dosi superiori a 0,2/mg. Questo si riduce con l'iniezione lenta del farmaco oltre 15-30 secondi.

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

Il mivacurio è una miscela racemica di tre isomeri. Gli isomeri cis-trans e trans-trans più potenti costituiscono il 95% del farmaco; sono rapidamente idrolizzati dalla colinesterasi plasmatica. L'isomero cis-cis, che ha un'attività di blocco neuromuscolare 10-15 volte inferiore rispetto agli altri due, viene idrolizzato lentamente, principalmente escreto nelle urine ed è improbabile che contribuisca al blocco neuromuscolare. Il mivacurio è idrolizzato all'88% della velocità della succinilcolina. La sua durata d'azione è aumentata nei pazienti con plasma colinesterasi atipica. L'azione del farmaco può anche essere prolungata nei pazienti con malattie epatiche e renali se hanno una ridotta attività della colinesterasi plasmatica.

### **Doxacurio**

Il doxacurio è il NMBD non depolarizzante più potente; la dose di intubazione è 0,05 mg/kg (tabella 1). È disponibile solo negli USA. Non produce rilascio di istamina o effetti cardiovascolari nell'intervallo di dosaggio clinico. Ha una lunga durata d'azione e una durata prolungata dell'effetto (tabella 1). Viene escreto principalmente nelle urine e nella bile.

### **Cisatracurio**

Il cisatracurio è l'isomero 1R-cis 1R-cis dell'atracurio. Costituisce il 15% della miscela di atracurio. È quattro volte più potente dell'atracurio e ha un inizio e una durata d'azione leggermente più lunghi (tabella 1). Non rilascia istamina e non ha alcun effetto cardiovascolare diretto. Circa il 77% del farmaco subisce la degradazione di Hofmann e il 15% viene escreto immodificato nelle urine. L'insufficienza renale è associata a una leggera riduzione della sua clearance plasmatica, ma la sua durata d'azione non è prolungata. Poiché viene somministrata una dose più bassa, produce meno laudanosina di una dose equipotente di atracurio.

### **Composti aminosteroidi**

I composti aminosteroidi contengono uno scheletro di androstano a cui vengono introdotte frazioni simili all'ACh in corrispondenza dell'anello A e D.

Tendono a non causare il rilascio di istamina. La maggior parte dipende dalla funzione degli organi per la loro escrezione. Alcuni subiscono la deacetilazione nel fegato e i metaboliti deacetilati possono possedere proprietà di blocco neuromuscolare.

### **Pancuronio**

Il pancuronio è stato il primo NMBD steroideo utilizzato clinicamente. Ha una lunga durata d'azione, che si prolunga in presenza di insufficienza renale, poiché il 60% del farmaco viene escreto immodificato attraverso i reni. Una piccola quantità subisce la deacetilazione nel fegato. Il metabolita 3-idrossi è un composto bloccante neuromuscolare circa la metà più potente del farmaco originario. Il pancuronio non rilascia istamina ma ha proprietà vagolitiche e simpaticomimetiche dirette. Provoca un aumento della frequenza cardiaca, della pressione sanguigna e della gittata cardiaca.

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

### **Vecuronio**

Il vecuronio è instabile in soluzione, quindi viene fornito come polvere liofilizzata. Una dose di intubazione di 0,1 mg/kg ha un inizio d'azione di 3 minuti e una durata d'azione di circa 30 minuti (tabella 1). Rispetto al pancuronio, è più liposolubile; questo promuove un significativo assorbimento epatico e l'escrezione biliare. Circa il 30-40% del farmaco subisce la deacetilazione nel fegato e uno dei metaboliti (3-desacetilvecuronio) è quasi altrettanto potente (circa 80%) del farmaco originario. In pazienti con insufficienza renale, il 3-desacetilvecuronio può accumularsi e contribuire al blocco neuromuscolare durante l'infusione prolungata di vecuronio. Il vecuronio non rilascia istamina e non ha alcun effetto diretto sul sistema cardiovascolare.

### **Pipecuronio**

Il pipecuronio assomiglia al pancuronio nella sua struttura chimica, all'inizio dell'azione e alla durata clinica dell'effetto (tabella 1). Tuttavia, è più potente. La dose di intubazione è 0,08 mg/kg. A differenza del pancuronio, non ha effetti vagolitici o simpaticomimetici.

### **Rapacuronio**

Il rapacuronio è stato introdotto negli Stati Uniti più di 4 anni fa. Tuttavia, è stato ritirato nel marzo 2001 a causa di gravi effetti negativi. È meno potente degli altri aminosteroidi e quindi somministrato in una dose maggiore (tabella 1). Di conseguenza, ha un rapido inizio d'azione. Il rapacuronio ha un effetto di breve durata; viene rapidamente eliminato dal plasma mediante assorbimento epatico e deacetilazione. Il suo metabolita 3-desacetile ha effetti di blocco neuromuscolare più potenti del farmaco originario e può prolungare il blocco se vengono somministrati boli ripetuti o un'infusione prolungata. Il rapacuronio provoca il rilascio di istamina, che è associato ad un aumento della frequenza cardiaca e ad una diminuzione della pressione sanguigna. È stata l'alta incidenza e la gravità del broncospasmo che ha portato al suo ritiro. Ha una lieve proprietà vagolitica. È più probabile che causi reazioni anafilattoidi rispetto al pancuronio o al vecuronio.

## **GESTIONE CLINICA**

L'obiettivo principale del blocco neuromuscolare durante l'induzione dell'anestesia include la paralisi delle corde vocali e dei muscoli della mascella per facilitare l'intubazione endotracheale. Il rilassamento dei muscoli respiratori, in particolare del diaframma, consente una ventilazione controllata. La paralisi dei muscoli addominali e del diaframma è spesso richiesta durante l'intervento, in particolare durante la chirurgia addominale o laparoscopica. Durante il recupero dal blocco neuromuscolare, il ripristino della forza neuromuscolare completa è essenziale per assicurare un'adeguata ventilazione spontanea e la funzionalità della muscolatura delle vie aeree superiori per mantenere la protezione delle vie aeree. La scelta della dose iniziale di NMBD, i tempi di risomministrazione di NMBD, i tempi di somministrazione di anticolinesterasi e l'interpretazione del monitoraggio richiedono una comprensione delle diverse sensibilità dei diversi gruppi muscolari agli NMBD.

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

Sebbene la pratica della somministrazione di un NMBD per facilitare l'intubazione tracheale possa essere di routine, è stato suggerito che la combinazione di propofol con un oppioide ad azione rapida può fornire condizioni di intubazione da buone a eccellenti nella maggior parte dei pazienti. Tuttavia, sono necessarie dosi relativamente elevate di oppioidi per ottenere condizioni di intubazione soddisfacenti. Mencke e collaboratori hanno dimostrato che l'aggiunta di atracurio a un regime di induzione con propofol-fentanil ha migliorato significativamente la qualità delle condizioni di intubazione e ridotto la frequenza delle lesioni delle corde vocali dopo l'intubazione dal 42% all'8%. Anche il tasso di raucedine postoperatoria è stato significativamente ridotto al 16% dal 44%. Combes ha confermato che l'uso di NMBD per l'intubazione tracheale ha ridotto l'incidenza di sintomi postoperatori avversi delle vie aeree superiori, ha portato a migliori condizioni di intubazione e anche ridotto il tasso di effetti emodinamici avversi causati da livelli più profondi di anestesia. I pazienti intubati senza un NMBD avevano da tre a quattro volte più punteggi Cormack da 3 a 4, e l'intubazione difficile era più comune (12% contro 1%).

Sono disponibili diversi approcci alternativi per migliorare il rilassamento chirurgico quando la somministrazione di NMBD aggiuntivi può essere inappropriata. Queste opzioni includono l'aumento della profondità dell'anestesia generale con un farmaco come un anestetico volatile o il propofol, la somministrazione di lidocaina, l'uso dell'anestesia regionale, il posizionamento corretto del paziente sul tavolo operatorio e la regolazione appropriata della profondità del blocco neuromuscolare. La scelta di una o più di queste opzioni è determinata dalla durata residua stimata dell'intervento, dalla tecnica anestetica e dalla manovra chirurgica richiesta. È importante tenere a mente queste opzioni per evitare di fare affidamento solo sul blocco neuromuscolare per ottenere il grado di rilassamento desiderato.

### **Bloccanti neuromuscolari e intubazione tracheale**

La rapida insorgenza del blocco neuromuscolare è uno dei requisiti per la protezione tempestiva delle vie aeree. È influenzato da diversi fattori, tra cui flusso sanguigno muscolare, la velocità di arrivo del farmaco alla giunzione neuromuscolare, l'affinità recettoriale, la clearance plasmatica e il meccanismo di blocco neuromuscolare (depolarizzante contro non depolarizzante). La velocità di insorgenza è inversamente proporzionale alla potenza dei NMBD non depolarizzanti. Un ED<sub>95</sub> alto (cioè, bassa potenza) è predittivo di un rapido inizio dell'effetto e viceversa (tabella 1). Il tempo di insorgenza diminuisce all'aumentare dell'ED<sub>50</sub>. Questa relazione può essere spiegata sulla base della densità dei recettori alla giunzione neuromuscolare. Indipendentemente dalla loro potenza, i NMBD devono legarsi a un numero critico di recettori dell'acetilcolina affinché si verifichi il blocco. Questi recettori sono concentrati alla giunzione neuromuscolare dove l'accesso è limitato. Quando viene somministrato un potente NMBD, vengono somministrate meno molecole rispetto al caso di una dose equipotente di un farmaco meno potente. A causa di questo gradiente di concentrazione inferiore, è necessario più tempo per fornire una quantità sufficiente di molecole di un potente farmaco alla giunzione neuromuscolare. Pertanto, il tempo di inizio è più lungo. Questo concetto è stato verificato da Kopman e colleghi, che hanno dimostrato che, somministrando dosi equipotenti di gallamina,

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

dTc e pancuronio, il tempo di insorgenza era più lento con il pancuronio più potente e più veloce con la gallamina meno potente. Fatta eccezione per l'atracurio, la potenza molare ( $ED_{50}$  o  $ED_{95}$  espressa come  $\mu\text{M} / \text{kg}$ ) è altamente predittiva della velocità di inizio dell'effetto di un farmaco (all'adduttore del pollice). La potenza molare misurata di un farmaco è il risultato finale di molti fattori che contribuiscono: la potenza intrinseca del farmaco (il  $CE_{50}$ , che è la concentrazione nella biofase risultante in una depressione del 50%), il tasso di equilibrio tra plasma e biofase ( $ke_0$ ), il tasso iniziale di clearance plasmatica e probabilmente anche altri fattori. In particolare, il rocuronio ha una potenza molare ( $ED_{95}$ ) di  $0,54 \mu\text{M} / \text{kg}$ , che è circa il 13% quella del vecuronio e solo il 9% quella del cisatracurio; questo risultato illustra l'attesa più rapida d'insorgenza del blocco del rocuronio a livello dell'adduttore del pollice, in contrasto con vecuronio e cisatracurio. Donati e Meistelman hanno proposto un modello per spiegare questa relazione inversa potenza-insorgenza. I NMBD non depolarizzanti di bassa potenza (ad esempio, rocuronio) hanno più molecole da diffondere dal compartimento centrale a quello degli effettori. Una volta nel compartimento effettore, tutte le molecole agiscono prontamente. Un legame più debole dei farmaci a bassa potenza con i recettori determina una diffusione attenuata, diversamente da quanto si verifica con farmaci più potenti. La diffusione ridotta causa ripetitivi legami e dissociazione sui recettori, mantenendo così farmaci potenti nelle vicinanze dei siti effettori e potenzialmente allungando la durata dell'effetto.

I tempi di blocco al 95% all'adduttore pollice dopo la somministrazione della dose  $ED_{95}$  di succinilcolina, rocuronio, vecuronio, atracurio, mivacurio e cisatracurio sono mostrati nella figura 1. L'illustrazione mostra che il composto più potente, il cisatracurio che ha l'esordio più lento e il composto meno potente, rocuronio, ha l'onset più rapido. Bevan ha anche proposto che la rapida clearance plasmatica sia associata a un rapido inizio di azione. Il veloce inizio dell'azione della succinilcolina è correlato al suo rapido metabolismo e alla clearance plasmatica.

L'inizio del blocco neuromuscolare è molto più veloce nei muscoli che sono importanti per ottenere ottimali condizioni di intubazione (adduttori laringei, diaframma, e massetere) rispetto al muscolo che è normalmente monitorato (adduttore del pollice). Così, il blocco neuromuscolare si sviluppa più velocemente, ha una durata più breve e si riprende più rapidamente in questi muscoli.

La paralisi dopo l'iniezione non si verifica istantaneamente anche con dosi elevate di miorilassanti. L'inizio del blocco si verifica da 1 a 2 minuti prima nella laringe rispetto all'adduttore del pollice dopo la somministrazione di NMBD non depolarizzanti.

Lo schema di blocco (inizio, profondità e velocità di recupero) nel corrugatore superficiale è simile a quello nella laringe, nel diaframma e nei muscoli della parete addominale. Monitorando l'inizio del blocco neuromuscolare a livello del corrugatore superficiale, si può predire la qualità delle condizioni di intubazione tracheale. Condizioni di intubazione da buone a eccellenti si osservano in oltre il 90% dei pazienti dopo la scomparsa del TOF in corrispondenza del

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004

## LE PAGINE UTILI

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

corrugatore superficiale. L'inizio del blocco massimo nella laringe corrisponde anche al punto in cui inizia a manifestarsi all'adduttore del pollice una evidenza palpabile di indebolimento.

### Sensibilità variabili di diversi gruppi muscolari

La sensibilità delle giunzioni neuromuscolari agli effetti dei rilassanti neuromuscolari tra i vari gruppi muscolari varia notevolmente. Paton e Zaimis dimostrarono nel 1951 che alcuni dei muscoli della respirazione, come il diaframma, erano più resistenti al curaro di altri. La dose di NMBD non depolarizzanti necessaria per bloccare il diaframma è da 1,5 a 2 volte quella dell'adduttore del pollice. Pertanto, non è prevista una paralisi completa del diaframma con dosi di NMBD usate per bloccare la trasmissione neuromuscolare all'adduttore del pollice. Allo stesso modo, i muscoli adduttori laringei sono più resistenti ai NMBD non depolarizzanti rispetto ai muscoli più periferici come l'adduttore del pollice per cui sono state fatte le raccomandazioni del dosaggio per i NMBD e i loro antagonisti. L'effetto di risparmio sui muscoli adduttori laringei è stato documentato con vecuronio, rocuronio, cisatracurio e mivacurio. Plaud e colleghi hanno studiato la relazione farmacocinetica-farmacodinamica dei farmaci bloccanti all'adduttore del pollice e agli adduttori laringei. Questi ricercatori hanno scoperto che la concentrazione che produce il 50% del blocco massimo era significativamente maggiore nei muscoli adduttori laringei (1,5 µg / ml) rispetto a quella nell'adduttore del pollice (0,8 µg / ml).

Prove convincenti indicano che l'*EC<sub>50</sub>* (concentrazione efficace al 50% dell'effetto) per quasi tutti i farmaci è *dal 50% al 100% più alto a livello del diaframma o della laringe rispetto all'adduttore del pollice*. Queste differenze possono essere causate da uno qualsiasi di diversi fattori. Waud e Waud hanno scoperto che dopo la somministrazione di curaro, la trasmissione neuromuscolare si verifica quando circa il 18% dei recettori è libero a livello del diaframma, mentre non si verifica a livello dei muscoli periferici a meno che il 29% dei recettori non sia libero. Il motivo potrebbe essere una maggiore densità dei recettori, maggiore rilascio di acetilcolina o minore attività dell'acetilcolinesterasi. La minore densità dei recettori dell'acetilcolina nelle fibre muscolari lente, come quelle che si trovano nei muscoli periferici, spiega, in parte, il minor margine di sicurezza per la trasmissione neuromuscolare rispetto a quello delle fibre muscolari più veloci negli adduttori laringei. La sensibilità muscolare alla succinilcolina è diversa da quella di altri NMBD. *La succinilcolina è l'unico miorilassante che, a dosi equipotenti, provoca un maggiore blocco neuromuscolare alle corde vocali rispetto agli adduttori pollici*. Alcuni dati suggeriscono che, a differenza dei NMBD non depolarizzanti, la succinilcolina è più efficace nel bloccare i muscoli composti principalmente da fibre a contrazione rapida.

Nonostante la relativa resistenza ai NMBD, l'inizio del blocco neuromuscolare è significativamente più veloce a livello del diaframma e degli adduttori laringei che a livello dell'adduttore del pollice. Fisher e colleghi hanno ipotizzato che la spiegazione di questa osservazione fosse un equilibrio più rapido dei NMBD tra il plasma e il compartimento degli effetti in questi muscoli più centrali. Il tasso accelerato di equilibrio rappresenta probabilmente differenze nel flusso sanguigno regionale. Pertanto, il flusso sanguigno muscolare, piuttosto che la potenza intrinseca di un farmaco, può essere più importante nel determinare il tempo di inizio e offset dei NMBD non depolarizzanti. Un flusso sanguigno maggiore per grammo di muscolo a

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004

## LE PAGINE UTILI

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

livello del diaframma o della laringe porta a ricevere una concentrazione plasmatica di picco più alta del farmaco nel breve periodo di tempo prima che si verifichi una rapida redistribuzione. Plaud e collaboratori hanno confermato questa ipotesi dimostrando una costante di velocità di trasferimento più rapida (cioè,  $t_{1/2ke0}$ ) agli adduttori laringei (2,7 minuti) rispetto all'adduttore del pollice (4,4 minuti).

La maggiore resistenza dei neuroni al blocco muscolare spiega il ripristino più rapido dei muscoli respiratori e dei muscoli della parete addominale rispetto all'adduttore del pollice. Il recupero avviene più rapidamente perché la concentrazione ematica del NMBD deve diminuire di più nei muscoli della respirazione che negli adduttori del pollice affinché il recupero della funzione neuromuscolare abbia inizio.

Al contrario, i muscoli delle vie aeree superiori sono particolarmente sensibili agli effetti dei miorilassanti. Il massetere è del 15% più sensibile ai NMBD non depolarizzanti rispetto all'adduttore pollice. Può esistere una significativa debolezza dei muscoli delle vie aeree superiori anche quando la forza dell'adduttore del pollice è tornata quasi ai valori di base. Un rapporto TOF inferiore a 0,9 all'adduttore del pollice è associato a una funzione faringea compromessa, un tono di base ridotto nel muscolo dello sfintere esofageo superiore e una coordinazione ridotta dei muscoli coinvolti nella deglutizione, tutti fattori che causano un'aumentata incidenza di difficoltà alla deglutizione e ab ingestis. A causa della resistenza dei muscoli respiratori al blocco neuromuscolare, i pazienti possono essere deboli ma in grado di respirare finché è presente un tubo endotracheale. Una volta estubati, tuttavia, potrebbero non essere in grado di mantenere le vie aeree pervie o proteggere le loro vie aeree.

*Questo è probabilmente il motivo per cui i pazienti con TOF inferiore a 0,9 nell'unità di cura postanestesia (PACU) hanno maggiori probabilità di avere complicanze respiratori rispetto a quelli il cui rapporto TOF è 0,9 o superiore.*

### Intubazione tracheale rapida

La succinilcolina è comunemente usata quando è necessaria l'intubazione tracheale rapida perché fornisce costantemente il rilassamento muscolare entro 60-90 secondi. Quando la succinilcolina è considerata indesiderabile o controindicata, possono essere somministrate dosi elevate di rocuronio. L'inizio dell'azione di altri NMBD non depolarizzanti può essere accelerato somministrando una dose di priming del NMBD o usando combinazioni di NMBD. Sebbene le combinazioni di mivacurio e rocuronio può raggiungere una rapida insorgenza senza un indebito prolungamento dell'azione e senza effetti collaterali indesiderati, combinazioni di composti di diverse strutture possono provocare un marcato prolungamento del blocco neuromuscolare. Inoltre, la combinazione di diversi NMBD può non provocare costantemente una rapida insorgenza di blocco neuromuscolare.

### Tecnica di priming

Dall'introduzione del rocuronio nella pratica clinica, l'uso del priming è quasi scomparso. Durante il priming, una piccola dose subparalizzante di un non depolarizzatore (circa il 20% dell'ED<sub>95</sub> o circa il 10% della dose di intubazione) viene somministrata 2-4 minuti prima della

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004



## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

dose di intubazione del composto. Questa procedura accelera l'inizio del blocco per la maggior parte dei NMBD non depolarizzanti di 30-60 secondi, permettendo così che l'intubazione può essere eseguita entro 90 secondi dalla seconda dose. Tuttavia, le condizioni di intubazione che si verificano dopo il priming migliorano solo marginalmente e non corrispondono a quelle che si verificano dopo la succinilcolina. La dimensione della dose di priming è limitata dai suoi effetti sul paziente sveglio. Inoltre, le dosi di priming possono causare lievi gradi di blocco neuromuscolare e aumentare il disagio del paziente, i rischi di aspirazione e difficoltà a deglutire e respirare. Questa tecnica è controindicata nei pazienti con anormale anatomia delle vie aeree o aumentata sensibilità ai NMBD come pazienti con miastenia grave o quelli che assumono magnesio.

### **Linee guida generali per il dosaggio**

La scelta corretta della dose di NMBD non depolarizzante è necessaria per garantire che l'effetto desiderato sia ottenuto senza sovradosaggio del rilassante (Tabelle 1). L'intensità del blocco massimo è direttamente influenzata dalla dose. Se viene somministrata una piccola dose di NMBD, il blocco neuromuscolare può non verificarsi perché la quantità somministrata è inadeguata a superare il margine di sicurezza a livello della giunzione neuromuscolare. Quando vengono somministrate dosi inferiori a quelle necessarie per causare il blocco neuromuscolare del 100%, il tempo necessario per raggiungere il massimo effetto è una funzione del NMBD e del flusso sanguigno ai muscoli. È indipendente dalla dose somministrata. Tuttavia, se la dose somministrata è sufficientemente alta da causare un blocco neuromuscolare del 100%, il tempo necessario per il blocco massimo dipenderà dalla dose di NMBD somministrata. Dosi maggiori, entro certi limiti, produrranno un inizio più rapido dell'effetto. L'aumento della dose di NMBD oltre un certo dosaggio non diminuirà il tempo di insorgenza dell'effetto massimo e potrebbe contribuire al blocco neuromuscolare post-operatorio.

Oltre a una conoscenza generale della farmacodinamica e farmacocinetica dei NMBD e alla comprensione delle linee guida per il dosaggio, la pratica ottimale richiede che il dosaggio sia regolato per tenere conto della variabilità nelle risposte dei singoli pazienti ai NMBD. Questa regolazione non può essere eseguita senza utilizzare un monitor del blocco neuromuscolare ogni volta che un NMBD viene somministrato a un paziente. Il sovradosaggio deve essere evitato per due ragioni: limitare la durata dell'effetto del farmaco in modo che corrisponda alla durata prevista dell'intervento e evitare effetti collaterali cardiovascolari indesiderati.

### **Dosaggio iniziale e di mantenimento**

La dose iniziale di NMBD è determinata dal motivo per cui viene somministrato. Tradizionalmente, le dosi utilizzate per facilitare l'intubazione tracheale sono il doppio della ED<sub>95</sub> (vedi tabella 1). Se, tuttavia, la trachea è stata intubata senza l'uso di un NMBD e lo scopo nella somministrazione di un NMBD è quello di produrre un rilassamento chirurgico, dovrebbe essere somministrata una dose leggermente inferiore alla ED<sub>95</sub> (vedi tabella 1). La somministrazione di NMBD esclusivamente per il rilassamento chirurgico non previene le lesioni delle corde vocali e la raucedine postoperatoria causate dall'intubazione senza NMBD. La somministrazione di una

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

dose iniziale più piccola può essere necessaria in presenza di uno qualsiasi dei potenti anestetici per inalazione (vedere la sezione successiva sulle interazioni farmacologiche).

Per evitare una paralisi residua prolungata, un antagonismo inadeguato del blocco residuo o entrambi, l'obiettivo principale del dosaggio di NMBD dovrebbe essere quello di utilizzare la dose più bassa possibile che fornisca un adeguato rilassamento per l'intervento chirurgico. Inoltre, la gestione clinica dei singoli pazienti dovrebbe essere guidata dal monitoraggio del blocco neuromuscolare, idealmente con una tecnica di monitoraggio neuromuscolare oggettiva, per consentire la somministrazione intraoperatoria sicura del NMBD e del suo antagonismo con la neostigmina o sugammadex. In un paziente adeguatamente anestetizzato e monitorato, esistono poche ragioni per abolire completamente le risposte TOF alla stimolazione dei nervi periferici. Tuttavia, se sono necessari livelli profondi di blocco per mantenere la paralisi del diaframma e dei muscoli della parete addominale, la risposta dell'adduttore del pollice alla stimolazione del nervo ulnare può scomparire. In questo caso, il monitoraggio della profondità del blocco neuromuscolare può essere effettuato utilizzando il conteggio posttetanico (PTC) all'adduttore pollice o TOF al corrugatore superficiale. *Le dosi supplementari (di mantenimento) di NMBD dovrebbero essere approssimativamente da un decimo (in caso di NMBD a lunga durata d'azione) a un quarto (in caso di NMBD a breve e media durata d'azione) della dose iniziale e non devono essere somministrate fino a quando non è presente una chiara evidenza dell'inizio del recupero dalla dose precedente.*

Il rilassamento può essere mantenuto mediante infusione continua di farmaci ad azione intermedia e breve. Questo approccio è utile per mantenere una profondità stabile del blocco neuromuscolare e consente la regolazione della profondità di rilassamento in base alle esigenze chirurgiche. La profondità durante il mantenimento del blocco neuromuscolare sarà moderata, se possibile, per assicurare il completo recupero spontaneo della funzione neuromuscolare al termine di una procedura chirurgica o un pronto antagonismo degli effetti residui.

### **Interazioni tra non depolarizzanti**

#### **Farmaci bloccanti neuromuscolari**

Le miscele di due NMBD non depolarizzanti sono considerate additive o sinergiche. Non sono state riportate interazioni antagoniste in questa classe di farmaci. Interazioni additive sono state dimostrate dopo la somministrazione di farmaci chimicamente correlati, come l'atracurio e il mivacurio, o dopo la somministrazione concomitante di varie coppie di NMBD steroidei. Al contrario, combinazioni di farmaci NMBD strutturalmente dissimili (per esempio uno steroide con un benzilisochinolinici), come le combinazioni di pancuronio e destro-tubocurarina, pancuronio e metocurina, rocuronio e mivacurio o rocuronio e cisatracurio producono una risposta sinergica. La somministrazione di due NMBD in combinazione è stata introdotta per la prima volta da Lebowitz e associati nel tentativo di ridurre gli effetti collaterali cardiovascolari dei NMBD fornendo dosi più piccole di ciascun farmaco in combinazione. Un ulteriore vantaggio (rapida insorgenza e breve durata) è noto per la combinazione di mivacurio-rocuronio. Sebbene non siano noti i meccanismi precisi alla base di un'interazione sinergica, le ipotesi avanzate includono l'esistenza di più siti di legame alla giunzione neuromuscolare (recettori presinaptici e

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

postsinaptici) e la non equivalenza di affinità di legame delle due subunità  $\alpha$  ( $\alpha_H$  e  $\alpha_L$ ). Inoltre, l'inibizione della butirrilcolinesterasi da parte del pancuronio determina una diminuzione della clearance plasmatica del mivacurio e un marcato potenziamento del blocco neuromuscolare.

La risposta farmacodinamica all'uso di due diversi NMBD non depolarizzanti durante il corso dell'anestesia dipende non solo dai farmaci specifici utilizzati ma anche dalla sequenza della loro somministrazione. Per una modificazione clinica sono necessarie circa 3 emivite (in modo che il 95% del primo farmaco è stato eliminato) e perché inizi ad assumere le caratteristiche del secondo farmaco. Dopo la somministrazione di pancuronio, il recupero dalle prime due dosi di mantenimento di vecuronio è prolungato, sebbene questo effetto diventi trascurabile dalla terza dose. Allo stesso modo, Naguib e colleghi hanno notato che la durata media della prima dose di mantenimento di mivacurio per il recupero 10% della prima contrazione è stato significativamente più lungo dopo l'atracurio (25 minuti) che dopo il mivacurio (14,2 minuti). Tuttavia, la durata della seconda dose di mantenimento di mivacurio dopo l'atracurio (18,3 minuti) è stata simile a quella del mivacurio dopo mivacurio (14,6 minuti).

L'apparente prolungamento dell'azione della prima dose di mantenimento di mivacurio somministrata dopo atracurio, e di quelle riportate con vecuronio dopo pancuronio, non è correlato al sinergismo. Le combinazioni di atracurio e mivacurio e di vecuronio e pancuronio sono semplicemente additive. Tuttavia, questo prolungamento della durata d'azione potrebbe essere attribuito alle concentrazioni relative di questi farmaci nel sito del recettore. Poiché la maggior parte dei recettori rimane occupata dal farmaco somministrato inizialmente, il profilo clinico dipende dalla cinetica o dalla dinamica (o da entrambe) del farmaco somministrato per primo piuttosto che da quelle del secondo farmaco (di mantenimento). Tuttavia, con ulteriori dosi incrementali del secondo farmaco, una proporzione progressivamente maggiore dei recettori è occupata da quel farmaco e il suo profilo clinico diventa evidente.

### **Interazioni tra succinilcolina e farmaci bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti**

L'interazione tra succinilcolina e NMBD non depolarizzanti dipende dall'ordine di somministrazione e dalle dosi utilizzate. Piccole dosi di differenti NMBD non depolarizzanti somministrate prima della succinilcolina per prevenire le fascicolazioni hanno un effetto antagonista sullo sviluppo del successivo blocco depolarizzante prodotto da succinilcolina. Pertanto, si raccomanda di aumentare la dose di succinilcolina dopo la somministrazione di una dose defascicolante di un NMBD non depolarizzante.

Sono stati prodotti studi sugli effetti della somministrazione di succinilcolina prima di NMBD non depolarizzanti con risultati contrastanti. Diversi ricercatori hanno riportato un potenziamento degli effetti del pancuronio, del vecuronio e dell'atracurio mediante la precedente somministrazione di succinilcolina. Al contrario, altri ricercatori non hanno riscontrato un'influenza significativa della succinilcolina sulla successiva somministrazione di pancuronio, rocuronio o mivacurio.

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004

## LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla

### Interazioni con anestetici inalatori

L'anestesia profonda indotta con potenti anestetici volatili (in assenza di blocco neuromuscolare) può causare una leggera riduzione della trasmissione neuromuscolare, misurata dalla depressione di indicatori sensibili della funzione neuromuscolare clinica, come il tetano e TOF. Anche gli anestetici inalatori migliorano gli effetti di blocco neuromuscolare dei NMBD non depolarizzanti. Gli anestetici inalatori riducono la dose richiesta di NMBD, oltre a prolungare sia la durata d'azione del bloccante che il recupero dal blocco neuromuscolare, a seconda della durata dell'anestesia, l'anestetico inalato specifico, e la concentrazione (dose) data. Il grado di potenziamento è desflurano > sevoflurano > isoflurano > alotano > protossido di azoto-barbiturico-oppioide o anestesia endovenosa.

Il maggiore effetto clinico di rilassamento muscolare prodotto da anestetici meno potenti è principalmente causato dalle loro maggiori concentrazioni acquose. Il desflurano e il sevoflurano hanno una bassa solubilità dei gas nel sangue e nei tessuti, quindi l'equilibrio tra la concentrazione di fine espirazione e la giunzione neuromuscolare viene raggiunta più rapidamente con questi anestetici che con gli anestetici inalatori più vecchi.

L'interazione tra anestetici volatili e NMBD è una questione di farmacodinamica, non di farmacocinetica. I meccanismi proposti alla base di questa interazione includono (1) un effetto centrale su motoneuroni e sinapsi interneuronali, (2) inibizione dei recettori acetilcolinici nicotinici (nAChR) postsinaptici, e (3) aumento dell'affinità dell'antagonista al sito del recettore.

### POPOLAZIONI SPECIALI

#### Pazienti pediatrici

Lo sviluppo della giunzione neuromuscolare non è completo alla nascita. Nell'uomo la maturazione della trasmissione neuromuscolare avviene dopo i primi 2 mesi di età, sebbene siano state riscontrate giunzioni immature fino a 2 anni di età. La principale evoluzione durante i primi mesi della vita è che i recettori fetali situati al di fuori della giunzione neuromuscolare scompariranno e saranno sostituiti da recettori maturi con subunità  $\epsilon$  invece di subunità  $\gamma$ .

Questi cambiamenti suggeriscono che la giunzione neuromuscolare del neonato evidenzia la sua immaturità nei cambiamenti alla risposta ai NMBD, sebbene i NMBD possano essere usati in sicurezza nei neonati a termine e pretermine.

*La somministrazione di routine di succinilcolina a bambini sani deve essere evitata. In bambini apparentemente sani, dopo somministrazione di succinilcolina può svilupparsi un arresto cardiaco intrattabile con iperkaliemia, rhabdmiolisi e acidosi, in particolare in pazienti con distrofia muscolare insospettata del tipo di Duchenne.*

Esistono differenze significative legate all'età nella potenza dei NMBD non depolarizzanti nei neonati e nei bambini rispetto agli adulti. I bambini richiedono dosi più elevate di NMBD non depolarizzanti rispetto a qualsiasi altra fascia di età di pazienti. Nei bambini di età inferiore a 1 anno, l'ED95 all'adduttore del pollice è circa il 30% inferiore rispetto ai bambini più grandi. Non è evidente da studi più vecchi se il neonato sia più sensibile degli adulti ai NMBD non

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004

## LE PAGINE UTILI

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

depolarizzanti, sebbene la maggior parte degli studi abbia mostrato una gamma più ampia di dosi necessarie nel neonato. Queste apparenti discrepanze sono state spiegate da studi di Fisher e associati sulla farmacocinetica e farmacodinamica dei NMBD in neonati, bambini e adulti, e hanno reso possibile comprendere la farmacologia clinica di questi farmaci nei pazienti pediatrici più chiaramente. I neonati e gli infanti sono più sensibili degli adulti agli effetti di blocco neuromuscolare della tubocurarina. Le concentrazioni plasmatiche richieste per raggiungere il livello desiderato di blocco neuromuscolare sono rispettivamente del 57% e del 32% inferiori nei neonati e nei lattanti, rispetto ai bambini. Tuttavia, il dosaggio non deve essere ridotto così tanto perché i neonati e gli infanti hanno un volume di distribuzione maggiore. Questo aumento del volume di distribuzione risulta dall'aumento del volume del fluido extracellulare durante i primi mesi di vita. Questo aumento, in associazione con una minore clearance di eliminazione, contribuisce a una più lunga emivita di eliminazione. Nei neonati, può essere richiesto un dosaggio meno frequente (intervalli di dosaggio più lunghi) di NMBD non depolarizzanti rispetto ai bambini più grandi.

Atracurio, vecuronio, cisatracurio, rocuronio e mivacurio sono comunemente somministrati ai bambini perché molte procedure chirurgiche sono di breve durata e sono compatibili con la durata d'azione di una singola dose per l'intubazione. Il tempo di inizio del blocco neuromuscolare è più veloce nei neonati (30%) e nei bambini (40%) rispetto agli adulti. Questo effetto correlato all'età è probabilmente causato da fattori circolatori come la relativa diminuzione della gittata cardiaca e l'aumento del tempo di circolazione coll'avanzare dell'età.

Come per i NMBD a lunga durata d'azione, la sensibilità dei neonati al vecuronio è maggiore rispetto ai bambini (ED<sub>95</sub> 0,047 mg / kg contro 0,081 mg / kg, rispettivamente). Una maggiore durata d'azione nei neonati è molto probabilmente secondaria all'aumento volume di distribuzione del vecuronio perché la sua clearance è invariata. *Nei neonati è stato dimostrato un prolungamento dell'azione dipendente dall'età. Una dose di 0,1 mg / kg di vecuronio produce un blocco neuromuscolare quasi completo di durata di circa 60 minuti nei neonati, ma della durata di soli 20 minuti nei bambini e negli adulti.*

*Il vecuronio agisce quindi come un NMBD muscolare a lunga durata nel neonato.* Al contrario, la durata d'azione dell'atracurio non è significativamente diversa nel paziente pediatrico da quella nell'adulto. Come per il vecuronio e la dTc, il volume di distribuzione è aumentata nei neonati. Tuttavia, anche la clearance dell'atracurio è più rapida. Pertanto, *la stessa dose (da 0,5 a 0,6 mg / kg) può essere utilizzata nei neonati, nei bambini e negli adulti per l'intubazione tracheale senza grandi differenze tra i tre gruppi nella durata d'azione del farmaco.* Il recupero del blocco neuromuscolare dall'atracurio è poco influenzato dall'età nei pazienti pediatrici di età superiore a 1 mese. *Il rilascio di istamina e l'insorgenza di una reazione indesiderata causata dall'atracurio sono meno frequenti nei bambini che negli adulti.* Nei bambini, una dose di 0,1 µg / kg di cisatracurio ha un inizio di poco più di 2 minuti e una durata clinica di circa 30 minuti durante l'anestesia bilanciata o con alotano. Le dosi ED<sub>95</sub> calcolate di cisatracurio nei neonati e nei bambini sono 43 e 47 µg / kg, rispettivamente. La velocità di infusione media necessaria per mantenere il blocco neuromuscolare dal 90% al 99% è simile nei neonati e nei bambini.

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004

## LE PAGINE UTILI

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

Il rocuronio negli adulti è un NMBD ad azione intermedia con un inizio d'azione più rapido rispetto ad altri NMBD non depolarizzanti, e questo è vero anche nei neonati e nei bambini. L'ED<sub>95</sub> è di circa 0,4 mg / kg nei bambini; è maggiore di circa il 20-30% rispetto a quella degli adulti, ma la sua insorgenza è più rapida negli adulti. Nei bambini, 0,6 mg / kg di rocuronio produce condizioni migliori per una rapida intubazione tracheale (60 secondi) rispetto a 0,1 mg / kg di vecuronio (100 secondi) o 0,5 mg / kg di atracurio (180 secondi). L'evidenza indica che, anche durante l'induzione con sevoflurano nei neonati, l'aggiunta di 0,3 mg / kg di rocuronio migliora significativamente le condizioni di intubazione e riduce significativamente la frequenza di eventi avversi respiratori come la desaturazione da laringospasmo durante l'induzione. *Come per gli adulti, per l'intubazione a sequenza rapida (60 secondi) in presenza di stomaco pieno, si suggerisce una dose di 1,2 mg / kg di rocuronio per fornire eccellenti condizioni di intubazione nei pazienti.*

### Pazienti anziani

La farmacodinamica dei NMBD può essere alterata nei pazienti più anziani. Si verificano alcuni cambiamenti fisiologici che accompagnano il processo di invecchiamento, tra cui la diminuzione dell'acqua corporea totale e della massa corporea magra, l'aumento del grasso corporeo totale, la diminuzione del flusso sanguigno epatico e renale e dell'attività degli enzimi epatici e la diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare ( $\approx 20\%$  / anno negli adulti). Questi cambiamenti possono spiegare le risposte alterate degli anziani ai NMBD. Con l'invecchiamento si verificano anche alcuni cambiamenti fisiologici e anatomici a livello della giunzione neuromuscolare. Questi includono un aumento della distanza tra l'assone giunzionale e la piastra terminale del motoneurone, l'appiattimento delle pieghe della placca terminale del motoneurone, una diminuzione della concentrazione dei recettori dell'acetilcolina sulla placca terminale del motoneurone, una diminuzione della quantità di acetilcolina in ogni vescicola nell'assone pregiunzionale e diminuzione del rilascio di acetilcolina dall'assone preterminale in risposta a un impulso neurale.

Diversi studi non hanno riscontrato differenze nella dose iniziale richiesta per i miorellassanti non depolarizzanti negli anziani. Le curve dose-risposta di atracurio, pancuronio e vecuronio erano leggermente a destra delle curve per i soggetti adulti più giovani; tuttavia, non sono state rilevate differenze significative. Dopo una dose in bolo di pancuronio, non è stata osservata alcuna differenza significativa a nessuna delle concentrazioni plasmatiche corrispondenti a un grado fisso di blocco neuromuscolare. Tali risultati confermano che i miorellassanti non depolarizzanti sono potenti nei pazienti anziani come nei giovani adulti. *L'inizio del blocco neuromuscolare può essere ritardato e può essere correlato all'età. Questo effetto correlato all'età è probabilmente causato da fattori circolatori come la diminuzione della gittata cardiaca e l'aumento del tempo di circolazione negli anziani.* Questi fattori inducono un equilibrio nella biofase più lento. L'inizio del blocco neuromuscolare del rocuronio è stato prolungato a 3,7 da 3,1 minuti negli anziani. Allo stesso modo, l'inizio del cisatracurio è di circa 1 minuto in più in questa fascia di età.

Con diversi miorellassanti attualmente disponibili *negli anziani sono stati osservati prolungamenti della durata d'azione dei miorellassanti non depolarizzanti e una diminuzione del fabbisogno di*

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004

## LE PAGINE UTILI

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

dose per il mantenimento del blocco neuromuscolare. Questi risultati sono spiegati dai cambiamenti farmacocinetici in questa popolazione. La distribuzione e l'eliminazione possono essere alterate da uno qualsiasi dei molteplici cambiamenti fisiologici che accompagnano il processo di invecchiamento. L'effetto dell'invecchiamento da solo, al contrario degli stati di malattia associati al processo di invecchiamento, può essere difficile da distinguere nell'identificare i meccanismi di azione alterati del NMBD negli anziani.

Il pancuronio, vecuronio e rocuronio dipendono dal rene o dal fegato (o da entrambi) per il loro metabolismo ed eliminazione. Pertanto, tutti mostrano farmacodinamica e farmacocinetica alterate nei pazienti più anziani. Il pancuronio ha un ritardo del recupero negli anziani a causa della ridotta clearance plasmatica secondaria alla ritardata escrezione urinaria. La durata di azione clinica è prolungata da 44 a 73 minuti in questa fascia di età. Il fabbisogno di dose di vecuronio per mantenere un blocco neuromuscolare costante è diminuito di circa il 36% nei pazienti di età superiore a 60 anni, e il recupero spontaneo è significativamente più lungo nei pazienti più anziani. Lien e collaboratori hanno dimostrato che *la clearance plasmatica era ridotta di oltre il 50% e l'emivita di eliminazione prolungata del 60% nei pazienti più anziani*. Sembra che il prolungamento dell'azione del vecuronio essere secondario alla diminuzione dell'eliminazione del farmaco coerente con le diminuzioni associate all'età dei flussi sanguigni epatici e renali. Anche la durata d'azione del rocuronio e l'indice di recupero sono aumentati negli anziani. Il prolungamento dell'azione può essere spiegato da una diminuzione del 27% della clearance plasmatica.

Nel caso di farmaci la cui eliminazione è indipendente dal flusso sanguigno epatico o renale, la farmacocinetica e la farmacodinamica non devono essere significativamente alterate dall'età. L'atracurio ha più vie di eliminazione. La degradazione dovuta all'eliminazione di Hofmann e all'idrolisi degli esteri è indipendente dal fegato e dai reni e non è influenzata dall'età. L'unico cambiamento farmacocinetico è un leggero aumento del volume di distribuzione che porta a un modesto aumento dell'emivita di eliminazione. Di conseguenza, la durata d'azione, l'indice di recupero e la dose richiesta durante un'infusione continua sono indipendenti dall'età. Il cisatracurio mostra un inizio di effetto leggermente ritardato nei pazienti più anziani a causa del più lento equilibrio nella biofase. La clearance non è diminuita nei pazienti di età avanzata. Il leggero prolungamento dell'emivita di eliminazione del farmaco negli anziani è secondario a un aumento del volume di distribuzione (+ 10%). Questi piccoli cambiamenti farmacocinetici non sono associati a cambiamenti nel profilo di recupero dei pazienti più anziani.

*L'attività della butirrilcolinesterasi negli anziani, sebbene ancora nel range di normalità, è di circa il 26% inferiore a quella dei giovani. Poiché il mivacurio è metabolizzato dalla butirrilcolinesterasi, è probabile che la sua clearance sia leggermente ridotta nei pazienti più anziani, risultando così con una durata d'azione più lunga dal 20% al 25%, oltre a una minore necessità di infusione per mantenere una profondità di blocco stabile. Il metabolismo della succinilcolina non è influenzato da questi cambiamenti.*

In generale, quando si mantiene il blocco neuromuscolare con NMBD non depolarizzanti in pazienti più anziani, ci si può aspettare che, ad eccezione dell'atracurio e del cisatracurio, l'intervallo di somministrazione venga aumentato per mantenere la profondità desiderata del

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

blocco neuromuscolare. La scelta del farmaco e il monitoraggio della profondità del blocco sono eccezionalmente importanti in questa popolazione perché il ripristino della funzione neuromuscolare è generalmente ritardato nei pazienti più anziani. Il recupero inadeguato o incompleto della forza muscolare dopo l'uso del pancuronio è associato a un'aumentata incidenza di complicanze polmonari perioperatorie in questa popolazione di pazienti. La chiara relazione tra il recupero incompleto dal blocco neuromuscolare e la comparsa di complicanze respiratorie nella PACU evidenzia la necessità di un recupero oggettivo del blocco neuromuscolare nei pazienti più anziani.

### **Pazienti obesi**

*Il livello di attività della pseudocolinesterasi plasmatica e il volume del liquido extracellulare, che sono i principali determinanti della durata d'azione della succinilcolina, sono aumentati nei pazienti obesi. Lemmens e Brodsky hanno dimostrato che per una paralisi neuromuscolare completa e una condizione di intubazione prevedibile, è stata raccomandata una dose di 1 mg / kg basata sul peso corporeo totale.*

Gli studi iniziali hanno mostrato che i soggetti obesi avevano bisogno di una quantità significativamente maggiore di pancuronio rispetto ai pazienti non obesi per mantenere una depressione costante del 90% dell'altezza delle contrazioni. Tuttavia, una volta corretta per la superficie corporea (BSA), non è stata osservata alcuna differenza significativa nella dose richiesta per mantenere il blocco neuromuscolare.

Si dovrebbe preferire l'uso di NMBD con una durata d'azione intermedia. Le dosi di vecuronio basate sul peso corporeo inducono una durata d'azione prolungata nei pazienti obesi, sebbene la farmacocinetica del vecuronio non sia alterata dall'obesità. La ripresa prolungata nei pazienti obesi può essere spiegata dalla maggiore dose totale somministrata a questi pazienti.

Con dosi maggiori, quando la somministrazione si basa sul peso corporeo totale, il recupero si verifica durante la fase di eliminazione quando la concentrazione plasmatica diminuisce più lentamente che durante la fase di distribuzione. *La farmacocinetica del rocuronio non viene alterata dall'obesità. Allo stesso modo, la durata d'azione del rocuronio è notevolmente prolungata quando la dose viene calcolata secondo il peso corporeo totale (TBW). Al contrario, quando il rocuronio viene dosato in base al peso corporeo ideale (IBW), la durata clinica è inferiore alla metà.*

Esiste una correlazione tra la durata d'azione dell'atracurio e la TBW quando la dose viene somministrata in milligrammi per chilogrammo di TBW. La durata d'azione clinica è raddoppiata quando il farmaco viene somministrato in base a TBW rispetto a IBW. Varin e colleghi hanno riportato la mancanza di differenze tra pazienti obesi e di peso normale per quanto riguarda l'emivita di eliminazione dell'atracurio (19,8 contro 19,7 minuti), il volume di distribuzione allo stato stazionario (8,6 contro 8,5 L) e la clearance totale (444 contro 404 ml / minuto). La scoperta che l'IBW evita il recupero prolungato del blocco indotto dall'atracurio può essere spiegata da una massa muscolare invariata e da un volume di distribuzione invariato nei pazienti con obesità patologica rispetto ai pazienti di peso normale. La durata del cisatracurio si prolunga anche nei pazienti obesi quando il farmaco viene somministrato sulla base di TBW anziché IBW.

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004



## LE PAGINE UTILI

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

I NMBD non depolarizzanti dovrebbero essere somministrati ai pazienti obesi sulla base dell'IBW piuttosto che sul loro peso corporeo effettivo, per garantire che questi pazienti non stiano ricevendo overdose relative ed evitare un recupero prolungato. Quando si utilizzano dosi di mantenimento, si raccomanda vivamente un monitoraggio obiettivo per evitare l'accumulo.

### Malattia renale grave

I NMBD contengono gruppi di ammonio quaternario che li rendono molto idrofili. Essi sono quindi generalmente completamente ionizzati a 7,4 pH e sono scarsamente legati alle proteine plasmatiche. La via predominante di eliminazione dei miorelassanti steroidei è l'ultrafiltrazione da parte dei glomeruli prima dell'escrezione urinaria. L'insufficienza renale influenza le caratteristiche farmacologiche dei NMBD non depolarizzanti producendo una diminuzione dell'eliminazione del farmaco o dei suoi metaboliti attraverso il rene. *Solo l'atracurio, il cisatracurio e, in una certa misura, il vecuronio sono indipendenti dalla funzione renale.* L'eliminazione della succinilcolina è principalmente indipendente dalla funzione renale. Tuttavia, la succinilcolina è metabolizzata dalle colinesterasi plasmatiche e le concentrazioni possono essere leggermente ridotte nei pazienti con grave insufficienza renale. La diminuzione dell'attività della colinesterasi plasmatica è sempre moderata (30%) e non determina un prolungamento del blocco neuromuscolare indotto dalla succinilcolina. La succinilcolina induce un aumento transitorio della concentrazione plasmatica di  $K^+$  ( $<0,5$  mmol / L). Pertanto, la succinilcolina non è controindicata in caso di grave insufficienza renale quando le concentrazioni plasmatiche di  $K^+$  rientrano nell'intervallo normale. Di conseguenza, la durata d'azione dei NMBD può essere prolungata nei pazienti con insufficienza renale.

L'insufficienza renale non altera la sensibilità (dose-risposta) dei pazienti all'azione di blocco neuromuscolare del pancuronio, atracurio, vecuronio o rocuronio. Tutti i miorelassanti di lunga durata vengono eliminati prevalentemente attraverso il rene e l'insufficienza renale è associata con una ridotta clearance plasmatica e una maggiore emivita di eliminazione anche per questi farmaci.

A causa del potenziale blocco prolungato e della disponibilità di NMBD a breve durata d'azione, i NMBD a lunga durata d'azione non devono essere utilizzati in pazienti con insufficienza renale. La farmacocinetica e la durata d'azione dell'atracurio non sono influenzate dall'insufficienza renale. Questa mancanza di effetto è in parte dovuta al fatto che l'eliminazione di Hofmann e l'idrolisi dell'estere rappresentano il 50% della sua clearance totale. Laudanosina, il principale metabolita dell'atracurio, viene eliminata immodificata dal rene. L'emivita di eliminazione della laudanosina aumenta nell'insufficienza renale. Anche durante la somministrazione continua di atracurio, le concentrazioni plasmatiche di laudanosina sono 10 volte inferiori rispetto alle concentrazioni associate alle convulsioni nei cani.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, la durata d'azione del cisatracurio non è prolungata. L'eliminazione di Hofmann rappresenta il 77% della clearance totale del cisatracurio, e l'escrezione renale rappresenta il 16% della sua eliminazione. Il picco plasmatico di laudanosina è 10 volte inferiore a quella ottenuta dopo dosi equipotenti di atracurio. Nei pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale, il volume di distribuzione è invariato, ma Eastwood

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

ha riscontrato una riduzione del 13% della clearance e un aumento da 30 a 34 minuti dell'emivita di eliminazione nel gruppo con insufficienza renale.

Il vecuronio si basa principalmente sui meccanismi epatici per la sua eliminazione. Tuttavia, la sua clearance è ridotta e la sua emivita di eliminazione è aumentata nei pazienti con insufficienza renale. In uno studio, la durata d'azione di 0,1 mg / kg di vecuronio è stata più lunga e più variabile nei pazienti con insufficienza renale rispetto a quelli con funzione renale normale. In tre altri studi, la durata d'azione di 0,05-0,14 mg / kg di vecuronio non è stata prolungata dall'insufficienza renale, ma questo risultato era probabilmente causato dall'uso di dosi relativamente piccole o da dimensioni del campione inadeguate. Il metabolita principale del vecuronio, 3-desacetilvecuronio, ha l'80% dell'attività di blocco neuromuscolare del vecuronio; può causare una paralisi prolungata nei pazienti con insufficienza renale in terapia intensiva. Nei pazienti con insufficienza renale, la durata dell'azione e la velocità di recupero dal blocco neuromuscolare indotto da vecuronio o atracurio durante l'intervento chirurgico sono simili. Le principali vie di eliminazione del rocuronio sono biliari e urinarie.

Il rocuronio viene assorbito dal fegato e metabolizzato, escreto, nella bile e nelle feci in alte concentrazioni. Dopo 0,6 mg / kg di rocuronio, fino a un quinto della dose viene recuperato immodificato nelle urine entro 24 ore e non è possibile riscontrare metaboliti attivi nell'uomo. Studi farmacocinetici più recenti hanno mostrato che la clearance del rocuronio era ridotta dal 33% al 39% nei pazienti con insufficienza renale. Il volume di distribuzione di questo farmaco resta invariato o leggermente aumentato. L'emivita di eliminazione è stata rispettivamente di 70 e 57 minuti nei pazienti con e senza insufficienza renale. La durata d'azione di dosi singole e ripetute, tuttavia, non è stata influenzata in modo significativo.

La succinilcolina può essere utilizzata nei pazienti in Terapia Intensiva?

È probabile che la sovraregolazione dei recettori nicotinici dell'acetilcolina (nAChR) indotta dall'immobilizzazione e dalla somministrazione prolungata di NMBD non depolarizzanti contribuisca alla maggiore incidenza di arresto cardiaco associato all'uso di succinilcolina nei pazienti in terapia intensiva e all'aumento del fabbisogno di NMBD non depolarizzanti nei pazienti in terapia intensiva. Ancora più importante, la succinilcolina può più facilmente depolarizzare i recettori nicotinici dell'acetilcolina immaturi che possono indurre un forte flusso di K<sup>+</sup> verso l'esterno, con conseguente iperkaliemia. *Pertanto, la succinilcolina deve essere evitata nei pazienti in terapia intensiva in cui l'immobilizzazione totale del corpo supera le 24 ore.*

I bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti possono essere usati nei pazienti in Terapia Intensiva?

La debolezza persistente associata a NMBD sembra essere un'entità patologica distinta e non è semplicemente una manifestazione di sindromi di debolezza nei pazienti critici. In uno studio prospettico, Kupfer e colleghi hanno mostrato un'incidenza del 70% di debolezza persistente nei pazienti in terapia intensiva che hanno ricevuto NMBD per più di 2 giorni, rispetto a un'incidenza

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura del Dr Cosimo Sibilla*

dello 0% in pazienti in terapia intensiva simili che non hanno ricevuto NMBD. Questa è una prova convincente per gli effetti dei NMBD non depolarizzanti in questa complicanza.

*Una debolezza di lunga durata è stata descritta dopo la somministrazione di NMBD non depolarizzanti in circa il 20% dei pazienti che hanno ricevuto NMBD per più di 6 giorni. Dal 15% al 40% dei pazienti asmatici che hanno ricevuto anche steroidi ad alte dosi, e il 50% di pazienti con insufficienza renale che hanno ricevuto vecuronio hanno sviluppato una debolezza prolungata. Clinicamente, sembra che il recupero prolungato dal blocco neuromuscolare si verifichi più frequentemente quando si usano NMBD steroidei.*

Tuttavia, è stata notata anche una debolezza prolungata dopo l'uso dell'atracurio in pazienti in terapia intensiva. Inoltre, l'uso dell'atracurio ha sollevato preoccupazioni riguardo al suo metabolita, laudanosina. La laudanosina, rilevata anche nel liquido cerebrospinale (CSF) di pazienti in terapia intensiva a cui è stato somministrato atracurio, è un analettico e può scatenare convulsioni negli animali. La dose tossica nell'uomo non è nota, ma nella descrizione dei casi clinici è stato rilevato che i pazienti hanno convulsioni durante il trattamento con atracurio e la laudanosina non è stata esclusa come causa di queste crisi. Le evidenze indicano anche che la laudanosina può attivare i recettori nicotinici neuronali. Il cisatracurio è un isomero dell'atracurio e poiché è da quattro a cinque volte più potente dell'atracurio, viene somministrato in dosi minori. Pertanto, il rischio di effetti avversi correlati alla laudanosina dovrebbe essere minimo.

I NMBD non depolarizzanti sono molecole polari e non attraversano facilmente la barriera ematoencefalica, ma il vecuronio e il suo metabolita attivo a lunga durata, 3-desacetilvecuronio, sono stati rilevati nel liquido cerebrospinale dei pazienti in terapia intensiva. Gli effetti sul SNC dei NMBD e dei loro metaboliti nell'uomo non sono stati ben studiati, ma nei ratti, atracurio, pancuronio e vecuronio iniettati nel liquido cerebrospinale hanno causato un'eccitazione cerebrale dose-correlata culminata in convulsioni. Eccitazione cerebrale con conseguente aumento della richiesta di ossigeno cerebrale è indesiderabile nei pazienti in terapia intensiva a rischio di ischemia cerebrale. I ricercatori hanno anche suggerito che i NMBD non depolarizzanti possono avere accesso ai nervi durante la sindrome da risposta infiammatoria sistemica, con conseguente neurotossicità diretta.

Quando sono necessari NMBD non depolarizzanti, si raccomanda l'uso di uno stimolatore dei nervi periferici e si dovrebbe consentire il ritorno periodico della funzione muscolare. Tuttavia, il monitoraggio di routine della funzione neuromuscolare da solo non è sufficiente per eliminare il ritardo di recupero e le sindromi di debolezza nei pazienti in terapia intensiva. L'aggiustamento del dosaggio dei NMBD mediante stimolazione dei nervi periferici rispetto al dosaggio clinico standard nei pazienti critici riduce il fabbisogno di farmaci, produce un recupero più rapido della funzione neuromuscolare, e si traduce in un risparmio totale sui costi per paziente. L'interruzione giornaliera delle infusioni di farmaci sedativi riduce la durata della ventilazione meccanica e la durata della degenza in terapia intensiva. L'effetto di un tale approccio sulle sindromi di debolezza nel paziente in terapia intensiva è sconosciuto. Quando vengono utilizzati NMBD non depolarizzanti, indipendentemente dai motivi per il loro uso, vanno utilizzati solo come ultima opzione.

**Da:** Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs MOHAMED NAGUIB • CYNTHIA A. LIEN • CLAUDE

MEISTELMAN; Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain | Volume 4 Number 1 2004