

Motto:

„It's easier to stay out of trouble than get out of trouble”.

Jackson Brown Jr., autor american

CZU: 615.216.5+617-089.5

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.2-73.31>

ÎN CĂUTAREA BLOCANTULUI NEUROMUSCULAR IDEAL: REVISTĂ A LITERATURII

BELÎI Natalia, dr. șt. med., asist. univ.

Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „V. Ghereg”,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”,
Spitalul Republican pentru Copii „Em. Coțaga”

natalia.belii@usmf.md

Rezumat.

Tehnica anesteziei generale moderne este cea balansată cu intubație oro-traheală, prin combinarea medicamentelor ce țintesc diverși receptori. Selectarea blocantului neuromuscular optim pentru circumstanțe speciale, în țările cu venituri mici, reprezintă o dilemă clinică. Prezenta revistă a literaturii analizează publicațiile apărute în ultimii 5 ani, în format integral (n=14), urmărind atât blocantele neuromusculare deja cunoscute, cât și noile molecule testate în practica clinică, atât prin prisma celor 10 caracteristici farmaco-fiziologice ale blocantului neuromuscular ideal, cât și prin filiera modificatorilor clinici contextuali. Progresele în acest domeniu farmacologic sunt deosebit de importante, însă se pare că se mai lasă așteptate.

Cuvinte-cheie: blocantele neuromusculare, inducția cu secvență și intubare rapidă, curare

Summary. Searching for the ideal neuromuscular blocking agent: literature review.

The modern general anesthesia is the one balanced, with orotracheal intubation, by combining drugs targeting different receptors. The selection of neuromuscular blocking agent for special circumstances in low-income countries is still a clinical dilemma. The present article reviews full format publications (n = 14) of last 5 years, following both known and new paralytic medication, both in terms of the 10 pharmacophysiological characteristics of ideal myorelaxant, as well as through the chain of patient's specific clinical conditions. Advances in this field of pharmacology are important, but it seems that they are still to be expected.

Keywords: neuromuscular blocking agents, rapid sequence induction and intubation, curare.

Резюме. В поисках идеального нейромышечного блокатора: обзор литературы.

Техника современной общей анестезии является многокомпонентной, сбалансированной, с оротрахеальной интубацией, комбинируя препараты, воздействующие на различные рецепторы. Выбор оптимального миорелаксанта для особых обстоятельств в странах с низким доходом остаётся предметом дискуссий. Литературный обзор основан на публикациях в полном формате (n=14), опубликованных за последние 5 лет, отслеживая известные миорелаксанты, так и новые молекулы, испытанные в клинической практике, рассматривая их с точки зрения 10 фармакофизиологических характеристик идеального нервно-мышечного блокатора, а также через цепочку учёта контекстных клинических факторов. Достижения в этой области фармакологии особенно важны, но, похоже, их ещё следует ожидать.

Ключевые слова: миорелаксанты, индукция с быстрой последовательной интубацией, кураре.

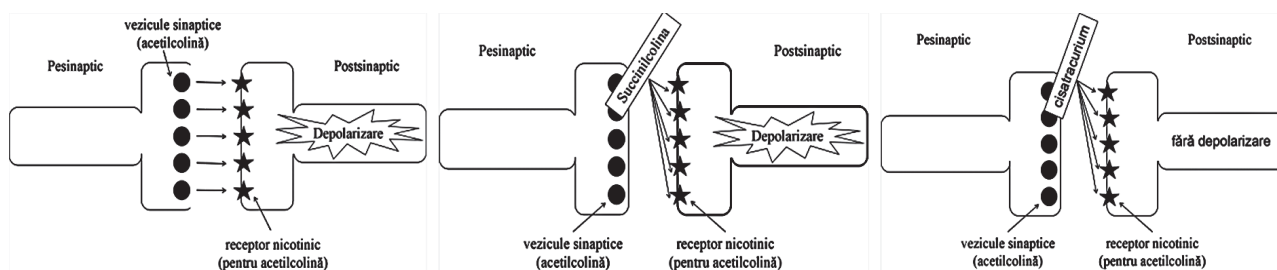
Introducere.

Miorelaxarea obținută prin administrarea blocantelor neuromusculare (BNM) reprezintă una dintre componentele anesteziei generale [1, 2]. Astfel, BNM sunt indicate pentru a facilita instrumentarea căii aeriene la intubarea endotraheală [1, 3], ameliorarea ventilației pulmonare artificiale la pacienții cu complianță pulmonară redusă [1, 4] sau optimizarea con-

dițiilor chirurgicale (de ex., chirurgia laparoscopică). După mecanismul de acțiune, BNM sunt clasificate în (Figura 1): depolarizante (având ca reprezentant unic succinilcolina) (Figura 1. B.) și non-depolarizante (atracurium, cisatracurium, rocuronium etc.) (Figura 1. C.). Este important de reținut că BNM își exercită acțiunea la nivelul neuronilor motorii, datorită cărui fapt aceștia nu afectează direct activitatea mușchilor

scheletali, care, la stimulare directă (de ex., prin electrocauterizare), pot reacţiona. De asemenea, BNM nu afectează activitatea musculaturii netede sau a muşchiului cardiac. În practica clinică, selectarea moleculei BNM se va realiza judicios, în dependenţă de tipul procedurii chirurgicale, factori legaţi de pacient şi circumstanţele clinice etc. [1].

Succinilcolina, BNM depolarizant, este utilizată pe scară largă datorită debutului rapid (1 min.) şi a duratei scurte de acţiune (6-12 min.), făcându-l ideal atât pentru inducţia cu secvenţă şi intubaţie rapidă, cât şi pentru anticiparea unei căi aeriene dificile [4] (Tabelul 1). Aşa cum este metabolizată de pseudocolinesteraza plasmatică (ci nu de cea tisulară), doar 2-3%



A. Joncţiunea neuromusculară

Ach eliberată în fanta sinaptică se leagă de RnAch postsinaptici, generând potenţialul de acţiune care se va conduce prin muşchi, care se vor contracta. Ach este metabolizată rapid (15 milisecunde) de acetilcolinesteraza tisulară localizată postsinaptic.

A. BNM depolarizant

BNM depolarizant se leagă de RnAch mimând acţiunea Ach, cauzând depolarizarea membranei postsinaptice în repetate rânduri. Răspunsul la monitorizarea TOF va fi constant, dar diminuat şi din ce în ce mai redus.

C. BNM non-depolarizant

BNM non-depolarizant se va lega de RnAch (bloc competitiv), cu reducerea răspunsului la neurostimulare. Răspunsul la monitorizarea TOF va fi fad în descreştere.

Figura 1. Clasificarea clinică a BNM.

Notă: BMN – blocant neuromuscular, Ach – acetilcolină, RnAch – receptorul nicotinic pentru acetilcolină, TOF – (engl., Train-of-four) monitorizarea blocării neuromusculare.

din doza administrată ajunge în mod real să se lege de receptorii nicotiniци pentru acetilcolină (RnAch) de pe placa terminală motorie, cu deschiderea canalelor de natriu voltaj dependente, ceea ce provoacă depolarizare rapidă, fasciculaţie şi paralizie flască. Substanţa ajunsă la ţesut rămâne legată de RnAch, continuând să blocheze stimularea neuromusculară pentru încă 3-10 minute (*bloc depolarizant sau de faza I*), până aceasta va migra înapoi în patul sanguin prin difuziune, pe măsură ce succinilcolina din circuitul sanguin va fi metabolizată de butirilcolinesteraza (pseudocolinesteraza) plasmatică sau acetilcolinesteraza plasmatică. În acelaşi timp, toate avantajele succinilcolinei sunt contrabalansate de o serie de efecte adverse ca hiperkaliemia şi susceptibilitatea de declanşare a hipertermiei maligne [1, 4].

În dependenţă de structura lor chimică, BNM non-depolarizante pot fi împărţite în mai multe clase: naturale (introdus în 1942, izolată din curare (lat., *Flexidil curare*)), aminosteroidi (rocuronium, vecuronium, pancuronium, etc.) şi benzilizoquinoline (mivacurium, atracurium, cisatracurium, gantacurium, etc.); iar după durata de acţiune: lungă, intermediară şi relativ scurtă (Tabelul 1).

Incapacitatea BNM non-depolarizante de a trece bariera lipidică a membranelor (hemoencefalică,

placentară, epiteliul tuburilor renali, gastric etc.) face posibilă administrarea acestora la gravide fără consecinţe asupra fătului. Moleculele BNM non-depolarizante sunt înalt ionizate, solubile în apă, dar cu o liposolubilitate redusă – ceea ce înseamnă că rămân mai mult în lichidul extracelular. Clearance-ul şi metabolizarea depind în mare măsură de vârsta pacientului, comorbidităţi hepatice şi/ sau renale. Farmacocinetica şi farmacodinamica BNM variază de la o moleculă la alta, în dependenţă de terenul clinic al pacientului, cauză din care, blocul neuromuscular instalat trebuie monitorizat, iar profilul de restabilire este şi mai variabil decât cel al instalării blocului, cauză din care iarăşi, se recomandă a fi monitorizat [1].

Specialişti din domeniul anesteziologiei şi al terapiei intensive încă mai sunt în căutarea blocantului neuromuscular ideal care să posede caracteristicile propuse de Savarese J. în 1975 [5] – moleculă care ar acţiona rapid, cu efecte adverse minimale sau deloc, metabolismul acesteia ar fi non-organodependent, concomitent cu reversibilitatea rapidă şi completă a efectelor [1, 6].

Material şi metode.

A fost dată o căutare pe platformele „PubMed”, „European Journal of Anaesthesiology”, „Current

Opinion in Anesthesiology”, „Current Opinion in Critical Care”, „Up-to-date” pentru publicații (reviste de sinteză și narative a literaturii, studii clinice), text integral, publicate în ultimii 5 ani (2017 - 2021). Au fost examinate surse în limba engleză, cu următoarele cuvinte cheie: „blocante neuromusculare” (engl., „*neuromuscular blocking drugs*”), interacțiuni medicamentoase ale blocantelor neuromusculare (engl., „*neuromuscular blocking drug interactions*”), blocant neuromuscular depolarizant versus nondepolarizant (engl., „*depolarising versus nondepolarising neuromuscular blocking drugs*”).

Pentru fiecare articol s-au analizat următoarele: publicația, corespunderea titlului cu itemul de căutare, anul publicării, tipul articolului (original, studiu clinic, revistă a literaturii, fundamental etc.) și disponibilitatea textului integral. Prioritatea a fost acordată articolelor în acces deschis. Parametrii căutați în mod special au fost: algoritmi de selectare a BNM pentru dileme clinice (stomac plin, traumatism al analizatorului vizual, anticiparea căilor aeriene dificile etc.), interacțiuni medicamentoase ale BNM, potențial alergic al BNM, prevalența a sindromului de recurarizare postoperatorie.

Rezultate și discuții.

Au fost detectate un grup de 42 de articole, iar după eliminarea articolelor care se dublau regăsindu-se pe mai multe liste de căutare, pentru realizarea revistei literaturii după criteriile de propuse au fost preluate doar 14 articole dintre care cazuri clinice (0), articole de sinteză a literaturii (8), studii clinice (6) etc. Caracteristicile clinice ale BNM disponibile actualmente au fost sintetizate în Tabelul 1.

1. *Stabilitatea cardiovasculară.* Succinilcolina poate induce bradidisritmii cu debite cardiace mici până la asistolă, în special la pacientul pediatric, cauză din care administrarea ei la populația pediatrică este adesea precedată de atropină [1, 2, 4, 6].

Studiul lui Thapa S. [7] sugerează că succinilcolina poate fi utilizată și în cazul pacienților cu maladii renale, atâta timp cât potasiul seric este normal. Autorii conchid cum că la acești pacienți, creșterea tranzitorie a potasiului asociată succinilcolinei este similară cu aceea înregistrată la pacienții fără comorbidități renale.

Pancuroniumul poate rezulta în efecte cardiovasculare (creșterea frecvenței contracțiilor cardiace, a tensiunii arteriale medii și a debitului cardiac) – consecințe ale blocului vagal la nivel cardiac, dar și activării sistemului nervos simpatic cu eliberarea de norepinefrină și blocarea recaptării acesteia. În același timp, are loc blocarea receptorului muscarinic la nivelul nodului sinoatrial [2].

Administrarea de atracurium se poate asocia adesea cu eliberare de histamină. Cu toate acestea, dozele până la cele duble ED₉₅ nu provoacă efecte adverse cardiovasculare semnificative. În timp, cis-atracurium a înlocuit atracuriumul datorită faptului că nu produce eliberare de histamină cu potențial de instabilitate cardiovasculară, dar are durate de instalare (3-5 min.) și de acțiune (35 min.) comparabile cu ale acestuia [1, 2] (Tabelul 1). Mivacurium nu mai este utilizat din cauza eliberării semnificative de histamină, având durată scurtă de acțiune (12-20 min.), cu instalarea efectului mai lungă (2-3 min.) comparativ cu succinilcolina și rocuronium [1, 2].

2. *Non-depolarizante vs. Depolarizante.* Efectele adverse ale succinilcolinei limitează adesea administrarea ei: hipertermia malignă (legată de mutația farmacogenetică pentru Ryanodină), anafilaxie, creșterea presiunii intraoculare (deși controversată și care poate fi evitată dacă se realizează „priming” cu BNM non-depolarizant) [1, 2, 4, 7]. De asemenea, dacă pacientul are deficiență de pseudocolinesterază (1:32000), aceasta poate duce la blocarea neuromusculară prelungită, necesitând ventilație mecanică postoperatorie prelungită (1-3 ore). Fiind un BNM ce declanșează potențial de acțiune însoțit de depolarizare, se asociază cu eliberare masivă de potasiu, cauză din care medicamentul se va evita la pacienții care deja au nivele plasmatiche crescute ale acestuia (de ex., insuficiență renală) [1, 4, 7].

3. *Eliminare non-organodependentă.* Înaintarea în vârstă rezultă în reducerea apei totale a organismului și a concentrației albuminei serice, diminuând astfel volumul de distribuție a BMN. Declinul funcției cardiace, a perfuziei hepatice și a ratei de filtrare glomerulare tergiversează eliminarea BMN (în mod special aminosteroidii) [2, 4, 8].

BNM non-depolarizante din grupa benzilizochinolinelor (atracurium, cis-atracurium, etc.) sunt de elecție pentru pacienții cu disfuncție hepatică sau renală, deoarece clearance-ul acestor medicamente este independent de funcția organului (degradare Hofman și hidroliză plasmatică). Durata de acțiune a BNM non-depolarizante din grupa aminosteroidelor poate fi prelungită la acest grup de pacienți din cauza clearance-ului redus [1-8].

Pseudocolinesteraza plasmatică responsabilă de degradarea succinilcolinei este sintetizată în ficat, lucru care se va lua în considerație atunci când avem un pacient cu insuficiență hepatică. De asemenea, la gravide nivelul acestei enzime în plasmă poate fi redus [2, 4, 6, 8].

4. *Metaboliți semnificativi clinic/ toxici.* Deși suferă de degradarea Hofman și hidrolizei plasmatică, atracuriumul rezultă într-un metabolit toxic – laudasina

Tabelul 1

Caracteristici clinice ale blocantelor neuromusculare

Nr.	Medicament	Doză (mg/kg)		Debut acțiune (s.)	Durata (min.)	Metabolizare (%)	Eliminare (%)		Efecte adverse
		ED ₉₅	Intubare				Renal	Ficat	
BNNM depolarizante									
1	Succinilcolină*	0,3	1,0	60	5-10	Colinesteraza plasmatică (98-99)	<2	0	Hiperpotasiemie, bradicardie, fasciculații, hipertermie malignă, mialgii
BNNM non-depolarizante									
Benzilzochinolone									
2.	D-Tubocurarina	0,5	0,5-0,6	150-220	80-120	0	80	20	Hipotensiune, bronhospasm
3.	Atracurium	0,23	0,5	110	45	Colinesteraza plasmatică, degradare Hofmann			Hipotensiune și bronhospasm (histaminoeliberare), convulsii asociate metabolismului toxic (laudanosină)
4.	Mivacurium	0,08	0,15-0,25	120-170	12-15	Colinesteraza plasmatică (95-99)	<5	0	Histaminoeliberare, bronhospasm, tuse
5.	Doxacurium	0,025	0,05	250	83	0	>90	<10	-
6.	Cisatracurium	0,05	0,1-0,2	120-150	45-60	Colinesteraza plasmatică, degradare Hofmann (77)	16	0	-
7.	Gantacurium	0,19	0,38	90	12-20	Hidroliză, inactivare prin legare de L-cisteină endogenă	-	-	Histaminoeliberare moderată
8.	CW002	0,077	0,14	90	<33	Hidroliză, inactivare prin legare de L-cisteină endogenă	-	-	-
9.	CW011	Studiat doar pe animale.					-	-	-
Aminosteroizi									
10.	Pancuronium	0,07	0,08-0,12	150-220	75-120	Ficat (10-20)	85	15	Tahicardie, hipertensiune
11.	Vecuronium	0,05	0,1-0,2	120-180	35-60	Ficat (30-40)	40-50	50-60	Slăbiciune musculară
12.	Pipecuronium	0,045	0,08-0,1	180-300	95-120	10	>90	<10	-
13.	Rocuronium	0,3	0,6-1,0	75-90	35-55	0	<10	>70	Tahicardie la doze mari
14.	Rapacuronium	1,2	1,5	<75	15	-	-	-	-

Notă: Deși rezultatele studiilor sunt echivoce [7,8], totuși este de menționat că dozele se administrează la masa ideală + 10%, nu la cea actuală (de facto pe cântar), în mod special la persoanele obeze [21], iar BNNM trebuie monitorizat obiectiv.

Masa musculară (engl., *lean body mass*) depășește masa corporală ideală la pacientul obez (find de circa 100 kg pentru bărbați și circa 70 kg femei).

Masa corporală ideală (engl., *ideal body mass*) (după Broca): Bărbați = Talia (cm) - 100; Femei = Talia (cm) - 105.

*Succinilcolina este unicul BNNM (!) care poate fi administrat intramuscular pentru controlul căii aeriene. BNNM - blocant neuromuscular.

– care la doze mari poate provoca stimularea sistemului nervos central până la convulsii [1, 5, 6]. Administrarea de succinilcolina este însoțită de un eflux de potasiu, nivelul sanguin al căruia poate crește cu 0,4 - 0,6 mmol/L [7]. Pancuronium, BNM non-depolarizant de lungă durată, posedă tendința de cumulare datorată în mare parte metabolitului sau principal – 3-OH-pancuronium – care are 50% din potența substanței inițiale. Și vecuronium are un metabolit intermediar (3-desacetyl) cu caracteristici de 60% din potența moleculei de start administrate. Astfel, la administrări repetate, aceștia pot cumula, rezultând în paralizie musculară persistentă la pacientul critic de pe terapie intensivă [1].

5. *Predictibilitatea duratei de acțiune.* Prin comparație între potență (gradul de blocare produs de administrarea unei anumite doze) și latență (timpul de la injectare până la debutul acțiunii), ordinea descrescătoare a potenței BNM non-depolarizante este următoarea: rocuronium > atracurium > vecuronium > cisatracurium > pancuronium [9, 10]. Astfel, cu cât potența este mare, cu atât este mai întârziat timpul de debut, dar și recuperarea, cu îndepărtarea lentă a BNM prin difuzie tamponată de la joncțiunea neuromusculară.

Durata lungă de acțiune a BNM implică riscuri adiționale în cazul intubației eșuate și a căilor aeriene dificile, fapt pentru care, atunci când se anticipează situațiile clinice date, se optează pentru BNM depolarizant – succinilcolina [1, 2, 4, 5].

Mivacuriumul are o durată relativ scurtă de acțiune (12-20 min.) și era utilizat în trecut pentru proceduri și instrumentări care necesitau o bună miorelaxare de scurtă durată (de ex., extragerea corpurilor străine din arborele bronșic sau din esofag) [1].

Gantacurium este un BNM experimental de generație III, cu durată scurtă de acțiune (15-20 min.), utilizarea lui pe larg în practică clinică rămâne încă controversată [6].

Este important să menționăm faptul că variate situații clinice vor afecta gradul blocării neuromusculare. De exemplu, denervarea – cum este cea din cazul leziunii medulare, a pacientului în stare critică, imobilizarea prelungită, combustiiile de suprafață mare etc. – reprezintă situații când după 24-72 ore au loc importante modificări ale receptorilor pentru acetilcolină pe mușchi, cu multiplicarea și predominarea formelor imature cu localizare extrajoncțională. În traducere clinică vom observa 2 consecințe: 1. receptorii devin mult mai receptivi la succinilcolină, fapt care se asociază cu eliberarea unor cantități mult mai mari de potasiu; 2. receptorii devin mai rezistenți la administrarea de BNM non-depolarizante. Efectele enumerate pot dura între 3 și 6 luni [1-4, 7].

„Awareness” (*engl.*, conștientizare) sau trezirea intraanestezică a fost înregistrată cu 50% mai frecvent la anesteziile generale cu administrarea BNM. Acest fapt se explică nu pentru că BNM ar produce în sine awareness, ci pentru că paralizia musculară maschează faptul că pacientul este deja treaz, dar încă incapabil, din cauza paraliziei musculare, să comunice acest lucru [1].

Diselectrolitemiile (hipokaliemia, hipocalcemia, hipermagnezemia) și acidoza respiratorie prelungesc acțiunea BNM non-depolarizante de tip aminosteroid [1, 2, 7].

Hipermagnezemia potențează efectele BNM prin blocarea canalelor de calciu și relaxare musculară. De regulă, hipermagnezemia este iatrogenă (de ex., magneziul este administrat peripartum pacientelor cu preeclampsie pentru prevenirea convulsiilor) [1, 2, 11].

Calciul plasmatic poate avea acțiune antagonistă la nivelul joncțiunii neuromusculare: presinaptic poate reduce amplitudinea depolarizării, antagonizând astfel blocul nedepolarizant, iar postsinaptic reduce gradul de depolarizare produs de Ach, potențând astfel blocul nedepolarizant. Prin urmare, efectul general al calciului asupra transmiterii neuromusculare este imprevizibil [11]. Hipercalcemia contribuie la diminuarea răspunsului la administrarea BNM nedepolarizante, deoarece calciul declanșează eliberarea de Ach în joncțiunea neuromusculară, îmbunătățind cuplarea excitație-contrație a miocitelor [2, 11]. Astfel, pacienții cu nivele crescute de calciu ar putea necesita doze mai mari de BNM nedepolarizante pentru miorelaxare optimă. Trebuie însă menționat faptul că hipocalcemia necesită a fi confirmată prin estimarea calciului ionizat și excluderea nivelurilor fals reduse de calciu din cauza nivelurilor scăzute de albumină plasmatică.

Hipotasemia poate prelungi acțiunea BNM nondepolarizante, reducând și eficacitatea anticolinesterazicelor (neostigmina) în antagonizarea blocului, dar nu modifică acțiunea BNM depolarizante [2, 7].

Acidoza metabolică sau respiratorie crește afinitatea BNM pentru RnAch postjoncționali, prelungind acțiunea BNM. De regulă, aceasta decurge cu o hipocalcemie relativă, care contribuie la prelungirea blocului neuromuscular [12]. În mod contrar, alcaloza poate scurta durata blocului neuromuscular produs de BNM nondepolarizante, dar nu va afecta durata de acțiune a BNM depolarizante. Modificările enumerate devin sesizabile clinic la valori $7,51 < \text{pH} < 7,3$ [10-12].

Înteruperea fumatului cu 10 ore preoperator prelungeste latența de instalare a blocului neuromuscular și reduce doza BNM necesară pentru menținerea acestuia.

Hipotermia determină prelungirea răspunsului la BNM nedepolarizante, deoarece reducerea temperaturii afectează interacţiunea cu nAChR, pH-ul, excreţia, volumul de distribuţie [1, 10, 11]. Acest răspuns este proporţional cu gradul de hipotermie, dar devine mai pronunţat atunci când temperatura musculară este < 35,2°C, iar reducerea temperaturii centrale cu 2,5°C amplifică blocul neuromuscular cu 45–50% [10].

6. *Cumulare.* Expunerea repetată sau prelungită (perfuzie continuă) la succinilcolină creează premise pentru *blocul de fază a II-a (bloc dual)*, când după etapa de depolarizare, potenţialul transmembranar se restabileşte gradat la starea de repaus, deşi nAChR încă mai continuă să fie expuşi la acţiunea succinilcolinei. Blocul neuromuscular se menţine, dar are caracteristicile blocului non-depolarizant [11].

De asemenea, dat fiind faptul că BNM de tip aminosteroid sunt în mare parte metabolizate în ficat şi eliminate renal, reducerea clearance-ului va crea condiţii de acumulare, necesitând reajustarea dozelor sau alegerea unei molecule cu metabolizare non-organo-dependentă [1, 10].

7. *Potenţial alergic.* Alături de antibiotice şi latex, miorelaxantele ocupă locul secund printre produsele sălii de operaţie ce declanşează reacţii alergice, deţinând întâietatea la categoria cea mai frecventă clasă de aneestezice responsabilă de anafilaxie (69,1%). Dintre toate BNM, succinilcolina provoacă cel mai frecvent reacţii alergice, fiind urmată de rocuronium [14]. De aceea, atunci când suntem în situaţia unei necesităţi de inducţie şi intubaţie cu secvenţă rapidă (stomac plin, căi aeriene dificile anticipate etc.), vom utiliza rocuroniumul dacă sunt contraindicaţii pentru succinilcolină (de ex., hiperpotasemie, insuficienţă renală, imobilizare prelungită, etc.) cu condiţia că avem la disponibilitate medicamentul de antagonizare, în acelaşi timp, vigilenţă maximă în cazul pacientului cu teren alergic. Pentru cazurile electiv de rutină, fără căi aeriene dificile anticipate, se va da prioritate celorlalte molecule de BNM non-depolarizant.

De asemenea, cercetătorii atenţionează despre hipersensibilitate încrucişată între BNM din aceeaşi grupă. Adesea, pacienţii care au dezvoltat reacţii alergice la rocuronium, s-au dovedit a fi sensibilizaţi şi la succinilcolină [14].

8. *Reversibilitate.* Cea mai frecventă complicaţie a BNM este sindromul de recurarizare postoperatorie precoce, fapt pentru care atât instalarea blocului, cât şi gradul de restabilire a tonusului muscular necesită a fi monitorizat. Recurarizarea postoperatorie precoce poate fi însoţită de hipoxemie şi obstrucţie a căilor aeriene, prelungind durata sejurului în spital [1, 15].

Secvenţialitatea instalării blocului non-depolarizant începe de la muşchii mici ai mişcărilor rapide

(ai ochilor şi degetelor), trecând apoi la trunchi şi abdomen, ultimii afectaţi sunt muşchii intercostali şi diafragma. Restabilirea tonusului muscular are loc în ordine inversă celei menţionate: prima se va restabili diafragma, printre ultimele restabilite vor fi mişcarea degetelor şi deschiderea/ închiderea ochilor. Astfel, tonusul muşchiului orbicular al ochiului, este un indiciu comparativ mai bun al restabilirii tonusului muscular decât tonusul policelui [1, 10].

Reversarea BNM non-depolarizant se poate realiza cu [1, 6]:

a) anticolinesterazice (neostigmină, edrofoniu, piridostigmină, organofosforice). Acestea inhibă acetilcolinesteraza prelungind timpul de înjumătăţire a Ach, însă pot rezulta în efecte muscarinice, fapt pentru care se administrează împreună cu antimuscarinice (glicopirolat, atropină).

b) ciclodextrinele (sugammadex), care incapsulează specific doar rocuroniumul din plasmă (într-o măsură mai mică vecuroniumul). Acestea pot prelungi segmentul QT generând bradicardie severă, însă nu au efecte muscarinice.

c) Cisteina reversează în 1-3 minute gantacuriumul, dar se poate asocia cu eliberare moderată de histamină.

d) Adamgammadex sodiu, un derivat modificat de γ -ciclodextrină care formează un complex strâns inactivând rocuroniumul, vecuroniumul şi calabadi-one, fiind capabil să reverseze atât benzilizochinolinele, cât şi agenţii de blocare neuromusculară steroidieni [6].

Trebuie însă menţionat faptul că în cazul administrării succinilcolinei unui pacient cărui i s-a administrat neostigmină pentru reversarea blocului non-depolarizant, durata de acţiune a succinilcolinei va fi prelungită, dat fiind faptul că ambele interferează cu colinesteraza plasmatică.

Garutti I. şi colegii [15] studiază complicaţiile pulmonare postoperatorii (<30 zile) la beneficiarii chirurgiei abdominale majore, cu risc intermediar şi înalt, raportând prevalenţe mai mari ale complicaţiilor în lotul cu restabilire spontană a tonusului muscular şi a respiraţiei, versus lotul cu reversare a blocului prin administrare de antagonist (sugammadex).

9. *Timp de instalare.* Debutul rapid al acţiunii BNM este esenţial pentru intubaţia cu secvenţă rapidă. Tehnica de intubare în secvenţă rapidă implică administrarea rapidă a unei doze predeterminate de BNM combinat cu hipnotic, însoţit sau nu de un opioid (intubaţie în secvenţă rapidă „modificată”), urmată de instrumentarea căii aeriene şi intubarea traheală în răstimp de 1 minut de la administrare. Selectarea BNM adecvat se va baza pe farmacocinetica specifică moleculei şi variabilele clinice specifice pacientului.

În acest sens, întâietatea este deținută de molecula depolarizantă – succinilcolina [1, 16]. Unicul BNM non-depolarizant care ar putea oferi condiții apropiate de cele ale succinilcolinei este rocuroniumul [16] și, într-o măsură mai mică, vecuroniumul. O întârziere îndelungată a debutului acțiunii medicamentului crește riscul pentru hipoxie și complicațiile asociate acesteia. Echipa lui Guihard B. [17] a studiat intubația în secvență rapidă pentru urgențele în afara spitalului unde, rocuroniumul, în comparație cu succinilcolina, nu a reușit să demonstreze neinferioritatea în ceea ce privește prevalența succesului intubației la prima încercare. Dar, instalarea blocului neuromuscular cu rocuronium poate fi accelerată și apropiată mult de performanța succinilcolinei prin administrarea de sulfat de magneziu 60 mg/kg cu 15 minute înainte de intubația în secvență rapidă [18].

Potența miorelaxantelor este definită de ED_{95} , adică doza minimă eficientă pentru a produce reducerea cu 95% a amplitudinii răspunsului neuromuscular (contractia mușchiului) la stimularea unică (aplicarea unui stimul electric tip secusă). Prin creșterea dozei (de ex., $2 \times ED_{95}$) se poate scurta timpul de intubație (de ex. la 1,5 min. pentru vecuronium și 1 min. pentru rocuronium) [1, 4, 19].

Așa cum sensibilitatea mușchilor la acțiunea BNM variază, putem fi induși în eroare dacă monitorizăm instalarea sau restabilirea blocului neuromuscular la grupe de mușchi cu diversă localizare: față, membre inferioare, mână propriu zisă etc. Astfel, mușchii orofaringelui și laringelui sunt foarte sensibili la BNM, aceasta creând condiții pentru intubare și responsivitate în caz de laringospasm; pe de altă parte, pierderea reflexelor de protecție ale căii aeriene, pot pune pacientul în pericolul aspirației și a complicațiilor respiratorii. În mod contrar, diafragma este foarte rezistentă la BNM și acest lucru protejează ventilația pulmonară, dar în același timp, prezența respirațiilor spontane încă nu ne confirmă reversarea satisfăcătoare a blocului neuromuscular [1].

Dacă fluxul de sânge către mușchi este considerabil, debutul acțiunii va fi rapid, iar la reducerea acestuia, debutul va fi întârziat. În comparație cu mușchii laringelui și cu mușchiul adductor al policelui, timpul de debut pentru mușchii laringieni este mai rapid din cauza distanței mai scurte și a fluxului sanguin mai mare de la cord. Mai mult, timpul de debut pentru mușchiul orbicular al ochiului este mai rapid decât cel pentru adductor al policelui, care este unul dintre mușchii mai potriviți pentru monitorizarea funcției neuromusculare în timpul intubației traheale. Factorii asociați cu calea de administrare a medicamentului pot grăbi declanșarea acțiunii: debutul este accelerat dacă medicamentul este injectat într-un vas de sân-

ge central comparativ cu vena periferică. Infarctul de miocard și insuficiența cardiacă sunt asociate cu reducerea funcției cardiovasculare tergiversând instalarea efectului [10].

De asemenea, există 2 tipuri de fibre musculare: tip I (fibre de contracție lentă, înalt oxidative, importante pentru activitate susținută) și tip II (fibre de contractilitate rapidă, iar prin acumularea de acid lactic, oboseala musculară se instalează rapid). Diafragma, mușchii intercostali ai pacientului pediatric conțin o cantitate mai mică de fibre musculare tip 1 comparativ cu adultul, înregistrând clinic un debut de acțiune mai rapid al BNM comparativ cu adulții [13].

Instalarea efectului mivacuriumului este 2-3 minute, mult mai lung decât cel al succinilcolinei sau rocuroniumului. În mod contrar, debutul efectelor gantacuriumului este de 90 secunde [1].

10. *Interacțiuni medicamentoase.* Potențierea are loc atunci când combinația dintre 2 substanțe medicamentoase care nu au același mecanism de acțiune, rezultă în efecte de o magnitudine mai mare al unuia dintre medicamente, decât dacă acesta ar fi fost administrat de unul singur. O serie de molecule medicamentoase pot augmenta sau, din contra, diminua răspunsul la administrarea BNM, necesitând modificarea dozei și/sau a intervalului de administrare, toate acestea ghidate de o monitorizare riguroasă a profunzimii blocului neuromuscular [10].

Antibioticele de ultimă generație au un efect nesemnificativ de prelungire a duratei de acțiune a BNM. Antibioticele de generație mai veche (streptomicina, neomicina), cunoscute pentru deprimarea funcționalității neuromusculare, sunt rar prescrise actualmente. Totuși, o mare parte din antibiotice (aminoglicozide, tetraciline, clindamicina, polimixine) potenează BNM fie prin desensibilizarea RnACh postjoncționali la ACh, fie prin eliberarea de ACh [4, 10]. Acest lucru este cu atât mai important, cu cât în preanestezie, cu cel puțin 30 minute preincizional, se administrează o doză de antibiotic cu scop de antibioticoprofilaxie, iar în unele cazuri, se suplimentează intraoperator cu o doză adițională de antibiotic cu același sau alt spectru de acțiune. Hipercarbia, acidoza, hipotermia aprofundează efectele de prelungire a BNM ale antibioticelor. În mod practic, interacțiunea dintre astfel de antibiotice și BNM nedepolarizante trebuie luată în considerare la administrările repetate ale BNM.

Antagoniștii beta-receptorilor și a calciului au efecte neglijabile pe BNM, însă efedrina, prin creșterea debitului cardiac, contribuie la accelerarea instalării efectelor rocuroniumului [10].

Expunerea de scurtă durată la anticonvulsivante (de ex., fenitoina) crește sensibilitatea la BNM, în

timp ce expunerea îndelungată duce la accelerarea clearance-lui BNM cu instalarea rezistenței [1, 4, 11].

Inhibitorii neselectivi ai fosfodiesterazei, dar și cei selectivi (milrinona), medicația relaționată teofilinelor (cafeina, aminofilina) cresc contractilitatea mușchiului cardiac și scheletali, rezultând în prelungirea instalării blocului și scurtarea duratei de acțiune [1, 10].

Administrarea îndelungată de statine grăbește instalarea acțiunii și crește durata de acțiune a BNM [1].

Antagoniștii pentru receptorii 5-hidroxitriptamină, prin asemănarea pseudosimetrică cu structura receptorului pentru acetilcolină, potențiază blocarea transmiterii neuromusculare, proporțional cu doza administrată. Metoclopramida inhibă secreția de acetilcolină la nivelul fantei sinaptice potențând efectele BNM [1].

Anestezicele inhalatorii potențează acțiunea BNM nedepolarizante prin inhibiția RnACh. Gradul potențării variază odată cu durata expunerii, concentrația și tipul de anesthetic volatil (desfluran > sevofluran > izofluran > protoxid de azot) [4, 9].

Anestezicele locale potențează atât efectele BMN depolarizante, cât și non-depolarizante, dar nu suficient încât să le accelereze timpul de instalare a efectului, prelungindu-le doar durata de acțiune [1, 10].

Antagonist al receptorilor N-metil-D-aspartat, ketamina potențează efectele BMN non-depolarizante. Dat fiind faptul că blochează temporar reversibil porul interior al canalelor pentru sodiu, anestezicele locale potențează și acțiunea tuturor BNM.

Huiyan Sun și echipa realizează o metaanaliză [20] bazată pe 13 studii randomizate controlate, cu un total de peste 460 pacienți adulți unde se urmăresc potențiale interacțiuni medicamentoase dintre BNM și magneziu. În studii au fost incluși pacienți cu riscul anesthetic între I și III ASA, pentru chirurgie electivă, excluzându-se căile aeriene dificile și potențiale maladii neuromusculare. În concluzie, asocierea de sulfat de magneziu la rocuronium în timpul anesteziei generale (bolus i/v $MgSO_4$ 30-60 mg/kg timp de 10-15 min., urmat în unele cazuri de perfuzie continuă 8-10 mg/kg/oră $MgSO_4$) poate modifica parametrii neuromusculari, scurtând timpul de debut al blocului și prelungind durata clinică de acțiune, fără a crește semnificativ timpul de recuperare după administrarea de sugammadex [20]. Priming-ul cu sulfat de magneziu poate îmbunătăți, de asemenea, condițiile de intubare la inducția în anestezia generală [21].

Corticosteroidii au un mecanism direct de acțiune asupra axonilor nervilor motori, crescând sinteza de ACh și eliberarea spontană precum și stimulată de ACh, îmbunătățind astfel performanța musculară dar și prevenind blocul neuromuscular. Recuperarea blocului neuromuscular a fost accelerată când s-au

administrat 8 mg dexametazonă cu 2-3 ore înainte de operație [22] sau chiar intraoperator [23].

Expunerea pe termen lung atât la corticosteroizi, cât și la miorelaxante scade numărul de RnACh la nivelul joncțiunii neuromusculare și crește rezistența la miorelaxanți. Există o ușoară diferență între tipurile de miorelaxante aminosteroizi și benzilizoquinoline ca răspuns la administrarea de corticosteroizi pe termen lung. Administrarea prednisolonului pe termen lung (> 4 săptămâni) la pacienții cu boală inflamatorie cronică intestinală a redus atât debutul acțiunii pentru rocuronium, cât și durata acțiune a acestuia; în timp ce nu au existat diferențe în timpul de debut pentru atracurium, deși durata de acțiune a fost redusă cu 20% [24].

Deoarece litiul seamănă structural cu alți cationi (sodiu, potasiu, magneziu și calciu), acesta are capacitatea de a activa canalele de potasiu, inhibând transmiterea neuromusculară. Datorită acestui fapt, pacienții care administrează preparate ce conțin litiu pot avea un răspuns prelungit la BNM atât depolarizante, cât și nedepolarizante [1].

Concluzii.

1. Pentru intervenția de scurtă durată, în lipsa contraindicațiilor pentru succinilcolină (combustii, hiperkaliemie, pareza cu imobilizare, hipertermie malignă) se va opta pentru acest BNM, sau rocuronium cu condiția că sugammadexul pentru reversarea blocului este disponibil, iar pacientul nu are comorbidități hepatorenale sau teren alergic.

2. Dintre toate, doar succinilcolina oferă condiții optimale pentru inducția și intubația cu secvență rapidă. O altă alternativă ar fi rocuroniumul, dar pentru a atinge condiții similare se va administra o doză mai mare (1,2 mg/kg, ceea ce reprezintă 4 x ED_{95}) cu un posibil priming cu magneziu. În același timp, atât succinilcolina, cât și rocuroniumul au potențial de declanșare a reacțiilor alergice, cauză din care ar trebui evitate la pacienții susceptibili.

3. În cazul unui pacient fără căi aeriene dificile și care poate fi ventilat pe mască facială fără dificultăți, pentru chirurgia electivă, în cazul intervențiilor mai lungi se va opta pentru cisatracurium dat fiind faptul metabolizarea non-organodependentă (degradare Hofmann) și, spre deosebire de atracurium, lipsa eliberării de histamină.

4. Blocantul neuromuscular ideal este molecula care acționează rapid, are efecte adverse minimale sau deloc, metabolismul acesteia este non-organodependent, concomitent cu reversibilitatea rapidă și completă a blocării neuromusculare. Progresele în acest domeniu farmacologic sunt deosebit de importante, însă se pare că se mai lasă așteptate.

Bibliografie.

1. Donati F. Neuromuscular Blocking Agents. In: Barash P. G., Cahalan M. K., Cullen B. F. et al. *Clinical Anesthesia*. Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2017, 8e.p. 523.
2. Renew J.R. Clinical use of neuromuscular blocking agents in anesthesia. Up-to-date. 2021. (<https://www.up-to-date.com/contents/clinical-use-of-neuromuscular-blocking-agents-in-anesthesia>) (accesat la 08.04.2022).
3. Lundstrom L., Duez C., Norskov. C. et al. Effects of avoidance or use of neuromuscular blocking agents on outcomes in tracheal intubation: a Cochrane systematic review. *British Journal of Anaesthesia*. 2018;120(6):1381.
4. Myatra S. N. Airway management in the critically ill. *Current Opinion in Critical Care*. 2021; 27(1): 37-45.
5. Savarese J.J., Kitz R.J. Does clinical anesthesia need new neuromuscular blocking agents? *Anesthesiology*. 1975;42(3):236-9.
6. Stäuble C.G.; Blobner M. The future of neuromuscular blocking agents. *Current Opinion in Anaesthesiology*: 2020; 33(4):490-498.
7. Thapa S., Brull S.J. Succinylcholine-induced hyperkalemia in patients with renal failure: an old question revisited. *Anesth Analg*. 2000;91(1):237.
8. Thürmann P. A. Pharmacodynamics and pharmacokinetics in older adults, *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2020; 33(1):p.109-113.
9. Wulf H., Ledowski T., Linstedt U. et al. Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane, and sevoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1998;45(6):526.
10. Yong Beom Kim, Tae-Yun Sung, Hong Seuk Yang. Factors that affect the onset of action of non-depolarizing neuromuscular blocking agents. *Korean J Anesthesiol*. 2017 Oct;70(5):500-510.
11. Naguib M., Flood P., McArdle J.J. et al. Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. 2002;96(1):202.
12. Yamauchi M., Takahashi H., Iwasaki H. et al. Respiratory acidosis prolongs, while alkalosis shortens, the duration and recovery time of vecuronium in humans. *J Clin Anesth*. 2002;14(2):98.
13. Nigrovic V., Banoub M. Onset of the nondepolarizing neuromuscular block in humans: quantitative aspects. *Anesth Analg* 1993;76:85-91.
14. Gouel-Cheron A., Neukirch C., Kantor E. et al. Clinical reasoning in anaphylactic shock: addressing the challenges faced by anaesthesiologists in real time. A clinical review and management algorithms. *European Journal of Anaesthesiology*. 2021. 38(11):1158-1167.
15. Garutti I., Errando C., Mazzinari G. et al. Spontaneous recovery of neuromuscular blockade is an independent risk factor for postoperative pulmonary complications after abdominal surgery. *European Journal of Anaesthesiology* 2020. 37(3): p.203-211.
16. Tran D.T., Newton E.K., Mount V.A. et al. Rocuronium vs. succinylcholine for rapid sequence intubation: a Cochrane systematic review. *Anaesthesia*. 2017;72(6):765-777.
17. Guihard B., Chollet-Xémard Ch., Lakhnati Ph. et al. Effect of Rocuronium vs Succinylcholine on Endotracheal Intubation Success Rate Among Patients Undergoing Out-of-Hospital Rapid Sequence Intubation. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 322 (23):2303-2312.
18. El-Kobbia N., Doghaim M., Abdelaziz M. et al. Comparative study between succinylcholine, rocuronium and magnesium sulphate with rocuronium in rapid sequence induction. *Research and opinion in Anesthesia and Intensive Care*. 2015. (2):2 57-61.
19. Heggeri V.M., Harbshettar A.S., Deka A. et al. Intubating Conditions of two Different Doses of Rocuronium At 60 Seconds; by Clinical Assessment; and with T.O.F Response of Adductor Pollicis Muscle. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(9):UC24.
20. Haiyan S., Tao J., Xiping W. et al. Efficacy of magnesium sulfate as an adjuvant to rocuronium in general anaesthesia: a meta-analysis. *Journal of International Medical Research*. 2021; 49(7): 1–15.
21. Choi E.S., Jeong W.J., Ahn S.H. et al. Magnesium sulfate accelerates the onset of low-dose rocuronium in patients undergoing laryngeal microsurgery. *J Clin Anesth* 2017; 36:102-106.
22. Soltész S., Fraisl P., Noé K.G. et al. Dexamethasone decreases the duration of rocuronium-induced neuromuscular block: a randomised controlled study. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31:417–22.
23. So K. Y., Kim S. H., Jung K. T. et al. Effect of dexamethasone on the onset time and recovery profiles of cisatracurium. *Korean journal of anesthesiology*. 2017; 70(2):163–170.
24. Soltész S., Mencke T., Mey C. et al. Influence of a continuous prednisolone medication on the time course of neuromuscular block of atracurium in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Br J Anaesth*. 2008;100(6):798-802.