

Utilizarea miorelaxantelor în terapia intensivă

Claudiu Zdrehuș, Călin Mitre, Laura Săndoiu, Rațiu Claudia

409

Decizia de a trata un pacient din terapia intensivă cu miorelaxante (pentru alte motive decât plasarea unui tub endotraheal) este dificilă și de cele mai multe ori depinde de preferințele anestezistului decât de standarde bazate pe evidențe. Cele mai frecvente indicații, citate în literatură, de utilizare a miorelaxantelor în terapie intensivă sunt reprezentate de: ameliorarea ventilației mecanice sau utilizarea unor moduri particulare de ventilație mecanică, ameliorarea presiunii intracraniene la pacienți cu traumatisme cranio-cerebrale și tratamentul contracturii musculare din tetanos.

Primele ghiduri de utilizare a miorelaxantelor în terapie intensivă au fost elaborate în 1995 de „American College of Critical Care Medicine” și de „Society of Critical Care Medicine”.

Obiective: Noi am încercat, în lumina ultimelor date din literatură, să actualizăm ghidurile de utilizare a miorelaxantelor în terapia intensivă. De asemenea ne propunem trecerea în revistă a fiziopatologiei joncțiunii neuro-musculare, a farmacologiei miorelaxantelor utilizate curent în terapia intensivă, monitorizarea blocului neuromuscular, complicațiile asociate utilizării miorelaxantelor și factorul economic ce trebuie luat în considerare atunci când alegem un anumit miorelaxant.

Design: Studii bazate în principal pe ghidurile elaborate de American College of Critical Care Medicine (ACCM) și de Society of Critical Care Medicine (SCCM) revizuite cu noile recomandări de utilizare a blocantelor neuromusculare în terapia intensivă.

Metoda: În elaborarea recomandărilor clinice, s-au folosit gradele de recomandare în sistem GRADE, sistem ce asigură o calitate a evidențelor de

la foarte bună (grad A), la foarte mică (grad D), ceea ce determină de fapt puterea recomandării.

gradul A: există dovezi și/sau consens general că procedura/tratamentul este benefic, util și eficient.

gradul B: există dovezi controversate și/sau opinii divergente care înclină în favoarea procedurii/tratamentului.

gradul C: există dovezi controversate și/sau opinii divergente care înclină în defavoarea procedurii/tratamentului.

gradul D: nu există nici o dovadă că procedura/tratamentul ar fi benefic sau există dovezi că procedura/tratamentul este dăunător.

Rezultate: Indicațiile pentru utilizarea miorelaxantelor la un pacient adult în terapie intensivă sunt reprezentate de: asigurarea unei ventilații mecanice optime, scăderea presiunii intracraniene, tratamentul contracturilor musculare din tetanos și scăderea consumului de oxigen numai atunci când celelalte mijloace terapeutice nu au avut succes (1C). La pacienții la care se asociază miorelaxantele cu corticosteroizi, trebuie depuse toate eforturile pentru a putea opri administrarea de miorelaxante cât mai curând posibil (2B). Majoritatea pacienților care sunt tratați cu miorelaxante în terapie intensivă pot beneficia de pancuronium (2B). La pacienții la care vagoliza este contraindicată (de exemplu pacienții cu boli cardio-vasculare) se pot utiliza și alte miorelaxante în afară de pancuronium (2B). Datorită metabolismului lor unic, cisatracuriumul și atracuriumul sunt recomandate la pacienții cu afecțiuni renale și hepatice severe (1B). Pacienții tratați cu miorelaxante în terapie intensivă trebuie să fie monitorizați atât clinic cât și cu ajutorul stimulării nervos periferice (1B) ajustând dozele de miorelaxant astfel încât să se obțină 1 sau 2 răspunsuri la TOF (1C). Dacă apare tahifilaxie la unul dintre miorelaxantele utilizate, se va înlocui cu un alt miorelaxant dacă curarizarea pacientului este necesară în continuare (1C). Înainte de a se iniția un tratament cu miorelaxante pacienții trebuie să fie medicați cu sedative și analgetice pentru a asigura o sedare și analgezie optime (1C). Întreruperea administrării miorelaxantelor zilnic și reînceperea administrării lor atunci când devine necesar, poate scădea incidența sindromului miastenic quadriplegic acut (1C). La pacienții curarizati trebuie făcută profilaxia leziunilor oculare (1B), fizioterapie (1C) și profilaxia trombozei venoase profunde (2C). Atunci când utilizează miorelaxante în terapia intensivă, orice instituție medicală are nevoie de analize economice bazate pe date proprii (2C).

Concluzii: Cele mai frecvente indicații pentru administrarea de lungă durată a miorelaxantelor în terapie intensivă sunt reprezentate de facilitarea

ventilației mecanice, controlul presiunii intracraniene, combaterea contracturilor musculare din tetanos și scăderea consumului de oxigen. Deși miorelaxantele sunt des utilizate pentru a ameliora ventilația mecanică sau a diminua activitatea musculară la pacienții cu presiune intracraniană crescută sau cu convulsii, acestea nu au efect direct în nici una dintre situații. Pacienții care sunt tratați cu miorelaxante pentru convulsii trebuie monitorizați electroencefalografic pentru a ne asigura că nu au activitate epileptică în timp ce sunt curarizati.

Cu excepția atracuriumului și a cisatracuriumului, care necesită administrare continuă datorită timpului lor de înjumătățire scurt, administrarea în bolus a miorelaxanțelor poate oferi un avantaj în ceea ce privește întârzierea instalării tahifilaxiei. De asemenea, în administrarea de durată a miorelaxanțelor, trebuie monitorizat blocul neuro-muscular pentru evitarea supradozării și trebuie asigurată analgezia și sedarea.

Cuvinte cheie: bloc neuromuscular, miorelaxante, sedare, pancuronium; vecuronium; rocuronium; atracurium; cisatracurium.

Fiziopatologia joncțiunii neuro-musculare

Joncțiunea neuro-musculară este compusă din membrana presinaptică a terminațiilor nervoase motorii, fanta sinaptică, neurotransmițătorul acetilcolina și membrana postsinaptică a fibrei musculare (Fig. 1). Stimulul determinat de potențialul de acțiune motor duce la eliberarea acetilcolinei de la nivelul veziculelor sinaptice (fiecare conținând 10.000 de molecule de acetilcolină), aceasta traversează spațiul sinaptic (de 20 nm) ajungând la nivelul receptorilor postsinaptici. Membrana postsinaptică a fibrei musculare conține receptori specializați pentru acetilcolină, receptori nicotinici, care transformă semnalele biochimice (legând două molecule de acetilcolină) în semnale electrice (permeabilitate tranzitorie și depolarizarea membranei postsinaptice).

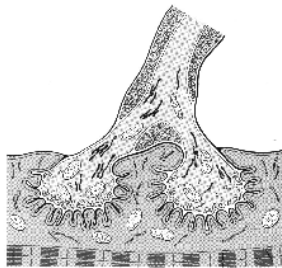


Fig. 1. Joncțiunea neuromusculară (reprezentare schematică)

În raport cu mecanismul realizării blocului neuro-muscular, miorelaxantele se împart în depolarizante și nedepolarizante.

Miorelaxantele *depolarizante* sunt reprezentate practic de molecule de acetilcolină care se leagă de receptorii colinergici ai membranei postsinaptice și produc depolarizarea prelungită a acesteia prin deschiderea canalelor ionice (Na^+). Succinilcolina este singurul miorelaxant depolarizant utilizat, dar nu pentru perioade lungi în terapia intensivă.

Miorelaxantele *nedepolarizante* se leagă de receptorii acetilcolinici postsinaptici, substituindu-se moleculelor de acetilcolină, fiind antagoniști competitivi. Ei împiedică astfel activarea canalelor pentru Na, depolarizarea nu se produce și paralizia musculară persistă atâta timp cât receptorii pentru acetilcolină sunt ocupați.

Mecanismele de acțiune particulare ale miorelaxantelor au importanță de asemenea în cadrul diferitelor afecțiuni. Dacă eliberarea de acetilcolină este scăzută pe o perioadă lungă de timp, va crește numărul receptorilor acetilcolinici de la nivelul membranei postsinaptice. Acest tip de autoreglare va determina o creștere a efectelor miorelaxantelor depolarizante și apariția de rezistență la miorelaxantele nedepolarizante (fiind nevoie de blocarea unui număr mai mare de receptori). Situațiile în care receptorii pentru acetilcolină sunt în număr mai mic, cum este cazul în miastenia gravis, duc la creșterea efectelor miorelaxantelor nedepolarizante.

Musculatura scheletică a adultului păstrează capacitatea de a sintetiza ambele tipuri de receptori colinergici nicotinici, forma matură și forma imatură unde subunitatea normală epsilon este înlocuită de subunitatea gamma. Sinteza receptorilor colinergici imaturi crește în afecțiuni ca sindromul Guillain-Barre, plegia postaccident vascular cerebral, dar și în alte afecțiuni care duc la pierderea activității motorii a neuronilor. Acești receptori imaturi au trei particularități: nu se localizează doar la nivelul membranei postsinaptice ei migrând de-a lungul întregii membrane sinaptice, au o durată de viață scurtă (sub 24 de ore) dar sunt activi din punct de vedere ionic având un timp de deschidere a canalelor ionice de 2-10 ori mai lung și sunt mult mai sensibili la efectele miorelaxantelor depolarizante, dar mai rezistenți la miorelaxantele nedepolarizante. Această creștere a numărului de receptori imaturi pare să fie responsabilă de apariția tahifilaxiei la utilizarea de durată a miorelaxantelor nedepolarizante, ca și de apariția unor complicații ale utilizării lor (2).

Farmacologia miorelaxantelor nedepolarizante

Miorelaxantele aminosteroidale

Sunt reprezentate de pancuronium, pipecuronium, vecuronium și rocuronium (3).

Pancuronium (Pavulon)

Este unul dintre primele miorelaxante nedepolarizante utilizate în terapia intensivă în doză de 0,06-0,1 mg/kg, cu durată de acțiune de până la 90 de minute. Deși este utilizat cel mai des în bolusuri intravenoase, el poate fi administrat și în perfuzie continuă 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, cu ajustarea dozelor în funcție de gradul blocului neuro-muscular dorit (4). Pancuronium are un efect vagolitic (mai mult de 90% din pacienți vor prezenta o creștere a frecvenței cardiace cu mai mult de 10 bătăi/min) ceea ce îi limitează utilizarea la pacienții care nu tolerează o creștere a frecvenței cardiace (4). La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică pancuroniumul determină un bloc neuro-muscular prelungit deoarece crește timpul său de înjumătățire și scade clearance-ul metabolitului său 3-hidroxi-pancuronium care are 1/3-1/2 din efectele compusului de bază.

Pipecuronium (Arduan)

Arduanul este un miorelaxant nedepolarizant cu acțiune lungă, cu timp de înjumătățire de aproximativ două ore, similar cu al pancuroniumului. Khuenl-Brady și colaboratorii (5) au efectuat un studiu comparând pancuroniumul cu pipecuroniumul, pe care le-au administrat la 60 de pacienți din terapie intensivă pentru a determina doza minimă necesară asigurării unei ventilații mecanice optime. Administrarea unei doze inițiale de 8 mg bolus din ambele miorelaxante, urmată de administrarea intermitentă a unor doze de 4-6 mg în bolus la nevoie, a dus la o paralizie optimă. Pacienții au fost paralizați pe o durată medie de 62,6 ore (45-240 ore) cu pancuronium și 61,5 ore (46-136 ore) cu pipecuronium. Nu s-au descris efecte adverse atribuite miorelaxantelor utilizate. Datorită acestor mici diferențe dintre cele două miorelaxante, în terapie intensivă se preferă utilizarea pancuroniumului.

Vecuronium (Norcuron)

Este un miorelaxant nedepolarizant cu acțiune intermediară, structural asemănător pancuroniumului, dar fără efecte vagolitice. O doză bolus de 0,08-0,1 mg/kg produce bloc neuro-muscular în 60-90 de secunde care, de obicei, durează 25-30 de minute. După doza inițială, vecuroniumul se poate administra în infuzie continuă 0,8-1,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ajustând rata de administrare în funcție de gradul de bloc neuro-muscular dorit. Pentru că 35% din doza administrată se elimină pe cale renală, pacienții cu insuficiență renală au un necesar mai mic de vecuronium. În mod similar, pentru că 50% din vecuronium se excretă prin bilă, pacienții cu insuficiență hepatică

au nevoie de doze mai mici pentru menținerea unui bloc neuro-muscular adecvat. Metabolitul vecuroniumului, 3-desacetilvecuronium are 50% din efectul compusului de bază, așa că pacienții cu disfuncție de organ pot avea concentrații plasmatiche ridicate ale ambelor, metabolit și compus de bază, aceasta ducând la prelungirea blocului neuro-muscular, dacă dozele nu sunt ajustate. Vecuroniumul este mai des asociat cu bloc neuro-muscular prelungit după întreruperea administrării sale decât alte miorelaxante și de aceea a scăzut utilizarea sa în terapia intensivă (6). Rudies și colaboratorii (6) au observat că nu există diferențe în ceea ce privește incidența blocului neuro-muscular rezidual între pacienții care au primit vecuronium în asociere sau nu cu corticosteroizi, dar pacienții care sunt tratați concomitent cu corticosteroizi sunt mai susceptibili să prezinte bloc neuro-muscular rezidual după întreruperea administrării vecuroniumului (1).

Rocuronium (Esmeron)

Rocuronium este un nou miorelaxant nedepolarizant cu structură chimică steroidă monoquaternară, cu durată intermediară de acțiune și un debut rapid. Când se administrează în doză de 0,6–1 mg/kg blocul neuro-muscular se instalează în decurs de două minute, iar blocul maxim la 3 minute. În administrare continuă doza este de 10 μg/kg/min (7). Metabolitul rocuroniumului, 17-desacetilrocuronium are doar 5–10% din efectul compusului de bază. Sparr și colaboratorii (7) au studiat dozele necesare, timpul de dispariție a blocului neuro-muscular și farmacocinetica rocuroniumului la 32 de pacienți în stare critică. 27 dintre pacienți au primit bolusuri intermitente, iar 5 au primit rocuronium în administrare continuă. Durata medie de administrare a fost de 29 de ore pentru administrarea în bolusuri și respectiv 63,4 ore. Doza medie necesară pentru a menține 80% din blocul neuro-muscular a fost de 0,34 mg/kg, iar doza medie de infuzie continuă pentru a menține 80% din blocul neuro-muscular a fost de 0,54 mg/kg/oră. Timpul mediu scurs de la ultima doză bolus până la apariția unui singur răspuns la train of four (TOF) a fost de 100 de minute, iar la grupul care a primit infuzie continuă primul răspuns la TOF a apărut la 60 de minute de la întreruperea administrării.

Rapacuronium

Este un analog propionat al vecuroniumului și a fost considerat o variantă nedepolarizantă a succinilcolinei, dar a fost retras de pe piață în martie 2001 din cauza morbidității crescute prin bronhospasm și mortalitatea asociată utilizării sale.

Miorelaxantele benzoquinolinice

Din această categorie fac parte D-tubocurarina, atracurium, cisatracurium, doxacurium și mivacurium.

D-tubocurarina

Tubocurarea a fost primul miorelaxant nedepolarizant acceptat și utilizat în terapia intensivă. Ea are acțiune lungă, dar în prezent este puțin utilizată în terapia intensivă pentru că determină eliberare de histamină și are efect ganglioplegic. Totuși hipotensiunea indusă de tubocurarea apare rareori dacă se administrează lent în doză de 0,1-0,2 mg/kg. Metabolizarea și eliminarea D-tubocurarinei sunt încetinite la bolnavii hepatici și renali.

Atracurium (Tracrium)

Are o durată intermediară de acțiune, cu efecte cardiovasculare minime, dar în doze mari produce eliberarea de histamină. Atracuriumul este metabolizat în plasmă prin hidroliză esterică și degradare Hofmann, astfel încât insuficiența hepatică sau renală nu influențează durata blocului neuro-muscular. Landanozina este un produs de metabolizare al atracuriumului și se pare că determină excitarea sistemului nervos central. Aceasta a dus la suspiciunea că există posibilitatea declanșării crizelor comițiale la pacienții care au primit doze mari de atracurium sau la cei cu insuficiență hepatică (landanozina se metabolizează în ficat). În literatură s-a raportat un singur caz la un pacient chirurgical care a prezentat criză comițială după administrarea de atracurium (8). Cel mai adesea atracuriumul este utilizat în terapie intensivă în administrare continuă cu 10-20 μg/kg/min, dar dozele pot varia foarte mult, ele fiind adaptate în funcție de necesar cu ajutorul monitorizării TOF. Reluarea activității musculare normale survine de obicei la 1-2 ore de la întreruperea infuziei și este independentă de starea funcțională a organelor (9). Administrarea de lungă durată a atracuriumului s-a asociat cu apariția toleranței, ceea ce a impus creșterea semnificativă a dozelor sau trecerea la administrarea altui miorelaxant (10). Atracuriumul se poate asocia cu scăderea forței musculare, la fel ca și celelalte miorelaxante nedepolarizante (11).

Cisatracurium (Nimbex)

Este un izomer al atracuriumului cu acțiune intermediară și este din ce în ce mai mult utilizat. Are efecte cardiovasculare minime și are tendință mică la degranulare mastocitară. Doza bolus de 0,1-0,2 mg/kg duce la apariția blocului neuro-muscular într-un interval mediu de 2,5 minute de la administrare. Doza de administrare în infuzie continuă este de 2,5-3 μg/kg/min. Cisatracuriumul este metabolizat și el prin hidroliză esterică și proces Hofmann, așa că durată blocului neuro-muscular nu este afectată de disfuncția renală sau hepatică. S-a raportat totuși scăderea prelungită a forței musculare după administrarea de cisatracurium (12).

Există câteva studii prospective în care cisatracuriumul a fost comparat cu atracuriumul și vecuroniumul în utilizare în terapie intensivă pentru ameliorarea ventilației mecanice. Rata de infuzie a cisatracuriumului a variat între 2 și 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ea fiind ajustată pe baze clinice sau cu ajutorul monitorizării TOF. Durata infuziei a variat între 4 și 145 ore. Dispariția blocului neuromuscular peste 0,7 s-a produs între 34 și 85 de minute după ce s-a oprit administrarea cisatracuriumului și a fost independentă de disfuncția de organe. Timpii de dispariție a blocului neuro-muscular au fost similari cu cei de la atracurium și mai mici decât cei de la vecuronium (13,14-16).

Doxacurium (Nuromax)

Doxacurium are durată lungă de acțiune și este cel mai potent miorelaxant nedepolarizant disponibil actualmente. El nu are efecte cardio-vasculare secundare. Doza inițială este de 0,05-0,1 mg/kg, iar în administrare continuă este de 0,3-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ și se ajustează în funcție de gradul de relaxare musculară dorit. Doza inițială are efect timp de 60-80 minute. Doxacurium se elimină pe cale renală și de aceea efectul său este prelungit la pacienții cu insuficiență renală și la cei vîrstnici. Murray și colaboratorii (17) au efectuat un studiu prospectiv, randomizat, multicentric în care au comparat dozele intermitente de doxacurium și pancuronium la 40 de pacienți în stare critică care au necesitat bloc neuro-muscular pentru ventilația mecanică sau tratamentul hipertensiunii intracraniene. După doza inițială pacienților li s-a administrat o nouă doză bolus în funcție de TOF și au fost paralizați pe o durată medie de 2,6 zile cu doxacurium și respectiv 2,8 zile cu pancuronium. A existat o creștere semnificativă a frecvenței cardiace față de valoarea inițială după administrarea pancuroniumului (120 ± 23 față de 109 ± 22 bătăi/min). Acest fapt nu a apărut și la pacienții care au primit doxacurium. După întreruperea administrării miorelaxanțelor, grupul care a primit pancuronium a avut un timp de remisie a blocului neuro-muscular mai lung (279 ± 229 min) față de grupul care a primit doxacurium (135 ± 46) (17).

Mivacurium (Mivacron)

Mivacuriumul este unul dintre miorelaxantele cu durată scurtă de acțiune. Este compus din stereozomeri multipli și are timpul de înjumătățire de aproximativ 2 minute. Datele din literatură nu susțin utilizarea sa în terapia intensivă.

Miorelaxantele depolarizante

Succinilcolina

Succinilcolina (1-1,5mg/kg) are cel mai scurt timp de instalare a efectului (60sec). Este hidrolizată de colinesteraza plasmatică. Revenirea completă din blocul neuromuscular are loc după 12 min. Efectele adverse ale succinilcolini-

nei includ: hiperpotasemia, hipertermia malignă, bradiaritmii, creșterea presiunii intraoculare, intragastrice și intracraniene, risc de anafilaxie mai mare ca la alți blocați neuromusculari. Este relativ contraindicată la pacienții septici, arși, în traumă, leziuni medulare, imobilizare prelungită, sindromul Guillain-Barre, leziuni de nervi periferici din cauza riscului exagerat și potențial fatal al creșterii potasiului seric. În condițiile proliferării receptorilor acetilcolinergici extrajuncțional (în denervările musculare posttraumatice, arsuri) eliberarea potasiului este excesivă și administrarea de succinilcolina trebuie evitată. Hiperpotasemia apare evidentă la 3-5 zile după injurie și devine maximă la 7-8 zile. Poate apare chiar și la pacienți critici cu funcție renală normală și cu concentrație plasmatică de potasiu normală înainte de administrarea succinilcolinei. Succinilcolina trebuie evitată pe cât posibil la pacienții critici (38).

Indicațiile utilizării miorelaxanțelor în terapia intensivă

- Facilitarea ventilației mecanice cu îmbunătățirea oxigenării în ARDS prin:
 - creșterea complianței pulmonare
 - reducerea presiunilor de insuflare
 - previne neconcordanța mișcărilor respiratorii
 - îmbunătățește ventilația
- Facilitează intubația traheală
- Scade presiunea intracraniană după traumatismele craniene, intervențiile neurochirurgicale
- Previne contracturile musculare din:
 - tetanus
 - sindromul neuroleptic malign
 - status epilepticus
- Facilitarea unor proceduri
 - transport inter- și intraspitalicesc
 - bronhoscopia, traheostomie
 - RMN, CT

Cele mai frecvente indicații pentru administrarea de lungă durată a miorelaxanțelor în terapie intensivă sunt reprezentate de facilitarea ventilației mecanice, controlul presiunii intracraniene, combaterea contracturilor musculare din tetanos și scăderea consumului de oxigen. Deși miorelaxantele sunt des utilizate pentru a ameliora ventilația mecanică sau a diminua activitatea musculară la pacienții cu presiune intracraniană crescută sau cu convulsii, acestea nu au efect direct în nici una dintre situații. Pacienții care

sunt tratați cu miorelaxante pentru convulsii trebuie monitorizați electroencefalografic pentru a ne asigura că nu au activitate epileptică în timp ce sunt paralizați.

Cu excepția atracuriumului și a cisatracuriumului, care necesită administrare continuă datorită timpului lor de înjumătățire scurt, administrarea în bolus a miorelaxanțelor poate oferi un avantaj în ceea ce privește întârzierea instalării tahifilaxiei. De asemenea, în administrarea de durată a miorelaxanțelor, trebuie monitorizat blocul neuro-muscular pentru evitarea supradozării și trebuie asigurată analgezia și sedarea.

Ameliorarea ventilației mecanice

Există numeroase studii în literatură care descriu utilizarea miorelaxanțelor pentru a îmbunătăți ventilația mecanică. În aceste studii a fost inclusă o mare varietate de pacienți în stare critică la care miorelaxantele au fost administrate pentru: a împiedica asincronia respiratorie, suprimarea eforturilor respiratorii spontane și a mișcărilor, ameliorarea schimburilor gazoase și facilitarea ventilației mecanice cu raport schimbat (18,19).

Scăderea presiunii intracraniene

Prielipp (20) a evaluat utilizarea doxacuriumului la 8 pacienți cu traumatism craniocerebral sever, într-un studiu prospectiv deschis. Pacienții au primit un bolus inițial de doxacurium de 0,05 mg/kg urmat de o infuzie continuă de 0,25 μg/kg/min, ajustată astfel încât să existe o singură contracție la stimularea TOF. Doxacurium nu a avut nici un efect asupra presiunii intracraniene (PIC), a frecvenței cardiace sau a tensiunii arteriale. Răspunsurile la stimularea TOF au revenit complet la 118 minute, iar un raport TOF de 0,7 a fost măsurat la 259±24 minute. Nu s-au constatat efecte adverse.

McClelland și colaboratorii (21) au tratat trei pacienți cu atracurium timp de 4-6 zile pentru a încerca scăderea PIC. Toți pacienții au putut fi supuși examenului neurologic la câteva minute de la întreruperea administrării atracuriumului. Nu s-au raportat efecte adverse.

Tratamentul contracturilor musculare

Multe prezentări de cazuri descriu utilizarea miorelaxanțelor în tratamentul contracturilor musculare asociate cu tetanosul, intoxicații sau comițialitate.

Anadaceva și Koay (22) au administrat rocuronium pentru a controla contracturile musculare la un pacient cu tetanos. Spasmele musculare au apărut la o rată a infuziei de 8 μg/kg/min, iar administrarea unei doze suplimentare în bolus de 0,9 mg/kg sau creșterea ratei de infuzie la 10 μg/kg/min nu a dus la dispariția lor, doar a crescut frecvența cardiacă. A fost nevoie de trecerea la administrarea altui miorelaxant pentru a cupa contracturile musculare.

Scăderea consumului de oxigen

Freebairn și colaboratorii (23) au evaluat efectele vecuroniumului asupra

consumului de oxigen, rata de extracție a oxigenului și pH-ul mucoasei gastrice. Studiul a fost randomizat, folosindu-se sistemul „placebo cross-over” la 18 pacienți în stare critică. Deși infuzia de vecuronium a atins nivelul dorit de bloc neuro-muscular și a determinat creșterea complianței pulmonare, ea nu a alterat consumul de oxigen, rata de extracție a oxigenului sau pH-ul mucoasei gastrice.

Miorelaxantele recomandate pentru utilizare în terapie intensivă

Este impropriu să folosim experiența utilizării blocantelor neuomusculare din sălile operatorii la pacienții critici din terapie intensivă. Aceștia prezintă adesea insuficiență multiplă de organe și primesc concomitent o anumită medicație. Farmacocinetica și farmacodinamica blocantelor neuomusculare, la acești pacienți nu este pe deplin înțeleasă. Au fost raportate blocuri neuomusculare prelungite după administrarea pe termen lung a blocantelor neuomusculare ca urmare a supradozării, prelungirea excreției acestora și a metaboliților lor. Blocantul neuomuscular ideal pentru pacientul critic trebuie să fie independent de metabolizarea hepatică sau renală, să nu aibă efecte cardiovasculare adverse, să nu producă metaboliți activi, să nu interacționeze cu alte medicamente, să prezinte costuri scăzute. Nici unul dintre miorelaxantele existente până în acest moment nu întrunește aceste condiții (36).

De când au fost publicate ultimele ghiduri de utilizare a miorelaxantelor în terapie intensivă (1995), nu a apărut nici un alt studiu care să susțină ideea beneficiului utilizării altui miorelaxant în afara pancuroniumului (39). Din literatură reiese evident că pacienții care primesc pancuronium au evoluție favorabilă sau chiar mai bună decât cei care primesc alt tip de miorelaxant.

Există totuși două efecte adverse ale pancuroniumului, vagoliza și creșterea frecvenței cardiace, care fac subiectul unor comentarii. De aceea pacienții care nu ar tolera o creștere a frecvenței cardiace (de exemplu pacienții cu boli cardiovasculare) ar trebui să primească un alt miorelaxant în afară de pancuronium. Un pacient cu fibrilație atrială în antecedente și care acum este în ritm sinusal și stabil hemodinamic, poate tolera mai bine administrarea de pancuronium decât un pacient cu edem pulmonar acut care este ventilat mecanic. Clinicianul trebuie să aleagă miorelaxantul adecvat în funcție de pacient. Datele din literatură sugerează că pacienții la care blocul neuro-muscular s-a realizat cu atracurium sau cisatracurium se recuperează mai repede, din punct de vedere al blocului neuro-muscular, spre deosebire de cei care au primit un alt miorelaxant, dacă prezintă fenomene de insuficiență renală sau hepatică.

Modificări fiziopatologice care potențază acțiunea blocanților neuro-musculare la pacientul critic (37)

420

- Dezechilibre acido-bazice
 - Acidoza metabolică
 - Acidoza respiratorie
 - Alcaloza metabolică
 - Hipotermia
- Dezechilibre hidroelectrolitice
 - Hipopotasemia (hiperpolarizează membrana musculară)
 - Hipernatremia (hiperpolarizează membrana musculară)
 - Hipocalcemia (scade eliberarea de acetilcolină presinaptic)
 - Hipermagneziemia (scade eliberarea de acetilcolină presinaptic)
- Interacțiuni medicamentoase
 - Succinilcolina este potențată de:
 - o inhibitorii de colinesterază plasmatică: neostigmina, compușii organofosforici, anestezice, metoclopramid, esmolol, etomidat
 - o Scăderea nivelului plasmatic de colinesterază: afecțiuni hepatice, sarcina
 - Miorelaxantele non-depolarizante sunt potențate de:
 - Blocanții canalelor de calciu
 - Antibiotice: aminoglicozide, eritromicina, tetraciclina, clindamicina, metronidazol
 - Anestezice locale
 - Medicamente imunosupresoare
 - Antagoniști de receptori H₂
 - Litiu
 - Boli neuromusculare preexistente
 - Miastenia gravis
 - Sindromul miastenic
 - Afecțiuni musculare: distrofii musculare, mionii, paralizia periodică familială, poliomielita

Monitorizarea blocului neuro-muscular în terapia intensivă

Monitorizarea blocului neuro-muscular în terapie intensivă este esențială deoarece permite utilizarea dozei minime de miorelaxant și astfel se diminuează șansele apariției efectelor secundare. Pentru monitorizarea profunzimii blocului neuro-muscular se folosesc metode clinice, vizuale și tactile, și metode electronice sau combinațiile dintre ele. Observarea motilității musculaturii scheletice și a eforturilor respiratorii constituie fundamentul aprecierii clinice a blocului neuro-muscular. Metodele electronice constau în utilizarea unui software care permite înregistrarea pletismografică a funcției respiratorii, pentru detectarea eforturilor ventilatorii și monitorizarea contrac-

țiilor musculare la stimularea electrică de nerv periferic. Există două studii recente în literatură care au încercat să evalueze cea mai bună metodă de monitorizare a blocului neuro-muscular (24, 25). Primul studiu a fost unul prospectiv randomizat, simplu orb, care a inclus 77 de pacienți internați în terapie intensivă medicală, la care s-a administrat vecuronium pe baza unor indicații clinice (pacienții respirând peste frecvența setată de ventilator) sau s-a administrat în funcție de monitorizarea TOF, astfel încât să aibă un singur răspuns la stimularea nervos periferică (25). La pacienții care au fost monitorizați TOF doza totală de vecuronium a fost semnificativ mai mică și timpul de remisie al blocului neuro-muscular și de recăpătare a respirației spontane au fost mai scurte.

Cel de al doilea studiu a comparat profunzimea blocului neuro-muscular indus de atracurium monitorizată pe baze clinice (menținerea pacientului ventilat sincron cu setările ventilatorului și prevenirea mișcărilor spontane) cu monitorizarea TOF (pentru a păstra 3 răspunsuri la stimularea nervului). Rezultatele obținute la cei 36 de pacienți incluși în studiu nu au arătat diferențe semnificative în ceea ce privește doza totală de miorelaxant utilizată, doza medie sau timpul mediu de dispariție totală a blocului neuro-muscular (24).

Actualmente nu există un standard universal de monitorizare a blocului neuro-muscular în terapia intensivă, dar monitorizarea TOF prin stimulare nervos periferică rămâne cea mai simplă și eficientă metodă (23, 24, 25). Alegerea numărului de răspunsuri necesare pentru a avea un bloc neuro-muscular optim este influențată de starea pacientului și de nivelul sedării. Este bine ca monitorizarea blocului neuro-muscular să se realizeze simultan prin mai multe metode pentru a se evita rezultatele false, iar pentru decelarea celei mai bune tehnici de monitorizare se pare că este nevoie de mai multe studii (1). Este dificil de apreciat necesarul analgetic (evaluarea durerii) sau de sedare la un pacient care este paralizat cu miorelaxante. În general se recomandă ca pacienții să primească tratament analgetic și sedativ până când nu mai sunt conștienți și de abia apoi să se administreze miorelaxantul.

Complicațiile utilizării miorelaxantelor

Tulburările de motilitate ale musculaturii scheletice care apar la pacienții în stare critică după perioade lungi de internare în terapie intensivă sunt multifactoriale, conținând o listă lungă de sindroame dintre care cele mai frecvente sunt reprezentate de: sindromul miopatic quadriplegic acut (SMQA), sindromul omului flasc („floppy man syndrome”), polineuropatia bolnavului critic, miopatia acută de terapie intensivă, miopatia rapid

evolutivă, miopatia acută cu liza filamentelor de miozină, miopatia acută steroidică și miopatia neurogenă prelungită (26).

Există probabil două complicații principale legate de utilizarea de lungă durată a miorelaxantelor. Prima este reprezentată de blocul rezidual prelungit care este definită ca și creșterea timpului de remisie a blocului neuro-muscular, după întreruperea miorelaxantului, cu 50-100% peste timpul cunoscut din datele farmacologice. Acest fapt se datorează în primul rând efectului de cumulare al miorelaxantelor sau a metaboliților lor. Cea de a doua complicație este reprezentată de SMOA care se manifestă prin pareză acută, necroză musculară cu creșterea concentrației serice a creatinfosfokinazei (CPK) și electromiogramă (EMG) anormală. SMOA se caracterizează prin reducerea amplitudinii potențialelor de acțiune motorii și semne de denervare acută. La început în cadrul acestor sindroame apar disfuncții neuronale, ulterior (zile sau săptămâni) apare atrofia și necroza musculară.

Blocul rezidual prelungit

Administrarea de miorelaxante steroidiene este des asociată cu recuperarea prelungită a blocului neuro-muscular și miopatie (26), în principal pentru că sunt metabolizate hepatic și au metaboliți activi. De exemplu, vecuroniumul produce trei metaboliți activi 3des-, 7des- și 3,7-desacetilvecuronium. Metabolitul 3-desacetilvecuronium are 80% din potența vecuroniumului, este slab dializabil, puțin ultrafiltrabil și cumulează la pacienții cu insuficiență renală, deoarece eliminarea sa este mult diminuată. O altă explicație pentru blocul neuro-muscular prelungit ar fi aceea că membrana bazală a joncțiunii neuro-musculare acționează ca un rezervor pentru miorelaxante, menținându-le la nivelul receptorilor acetilcolinici nicotinic mult timp după ce miorelaxantele au fost eliminate din plasmă (27).

Există medicamente care potențează blocul neuro-muscular și pot prelungi blocul neuro-muscular rezidual cum sunt anestezicele locale, aminoglicozidele, polimixina b, clindamicina, tetraciclina, antiaritmicele (procainamida, qinidina), magneziul, litiul, blocantele canalelor de calciu, blocantele, imunosupresoarele (ciclosporina, ciclofosfamida), dantrolenul și diureticele. Unele medicamente pot antagoniza acțiunea miorelaxantelor nedepolarizante cum sunt: fenitoinul, carbamazepina, teofilina și ranitidina.

De asemenea poate apare bloc rezidual prelungit datorită modificărilor pe care le suferă receptorul nicotinic la pacienții care sunt imobilizați sau prezintă denervări pe arii întinse (leziuni medulare, paralizia de lungă durată prin administrare de miorelaxante). Receptorul nicotinic, în aceste condiții, poate reveni la forma fetală a structurii sale, cu creșterea numărului de receptori și proliferare extrajoncțională, cu creșterea rezistenței la miorelaxantele nedepolarizante.

Sindromul miopatic quadriplegic acut (SMQA)

SMQA este una dintre cele mai devastatoare complicații ale terapiei cu miorelaxante nedepolarizante și unul dintre motivele pentru care utilizarea lor nediscriminativă în terapia intensivă nu este recomandată (27). Pacienții la care apare acest sindrom prezintă scăderea difuză a forței musculare care persistă mult timp după întreruperea administrării miorelaxantului și după eliminarea sa și a metaboliților săi. La examenul neurologic se pune în evidență un deficit motor global care cuprinde musculatura scheletică a extremităților superioare și inferioare și, de asemenea, pune în evidență diminuarea reflexelor motorii. Funcția musculaturii externe a globilor oculari este păstrată. Acest tip de miopatie se caracterizează prin diminuarea amplitudinii potențialelor de acțiune motorii și apariția de fibrilații musculare, dar cu conducere senzorială normală. Biopsia musculară arată vacuolizarea fibrelor musculare, fără infiltrat inflamator, atrofia fibrelor nervoase motorii și sporadic necroză de fibre musculare. O creștere modestă a CPK apare la aproximativ 50% dintre pacienți, apariția ei depinzând probabil de debutul procesului miopatic. Din acest motiv poate fi justificat screeningul cu determinarea CPK, mai ales la pacienții care sunt și sub tratament cu corticosteroizi. De asemenea, deoarece SMQA apare după o prelungită expunere la miorelaxante nedepolarizante, poate ar fi rațional dacă s-ar face pauze zilnice, adică oprirea pentru câteva ore a administrării de miorelaxante și readministrarea lor atunci când este necesar. Nu sunt încă date certe în literatură care să arate că incidența SMQA ar scădea în urma acestor pauze zilnice în administrare. Există și alți factori care contribuie la apariția SMQA și anume: deficitul nutrițional, asocierea aminoglicozidelor sau a ciclosporinei, hiperglicemia, insuficiența renală sau hepatică, febra și tulburările severe de metabolism sau electrolitice. Cea mai mare parte a datelor din literatură susțin faptul că asocierea miorelaxantelor cu corticoterapia ar crește incidența SMQA cu până la 30% (28,29). Administrarea miorelaxantelor pe o perioadă mai mare de 24-48 de ore crește riscul apariției miopatiei în prezența tratamentului corticosteroid (28). O doză totală mai mare de 1 gr de metilprednisolon, sau echivalentul ei, probabil că crește riscul apariției miopatiei. Biopsia musculară arată atrofie extinsă, mionecroză, bulversarea arhitecturii sarcomerelor și o extinsă pierdere de miozină.

Pot apare și alte afectări musculare sau nervoase la pacienții din terapia intensivă, cum este polineuropatia bolnavului critic caracterizată prin polineuropatie senzorială și motorie ce apare la pacienții vîrstnici, septici sau la cei cu MODS. Acest tip de polineuropatie este în principal o axonopatie și poate fi asociată cu ischemie microvasculară a nervului, dar nu este direct legată de utilizarea miorelaxantelor.

Recuperarea după o miopatie apărută în terapia intensivă se poate face în săptămâni sau luni de spitalizare. O analiză economică făcută la 10 pacienți care au dezvoltat SMOA, a arătat că există un cost adițional mediu de 66.000 de dolari pentru un pacient (27). La pacienții tratați cu miorelaxante în terapie intensivă este important să se efectueze profilaxia trombozei venoase profunde, kinetoterapie și fizioterapie adecvate. De asemenea acești pacienți sunt supuși riscului de apariție a keratitei sau altor leziuni corneene. Deși profilaxia leziunilor oculare este foarte variată, se recomandă utilizarea picăturilor oculare cu metilceluloză, alte unguente oftalmice sau lipirea pleoapelor în poziția închis.

Miozita osificantă

Poate apare la pacienții care sunt paralizați perioade lungi de timp, dar inflamația nu este caracteristică. Denumirea bolii nu este adecvată deoarece procesul patologic afectează în principal țesutul conjunctiv al mușchiului. Numele afecțiunii derivă din faptul că apare o osificare la nivelul mușchiului, dar și la nivelul ligamentelor, tendoanelor, fasciilor, aponevrozelor și a capsulelor articulare. Forma dobândită a bolii poate apare la orice vârstă, indiferent de sexul bolnavului, în special în jurul articulațiilor coartelor, coapselor sau feselor. Modificările histopatologice de bază sunt reprezentate de diferențierea neadecvată a fibroblaștilor în osteoblaști, iar afecțiunea însăși este declanșată de traumatismele sau leziunile musculare, paraplegie sau quadriplegie, tetanos și arsuri. Tratamentul constă în kinetoterapie susținută și în tratament chirurgical dacă este cazul.

Tahifilaxia

Tahifilaxia care apare la administrarea de miorelaxante este demonstrată în literatură. Cousins și colaboratorii (30) au administrat doxacurium la 4 pacienți care au dezvoltat toleranță la atracurium administrat în doză de 16-40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Pacienții au fost paralizați eficient cu o doză de doxacurium de 0,25-0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Tshida și colaboratorii (31) prezintă cazul unui pacient la care necesarul de atracurium a crescut treptat de la 5 la 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ în decursul a 10 zile. Apoi pacientul a fost paralizat cu succes cu pancuronium în doză de 10-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ pentru o perioadă de 5 zile.

Fish și Snigletary (32) descriu cazul unui pacient care era insuficient paralizat cu 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de atracurium, dar bine paralizat pentru 7 zile cu 2,3 mg/kg/oră de vecuronium. Apoi a apărut tahifilaxia și la vecuronium ceea ce a determinat oprirea miorelaxantelor. Două zile mai târziu, a fost nevoie de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de atracurium și de doze mari de midazolam cu fentanyl pentru a asigura o oxigenare adecvată și presiuni de insuflație acceptabile.

Evaluarea economică a utilizării miorelaxantelor

Într-una dintre evaluările farmaco-economice apărute în literatură, costuri mici la consumul de medicamente au fost găsite în unitățile de terapie intensivă unde s-au elaborat ghiduri de utilizare pentru miorelaxante (33). Într-un alt studiu care a folosit trei miorelaxante nu s-au găsit diferențe semnificative de costuri între atracurium, vecuronium și rocuronium dacă au fost utilizate la anestezie cu o durată de două ore sau mai mică, dar vecuroniumul și rocuroniumul au fost mai avantajoase economic dacă durata anesteziei a fost între 2 și 4 ore (34).

Un studiu efectuat în 40 de centre academice, care a inclus pacienți supuși la by-passuri aorto-coronariene, nu a găsit diferențe semnificative între pacienții care au primit pancuronium, vecuronium sau amândouă, durata intubației traheale, durata internării în spital sau în terapie intensivă fiind similare (35).

Alt studiu prospectiv, randomizat care a comparat monitorizarea TOF a blocului neuro-muscular cu monitorizarea clinică, a arătat că există o scădere a cantității de miorelaxant utilizată și o mai rapidă remisie a blocului neuro-muscular cu revenirea la respirația spontană la pacienții la care monitorizarea s-a făcut cu TOF (36). Putem conchide ca monitorizarea blocului neuro-muscular cu ajutorul TOF scade costurile legate de utilizarea miorelaxantelor în terapia intensivă (38).

BIBLIOGRAFIE

1. Society of Critical Care Medicine, American Society of Health-System Pharmacists: Sedative, analgesia, and neuromuscular blockade of the critically ill adult: Revised clinical practice guidelines for 2002. *Crit Care Med* 2002; 30:117-118.
2. Coakley JH, Nagendran K, Yarwood GD, et al. Patterns of neurophysiological abnormality in prolonged critical illness. *Intensive Care Med* 1998; 24:801-807.
3. Prielipp RC, Coursin DB. Applied pharmacology of common neuromuscular blocking agents in critical care. *New Horizons* 1994; 2:34-47.
4. De Lemos JM, Carr RR, Shalansky KF, et al. Paralysis in the critically ill: intermittent bolus pancuronium compared with continuous infusion. *Crit Care Med* 1999; 27: 2648 -2655.
5. Murray MJ, Coursin DB, Scuderi PE, et al. Double-blind, randomized, multicenter study of doxacurium vs. pancuronium in intensive care unit patients who require neuromuscular-blocking agents. *Crit Care Med* 1995; 23:450-458.
6. Rudis MI, Sikora CP, Angus E, et al. A prospective, randomized, controlled evaluation of peripheral nerve stimulation versus standard clinical dosing of neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997; 25:575-583.
7. Sparr HJ, Wierda JMKH, Proost JH, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of rocuronium in intensive care patients. *Br J Anaesth* 1997; 78:267-273.
8. Manthos CA, Chatila W. Atracurium and status epilepticus. *Crit Care Med* 1995; 23: 1440-1442.
9. De Wolf AM, Freeman JA, Scott VL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 1996; 76:624-628.
10. Fish DN, Singletary TJ. Cross-resistance to both atracurium and vecuronium-induced neuromuscular blockade in a critically ill patient. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 1322-1327.
11. Rubjo ER, Seelig CB. Persistent paralysis after prolonged use of atracurium in the absence of corticosteroids. *South Med J* 1996; 89:624-626.

12. Prielipp RC, Coursin DB, Scuderi PB, et al. Comparison of the infusion requirements and recovery profiles of vecuronium and cisatracurium 51W89 in intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1995; 81:3-12.
13. Pearson AJ, Harper NJ, Pollard BJ. The infusion requirements and recovery characteristics of cisatracurium or atracurium in intensive care patients. *Intensive Care Med* 1996; 22:694-698.
14. Boyd AH, Eastwood NB, Parker CJ, et al. Comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of an infusion of cisatracurium (51W89) or atracurium in critically ill patients undergoing mechanical ventilation in an intensive therapy unit. *Br J Anaesth* 1996; 76:382-388.
15. Newman PJ, Quinn AC, Grounds RM, et al. A comparison of cisatracurium (51W89) and atracurium by infusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997; 25: 1139 -1142.
16. Schramm WM, Papousek A, Michalek - Sauberer A, et al. The cerebral and cardiovascular effects of cisatracurium and atracurium in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 1998; 86:123-127.
17. Murray MJ, Coursin DB, Scuderi PE, et al. Double-blind, randomized, multicenter study of doxacurium vs. pancuronium in intensive care unit patients who require neuromuscular-blocking agents. *Crit Care Med* 1995; 23:450-458.
18. Boyd AH, Eastwood NB, Parker CJ, et al. Comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of an infusion of cisatracurium (51W89) or atracurium in critically ill patients undergoing mechanical ventilation in an intensive therapy unit. *Br J Anaesth* 1996; 76:382-388.
19. Schramm WM, Papousek A, Michalek - Sauberer A, et al. The cerebral and cardiovascular effects of cisatracurium and atracurium in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 1998; 86:123-127.
20. Prielipp RC, Robinson JC, Wilson JA, et al. Dose response, recovery, and cost of doxacurium as a continuous infusion in neurosurgical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1997; 25:1236-1241.
21. McClelland M, Woster P, Sweasey T, et al. Continuous midazolam/atracurium infusions for the management of increased intracranial pressure. *J Neurosci Nurs* 1995; 27:96-101.
22. Anandaciva S, Koay CW. Tetanus and rocuronium in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1996; 51:505-506.
23. Freebairn RC, Derrick J, Gomersall CD, et al. Oxygen delivery, oxygen consumption, and gastric intramucosal pH are not improved by a computer-controlled, closed-loop, vecuronium infusion in severe sepsis. *Crit Care Med* 1997; 25:72-77.
24. Strange C, Vaughan L, Franklin C, et al. Comparison of train-of-four and best clinical assessment during continuous paralysis. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 156: 1556-1561.
25. Frankel H, Jeng J, Tilly E, et al. The impact of implementation of neuromuscular blockade monitoring standards in a surgical intensive care unit. *Am Surg* 1996; 62:503-506.
26. Rudis M, Guslits B, Zarowitz B. Technical and interpretative problems of peripheral nerve stimulation in monitoring neuromuscular blockade in the intensive care unit. *Ann Pharmacother* 1996; 30:165-172.
27. Nates J, Cooper D, Day B, et al. Acute weakness syndromes in critically ill patients - a reappraisal. *Anaesth Intensive Care* 1997; 25: 502-513.
28. David W, Roehr C, Leatherman J. EMG findings in acute myopathy with status asthmaticus, steroids and paralytics: clinical and electrophysiologic correlation. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1998; 38:371-376.
29. Marik PE: Doxacurium-corticosteroid acute myopathy: another piece to the puzzle. *Crit Care Med* 1996; 24:1266-1267.
30. Coursin DB, Meyer DA, Prielipp RC. Doxacurium infusion in critically ill patients with atracurium tachyphylaxis. *Am J Health Syst- Pharm* 1995; 52:635-639.
31. Tschida SJ, Hoey LL, Nahum A, et al. Atracurium resistance in a critically ill patient. *Pharmacotherapy* 1995; 15:533-539.
32. Fish DN, Singletary TJ. Cross-resistance to both atracurium- and vecuronium-induced neuromuscular blockade in a critically ill patient. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 1322-1327.
33. Gora-Harper ML, Hessel E 2nd, Shadick D. Effect of prescribing guidelines on the use of neuromuscular blocking agents. *Am J Health-Syst Pharm* 1995; 52:1900-1904.
34. Loughlin KA, Weingarten CM, Nagelhout J, et al. A pharmacoeconomic analysis of neuromuscular blocking agents in the operating room. *Pharmacotherapy* 1996; 16:942-950.
35. Butterworth J, James R, Prielipp RC, et al. Do shorter-acting neuromuscular blocking drugs or opioids associate with reduced intensive care unit or hospital length of stay after coronary artery bypass grafting? *Anesthesiology* 1998; 88:1437-1446.
36. Murphy GS, Vender JS. Neuromuscular-blocking drugs in intensive care unit. *Crit Care Clin* 2001;17: 925-942.
37. Hunter JM. Neuromuscular Blocking Drugs in Intensive Therapy. In: Pollard BJ, ed *Applied Neuromuscular Pharmacology* New York: Oxford University Press 1994;188-201.

38. Shape MD. The role of muscle relaxants in the intensive care unit. *Can J Anesth* 1995; 39:949-962.
39. Tripathi SS, Hunter JM. Neuromuscular blocking drugs in the critically ill. *Br J Anaesth* 2006; 3:119-123.