

FIZIOLOGIA JONȚIUNII NEUROMUSCULARE. RELAXANTELE MUSCULARE

Iurie Acalovschi

63

FIZIOLOGIA JONȚIUNII NEUROMUSCULARE

JonȚiunea neuromusculară este formată din 3 entități: terminația unui neuron motor, o celulă musculară și o fantă sinaptică îngustă, de 20-60 nm, care separă nervul de mușchi.

Contractia musculaturii scheletice este controlată de sistemul nervos central. Stimulul pornit de la creier este transmis prin neuronii motori cu originea în coarnele anterioare ale măduvei. Axonii neuronilor motori se extind pe o distanță de până la 1m până la nivelul celulelor musculare scheletice. Înainte de a ajunge la nivelul jonȚiunii neuromusculare, axonul neuronului motor se ramifică pentru a inerva mai multe celule musculare. O celulă/fibră musculară are o singură jonȚiune neuromusculară și este inervată de un singur nerv. Nervul și fibrele musculare pe care le inervează formează o unitate motorie. Numărul fibrelor musculare per unitatea motorie variază în raport cu funcția mușchiului: multe pentru o funcție/contractie grosieră și puține pentru o contractie fină (ex. mușchii globului ocular).

La nivelul jonȚiunii neuromusculare, butonul terminal al nervului vine în contact cu o porȚiune specializată a fibrei musculare, numită placă terminală.

Contactul nu este nemijlocit. Între nerv și mușchi se interpune fanta sinaptică, delimitată de membrana terminației axonale (membrana presinaptică sau prejonȚională) și de membrana plăcii terminale a fibrei musculare (membrana postsinaptică sau postjonȚională). Fanta sinaptică este umplută cu lichid extracelular și conține acetilcolinesterază, enzima răspunzătoare pentru degradarea acetilcolinei. Membrana postsinaptică este pliată și con-

ține receptorii pentru acetilcolină, situați pe umerii creștelor formate prin plierea membranei.

Transmiterea impulsului motor (potențialul de acțiune) de la nerv la placa terminală se realizează prin intermediul acetilcolinei eliberate de terminația axonului, care traversează fanta sinaptică pentru a se fixa pe receptorii postsinaptici.

Acetilcolina este sintetizată în axoplasma terminației axonale din colină și acetilcoenzima A, sub acțiunea colin-acetiltransferazei, și este stocată sub formă de vezicule. Acestea se aglomerează în jurul unor porțiuni din membrana presinaptică denumite zone active. La acest nivel, sub acțiunea stimulului motor (potențialul de acțiune) are loc fuzionarea membranei veziculelor cu membrana presinaptică, urmată de deschiderea veziculelor și eliberarea conținutului de molecule de acetilcolină în fanta sinaptică (exocitoză). Se apreciază că o veziculă conține 10000-12000 de molecule de acetilcolină. Procesul este mediat de ionii de Ca^{++} . Sub acțiunea potențialului de acțiune se deschid canalele pentru Ca^{++} din membrana presinaptică. Concentrația Ca^{++} din axoplasmă crește și facilitează exocitoza veziculelor prin legarea Ca^{++} de sinaptotagmin, o proteină din constituția peretelui veziculei.

După exocitoză, peretele veziculei este încorporat în axoplasma terminației nervoase și apoi reinternalizat. Veziculele sunt repede reumplute cu acetilcolină citoplasmatică, care este fie nou sintetizată, fie provenită din recaptare, de la nivelul fantei sinaptice.

Terminația axonală a unei jonțiuni neuromusculare are aproximativ 1000 de zone active la nivelul membranei presinaptice și în fiecare din acestea se produce exocitoza a 200-300 vezicule (o cantitate de acetilcolină).

Cea mai mare parte a moleculelor de acetilcolină eliberate vor ocupa receptorii nicotiniци pentru acetilcolină, situați pe creștele membranei postsinaptice. O mică parte acționează și asupra receptorilor pentru acetilcolină de la nivelul membranei presinaptice, probabil cu scopul intensificării eliberării neurotransmițătorului.

Receptorul nicotinic pentru acetilcolină este format din 5 subunități proteice cu proprietăți și greutate moleculare diferite, notate cu literele grecești: alfa (α), beta (β), gama (γ), delta (δ) și epsilon (ϵ). Unitățile alfa, în număr de două, au greutatea moleculară de 40000 daltoni. Cele 3 unități (β , δ , ϵ) sunt ceva mai mari. La față, receptorii pentru acetilcolină sunt imaturi, unitatea epsilon fiind înlocuită cu unitatea gama.

Receptorul pentru acetilcolină traversează membrana postsinaptică, având o formă cilindrică, cele 5 subunități delimitând în interior un canal ionic ligand-dependent. Cele două subunități alfa, conțin la nivelul extremității extracelulare locul de legare al acetilcolinei cu receptorul. În contact cu

receptorul, moleculele de acetilcolină determină deschiderea canalului ionic, permițând pătrunderea Na^+ și Ca^{++} în celulă și ieșirea K^+ . Pătrunderea Na^+ produce depolarizarea membranei și dezvoltarea unui potențial de acțiune care se extinde la toată sarcolema, determinând contracția mușchiului.

La început apare un potențial de placă terminală, care prin sumare atinge valoarea prag necesară contracției musculare. Placa terminală rămâne depolarizată pentru o perioadă foarte scurtă (câteva minute) după care repolarizează și este pregătită pentru a transmite un alt impuls.

Acțiunea acetilcolinei se sfârșește prin disocierea de receptor. Ajunsă din nou în fanta sinaptică, acetilcolina constituie substratul pentru acțiunea colinesterazei sau este recaptată în terminația nervoasă. Colina rezultată din scindarea acetilcolinei este reutilizată pentru sinteza de noi molecule de acetilcolină.

Acetilcolinesteraza este responsabilă de hidroliza rapidă a acetilcolinei în fanta sinaptică. Ea este prezentă în fanta sinaptică, în imediata apropiere a membranei postsinaptice, unde concentrația acetilcolinesterazei se află în strânsă interdependență cu activitatea de la nivelul nervului.

MECANISMUL DE ACȚIUNE AL RELAXANTELOR MUSCULARE

Paralizia musculară poate fi teoretic realizată prin: 1) blocarea conducerii stimulului de-a lungul nervului motor, 2) inhibiția la nivel presinaptic a sintezei, mobilizării sau eliberării de acetilcolină, 3) blocarea receptorilor acetilcolinerfici postjuncționali, 4) blocarea cuplării excitației cu contracția musculară. În practica clinică curentă paralizia musculară se realizează numai prin blocarea conducerii nervoase (anestezia loco-regională) și prin blocarea receptorilor postjuncționali pentru acetilcolină cu un relaxant muscular.

Relaxantele musculare depolarizante

Relaxantele musculare depolarizante se leagă de receptorii pentru acetilcolină în același fel ca și acetilcolina. Singurul relaxant muscular depolarizant folosit în prezent este succinilcolina, cu o structură rezultată prin cuplarea a două molecule de acetilcolină, legate prin grupările de metil-acetat. În urma ocupării ambelor subunități alfa a receptorului prin legare cu cele două grupări de amoniu cuaternar, are loc depolarizarea membranei postjuncționale. Canalul pentru Na^+ -voltaj dependent trece din stadiul de repaus în stadiul activ, când se deschide, lăsând să treacă ionii în ambele sensuri. Imediat după aceea, canalul se închide și se inactivează. Ca să poată fi din nou reactivat, este nevoie ca potențialul de membrană să se refacă și

canalul să treacă în starea de repaus (cu închiderea porții dependente de voltaj). Aceasta se produce în scurt timp (1 ms), prin hidroliza acetilcolinei de către colinesteraza din fanta sinaptică. Întrucât succinilcolina nu este hidrolizată de colinesteraza din joncțiunea neuromusculară, ci de colinesteraza plasmatică (pseudocolinesteraza) după ce succinilcolina a fost absorbită în sânge, canalul pentru Na^+ rămâne inactivat și transmisia neuromusculară blocată prelungit (*bloc depolarizant* sau *de faza I*). Pentru ca relaxarea să se producă, 25-30% din receptorii acetilcolinerfici trebuie să fie ocupați de către succinilcolină.

Paralizia musculară prin depolarizarea prelungită a membranei postjoncționale poate fi precedată de fasciculații musculare. Acestea sunt rezultatul acțiunii succinilcolinei asupra receptorilor pentru acetilcolină de la nivelul membranei prejoncționale, determinând eliberarea repetitivă de acetilcolină.

Efectul de blocare sfârșește o dată cu disocierea succinilcolinei de pe receptor și trecerea în sânge în baza gradientului de concentrație, pe măsura reducerii concentrației plasmatice a succinilcolinei în urma metabolizării acesteia (începe după 3 minute și este completă după 12-15 minute).

Expunerea prelungită la succinilcolină determină apariția blocului de desensibilizare și a blocului de faza a II-a.

Blocul de desensibilizare este starea în care, deși receptorii pentru acetilcolină sunt ocupați de agonist (succinilcolină), receptorul nu se activează, canalul ionic nu se deschide, nu este traversat de ioni și efectul nu se produce. Același stare de non-conducție se poate realiza și fără acțiunea agonistului.

Blocul de faza a II-a (dual) apare după administrarea repetată de succinilcolină sau după perfuzii prelungite cu succinilcolină. După o depolarizare inițială, potențialul de membrană se restabilește treptat spre starea de repaus, deși receptorii continuă să fie expuși la acțiunea agonistului. Blocul neuromuscular se menține, dar are caracteristicile blocului nedepolarizant.

Relaxantele musculare nedepolarizante

Relaxantele musculare nedepolarizante se leagă de asemenea de receptorii pentru acetilcolină, însă fără efect intrinsec. Legarea miorelaxantului de una sau ambele subunități alfa împiedică accesul moleculelor de acetilcolină și depolarizarea receptorului. Canalele ionice rămân închise, potențialul de placă terminală se reduce progresiv și nu atinge pragul necesar pentru declanșarea potențialului de acțiune necesar contracției musculare. Efectul clinic este de paralizie musculară. La nivelul receptorului are loc o competiție între agonist (acetilcolina) și antagonist (relaxantul muscular).

Dacă concentrația de acetilcolină este crescută, șansele față de antagonist de a ocupa receptorul cresc. Aproximativ 70% dintre receptori trebuie să fie ocupați de către moleculele de relaxant nedepolarizant pentru ca relaxarea musculară să apară. Pentru a produce un bloc complet, cel puțin 92% din receptori trebuie ocupați.

Relaxantele nedepolarizante acționează și asupra receptorilor pentru acetilcolină de la nivelul membranei presinaptice. Ocuparea acestora de către antagonist împiedică intensificarea eliberării neurotransmițătorului de către acetilcolină, prin mecanismul de feed-back pozitiv și se manifestă clinic prin oboseala tetanică.

Alte mecanisme de bloc neuromuscular

Blocarea transmisiei neuromusculare poate fi cauzată de acțiunea directă a unor medicamente asupra canalului ionic. Canalul ionic poate fi blocat în configurația închis sau deschis.

În cazul blocării canalului închis, medicamentul se fixează la nivelul gurii canalului. Blocarea canalului deschis presupune deschiderea prealabilă a acestuia sub acțiunea acetilcolinei. Medicamentul poate pătrunde în canal, și se fixează la acel nivel. În ambele situații este împiedicat pasajul ionic prin canal și depolarizarea plăcii terminale.

Blocarea canalului închis reprezintă mecanismul prin care antidepresivele triciclice, naloxonul și naltrexonul potențează blocul neuromuscular. Blocarea canalului deschis poate să apară la administrarea în exces a miorelaxanțelor nedepolarizante și explică dificultatea antagonizării unui bloc nedepolarizant profund.

FARMACOCINETICA RELAXANTELOR MUSCULARE

Efectele relaxanțelor musculare sunt descrise uzual utilizând o serie de parametri: 1) potența - gradul de blocare produsă de administrarea unei anumite doze, 2) latența (*lag time*) - timpul scurs de la injectare până la apariția primelor efecte vizibile, 3) instalarea (*onset time*) - timpul scurs de la injectare până la apariția efectului maxim, 4) durata clinică de acțiune sau durata₂₅ - timpul scurs de la injectare până la recuperarea a 25% din T1, 5) durata totală de acțiune (durata₉₀ sau TOF_{0,75}) - timpul scurs de la injectare până la o recuperare de 90% a primului răspuns (T1) la stimulare sau timpul scurs de la injectare până la un raport al suitei de patru stimulări de 0,75, 6) rata (indexul) de recuperare - timpul de recuperare a T1 de la 25% până la 75%.

Potența este definită de ED₉₅, adică doza minimă eficientă pentru a produce reducerea cu 95% a amplitudinii răspunsului neuromuscular (contrakția

mușchiului) la stimularea unică (aplicarea unui stimul electric tip secusă).

La ED_{95} avem un anumit grad de ocupare a receptorilor nicotiniici post-juncționali pentru acetilcolină (cel puțin 70%). Un miorelaxant este mai potent cu cât este mai mică doza cu care realizează ED_{95} .

Potența condiționează instalarea blocului neuromuscular, cu cele două constante de timp: *lag time*, intervalul până la contactul miorelaxantului cu receptorii și *onset time*, momentul blocului instalat, când 70% din receptori au fost ocupați.

S-a constatat că cu cât potența este mai redusă, cu atât blocul neuromuscular se instalează mai repede. Explicația rezidă în faptul că un miorelaxant slab, care trebuie administrat în doze mari, furnizează un număr mare de molecule. Numărul mare de molecule grăbește ocuparea receptorilor și face ca blocul neuromuscular să se instaleze mai repede. Într-adevăr, miorelaxantul cel mai slab (rocuronium) are cel mai scurt timp de instalare.

Corelația inversă între potența scăzută și viteza de instalare crescută este potențial dezavantajoasă. Utilizarea unor miorelaxante cu potență scăzută și prin urmare, necesitând administrarea în doze mari, crește riscul efectelor secundare. Așa s-a întâmplat cu rapacuronium, ultimul miorelaxant lansat în practica clinică. Acesta a realizat un timp de latență scurt, dar fiind administrat în doze mari, producea și blocarea receptorilor M-2 muscarinici din plămâni, cu declanșarea unor crize severe de bronhospasm, motiv pentru care a fost retras.

În afară de potență, instalarea blocului neuro-muscular mai depinde și de proprietățile farmacocinetice ale miorelaxantului: realizarea unei anumite concentrații plasmatiche și, mai ales, viteza schimburilor între plasmă și compartimentul de efect (joncțiunea neuromusculară).

După injectarea miorelaxantului, acesta atinge un vârf al concentrației plasmatiche, după care are loc o scădere a acesteia în două etape: la început rapid (etapa distribuției rapide, $t_{1/2}$), consecință a distribuției în țesuturi, apoi mai lent (etapa eliminării $t_{1/2}$), expresie a eliminării din corp prin biotransformare și excreție.

După injectarea miorelaxantului concomitent cu distribuția la țesuturi are loc și distribuția la compartimentul de efect (joncțiunea neuromusculară). Timpul de instalare, ca și terminarea blocului neuromuscular, depinde de viteza cu care miorelaxantul difuzează la compartimentul de efect (k_{eo}) și nu de realizarea unei anumite concentrații plasmatiche.

În condiționarea vitezei de instalare a blocului neuromuscular intervin: debitul cardiac, distanța mușchiului față de cord, gradul de vascularizație al mușchiului. S-a demonstrat că administrarea de efedrină reduce timpul de instalare a blocului neuromuscular, iar administrarea de esmolol îl prelungeste.

Totuși, mai importantă este calitatea fibrei musculare. S-a constatat că același miorelaxant (de ex. rocuronium) acționează diferit la nivelul mușchilor laringelui și la nivelul mușchiului adductor al policelui. La nivelul mușchilor laringelui, efectul este mai slab, deprimarea T1 mai redusă și pentru o perioadă de timp mai scurtă. Cu toate acestea, viteza de instalare a blocului mușchilor laringelui este mai mare, cu 1-2 min mai repede, comparativ cu blocul mușchiului adductor al policelui.

Diferențele sunt explicate prin particularitățile fibrei musculare striate la cele două categorii de mușchi: mușchii tiro-aritenoizi se contractă mai rapid, în timp ce fibrele mușchiului adductor al policelui se contractă mai lent. Întrucât fibrele rapide au o densitate mai mare în receptori pentru acetilcolină, echilibrarea miorelaxantului între plasmă și joncțiunea neuromusculară se face mai rapid la această categorie de mușchi.

Practic, după injectarea miorelaxantului, blocul mușchilor laringelui se poate instala cu 1-2 min înaintea blocului mușchilor periferici, dar cu condiția administrării unei doze comparativ mai mari, întrucât la acel nivel efectul miorelaxantului este mai slab.

Dacă pentru relaxarea mușchilor abdomenului este suficientă o doză ED_{95} , pentru blocarea mușchilor laringelui în vederea intubației traheale este nevoie de o doză $2 \times ED_{95}$.

INSTALAREA RELAXĂRII MUSCULARE ȘI INTUBAȚIA ENDOTRAHEALĂ

Intubarea traheii permite menținerea și protecția căii aeriene și ventilația în siguranță a plămânilor în cursul anesteziei și în terapia intensivă. Deși intubația poate fi efectuată fără ca administrarea relaxantelor musculare să fie necesară, utilizarea acestora o facilitează și a devenit o practică standardizată.

Intubația traheală sub miorelaxant nu este lipsită de riscuri. Regurgitarea în faringe și aspirația în plămâni a conținutului gastric reprezintă o complicație severă, asociată cu o mortalitate ridicată.

Pentru prevenirea sindromului de aspirație pulmonară, intubația trebuie realizată cât mai rapid, prin utilizarea unui miorelaxant care asigură un timp de instalare (*onset time*) a blocului neuromuscular cât mai scurt.

Dintre relaxantele musculare, succinilcolina are cea mai scurtă durată de instalare a blocului neuromuscular și a fost, pentru foarte mult timp, miorelaxantul de elecție pentru intubația endotraheală. Pentru blocarea mușchilor laringelui este suficientă doza ED_{95} , cu instalarea blocului complet în mai puțin de 60 secunde. Totuși, multiplele efecte secundare pe care le produce

succinilcolina îi limitează utilizarea și se încearcă înlocuirea acesteia cu un miorelaxant nedepolarizant.

Miorelaxantele nedepolarizante au însă un timp prelungit de instalare a efectului. Chiar și după administrarea în doze mari ($2 \times ED_{95}$), timpul de intubație rămâne mai lung comparativ cu succinilcolina pentru majoritatea miorelaxanțelor nedepolarizante (de aprox. 2 min pentru rocuronium și atracurium și de 2,5 min pentru pancuronium).

Pentru accelerarea instalării blocului neuromuscular s-au propus 3 metode de scurtare a timpului de intubație: prin creșterea dozei, utilizarea principiului amorsării sau preinjectării (*priming*) și al principiului sincronizării (*timing*).

Prin creșterea dozei, de la $2 \times ED_{95}$, la $3, 4 \times ED_{95}$ se poate scurta timpul de intubație, de ex. la 1,5 min pentru vecuronium și 1 min pentru rocuronium. În general, această metodă are dezavantajul că prin creșterea dozei se obține un bloc neuromuscular excesiv de lung și crește riscul efectelor secundare. O problemă majoră la administrarea dozelor mari este existența nedetectabilă a curarizării reziduale (paralizie parțială) la sfârșitul intervenției chirurgicale, care are drept consecință o incidență crescută a morbidității respiratorii și cardiovasculare.

În tehnica de utilizare a principiului amorsării sau preinjectării (*priming*), o pătrime din doza calculată de miorelaxant este injectată la început, iar partea care a rămas după două minute (după administrarea agentului de inducție). A fost demonstrat că utilizarea principiului preinjectării reduce timpul de instalare a blocului mușchilor laringelui cu 30-60 secunde și permite intubația în aproximativ 90 secunde după doza a 2-a. Dezavantajul metodei constă în instalarea unei hipotonii musculare după prima doză de miorelaxant, care se manifestă cu diplopie, dificultate în respirație și deglutiție, și poate să se însoțească uneori de pierderea controlului căii aeriene.

Principiul sincronizării constă în administrarea miorelaxantului înaintea agentului de inducție. Deși astfel timpul de intubație este scurtat, metoda are dezavantajul instalării paraliziei înainte de pierderea cunoștinței.

Administrarea combinată a anumitor relaxante nedepolarizante (cum ar fi pancuronium cu metocurina, gallamina cu metocurina, tubocurina cu pancuronium) conduce de asemenea la o mai rapidă instalare a relaxării musculare dar, în același timp, la o potențare a efectelor secundare. Dezavantajul acestei tehnici este dependența de cantitatea exactă din fiecare relaxant administrat. De asemenea, efectele au o mare variabilitate interindividuală.

Deși relaxantele musculare nedepolarizante sunt folosite astăzi pe scară largă pentru facilitarea intubației endotraheale, nici unul nu a dovedit un timp de instalare a acțiunii la fel de scurt ca cel al succinilcolinei. Acesta

rămâne relaxantul de elecție în situațiile care impun o inducție rapidă, deși rocuronium realizează condiții apropiate.

RELAXANTELE MUSCULARE

Profilul farmacologic al relaxantelor musculare de uz clinic denotă o mare variabilitate atât în privința timpului de instalare a acțiunii cât și în privința efectelor farmacologice. Profilul farmacologic este determinat de mecanismul de acțiune (depolarizante sau nedepolarizante) și de structura chimică a compușilor.

Relaxantele depolarizante

În prezent singurul relaxant depolarizant în uz este succinilcolina.

Succinilcolina

Succinilcolina are cel mai scurt timp de instalare (*onset*) a efectului, producând un bloc profund la 1 min de la injectare. Revenirea din blocul neuromuscular începe după 3 min și devine completă după 12-15 min. La adult, doza necesară pentru intubația traheii este de 1-1,5 mg/kg. Datorită instalării rapide și duratei scurte de acțiune, succinilcolina este folosită pentru intubația traheală, în special la pacienți cu stomacul plin sau în obstetrică și pentru relaxare în timpul intervențiilor chirurgicale de durată foarte scurtă. În trecut, succinilcolina era folosită și pentru intervențiile de lungă durată, administrată în perfuzie continuă. Dezvoltarea tahifilaxiei și a blocului de faza II au dus la abandonarea pe scară largă a acestei tehnici. Introducerea atracuriumului, vecuroniumului și rocuroniumului au marcat declinul succinilcolinei ca relaxant pentru intubație la cazurile operate de elecție și pentru intervenții chirurgicale de durată scurtă. Totuși, ea este încă frecvent folosită în multe spitale pentru intubația în urgență (mai mult utilizată în America decât în Europa).

Efecte secundare. Deși succinilcolina este relativ specifică pentru receptorii acetilcolinergici, ea nu are o acțiune strict selectivă pe receptorii nicotini ai joncțiunii neuromusculare. Ea acționează și pe receptorii nicotini din ganglionii vegetativi (simpatici sau parasimpatici), precum și pe receptorii muscarinici (parasimpatici) din numeroase organe în afară de mușchi. Determină, prin urmare numeroase efecte secundare și reacții adverse, care au fost frecvent descrise în literatura de specialitate.

Dintre efectele secundare, majoritatea sunt consecința alterărilor la nivelul musculaturii scheletice, manifestate clinic prin mialgii, hiperpotasemie, mioglobiurie, rhabdomioliză, rigiditate și hipertermie malignă.

Durerile musculare

Apar mai frecvent la tineri cu musculatura bine dezvoltată și la pacienții rapid mobilizați după actul chirurgical. Durerea ar putea fi produsă de fasciculațiile consecutive administrării succinilcolinei. Mialgiile interesează musculatura gâtului, umerilor, a regiunii interscapulare, dar și mușchii abdomenului și diafragma. Nu sunt influențate de analgeticele convenționale, dar pot fi reduse prin administrarea, anterior succinilcolinei, a unei doze mici de relaxant nedepolarizant (10 mg gallamină sau 2,5 mg atracurium).

Pretratamentul cu nedepolarizant (precurarizare) reduce însă potența succinilcolinei și impune creșterea dozei depolarizantului.

Creșterea presiunii intraoculare

Se manifestă după un minut de la administrarea succinilcolinei și se datorează contracției musculaturii extrinseci a globului ocular. Efectul maxim este atins la 2–4 min, la aceasta contribuind creșterea fluxului sanguin coroidal și reducerea absorbției umorii apoase datorită acțiunii cicloplegice a succinilcolinei. Efectul nu poate fi redus prin precurarizare.

Creșterea presiunii intragastrice

Administrarea succinilcolinei poate produce creșterea presiunii intraabdominale și intragastrice, care este rezultatul fasciculațiilor musculaturii abdominale și al efectelor muscarinice ale succinilcolinei asupra intestinului. Deși, în acord cu aceste considerente, succinilcolina ar putea favoriza regurgitarea și aspirarea silențioasă a conținutului gastric, în prezența unui sfincter esofagian inferior normal, apariția complicației este puțin probabilă. Totuși, la bolnavii la care sfincterul esofagian este incompetent (hernie hiatală), regurgitarea poate să se producă.

Hiperpotasemia

După depolarizarea receptorilor acetilcolinerfici apare un eflux de potasiu. La pacienții normali, potasemia crește cu aproximativ 0,4–0,6 mmol/l și este însoțită de o creștere a sodiului de 2–3 mmol/l.

Eliberarea crescută de K^+ este consecința fasciculațiilor și nu are semnificație clinică, cu excepția bolnavilor cu insuficiență renală acută și hiperpotasemie, la care o creștere suplimentară, chiar moderată, a potasemiei ar putea declanșa tulburări de ritm și chiar stop cardiac.

În condițiile proliferării receptorilor acetilcolinerfici extrajuncționali (în denervări musculare posttraumatice, arsuri) eliberarea de potasiu este excesivă și administrarea succinilcolinei trebuie evitată.

Hiperpotasemia asociată cu mioglobinurie și creșterea nivelului de creatinfosfokinază a fost de asemenea observată după administrare de succinilcolină la pacienții cu boli musculare, cum ar fi purpura fulminans, distrofia Duchenne, miotonia distrofică, traumatismele musculare și atrofia muscu-

lară. Preadministrarea de relaxante musculare nedepolarizante, deși reduce fasciculațiile, nu previne eliberarea de potasiu. În aceste suferințe, mușchiul masețer are un comportament particular la administrarea de succinilcolină – reacționează prin spasm. Consecința este imposibilitatea deschiderii gurii pentru o perioadă de aproximativ 10 minute, ceea ce împiedică intubația endotraheală. Contractura musculară poate fi augmentată de anestezia cu halotan.

Hipertermia malignă

La pacienții susceptibili, succinilcolina poate activa hipertermia malignă, o complicație potențial letală. Afecțiunea are la bază o alterare congenitală a metabolismului calciului sarcoplasmatic. Incidența sa este 1:50.000 anestezii. Complicația este declanșată de asocierea succinilcolinei cu un agent inhalator puternic (halotan) și mai rar de administrarea numai a unuia dintre aceștia. Se pare că ordinea administrării este importantă: hipertermia malignă survine mai frecvent dacă anestezicul inhalator precede succinilcolina.

La pacienții cu boli miotonice musculare, succinilcolina poate induce o criză miotonică, în care ventilarea pacientului este imposibilă. La acești pacienți există o chemosensibilitate extrajonțională, asociată cu o descreștere a activității acetilcolinesterazei jonționale.

Efectele cardiovasculare

Succinilcolina afectează sistemul cardiovascular fie prin efect direct pe cord, fie prin efect asupra vaselor. Acest din urmă efect este mai frecvent rezultatul unor reacții anafilactice și al eliberării de histamină. Efectele cardiace sunt pe de o parte determinate de stimularea receptorilor nicotiniici din ganglionii vegetativi (simpatici și parasimpatici), iar pe de altă parte de stimularea receptorilor muscarinici cardiaci. Mai mult, succinilcolina crește concentrația plasmatică a noradrenalinei. (vezi Efectele secundare ale relaxantelor musculare). Stopul cardiac după succinilcolină poate fi și consecința eliberării masive de potasiu la pacienți cu miopatii.

Relaxantele musculare nedepolarizante

Relaxantele musculare nedepolarizante sunt în prezent utilizate de rutină în practica anestezilogică. Deși un număr mare de noi compuși au fost introduși în uzul clinic, cele mai utilizate în prezent sunt: pancuronium, vecuronium, rocuronium, atracurium, cisatracurium și mivacurium. Efectele relaxantelor nedepolarizante depind de funcția hepatică și renală, de prezența patologiei asociate, utilizarea simultană a altor medicamente și uneori și de vârsta pacientului.

Cei mai mulți dintre agenții nedepolarizanți prezintă structură benzilisochinolinică sau steroidală.

Benzilisochinolinele

Benzilzochinolinele sunt metabolizate prin hidroliză esterică, cu excepția d-tubocurarei și metocurinei. Caracteristicile comune acestui grup de compuși sunt: lipsa efectului vagolitic, eliberarea de histamină direct proporțională cu doza administrată, reversibilitate la administrarea de anticolinesteraze. Dintre benzilzochinoline, atracurium și cisatracurium au o durată intermediară de acțiune și sunt metabolizate prin degradare spontană Hoffman și hidroliză esterică. Mivacurium are o durată scurtă și este metabolizat de colinesteraza plasmatică.

Aminosteroidii

Structura de bază a miorelaxanțelor neuromusculare nedepolarizante steroidale conține un schelet androstanic cu radicali 1,2-aminoalcool introduși stereoselectiv în nucleul steroidal. Se constituie astfel două componente acetilcolin-like, care prezintă importanță în interacțiunea cu receptorii acetilcolinergici. În relaxantele cu structură steroidală, componentele acetilcolin-like sunt prezente în ambele inele (A și D). Componenta acetilcolin-like de pe inelul D pare a fi responsabilă de legarea moleculei de relaxant de receptorul nicotinic din joncțiunea neuromusculară, în timp ce componenta acetilcolin-like a nucleului A leagă molecula de receptorul muscarinic de la alte nivele. Cele mai utilizate sunt rocuronium și vecuronium, cu o durată intermediară de acțiune, și pancuronium, cu durată lungă de acțiune. S-a demonstrat că relaxantele cu potență joasă prezintă un timp de instalare a blocului mult mai scurt decât cele cu potență înaltă. Combinarea relaxanțelor steroidale interacționează prin sumare.

ANTAGONIZAREA BLOCULUI NEUROMUSCULAR

Există practica, pe care o considerăm nejustificată, de a antagoniza blocul neuromuscular de rutină dacă s-au folosit relaxante musculare pe parcursul anesteziei. Astfel de cazuri de administrare nejustificată sunt reprezentate de existența la momentul antagonizării a unui bloc profund când reversia spontană încă nu a început sau a unui bloc deja antagonizat spontan complet. Administrarea anticolinesterazicelor fără determinarea în prealabil a gradului de bloc este potențial periculoasă, deoarece îi dă anestezistului un nejustificat sentiment de siguranță. Agenții de antagonizare cresc concentrația de acetilcolină la nivelul receptorilor colinergici (muscarinici și nicotini), și prin aceasta determină multe efecte secundare, care uneori sunt mai pronunțate decât efectele secundare ale relaxanțelor musculare. Nu există nici o justificare pentru alegerea unui relaxant muscular „curat”, dar scump și apoi antagonizarea efectelor sale cu un compus „murdar”. Așa cum este

valabil pentru orice medicament, și compușii ce determină antagonizarea blocului neuromuscular se administrează numai la indicație, monitorizarea transmiterii neuromusculare fiind, în opinia noastră, necesară.

Mecanismul de acțiune al anticolinesterazicelor

Tradițional, reversia blocului neuromuscular se realizează cu un inhibitor de colinesterază. Dintre anticolinesterazice, numai neostigmina, piridostigmina și edrofonium sunt utilizate în acest scop. Ele leagă colinesteraza de la nivelul fantei sinaptice a căilor de transmitere colinergică. Aceasta conduce la creșterea concentrației de acetilcolină și sporirea competiției cu relaxantul muscular pentru receptorii atât muscarinici, cât și nicotinici.

Efectele anticolinesterazicelor nu se restrâng numai la inhibarea acetilcolinesterazei, ci includ și acțiunea prejoncțională de stimulare a eliberării de acetilcolină, precum și unele efecte directe asupra receptorilor postjoncționali. Toți acești factori contribuie la realizarea efectului de antagonizare a relaxării. Inhibitorii de colinesterază se asociază cu efecte adverse datorate creșterii concentrației de acetilcolină: bradicardie, bronhospasm, creșterea secrețiilor bronșice, crampe abdominale, grețuri și vărsături. Asocierea cu un agent antimuscarinic (atropină, glicopirolat) poate preveni efectele secundare, dar poate produce efecte anticolinergice (tahicardie, midriază, creșterea presiunii intraoculare). În anumite situații, inhibitorii de colinesterază produc o antagonizare incompletă a blocului neuromuscular.

Aminopiridinele ca agenți de antagonizare a blocului neuromuscular

4-aminopiridina (4-AP) și analogii săi cresc eliberările presinaptice de acetilcolină, care crește competiția cu relaxantele nedepolarizante pentru receptorii acetilcolinergici postjoncțional. De aceea ar putea fi utilizate în antagonizarea blocului neuromuscular.

Sugammadex – un nou agent de antagonizare a blocului neuromuscular

Sugammadex este o gama-ciclodextrină care asigură fixarea selectivă a miorelaxanțelor steroidiene, în special rocuronium și vecuronium. Se realizează o încapsulare în structura sugammadex a moleculei de miorelaxant din plasmă. Scăzând concentrația rocuroniumului circulant, se creează un gradient de concentrație cu compartimentul de efect (joncțiunea neuromusculară), având ca rezultat eliberarea receptorilor nicotinici postsinaptici de acetilcolină și restabilirea transmisiei neuromusculare.

MONITORIZAREA BLOCULUI NEUROMUSCULAR

Monitorizarea transmiterii neuromusculare servește mai multe scopuri:

- determinarea profunzimii blocului neuromuscular;
- determinarea tipului de relaxant administrat;
- estimarea necesităților de administrare adițională;
- măsurarea gradului de antagonizare spontană;
- evaluarea eficacității anticolinesterazicelor;
- recunoașterea interacțiunilor cu alte medicamente sau boli;
- diagnosticul diferențial al apneei;
- instruirea în uzul relaxanțelor și al antagoniștilor pe parcursul specializării.

76

Metode de evaluare a transmiterii neuromusculare

Transmiterea neuromusculară poate fi apreciată atât subiectiv, prin semne clinice, cât și obiectiv, prin măsurarea răspunsului la stimularea unui nerv.

Posibilitatea de a-și menține capul ridicat timp de cinci secunde este echivalentă pentru pacient cu securitatea căilor aeriene. Acesta pare să fie cel mai sensibil semn clinic care indică o antagonizare optimă a blocului neuromuscular. De asemenea, deschiderea ochilor pentru 5 sec (fără diplopie), scoaterea limbii, strângerea voluntară și susținută a mâinii sau ridicarea antebrațului sunt teste sensibile pentru determinarea gradului de antagonizare. Totuși, aceste teste depind de colaborarea pacientului și nu pot fi efectuate la pacientul inconștient. În afară de aceasta, nu există o garanție absolută a menținerii unei respirații eficiente și a libertății căilor aeriene. Măsurarea parametrilor ventilatori, cum ar fi volumul curent, capacitatea vitală, ventilația/minut, forța inspiratorie sunt metode posibile de apreciere a eficienței, dar implică, de asemenea, colaborarea pacientului și sunt dificil de efectuat în sala de operație sau camera de trezire. Depresia respiratorie poate avea și alte cauze, între care supradozarea de opioide și/sau anestezice. În aceste cazuri, excluderea contribuției blocului muscular rezidual nu este posibilă decât dacă, prin mijloace obiective, demonstrăm absența alterărilor transmisiei neuromusculare.

O metodă obiectivă de evaluare a transmisiei neuromusculare care nu necesită cooperarea pacientului este aprecierea răspunsului motor al unui mușchi la stimularea nervului corespunzător. Aceasta poate să fie calitativă sau cantitativă. Evaluarea calitativă implică aprecierea vizuală sau tactilă a răspunsului motor și nu este sigură. Mai obiectivă este măsurarea cantitativă a blocului neuromuscular prin utilizarea electromiografiei, mecanomiografiei și accelerografiei.

Modalități de stimulare

Pentru monitorizarea transmiterii neuromusculare, sunt utilizate mai multe moduri de stimulare, cum ar fi: stimularea unică (tip secusă), contracția la suita de 4 stimulări (TOF – *train of four*), stimularea în rafală dublă, stimularea tetanică. Alți parametri derivați din aceste modalități de stimulare sunt: numărarea suitei de 4 stimulări, facilitarea posttetanică, numărarea posttetanică. Toți stimulii trebuie să fie administrați la o intensitate supramaximală a unui curent constant. Stimularea supramaximală asigură contracția tuturor fibrelor musculare la fiecare stimulare, ceea ce conduce la un răspuns mai consistent. TOF este tehnica de stimulare nervoasă cel mai frecvent folosită și cel mai ușor de interpretat. Prin această tehnică se aplică o succesiune de 4 stimulări supramaximale timp de 2 sec și se înregistrează numărul de răspunsuri. Când 3 răspunsuri sunt normale, și al 4-lea este scăzut, 70-75% din receptorii nicotiniici de acetilcolină sunt blocați și avem un efect clinic de relaxare musculară. Absența răspunsului la toate cele 4 stimulări reflectă un bloc foarte profund, 90-98% din receptori fiind ocupați de miorelaxant. În prezența miorelaxantului nedepolarizant repetarea TOF realizează a aplatizare progresivă a răspunsului („oboseală”), care este maximă la al 4-lea răspuns. Raportul între răspunsul la a 4-a stimulare și la prima stimulare (raportul T4/T1) estimează profunzimea blocului neuromuscular.

Utilizarea monitorizării blocului neuromuscular

Cel mai frecvent, monitorizarea blocului neuromuscular este indicată în cursul anesteziei, dar nu se practică de rutină, ci este recomandată în anumite situații: operații de lungă durată care necesită administrări repetate de relaxant muscular, prezența unor suferințe hepatice sau renale asociate, bolnavi purtători ai unor afecțiuni neuromusculare. O altă indicație este dată de situațiile în care antagonizarea blocului neuromuscular se face cu dificultate.

Monitorizarea adductorului policelui este preferată, întrucât reflectă relaxarea chirurgicală, așa cum este văzută de chirurghi. Pentru evaluarea gradului relaxării, se utilizează de obicei stimularea unică tip secusă și suita de 4 stimulări (TOF).

Pentru o relaxare adecvată în timpul chirurgiei abdominale, este suficientă de obicei o reducere de 80% a contracției la stimularea unică la nivelul adductorului policelui sau prezența a unu sau două răspunsuri la numărarea suitei de 4 stimulări. O supresie mai mare este inutilă și poate pune anestezistul într-o poziție dificilă, în cazul în care antagonizarea blocului se impune în mod neașteptat. Pe musculatura patologică, răspunsul este variabil și de aceea ariile afectate trebuie evitate pentru monitorizarea transmiterii neuromusculare.

Atunci când, după administrarea relaxantului neuromuscular, răspunsul adductorului policelui la stimularea unică descrește la 5-10% din normal, există circumstanțe adecvate pentru laringoscopie și intubație endotraheală. Musculatura abdominală este adecvat relaxată pentru intervenția chirurgicală abdominală când răspunsul reprezintă mai puțin de 25% din cel de control. O ridicare și susținere adecvată a capului există când răspunsul este peste 90% din cel de control.

Relaxarea adecvată a pereților abdominali este prezentă când la numărarea suitei de 4 stimulări apar mai puțin de trei răspunsuri. Condiții favorabile pentru laringoscopie și intubație sunt asigurate când la suita de 4 stimulări se obține un singur răspuns. Ridicarea capului începe să se poată realiza la un raport al suitei de 4 stimulări mai mare de 0,4; la un raport de peste 0,75 pacientul deschide ochii, scoate limba, tușește. La un raport de peste 0,8 sau mai mult, capacitatea vitală și forța inspiratorie sunt normale. Totuși există posibilitatea unui bloc neuromuscular rezidual și se consideră că pacientul este în siguranță la o valoare a raportului $T4/T1 \geq 0,9$.

Prin urmare, condiții chirurgicale optime există când răspunsul la stimularea unică este între 5 și 25% din cel de control sau se observă un număr al suitei de 4 egal cu doi sau unu. În aceste condiții, antagonizarea blocului este întotdeauna garantată. În orice caz, antagonizarea blocului neuromuscular prin administrarea de anticolinesterazice nu trebuie începută înainte de a se obține un răspuns minim la stimularea unică.

Monitorizarea ar trebui efectuată ori de câte ori se administrează un miorelaxant. Există totuși situații în care este absolut necesară: după administrarea de miorelaxante cu durată lungă de acțiune sau administrarea relaxantului în perfuzie; când intervenția chirurgicală este prelungită; când administrarea antagonistului prezintă riscuri foarte mari (pacientul cu insuficiență respiratorie severă, obezul morbid); când asocierea cu un antimuscarinic poate produce efecte secundare (tahiaritmii); la pacientul cu insuficiență hepatică sau renală, la care farmacocinetica relaxantului poate fi alterată.

BIBLIOGRAFIE

1. Ackroyd C, Gwinnutt C. The physiology of the neuromuscular junction. Update in anaesthesia 2008; 24: 40-42.
2. Booj LHDJ, Acalovschi I. Relaxantele musculare. În Anestezie clinică ed. a 2-a (ed. Acalovschi), Clusium, Cluj-Napoca, 2005, p. 245-276.
3. McGrath CD, Hunter JM. Monitoring of neuromuscular block. Update in anaesthesia 2009; 25: 42-46.
4. O'Connor D, Gwinnutt C. Pharmacology of neuromuscular blocking drugs and anticholinesterases. Update in anaesthesia 2008; 24: 108-111.
5. *** Neuromuscular block and antagonism. Anaesthesia 2009; 64 (suppl 1).