

Farmacologia dei curari

J.-P. Haberer

I curari esercitano la loro azione miorilassante fissandosi ai recettori colinergici nicotinici della placca motrice. La succinilcolina, unico curaro depolarizzante nell'uso clinico, viene utilizzata principalmente per l'intubazione tracheale e gli interventi che richiedono un breve rilassamento muscolare. Essa ha molti effetti collaterali, tra cui mialgia, iperkaliemia in alcuni pazienti (paraplegia, ustioni estese), curarizzazione prolungata in presenza di pseudocolinesterasi atipiche e reazioni anafilattiche. I curari non depolarizzanti appartengono a due famiglie, gli aminosteroidi (vecuronio, rocuronio) e i benzilisochinolinici (atracurio, cisatracurio). Il tempo d'azione, la profondità del blocco muscolare e la sua durata dipendono dal tipo di curaro non depolarizzante e dalla dose somministrata. Gli aminosteroidi sono escreti dal rene, dal fegato e dalla bile. I benzilisochinolinici sono metabolizzati nel plasma mediante la via di Hofmann e le esterasi. La farmacocinetica e la farmacodinamica dei curari vengono modificate da fattori fisiologici (età, gravidanza) e patologici (insufficienza renale, insufficienza epatica, obesità). Molti farmaci interferiscono con l'azione dei curari, i più frequenti dei quali sono gli anestetici alogenati, gli antibiotici e il magnesio. I curari sono utilizzati per l'intubazione tracheale e il rilassamento muscolare intraoperatorio e in terapia intensiva per facilitare la ventilazione meccanica, difficile in alcuni casi. Il rocuronio, che ha un tempo d'azione breve, è in grado di sostituire la succinilcolina per l'intubazione tracheale in rapida sequenza. I curari sono somministrati in bolo o per infusione continua. L'incidenza della curarizzazione residua postoperatoria giustifica l'uso di routine del monitoraggio della curarizzazione.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

Parole chiave: Recettori colinergici nicotinici; Giunzione neuromuscolare; Curari depolarizzanti; Curari non depolarizzanti; Succinilcolina; Benzilisochinolinici; Aminosteroidi

Struttura dell'articolo

■ Introduzione	1
■ Cenni storici	2
■ Giunzione neuromuscolare	2
Istologia	2
Trasmissione neuromuscolare	2
Recettori colinergici	4
■ Farmacologia della succinilcolina	5
Relazione struttura-attività e modalità d'azione	5
Caratteristiche del blocco depolarizzante	5
Farmacocinetica	6
Farmacodinamica	6
Curarizzazione prolungata	6
Effetti collaterali	7
Uso clinico	8
■ Curari non depolarizzanti	8
Relazione struttura-attività e meccanismo d'azione	9
Benzilisochinolinici	9
Curari steroidei	10
Fumarati onium misti asimmetrici	10
Farmacocinetica. Metabolismo ed eliminazione	11
Farmacodinamica	12
Interazioni farmacologiche	16
Temperatura	17
Emodiluizione	17

■ Uso dei curari in funzione dei pazienti	17
Pediatria	17
Soggetto anziano	18
Obesità	18
Insufficienza renale	18
Malattie epatobiliari	18
Ustioni	19
Malattie neuromuscolari	19
Altro	19
■ Neuromiopia da rianimazione	19
■ Uso clinico	20
Curari e intubazione tracheale	20
Mantenimento dell'anestesia generale	21
■ Medicina legale	22

■ Introduzione

Il miorilassamento prodotto dai curari è una componente importante dell'anestesia generale [1-3]. L'introduzione dei curari nel 1942 ha partecipato allo sviluppo della chirurgia moderna. L'uso sistematico dei curari è diventato più razionale, ma rimane indispensabile per molte procedure chirurgiche [4]. I curari facilitano l'intubazione endotracheale [5] e, durante l'intervento, rendono più facile la realizzazione di procedure chirurgiche. Il loro uso ottimale richiede il monitoraggio della curarizzazione e

Tabella 1.

Storia della scoperta, della farmacologia e dell'utilizzo dei curari in anestesia.

Periodo precolombiano: veleno delle frecce degli indiani dell'America del Sud. Due famiglie di piante sono la fonte dei curari: le loganiacee, tra cui <i>Strychnos toxifera</i> , e menispermacee, specialmente <i>Chondodendron tomentosum</i>
1741: José Gumilla (1686-1750), prete gesuita spagnolo, è stato il primo a pubblicare, in spagnolo, la parola curaro e ha descritto gli effetti specifici del veleno.
1745: Charles Marie de La Condamine (1701-1774) ha riportato in Europa i primi campioni noti e ha fatto i primi esperimenti. L'assegnazione a Sir Walter Raleigh (1554-1618) dell'introduzione dei curari in Europa nel 1595 è un errore
1857: Claude Bernard (1813-1878) e Alfred Vulpian (1826-1887): descrizione dell'azione dei curari a livello della giunzione neuromuscolare
1897: Rudolph Boehm (1844-1926) isola due alcaloidi del curaro: la l-curarina e la tubocurarina
1905: John Newport Langley (1852-1925) ipotizza l'esistenza di una "sostanza recettrice" a livello del muscolo per l'azione della nicotina e del curaro
1906: Studio del sussametonio da parte di Reid Hunt (1870-1948) e René de Mortemer Taveau (1876-?) nell'animale curarizzato
1935: Harold King (nel laboratorio di Henry Dale) descrive la struttura chimica della d-tubocurarina
1936: Sir Henry Dale (1875-1968) descrive i recettori colinergici nicotinici e muscarinici
1942: H. Griffith, G.E. Johnson: utilizzo in chirurgia dell'intocostrina, estratto purificato di curaro naturale preparato dai laboratori Squibb
1946: Daniel Bovet et al. sintetizzano all'Istituto Pasteur, nel laboratorio di Ernest Fourneau, il primo curaro sintetico, il 2559 F o tri-iodo-etilato di gallamina (Flaxedil®)
1949: Descrizione delle proprietà curarizzanti del sussametonio da parte di tre equipe, in Italia (D. Bovet), nel Regno Unito (J. Walker, G.A.H. Buttle, E. Zaimis) e negli Stati Uniti (A.P. Phillips, J.C. Castillo, E.J. de Beer)
1952: S. Thesleff e F.F. Foldes introducono nella clinica la succinilcolina
1967: W.L. Baird e A.M. Reid introducono il primo aminosterioide sintetico, il pancuronio derivato dalla pianta <i>Malouetia bequaertiana</i>
1970: J.P. Changeux isola il recettore colinergico nicotinico della placca motrice
1978: N.N. Durant realizza la sintesi del vecuronio (ORG NC 45), che viene introdotto nella clinica nel 1980
1979: J.B. Stenlake realizza la sintesi del besilato di atracurio, primo rappresentante dei benzilisoquinolinici

bisogna accertarsi di avere un'anestesia abbastanza profonda per evitare la memorizzazione intraoperatoria (*awareness*) [6]. Per le procedure che richiedono un monitoraggio neurologico (tiroidectomia e nervi laringei ricorrenti, chirurgia spinale e monitoraggio del midollo osseo), occorre evitare i curari o adattare la tecnica [7].

■ Cenni storici

La scoperta dei curari e la loro introduzione nella pratica clinica sono descritte in numerosi libri e articoli [8-10]. Le date principali sono riassunte nella Tabella 1.

“ Punto importante

Denominazione

Sono state utilizzate diverse denominazioni e classificazioni dei curari. La denominazione pachicurari (molecole voluminose) e leptocurari (molecole flessibili più piccole) non è più utilizzata. Secondo il meccanismo d'azione a livello della placca motrice, si distinguono i curari depolarizzanti e i curari non depolarizzanti. I curari possono anche essere classificati in base alla loro struttura chimica (steroidi benzilisoquinolinici, fumarati) o in base alla loro durata d'azione (lunga, media o breve).

■ Giunzione neuromuscolare

Istologia

In prossimità della giunzione neuromuscolare (GNM) o placca motrice, il nervo perde la sua guaina mielinica e si divide in rami terminali che innervano diverse cellule muscolari raggruppate in un'unità funzionale chiamata placca motrice [11, 12]. La placca motrice ha una forma ovoidale le cui dimensioni medie sono 40 μm di lunghezza e 30 μm di larghezza per una superficie di 1000 μm^2 . Le terminazioni nervose sono coperte da cellule di Schwann e separate dalla superficie della cellula muscolare da una fessura di circa 20- 50 nm, detta fessura sinaptica

(Fig. 1) [13]. La membrana muscolare è corrugata da invaginazioni, cosa che aumenta la superficie della placca motrice. I picchi delle pieghe sono occupati da un'elevata densità di recettori colinergici nicotinici (nAChR), da 10 000 a 16 000 μm^{-2} , ovvero circa 5×10^6 su ogni GNM. Le terminazioni nervose dei muscoli rapidi hanno una dimensione più grande di quelle dei muscoli lenti. Questa differenza anatomica è uno dei fattori che spiegano la diversa risposta dei muscoli rapidi e lenti all'azione dei curari. Tutte le cellule muscolari di un'unità motrice vengono eccitate da un singolo neurone e la stimolazione elettrica del nervo o l'attivazione tramite un agonista come la succinilcolina causano la contrazione di tutte le cellule muscolari della placca motrice. Queste contrazioni sincrone provocano delle fascicolazioni. La maggior parte dei muscoli ha una sola GNM per cellula muscolare, mentre i muscoli estrinseci dell'occhio sono l'unica eccezione individuabile. I muscoli oculari sono dei muscoli tonici che possiedono più GNM a livello della superficie di ciascuna fibra muscolare. A livello di questi muscoli, la succinilcolina provoca una contrazione prolungata che può durare diversi minuti.

La zona perigiunzionale, zona muscolare situata immediatamente al di là della zona giunzionale, è essenziale nel funzionamento della GNM. Contiene diversi recettori, tra cui nAChR, ma la densità è bassa.

Trasmmissione neuromuscolare

La colina acetiltransferasi neuronale sintetizza l'acetilcolina (ACh) a partire dalla colina, che proviene dall'ambiente periassonale, e dall'acetato periassonale fornito dall'acetil-coenzima A mitocondriale. Dopo la sua sintesi, l'ACh viene memorizzata nel citoplasma fino alla sua incorporazione nelle vescicole. La stimolazione nervosa mobilita le vescicole che migrano verso la parete interna della placca nervosa terminale. La parete delle vescicole si fonde con la membrana del nervo e l'ACh vescicolare è liberata nella fessura sinaptica. I recettori nAChR della placca motrice rispondono alla fissazione dell'ACh attraverso l'apertura dei canali ionici. L'ingresso di ioni di sodio depolarizza la membrana muscolare e crea il potenziale di placca motrice che si propaga lungo la membrana muscolare. Il potenziale di placca motrice scatena la contrazione muscolare attraverso la mobilitazione del calcio intracellulare. Dopo la contrazione muscolare, l'ACh si stacca dal recettore e viene distrutta dall'acetilcolinesterasi presente nella fessura sinaptica.

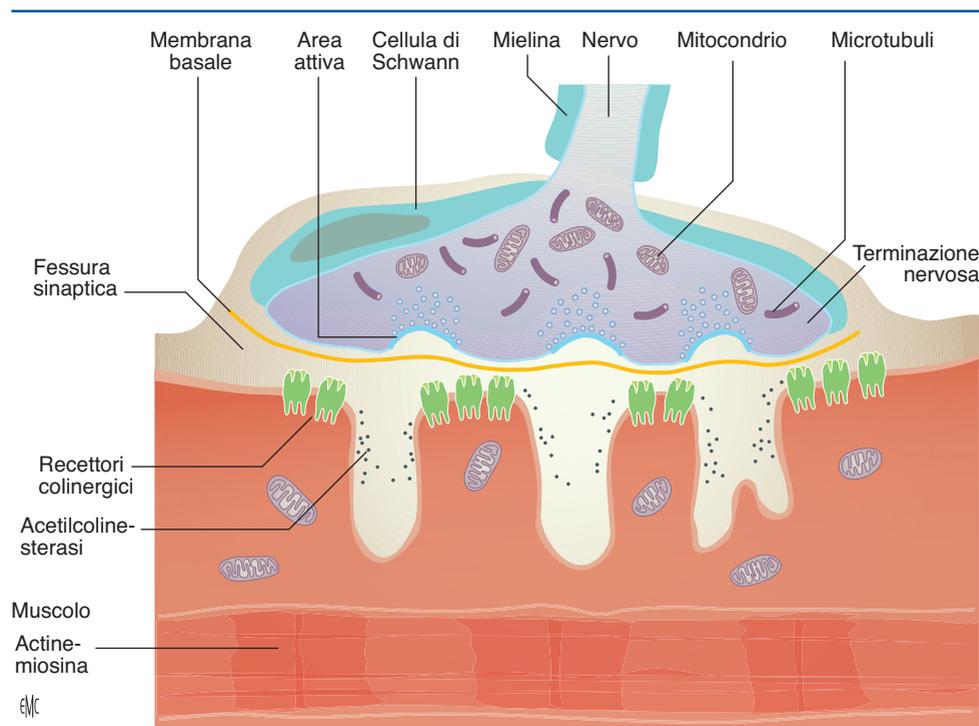


Figura 1. Schema della giunzione neuromuscolare. La terminazione del motoneurone è ricoperta da cellule di Schwann. Le vescicole contenenti l'acetilcolina (ACh) sono raccolte in prossimità della membrana neuronale a livello delle zone attive. La membrana neuronale è separata dalla membrana muscolare dalla fessura sinaptica. La membrana muscolare presenta numerose pieghe. I recettori colinergici nicotinici sono situati nella parte superiore delle pieghe. L'acetilcolinesterasi presente nella fessura sinaptica garantisce una rapida idrolisi dell'ACh rilasciata dalle vescicole sinaptiche.

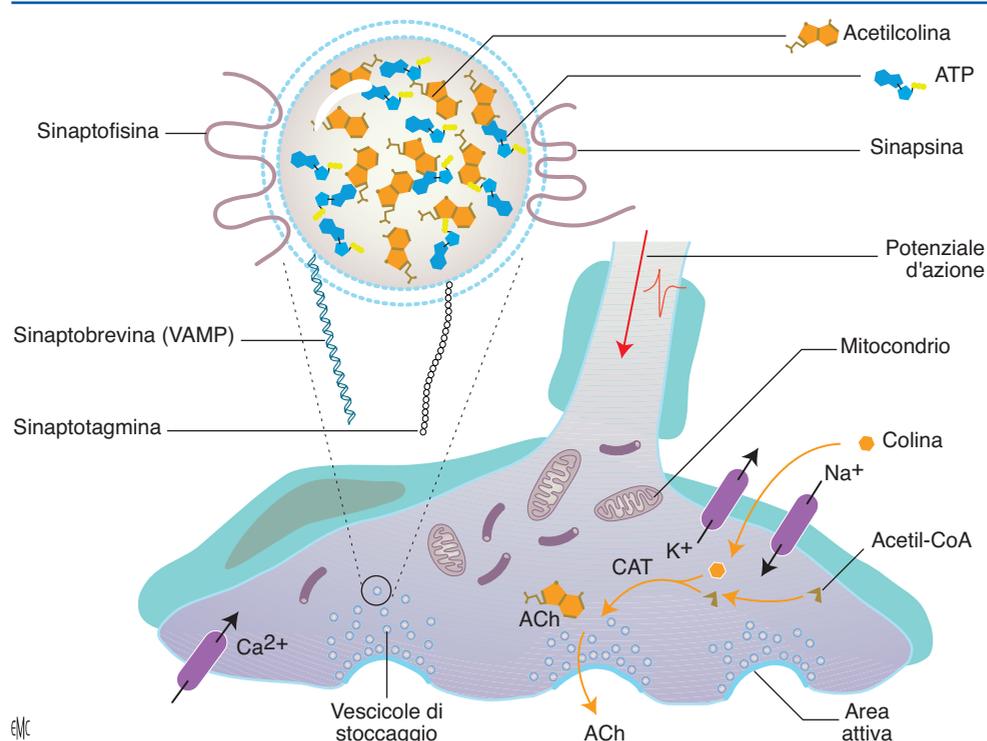


Figura 2. Rilascio di acetilcolina (ACh) dalle vescicole sinaptiche a livello della placca terminale del motoneurone. Le vescicole che rilasciano l'ACh sotto l'influenza del potenziale d'azione sono raggruppate a livello di zone attive. Le vescicole si fondono con la membrana neuronale e scaricano l'ACh nello spazio sinaptico tramite esocitosi. ATP: adenosina trifosfato VAMP: vesicular associated membrane protein; acetil-CoA: acetil-coenzima A; CAT: colina acetiltransferasi.

Teoria dei quanti

Le vescicole contenenti l'ACh sono principalmente raccolte in prossimità della superficie giunzionale (Figg. 1, 2) a livello delle zone membranali più dense chiamate zone attive o siti di liberazione. Le vescicole si legano a queste aree prima della loro rottura nello spazio sinaptico. Nei topi, ogni GNM contiene da 600 a 800 zone attive ed ogni stimolazione coinvolge solo 50-70 zone attive [14]. La microscopia elettronica ad alta risoluzione identifica delle particelle proteiche situate a livello delle zone attive tra le vescicole. Queste particelle, che funzionano come canali di calcio voltaggio-dipendenti, regolano il rilascio del contenuto vescicolare.

La placca motrice è la sede di potenziali spontanei in miniatura (1/100 dell'ampiezza di un potenziale d'azione) che sono prodotti,

in assenza di ogni stimolazione, dalla liberazione di quanti di ACh. Possono essere liberati uno o più quanti, ma la quantità di ACh per quanto è costante. La quantità di ACh rilasciata da ciascun afflusso è, in media, di 200 quanti ed ogni quanto contiene 5000 molecole di ACh. Il potenziale d'azione dell'assone, quando raggiunge il terminale nervoso, attiva canali del calcio voltaggio-dipendenti di tipo P e l'entrata del calcio causa la migrazione delle vescicole verso la membrana presinaptica. La fusione delle vescicole con la membrana causa il rilascio dell'ACh nella fessura sinaptica e la sua fissazione sui recettori postsinaptici. Il numero di quanti liberati dipende dalla concentrazione del calcio extracellulare. Il potenziamento post-tetanico osservato con i curari non depolarizzanti (CND) è, in parte, dovuto all'aumento della concentrazione di calcio a livello dell'estremità nervosa.

Ogni segnale che scatena un potenziale d'azione e una contrazione muscolare attiva solo un numero limitato dello stock vescicolare di ACh e dei recettori postsinaptici. La placca motrice ha, quindi, un margine di sicurezza e una riserva importanti. Per raggiungere il potenziale soglia a partire dal quale la depolarizzazione della placca motrice avvia un potenziale d'azione che si propaga, occorre in media l'attivazione di 13 000 nAChR. Tuttavia, ci sono circa da 50 000 a 100 000 canali ionici di nAChR che sono aperti al picco del potenziale della placca motrice, con un fattore di sicurezza da 3 a 6. Solo lo 0,5-1% dei nAChR è sollecitato durante la formazione del potenziale di placca motrice [14].

Acetilcolinesterasi

Le molecole di ACh che non si attaccano immediatamente sul recettore o che non si staccano sono degradate rapidamente dall'acetilcolinesterasi della fessura sinaptica. L'acetilcolinesterasi è una carbossiesterasi di tipo B. L'idrolisi dell'ACh è molto rapida e richiede meno di un millisecondo. L'azione dell'acetilcolinesterasi può essere bloccata da inibitori reversibili (neostigmina, piridostigmina) o irreversibili (pesticidi organofosforici e gas nervini tipo sarin).

Recettori colinergici

I recettori colinergici nicotinici (nAChR) appartengono alla superfamiglia dei recettori pentamerici a canali ionici ligando-dipendenti (*ligand-gated ion channels* [LGIC]) [11, 14-16]. Il loro studio ha beneficiato dell'uso dell'organo elettrico del pesce elettrico *Torpedo marmorata* e dell'anguilla elettrica *Electrophorus electricus* [16]. Le α -neurotossine del veleno di serpente e l' α -bungarotossina si legano sui recettori e permettono di localizzarli. La microscopia elettronica con congelamento rapido (criomicroscopico) e la colorazione permettono una risoluzione di 4 Å (1 angstrom = 10^{-10} m) che visualizza gli atomi di carbonio e le catene laterali. La tecnica del *patch-clamp* permette la registrazione del potenziale di una sola placca motrice.

Il recettore colinergico nicotinico è il recettore la cui struttura e il cui funzionamento sono i meglio conosciuti [16]. È il primo recettore a canale ionico regolato da un legante isolato nel 1970. Sono descritte tre isoforme del nAChR: un recettore giunzionale maturo, un recettore extragiunzionale immaturo (di tipo fetale) e un recettore neuronale $\alpha 7$. Le cinque subunità recettoriali sono assemblate in una forma cilindrica a rosetta con un poro centrale per il passaggio degli ioni (canale ionico) (Fig. 3). La porzione extracellulare ha 65 Å, la porzione intramembrana 30 Å e la porzione intracellulare 30 Å.

Il recettore maturo è un pentamero di due subunità $\alpha 1$ e di una subunità $\beta 1$, $\delta 7$ ed ϵ . Il recettore immaturo comporta due subunità α e una subunità $\beta 7$, $\delta 7$ e γ . Le subunità γ e ϵ sono poco differenti nella loro composizione amminoacidica, ma questa differenza è sufficiente ad alterare significativamente le funzioni fisiologiche del recettore e dei canali ionici. Il recettore $\alpha 7$ comprende cinque subunità $\alpha 7$. La bungarotossina, tossina del cobra, utilizzata nello studio dei recettori, si lega alla subunità α .

Recettori colinergici postgiunzionali

Le cellule muscolari possono esprimere i tre tipi di recettori colinergici. Nell'embrione, prima che la GNM sia innervata, le cellule muscolari sintetizzano dei recettori immaturi e dei recettori $\alpha 7$. Durante lo sviluppo fetale, quando il muscolo è innervato, la cellula sintetizza anche dei recettori maturi che sono localizzati a livello della placca motrice. Questa sintesi è sotto il controllo di fattori di crescita rilasciati dal nervo motore (agrina, neuregulina, *acetylcholine receptor-inducing activity* [ARIA]). La crescita continua dopo la nascita e durante i primi anni. I recettori maturi diventano progressivamente i recettori preponderanti e, nel muscolo adulto, si esprimono solo i geni dei recettori maturi. Le proteine coinvolte nel legame dei recettori al citoscheletro sono numerose e comprendono l'integrina, la sintrofina, l'utrofina, la rapsina e l' α - e il β -distroglicano. Mutazioni genetiche possono alterare la

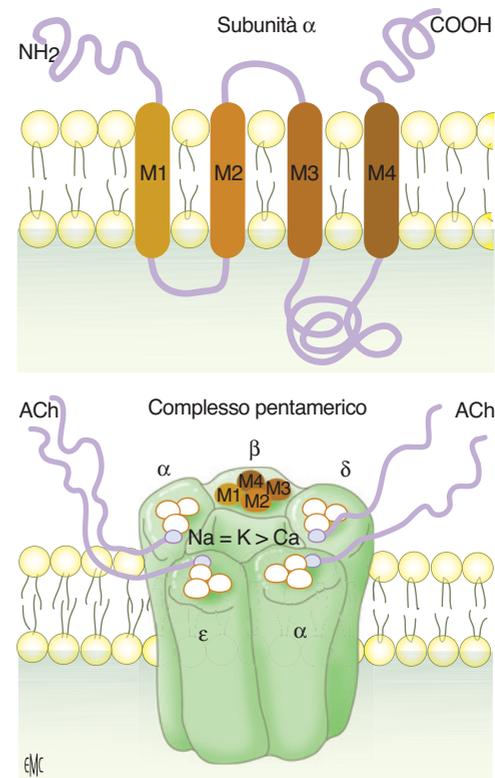


Figura 3. Schema del recettore colinergico nicotinico postsinaptico (nAChR). Il recettore nAChR maturo è formato da cinque subunità di cui le due subunità α sono i siti di legame dell'acetilcolina (ACh) e dei curari (parte inferiore della figura). La subunità α ha quattro domini con una struttura elicoidale, numerati da M1 a M4. Il dominio M2 forma il poro del canale ionico. La parte superiore della figura schematizza una subunità α con le sue estremità N e C terminali. Le due estremità N-terminali di due subunità cooperano per formare due tasche a cui si fissa l'ACh. Questi due siti di legame si trovano in corrispondenza dell'interfaccia tra le subunità ϵ - α e δ - α .

struttura della proteina del recettore maturo e disturbare il rilascio dell'ACh (canalopatie). In questi casi, la risposta ai curari viene modificata.

Le due subunità α non sono contigue ma separate dalle subunità δ ed ϵ . Ogni subunità è costituita da quattro catene proteiche (M1-M4) che passano attraverso la membrana muscolare (Fig. 3) [11, 15]. La parete del canale ionico è formata principalmente dalle catene M2 delle cinque subunità del recettore. L'ACh si lega sulla subunità α tramite la carica positiva del suo ammonio quaternario. La subunità α include diversi loop extracellulari (loop A, B, C) con un segmento NH_2 -terminale sul quale si lega l'agonista. I siti di legame degli altri agonisti (per esempio, d-tubocurarina) sono diversi. L'attivazione del recettore è chiamata allosterica, vale a dire che il canale ionico che è l'obiettivo finale dell'azione dell'agonista è spazialmente distinto dal sito di legame dell'agonista.

L'apertura del canale ionico richiede l'occupazione delle due subunità α da parte dell'agonista, mentre il canale rimane chiuso se è occupata una subunità α (Fig. 4). Quando l'ACh lega le due subunità α , la probabilità di apertura del canale aumenta rapidamente (in 10 μs) e il canale resta aperto per 0,5 μs . Diversi cicli di apertura e chiusura si succedono rapidamente e il risultato apparente è una continua apertura. Il canale ionico subisce cambiamenti conformazionali che aprono il canale centrale che consente il flusso di ioni che avviene secondo un gradiente di concentrazione (Fig. 4). Il sodio e il calcio extracellulari penetrano nella cellula muscolare e il flusso di potassio avviene nella direzione opposta dall'interno verso l'esterno. I movimenti ionici depolarizzano la membrana, creando un potenziale di placca motrice che innesca la contrazione muscolare. Quando una o entrambe le molecole di agonista si staccano dal sito di legame, il canale si chiude. Nella sua forma aperta attivata, la corrente che

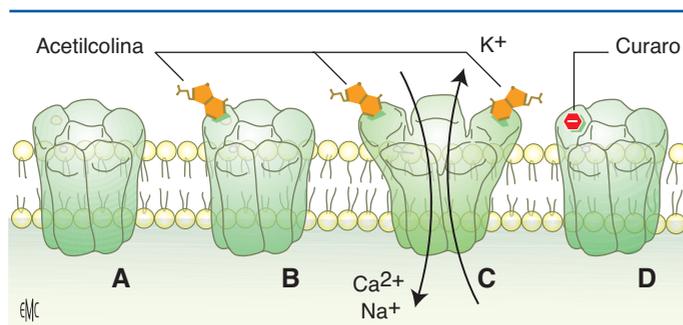


Figura 4. Azione dell'acetilcolina (ACh) o del curaro a livello del recettore colinergico nicotinico.

- A.** In assenza di ACh il canale ionico è chiuso.
B. La fissazione di una singola molecola di ACh è sufficiente per attivare il canale ionico.
C. Il legame di due ACh a livello dei siti delle subunità α provoca un cambiamento conformazionale del canale ionico che consente il flusso transmembranario dei cationi.
D. Il blocco del sito di una sola subunità α con un curaro non depolarizzante basta a impedire l'apertura del canale ionico.

fluisce attraverso ciascun canale è estremamente piccola (pochi pico-ampere), ma ogni rilascio immediato (*burst*) di ACh apre contemporaneamente circa 500 000 canali e la corrente totale generata è largamente sufficiente per innescare un potenziale d'azione efficace. Il rilascio di ACh dura circa 1 millisecondo e, dopo questa liberazione, la concentrazione di ACh nello spazio sinaptico diminuisce rapidamente. Quando l'ACh è presente per un periodo più lungo (> 20 ms), una parte significativa dei canali non è più permeabile agli ioni, stato chiamato desensibilizzato, che è uno stato diverso dallo stato chiuso a riposo (inattivo).

Nello stato desensibilizzato, la risposta all'agonista diminuisce [12]. La desensibilizzazione non ha alcun effetto sulla trasmissione neuromuscolare normale durante la quale i recettori sono a contatto con l'ACh per al massimo qualche millisecondo [15].

Recettori colinergici preggiunzionali

La membrana neuronale presinaptica comprende molti recettori, agli oppioidi, dopaminergici, adrenergici, alla purina e all'adenosina, e recettori ormonali e ai neuropeptidi. I recettori colinergici neuronali sono di tipo nicotinico e muscarinico. I recettori nicotinici sono formati solo da subunità α ($\alpha 2$ - $\alpha 10$) e β ($\beta 2$ - $\beta 4$) e queste subunità sono leggermente differenti da quelle dei recettori postsinaptici.

Il recettore nicotinico preggiunzionale ($\alpha 3\beta 2$) rileva l'ACh nella fessura sinaptica e, attraverso un'azione positiva, induce la liberazione di ACh supplementare. I recettori nicotinici preggiunzionali potrebbero essere coinvolti nell'esaurimento tetanico e del treno di quattro (TOF) osservato con i CND. Tuttavia, altri meccanismi sono coinvolti in questo fenomeno di esaurimento. La succinilcolina ha una bassa affinità per questi recettori preggiunzionali $\alpha 3\beta 2$. I recettori colinergici muscarinici legati alla proteina G sono coinvolti anche nella modulazione del rilascio di ACh. Quindi, i recettori preggiunzionali M_1 e M_2 intervengono sia nella facilitazione che nell'inibizione del rilascio di ACh modulando l'ingresso intracellulare di Ca^{2+} .

Recettore neuronale $\alpha 7$

In alcune situazioni patologiche (denervazione, immobilizzazione, ustioni, sepsi), è stata osservata non solo una regolazione positiva (*up regulation*) dei recettori maturi, ma anche la formazione de novo di recettori immaturi e $\alpha 7$ che si estendono oltre la GNM. I recettori maturi sono stabili e hanno un tempo di dimezzamento di due settimane, mentre questo è meno di 24 ore per i recettori immaturi. La succinilcolina ha una maggiore affinità per i recettori immaturi e $\alpha 7$. Questi recettori sono probabilmente coinvolti nell'iperkaliemia innescata dalla succinilcolina in determinate situazioni patologiche. Quando è depolarizzato,

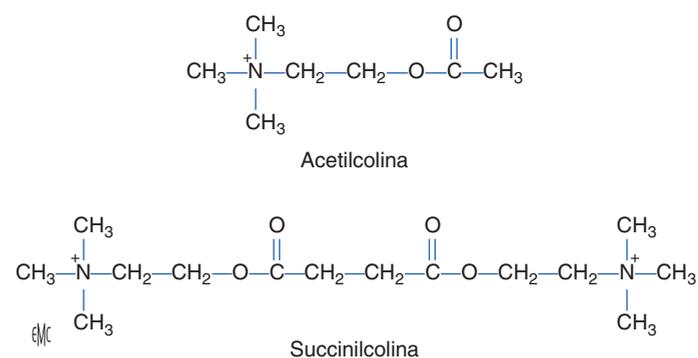


Figura 5. Formula chimica dell'acetilcolina e della succinilcolina.

il recettore immaturo presenta un tempo di apertura del canale prolungato e un'uscita esagerata di K^+ . Al contrario, si osserva una certa resistenza ai CND che sarebbe legata ai recettori $\alpha 7$ che hanno una ridotta affinità per i CND.

Farmacologia della succinilcolina

Il sussametonio (denominazione comune internazionale della farmacopea), più comunemente noto come succinilcolina, è l'unico curaro depolarizzante usato in medicina. Il sussametonio è sotto forma di cloruro (Celocurina® e farmaci generici), dal momento che in Francia non è più disponibile lo ioduro. L'instaurazione rapida della curarizzazione e la breve durata d'azione sono le sue qualità principali. I suoi effetti collaterali hanno considerevolmente limitato il suo uso, soprattutto dopo gli anni 2000.

Relazione struttura-attività e modalità d'azione

Il sussametonio è formato da due molecole di acetilcolina (Fig. 5) [1, 3]. Altamente solubile in acqua, il sussametonio viene degradato dal calore, dalla luce e da un pH alcalino. Grazie alla sua distruzione al calore, di solito è conservato tra i 4 e i 10 °C. Tuttavia, le soluzioni di succinilcolina sono stabili alla temperatura ambiente della sala operatoria per diversi mesi [17].

Entrambe le funzioni dell'ammonio quaternario della succinilcolina sono distanziate di 14 Å e, per decenni, questa distanza è stata considerata ottimale per l'azione del curaro. Le cariche positive di questi ammoni quaternari imitano quelle di ACh e spiegano la sua attrazione per i recettori nAChR della GNM. La succinilcolina agisce come un agonista parziale ed è fissata a entrambe le subunità α del nAChR [11, 18]. Essa provoca una depolarizzazione iniziale della membrana postsinaptica, simile ma di durata prolungata rispetto a quella scatenata dall'ACh. Mentre l'ACh viene rapidamente distrutta dall'acetilcolinesterasi, la succinilcolina rimarrà diversi minuti a livello della fessura sinaptica, reagendo ripetutamente con i recettori colinergici e tenendoli aperti. Mantenendo depolarizzata la placca motrice, la succinilcolina è responsabile del mantenimento in stato inattivo dei canali di sodio. Quando questi sono inattivati, il potenziale d'azione della fibra muscolare non si sviluppa e da ciò consegue il blocco neuromuscolare. Inoltre, la succinilcolina induce una desensibilizzazione dei recettori colinergici, cosa che diminuisce l'effetto degli agonisti [18].

Caratteristiche del blocco depolarizzante

Il blocco depolarizzante indotto dalla succinilcolina è chiamato di tipo I perché le sue caratteristiche elettriche sono diverse dal blocco dei CND detto di tipo II.

Se il blocco non è completo (persistenza della risposta muscolare alla stimolazione elettrica del nervo motore) si osservano:

- una risposta muscolare sostenuta a un tetano 50 Hz (senza esaurimento);
- l'assenza di facilitazione post-tetanica;
- un rapporto T4/T1 stabile durante una stimolazione con TOF;
- un potenziamento del blocco attraverso le anticolinesterasi.

Tuttavia, queste caratteristiche non sono sempre rispettate e anche per una singola iniezione di una dose di 1 mg kg^{-1} , si nota un esaurimento al TOF e al tetano [19].

I CND interferiscono con l'intensità del blocco indotto dalla succinilcolina. Un basso dosaggio di CND somministrato prima della succinilcolina aumenta la sua dose efficace del 50% (ED₅₀ [effective dose 50]).

Farmacocinetica

La butirrilcolinesterasi, enzima plasmatico che idrolizza la succinilcolina, è poco presente a livello della placca motrice [11, 20]. Il 90-95% della succinilcolina è metabolizzato nel plasma prima di raggiungere la GNM. La succinilcolina è idrolizzata in due fasi, dapprima in succinilmonocolina e colina e, poi, più lentamente, ad acido succinico e colina. La monosuccinilcolina ha un'attività miorelaxante molto più blanda rispetto alla molecola progenitrice. È difficile determinare la farmacocinetica precisa della succinilcolina a causa di problemi analitici connessi alla sua degradazione plasmatica rapida [21]. La succinilcolina è altamente ionizzata al pH plasmatico e il suo trasferimento intracellulare è basso. Dopo somministrazione di un bolo, le concentrazioni plasmatiche diminuiscono rapidamente e l'emivita di eliminazione è di circa 1 minuto [22]. La clearance totale è elevata ($37 \pm 9 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$) [22]. La colina e la succinilmonocolina sono eliminate tramite filtrazione glomerulare. Il metabolismo epatico della succinilcolina è molto lento; quanto all'idrolisi plasmatica alcalina non enzimatica, questa ha un ruolo minore e interviene solo in caso di carenza di pseudocolinesterasi.

Farmacodinamica

La dose ED₉₅ media varia a seconda del metodo utilizzato per la sua misurazione e soprattutto del muscolo studiato, da meno di $0,27 \text{ mg kg}^{-1}$ a $0,51-0,63 \text{ mg kg}^{-1}$ [23]. La concentrazione plasmatica che è accompagnata da un blocco muscolare del 50% (EC₅₀) al sito effetore è di $734 \pm 211 \text{ ng ml}^{-1}$ [22]. In alcuni pazienti, esiste una relativa resistenza all'azione della succinilcolina [24].

Come per i CND gli effetti della succinilcolina cambiano a seconda dei muscoli (cfr. infra). A livello dei muscoli della laringe, il blocco è più intenso e il tempo e la durata sono più brevi che a livello dell'adduttore del pollice [25]. Questa differenza farmacodinamica per gruppo muscolare è particolarmente pronunciata per dosi inferiori o uguali a $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$. In media, l'iniezione di 1 mg kg^{-1} porta alla soppressione della risposta muscolare dell'adduttore del pollice in 60 secondi. Una dose di $1,5-2 \text{ mg kg}^{-1}$ abolisce questa risposta in meno di 1 minuto. Il recupero del 90% della risposta muscolare in presenza di pseudocolinesterasi normali avviene in 9-13 minuti. Il diaframma, più resistente, recupera più velocemente e la ventilazione spontanea riprende in media in 5 minuti.

Curarizzazione prolungata

La butirrilcolinesterasi (BChE), altre denominazioni: pseudocolinesterasi, colinesterasi plasmatica) viene sintetizzata dal fegato e si trova nel plasma [20]. La durata del blocco neuromuscolare indotto dalla succinilcolina è allungato quando la concentrazione o l'attività della BChE sono diminuite. Questa diminuzione può essere legata a un deficit di sintesi, a un'interfaccia farmacologica o a varianti genetiche. La BChE viene analizzata con il metodo enzimatico e la sua concentrazione è espressa in unità internazionali. I risultati vengono interpretati in termini di valori normali di laboratorio. La gamma dei livelli plasmatici normali è grande e anche una significativa riduzione della sua concentrazione causa solo un moderato allungamento della durata e del tempo necessari per una regressione completa del blocco [26, 27]. In uno studio, la concentrazione media della BChE nei soggetti nor-

Tabella 2.

Eziologie dei cambiamenti acquisiti dell'attività della butirrilcolinesterasi plasmatica.

Fattori fisiologici
Gravidanza
Età avanzata
Malattie
Affezioni epatiche: cirrosi
Insufficienza renale
Denutrizione
Cancro
Ustioni estese
Lebbra
Interferenze farmacologiche
Inibitori non competitivi della colinesterasi: ecotiopato, pesticidi organofosforici, ciclofosfamide
Inibitori competitivi della colinesterasi: neostigmina, piridostigmina, tacrina
Competizione per il sito della butirrilcolinesterasi: cocaina, anestetici locali esterificati (cloroprocaina), esmololo
Altro: bambuterolo (profarmaco della terbutalina), metoclopramide, fenelzina, contraccettivi orali, alcuni citotossici, tetraidroaminacrina, exafluorenio

mali è stata di $891 \pm 29 \text{ UI l}^{-1}$ (intervallo 677-1430), ma alcuni soggetti hanno una concentrazione di 2334 UI l^{-1} . Concentrazioni basse di $150-200 \text{ UI l}^{-1}$ prolungano solo moderatamente la durata del blocco [27]. La riduzione della BChE fino al 20% della sua concentrazione normale in caso di cirrosi fa passare la durata media del blocco da 3 a 9 minuti, allungamento importante in percentuale ma senza incidenza clinica [3].

I fattori che riducono la concentrazione o l'attività della BChE sono riassunti nella Tabella 2. Un trattamento con litio ha potenziato la succinilcolina in un paziente omozigote E^aE^a [28]. Viceversa, è stata descritta una certa resistenza alla succinilcolina in pazienti che hanno una maggiore attività della BChE [24, 26].

Butirrilcolinesterasi atipica e dibucaine number

La durata del blocco della succinilcolina è prolungata nei soggetti che hanno una variante genetica della BChE [29]. La sintesi epatica della BChE è regolata da due geni alleli autosomici suati sul cromosoma 3 nel sito 3q26. Il gene *U* (usuale) o normale è presente allo stato omozigote nel 96% dei soggetti. I restanti soggetti (4%) hanno un allele del gene modificato. Si tratta di un primo esempio di farmacogenetica perché la prima anomalia genetica della BChE è stata descritta nel 1957 da Kalow e Genest [30]. Il difetto genetico descritto da Kalow (gene detto anormale E^a) è stato evidenziato con un diverso comportamento della BChE nei confronti della dibucaina (anestetico locale di tipo estere). La dibucaina inibisce la BChE normale in maniera più importante rispetto all'enzima anomalo. Il test biochimico permette la misurazione di una percentuale di inibizione denominata *dibucaine number*. Normalmente, l'inibizione della BChE da parte della dibucaina è dell'80%. Per la butirrilcolinesterasi atipica, l'inibizione è solo del 20% (Tabella 3). Anche lo ione fluoruro è un inibitore di BChE. È stata identificata una variante, diversa dal gene E^a, che è fluoro-resistente (E^f).

È stata stabilita la sequenza amminoacidica della BChE normale e sono stati identificati molti errori nella codifica genetica delle varianti della BChE. Sono state descritte oltre 65 varianti genetiche, ma la variante dibucaina-resistente è la più frequente [29, 31]. In ordine di frequenza, le altre varianti sono la fluoro-resistente, la variante del silenziamento genico e la variante K (Kalow). La variante gene silenzioso omozigote è molto rara in Europa e in Nord America. È più frequente in una regione dell'India (comunità Vysya). La maggior parte delle varianti genetiche è il risultato di una sostituzione o di un errore di sequenza che colpisce un singolo amminoacido in corrispondenza o in prossimità del sito attivo dell'enzima. Nella forma atipica (dibucaina-resistente), la mutazione colpisce il nucleotide 209, con conseguente sostituzione della glicina con l'acido aspartico in posizione 70 dell'enzima. La variante fluoro-resistente (F) è legata a due diverse mutazioni, o la

Tabella 3.Rapporto tra il valore del *dibucaine number* e la durata del blocco neuromuscolare indotta dalla succinilcolina e dal mivacurio.

Tipo di butirrilcolinesterasi	Genotipo	Incidenza	<i>Dibucaine number</i>	Risposta alla succinilcolina e al mivacurio
Omozigote normale	E ₁ ^u E ₁ ^u	Normale	70-80	Normale
Eterozigote atipico	E ₁ ^u E ₁ ^a	1/480	50-60	Allungata del 50-100%
Omozigote atipico	E ₁ ^a E ₁ ^a	1/3200	20-30	Durata di 4-8 h

u: usuale o normale; a: atipico.

sostituzione della metionina con la treonina in posizione 243 o della valina con la glicina in posizione 390. Il gene può essere silenzioso, vale a dire che i soggetti non sintetizzano BChE. L'assenza di questo enzima non ha alcun effetto negativo sulla vita delle persone se non sono esposte a farmaci metabolizzati da questo enzima. Tuttavia, dopo una dose di succinilcolina, la durata della curarizzazione è di 4-8 ore. I pazienti con una prolungata curarizzazione da pseudocolinesterasi atipiche sono a rischio di memorizzazione intraoperatoria [32].

In pratica, una curarizzazione prolungata dopo somministrazione di succinilcolina giustifica un dosaggio di BChE plasmatica e, in base ai risultati, uno studio genetico [29].

Effetti collaterali

Effetti cardiovascolari

A causa della somiglianza strutturale con l'acetilcolina, la succinilcolina può agire sui recettori colinergici nicotinici dei gangli simpatici e parasimpatici del sistema nervoso autonomo (SNA) e sui recettori muscarinici del nodo sinusale cardiaco. Può indurre vari disturbi del ritmo cardiaco. A basse dosi, è possibile un effetto inotropo e cronotropo negativo. Queste risposte sono attenuate dalla somministrazione preliminare di atropina. A dosi più alte, l'effetto inotropo e cronotropo è positivo e può essere osservata una tachicardia. La stimolazione del SNA può causare una bradicardia sinusale, un ritmo nodale e dei disturbi del ritmo ventricolare. Questi disturbi del ritmo possono essere osservati durante una stimolazione intensa del SNA come durante l'intubazione tracheale.

L'intervallo QT è allungato dall'associazione succinilcolina-tiopentale. Questo allungamento non è stato osservato con il propofol [33].

Bradycardia sinusale

La stimolazione dei recettori muscarinici atrioventricolari causa una bradicardia. Questo può essere un problema nei pazienti con un aumento del tono vagale come i bambini, nei quali si raccomanda la somministrazione di atropina. Negli adulti, la bradicardia è più frequente dopo la reinfusione di una seconda dose pochi minuti dopo la prima iniezione. Sono stati discussi i ruoli della succinilmonocolina e della colina come agenti sensibilizzanti i recettori cardiaci.

Ritmo nodale e aritmie ventricolari

Un ritmo nodale non è raro dopo la somministrazione di succinilcolina. Il meccanismo è una stimolazione dei recettori muscarinici del nodo del seno e il blocco del seno permette al nodo atrioventricolare di acquisire il ruolo di pacemaker. Il ritmo giunzionale è più frequente dopo una seconda iniezione di succinilcolina.

La succinilcolina diminuisce la soglia di scatenamento di aritmie ventricolari da catecolamine. Durante l'induzione anestetica, vari stimoli promuovono l'aumento delle catecolamine plasmatiche e possono indurre extrasistoli ventricolari. In alcuni casi, le aritmie ventricolari sono associate a un aumento della kaliemia (cfr. infra).

Iperkaliemia

Nei soggetti normali, la succinilcolina aumenta la kaliemia in media da 0,2 a 0,5 mmol l⁻¹ [34]. Questo effetto è dovuto all'attivazione dei canali ionici e all'uscita di K⁺ dalla cellula muscolare. Questo incremento è ben tollerato e raramente spiega

Tabella 4.

Cause di grave iperkaliemia dopo succinilcolina.

Malattie neurologiche
Sclerosi multipla (non è una controindicazione assoluta, ma se debolezza muscolare e amiotrofia)
Sclerosi laterale amiotrofica
Sequela di accidente vascolare cerebrale
Neuropatie periferiche ^a
Malattie muscolari
Distrofie muscolari
Riposo a letto, atrofia muscolare, miopatia da rianimazione
Ipokaliemia familiare periodica
Ustioni estese
Politrauma ^a
Trauma cranico ^a
Acidosi metabolica e ipovolemia ^a

^a Pubblicazione dei casi clinici, talvolta vecchi senza valutazione recente. In questi casi, l'uso del succinilcolina non è formalmente controindicato.

l'insorgenza di aritmie cardiache. L'elevazione della kaliemia non è completamente abolita dalla precurarizzazione. L'individuo con insufficienza renale non è più sensibile agli effetti iperkaliemizzanti della succinilcolina rispetto al soggetto normale e il rischio di complicanze cardiache esiste solo se la kaliemia prima dell'induzione anestetica è alta. L'acidosi metabolica o respiratoria favorisce l'iperkaliemia [35].

La succinilcolina può causare un'iperkaliemia significativa in alcuni pazienti (Tabella 4) ed essere complicata da un arresto cardiaco [34]. Questo rischio è documentato meglio in pazienti con insufficienza neuromuscolare, emiplegia, paraplegia, distrofie muscolari [36] e malattia di Guillain-Barré. In queste situazioni, si osserva una proliferazione anormale di recettori postsinaptici colinergici extragiunzionali. L'iperkaliemia è la conseguenza di un rilascio eccessivo di potassio da parte di questi recettori extragiunzionali. Il rischio compare un paio di giorni dopo l'evento e persiste per diversi mesi. Per precauzione, si consiglia di non utilizzare la succinilcolina in questi pazienti. Un'iperkaliemia dopo succinilcolina è descritta anche nei casi di traumi multipli con danni ai tessuti e nelle infezioni gravi intraperitoneali. Nel politrauma, il rischio appare dopo otto giorni e persiste per diverse settimane, fino alla cicatrizzazione delle lesioni muscolari. Nei pazienti in rianimazione in ventilazione meccanica, l'iperkaliemia indotta dalla succinilcolina è più frequente oltre il 16° giorno di ricovero [35, 37].

Aumento della pressione intraoculare

La succinilcolina aumenta la pressione intraoculare (PIO) in media di 5-10 mmHg. Questo aumento appare un minuto dopo l'iniezione, raggiunge il suo massimo in 2-4 minuti e regredisce al sesto minuto [38]. Questo effetto sarebbe legato alla contrazione prolungata delle fibre toniche dei muscoli estrinseci dell'occhio associata a una dilatazione dei vasi della coroide che aumenta la pressione venosa e impedisce il riassorbimento dell'umore acqueo. Malgrado ciò, a bulbo oculare chiuso, l'uso della succinilcolina non è controindicato. La questione si pone nelle ferite del bulbo oculare con apertura della camera anteriore. Una bassa dose di CND preliminare sopprime o attenua l'aumento della PIO. Se la succinilcolina è formalmente indicata, può essere utilizzata nelle ferite del bulbo oculare, senza effetti deleteri per l'occhio [39].

Aumento della pressione intragastrica

L'aumento della pressione intragastrica (PIG), incostante, è legato alle fascicolazioni dei muscoli della parete addominale [3]. L'aumento medio è di 7-12 cmH₂O, ma può raggiungere i 40 cmH₂O. Se le fascicolazioni sono inibite da una dose bassa di CND, la PIG rimane stabile. Può essere coinvolto l'effetto colinergico della succinilcolina, perché la stimolazione vagale aumenta la PIG di 4-7 cmH₂O. In alcuni casi, l'aumento della PIG supera il valore di chiusura dello sfintere esofageo inferiore che è di 28-30 cmH₂O. Inoltre, in certe situazioni (anomalia dell'angolo gastroesofageo, gravidanza, ascite), la pressione di apertura dello sfintere dell'esofago inferiore è minore, dell'ordine di 15 cmH₂O, e la succinilcolina può indurre rigurgiti. Nei bambini, le fascicolazioni sono assenti o deboli e la PIG non viene modificata.

Aumento della pressione intracranica

La succinilcolina può aumentare la pressione intracranica (PIC), probabilmente per la vasodilatazione dei vasi cerebrali [40]. L'aumento della PIC viene evitato con la somministrazione preliminare di un CND.

Fascicolazioni e mialgia

La frequenza delle fascicolazioni è importante, del 60-90%, soprattutto nei soggetti adulti con muscolatura sviluppata. Le fascicolazioni possono essere prevenute con una dose bassa, inferiore a 1/10 di ED₉₅, di un CND.

Le mialgie dopo succinilcolina hanno una frequenza variabile, in media del 50% in una metanalisi [41]. Sono più frequenti durante le procedure minori, in ambulatorio e nelle donne, per esempio dopo il cesareo. Possono essere abbastanza intense da essere segnalate spontaneamente. Sarebbero dovute alle contrazioni muscolari delle fascicolazioni, ma la relazione tra le due non è stretta. Si possono osservare dei segni di rhabdomiolisi con un aumento della mioglobina plasmatica e delle creatinfosfochinasi (CPK). Tuttavia, se le fascicolazioni vengono rimosse con un CND, la soppressione delle mialgie non è costante. Sono coinvolti, dunque, altri fattori, incluso il posizionamento sul tavolo operatorio.

Gli interventi più efficaci per l'eliminazione delle mialgie sono la somministrazione di un CND, la lidocaina, il magnesio in iniezione endovenosa (e.v.) e gli antinfiammatori non steroidei. Gli oppiacei non hanno alcun effetto. In pratica, il trattamento profilattico non è applicato, soprattutto visto che la somministrazione preliminare di un CND ha molti effetti collaterali [41].

Spasmo dei masseteri

Dopo la somministrazione di succinilcolina, si nota normalmente un aumento del tono dei muscoli masseteri per 1-2 minuti. L'esagerazione di questa reazione può provocare, in alcuni pazienti, un trisma dovuto a uno spasmo dei muscoli masseteri, mentre gli altri muscoli sono rilassati [42]. Questo effetto sarebbe un'esagerata risposta contrattile della GNM e non ha alcun legame diretto con l'ipertermia maligna. Lo spasmo dei masseteri può rendere l'intubazione difficile. In caso di spasmo dei masseteri isolati, non c'è verso di rinunciare alla succinilcolina per un'ulteriore anestesia, se questa è giudicata indispensabile [42]. Uno spasmo dei masseteri può essere osservato con basse dosi di succinilcolina, inferiori a 0,5 mg kg⁻¹. Lo spasmo dei muscoli masseteri è stato descritto nella distrofia miotonica di Steinert. Non c'è alcuna recente pubblicazione su questo effetto collaterale, che è eccezionale e il cui significato clinico rimane poco conosciuto.

Allergia

La succinilcolina è uno dei curari il più delle volte coinvolti in incidenti anafilattici intra-anestetici (cfr. infra).

Uso clinico

Per un decennio, l'uso della succinilcolina si è notevolmente ridotto. La sintesi di un CND con il suo profilo d'azione non è sempre raggiunta. Il rapacuronio era un candidato serio, ma la

Tabella 5.

Controindicazioni della succinilcolina.

Controindicazioni assolute
Storia personale o familiare di ipertermia maligna
Storia di allergia alla succinilcolina o di allergia incrociata ai miorilassanti
Miotonia di tipo 1: malattia di Steinert
Deficit congeniti di pseudocolinesterasi
Iperkaliemia preesistente
Situazioni di maggiore fuga di potassio (paraplegia o emiplegia di insorgenza recente, sindrome da denervazione, ustioni, tetano)
Controindicazioni relative
Condizione atopica
Disturbi del ritmo cardiaco, insufficienza cardiaca
Ferita del bulbo oculare
Trattamento con ecotiopato (Fosfolina®)

sua commercializzazione è stata interrotta a causa del verificarsi di gravi broncospasmi, specialmente nei bambini. La succinilcolina rimane utilizzata principalmente in caso di emergenza: intubazione o necessità di rilassamento muscolare breve (riduzione di lussazione). L'instaurazione rapida del blocco muscolare e la sua durata d'azione breve sono i suoi punti di forza. È il curaro di scelta in caso di induzione a sequenza rapida. La dose standard, che è di 1,0 mg kg⁻¹, permette l'intubazione in 60 secondi in media. Dosi più basse, da 0,5 a 0,6 mg kg⁻¹, sono state utilizzate con condizioni di intubazione soddisfacenti [43]. Tuttavia, nei soggetti giovani, si raccomanda la dose standard. In pediatria, la dose è di 1,5-2 mg kg⁻¹ nei neonati e nel lattante fino a 18 mesi. La precedente somministrazione di atropina impedisce il verificarsi di una bradicardia sinusale. Nei bambini e in casi eccezionali, la succinilcolina è stata somministrata per via intramuscolare alla dose di 4-5 mg kg⁻¹ e per via intralinguale tramite iniezione sottomentoniera.

Dopo la somministrazione di una dose elevata di succinilcolina (> 200 mg), il blocco muscolare cambia natura e, da depolarizzante, presenta le caratteristiche di un blocco non depolarizzante chiamato blocco fase II o *dual block*. Nelle condizioni di utilizzo attuale della succinilcolina, la descrizione del blocco di fase II ha soprattutto un interesse storico.

Sismoterapia

La succinilcolina viene utilizzata alla dose di 0,5-1 mg kg⁻¹ per evitare le contratture muscolari durante le sessioni di sismoterapia [44].

Interazione con le anticolinesterasi

La neostigmina e la piridostigmina, inibendo la butirrilcolinesterasi e l'acetilcolinesterasi, potenziano l'azione della succinilcolina. Se la succinilcolina viene somministrata dopo l'antagonizzazione dei CND, per esempio per un laringospasmo, la sua azione sarà prolungata. In uno studio, la durata media della succinilcolina somministrata 5 minuti dopo 5 mg di neostigmina è passata da 11 a 35 minuti [45].

Controindicazioni della succinilcolina

Le controindicazioni della succinilcolina sono riassunte nella Tabella 5.

■ Curari non depolarizzanti

La d-tubocurarina, curaro estratto da *Chondodendron tomentosum*, la metocurina e l'alcuronio (Alloferina®), curari semisintetici, e la gallamina (Flaxedil®), curaro sintetico, non sono più utilizzati nella pratica clinica, e questo a causa del loro profilo farmacocinetico e dei loro effetti collaterali.

I curari attualmente in uso sono tutti composti sintetici appartenenti a due famiglie, gli aminosteroidi e i benzilisoquinolinici [46]. Sono molecole relativamente grandi, la cui massa molecolare va da 500 a 1000 g mole⁻¹.



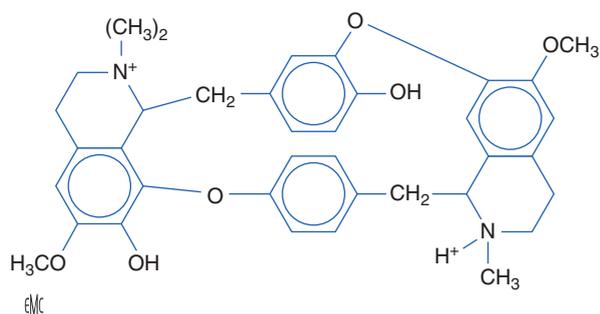


Figura 6. Formula chimica della d-tubocurarina con un ammonio quaternario e un ammonio ternario.

Il bromuro di γ -oxalolaudanio, studiato nel 1961 e collegato tramite la sua struttura alla d-tubocurarina, è all'origine dei curari del gruppo dei benzilisoquinolinici. La malouetina è un alcaloide naturale a struttura steroidea (derivato diidrossi del 3 β , 2 α -bis-trimetil-ammonio 5 α -pregnano), che è isolato dalle radici e dalla corteccia della pianta *malouetia bequaertiana* (Repubblica democratica del Congo) [47]. Questa è all'origine dei curari steroidei.

Relazione struttura-attività e meccanismo d'azione

Nel 1935, King ha determinato la struttura chimica della d-tubocurarina e ha concluso per la presenza di due ammoni quaternari (Fig. 6) [46, 47]. L'aggiunta di gruppi metilici aumenta la potenza del curaro. Perciò, la O-metilazione della tubocurarina forma la metocurarina, che è più potente della tubocurarina. Fino alla fine degli anni '60, il rapporto struttura-attività per i CND era governato dalle seguenti regole:

- la distanza tra i due gruppi di onium è generalmente dell'ordine di 14 Å;
- i composti biquaternari sono, generalmente, più potenti dei derivati monoquaternari;
- l'atomo N quaternario è incorporato in una serie di anelli aromatici aliciclici;
- la sostituzione dei gruppi metilici con gruppi più voluminosi diminuisce la potenza.

Nel 1970, è stato stabilito che la d-tubocurarina aveva solo un ammonio quaternario, visto che il secondo ammonio era ternario [47]. Analogamente, la distanza tra i due ammoni può variare e molecole con una distanza da 8 a 10 Å o, al contrario, di più di 14 Å sono molto attive come curari.

L'azione dei curari a livello della placca motrice è complessa. Se agiscono principalmente sui nAChR postsinaptici, hanno anche un'azione presinaptica e, per alcuni, un effetto di blocco diretto del canale ionico [1-3, 11].

Azione postsinaptica

A livello dei nAChR postsinaptici, i CND agiscono come antagonisti competitivi o non competitivi dell'ACh secondo lo stato funzionale del canale ionico, attivato, a riposo chiuso o desensibilizzato [48, 49]. La Figura 4 mostra l'azione dell'ACh e della tubocurarina. Le cariche elettriche positive dei radicali di ammonio quaternario o ternario sono i siti attraverso i quali la molecola si lega al recettore. Esiste una stereospecificità per il fissaggio del curaro. Per esempio, per la tubocurarina, l'isomero levogiro è 20 volte meno potente rispetto all'isomero destrogiro. Il blocco di un singolo sito su una subunità α da parte di un CND è sufficiente per impedire l'apertura del canale ionico, anche se una molecola di ACh si lega alla seconda subunità α . A seconda del numero di recettori bloccati, il risultato è una paralisi più o meno completa. Per ogni recettore, il CND può legarsi su due siti la cui affinità è differente. Il sito di bassa affinità è tra le unità α e δ e quello di elevata affinità tra le unità α e ϵ (Fig. 7) [46].

Effetti pregiunzionali

La maggior parte dei CND può fissarsi sui recettori nervosi presinaptici, ma la loro affinità è, tuttavia, inferiore rispetto a quella per i recettori postsinaptici [48]. Il blocco di questi recettori spiega in parte il fenomeno di esaurimento tipico dei CND. Ma il blocco dei recettori presinaptici probabilmente non è l'unico meccanismo coinvolto nel depauperamento dei TOF e del tetano. L'uso di antagonisti specifici dei recettori presinaptici (diidro- β -eritroidina) e dei recettori postsinaptici (α -bungarotossina e α -conotossina GI) ha mostrato che il solo blocco dei recettori postsinaptici può essere accompagnato da una deplezione del TOF [50].

Blocco dei canali ionici

Le molecole di curaro possono penetrare nel canale ionico aperto e bloccarlo transitoriamente. Il canale aperto ha un diametro medio di 8 Å e i curari, le cui molecole hanno un diametro superiore, possono bloccare il canale solo a livello del poro esterno. Tale meccanismo è ben mostrato per il decametonio (C10), la cui piccola molecola può passare attraverso il canale e penetrare nella cellula muscolare [46].

Benzilisoquinolinici

I gruppi amminici della d-tubocurarina (dTc) sono presenti sotto forma di una struttura di tetraidroisochinolina sostituita con due radicali benzilici (Fig. 6). A pH fisiologico, l'azoto ternario è protonato e, quindi, caricato positivamente [47]. Le azioni ganglioplegiche e la liberazione di istamina della dTc sono probabilmente legate alla funzione ammina ternaria.

La combinazione della d-tubocurarina e del decametonio, curaro depolarizzante, porta al laudexio, che è alla base della famiglia dei benzilisoquinolinici. Si noti che il termine benzilisoquinolinico è entrato nel vocabolario corrente, ma è impreciso perché le molecole in uso clinico sono tutte derivate da tetraidroisochinolinici. L'equipe di Savarese ha descritto più diestri benzilisoquinolinici, tra cui l'atracurio e il mivacurio [51]. I benzilisoquinolinici in uso clinico hanno tutti dei gruppi idrossifenolici O-metilati. Questa metilazione aumenta la potenza. Il doxacurio, benzilisoquinolinico diestere, è il più potente CND (ED₉₅ di 0,03 mg kg⁻¹), ma il suo profilo d'azione simile a quello del pancuronio spiega il suo abbandono nella pratica clinica.

L'atracurio è un bis-benziltetraidroisochinolinico con atomi di azoto isochinolinio legati da una catena idrocarburica contenente diestri (Fig. 8). Una doppia separazione attraverso due atomi di carbonio tra gli azoti quaternari e l'estere carbonilico rende la molecola sensibile alla reazione di eliminazione di Hofmann. L'atracurio possiede quattro centri chirali a livello di ciascun carbonio adiacente alle due ammine. Questo si compone di dieci isomeri [52, 53]. Questi isomeri sono stati raggruppati in tre gruppi geometrici che sono designati come *cis-cis*, *cis-trans* e *trans-trans* secondo la configurazione a livello dell'anello tetraidroisochinolinico. La distribuzione degli isomeri è del 50-55% di *cis-cis*, del 35-38% di *cis-trans* e del 6-7% di *trans-trans*.

Il cisatracurio è l'isomero 1R *cis*-1'R *cis* dell'atracurio e corrisponde a circa il 15% in peso dell'atracurio, ma a più del 50% della sua attività curarizzante. R denota la stereochimica dei nuclei benzil-tetraidroisochinolinici e *cis* rappresenta la geometria relativa dei gruppi voluminosi dimetossi- e 2-alchilesteri a livello, rispettivamente, di C1 e N1. È circa quattro volte più potente dell'atracurio e, a differenza di quest'ultimo, non è liberatore di istamina, cosa a favore di una stereospecificità nel potenziale di rilascio di istamina della molecola.

Il mivacurio differisce dall'atracurio per l'aggiunta di un radicale fenolico metilato. Inoltre, la catena intermedia interonionica non è completamente saturata ed è più lunga, poiché ha 16 atomi di carbonio per 13 nell'atracurio. Il mivacurio è una miscela di tre stereoisomeri, i cui due più attivi sono gli isomeri *trans-trans* e *cis-trans*.

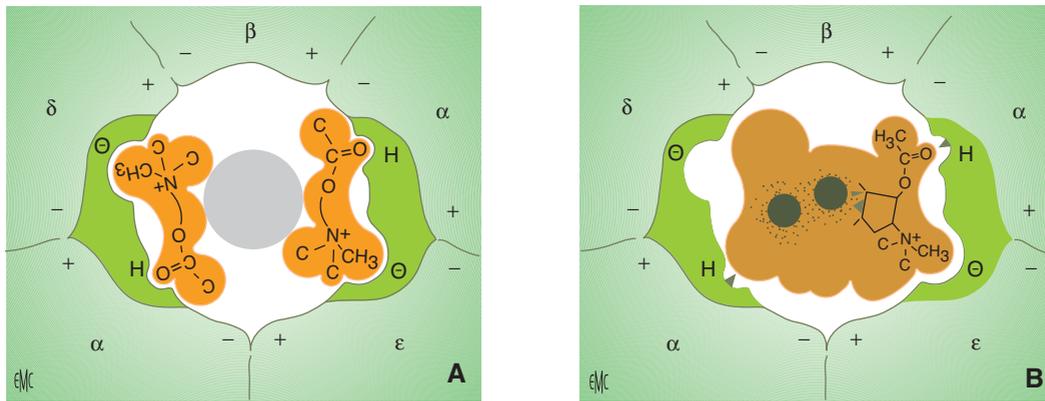


Figura 7. Recettore colinergico postsinaptico (sezione sagittale a livello dei siti di legame degli agonisti). Rappresentazione schematica a livello molecolare del legame dell'acetilcolina e del vecuronio a livello delle subunità α (secondo [46]).

A. La fissazione di due molecole di acetilcolina apre il canale ionico (tondo centrale).

B. Blocco del canale ionico tramite il legame di una singola molecola di vecuronio. L'ammonio quaternario del ciclo D (residuo acetilcolinico) del vecuronio si fissa in corrispondenza della porzione anionica del sito recettore (tra le subunità α e ϵ) e la parte lipofila del nucleo androstano (parte ombreggiata) che comporta l'ammonio ternario forma un legame con l'atomo H della seconda subunità α .

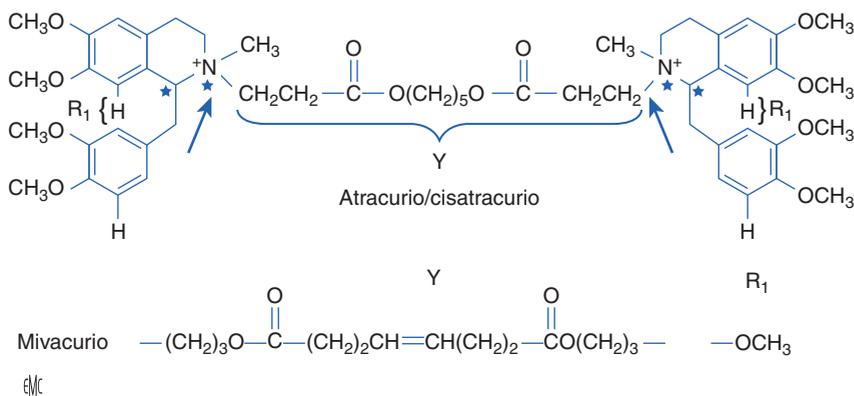


Figura 8. Formula chimica dell'atracurio, del cisatracurio e del mivacurio. Le stelle indicano i centri di chiralità. Le frecce indicano le connessioni che subiscono la reazione Hofmann.

Curari steroidei

Tra i numerosi derivati steroidi testati per la loro attività rilassante muscolare, è il gruppo degli steroidi 2,16 bisonium che ha dato origine al pancuronio e ai suoi derivati (Fig. 9). Le caratteristiche principali del rapporto struttura-attività di questo gruppo sono le seguenti: la presenza di due N di cui uno solo deve essere quaternario; la distanza interonio può essere variabile e non deve rispettare la distanza di 14 Å; l'attività è ottimale con un radicale diacetossile (estere acetilico) a livello dei nuclei A e D in posizione 3 α e 17 β ; l'aggiunta nella struttura steroidea di un residuo acetilcolina-*simile* può aumentarne la potenza, ma non è essenziale (Fig. 9).

Il pancuronio è stato il primo steroide introdotto nella clinica. La sua struttura comprende due gruppi estere acetilico a livello dei nuclei A e D della molecola steroidea, di cui il più importante per l'azione miorelaxante è quello in posizione 17. Il frammento acetilcolina-*like* a livello del ciclo A (posizione 3) gli conferisce un'attività sui recettori colinergici muscarinici da cui deriva la sua azione vagolitica. È anche un inibitore della butirrilcolinesterasi.

Il vecuronio è il derivato demetilato del pancuronio (Fig. 9). Il vecuronio ha solo un ammonio quaternario, ma, a pH fisiologico, l'ammina ternaria è in gran parte sotto forma protonata. La modificazione minore della struttura del vecuronio si accompagna:

- a un moderato aumento della potenza;
- a una marcata riduzione dell'effetto vagolitico;
- a un'instabilità molecolare in soluzione;
- a un aumento della solubilità lipidica che è accompagnata da un aumento dell'escrezione biliare rispetto al pancuronio.

Il vecuronio è preparato in polvere, cosa che richiede una preparazione estemporanea perché la soluzione è sensibile all'idrolisi.

Il rocuronio non possiede l'estere acetilico che è presente a livello dell'anello A del nucleo steroideo del pancuronio e del

vecuronio (Fig. 9). L'introduzione di gruppi ciclici oltre alla piperidina in posizione 2 e 16 cambia il profilo d'azione con un più rapido tempo d'azione. Il gruppo metilico attaccato sull'ammonio quaternario è sostituito da un gruppo allilico. Il risultato è che il rocuronio è circa da sei a dieci volte meno potente del pancuronio e del vecuronio. La sostituzione dell'estere acetilico fissato sull'anello A con un gruppo idrossile fa sì che il rocuronio sia stabile in soluzione e alla temperatura ambientale per circa 60 giorni. Il rocuronio viene sterilizzato durante la fase finale della sua fabbricazione.

Fumarati onium misti asimmetrici

Il gantacurio (GW28043) e CW 002 sono i rappresentanti di una nuova classe di CND biquaternari [54]. Il gantacurio è un bisonium asimmetrico, estere dell'acido α -clorofumarico. Ha un tempo di configurazione rapida, una breve durata d'azione e una via di degradazione specifica. Nei soggetti sani, il gantacurio ha un'ED₉₅ di 0,19 mg kg⁻¹. Il profilo cinetico è simile a quello della succinilcolina. Il tempo del blocco massimo viene raggiunto in 1,5 minuti con la dose 2,5 volte l'ED₉₅. Dopo una dose ED₉₅, il recupero spontaneo del TOF al 90% è ottenuto in media in 10 minuti. A causa della presenza di tre gruppi metilici tra l'ammonio quaternario e l'atomo di ossigeno ad ogni estremità della catena di carbonio, questo composto non subisce la degradazione mediante la via di Hofmann. Viene inattivato tramite due vie. La prima è un'idrolisi dell'estere lenta. La seconda, più veloce, consiste nell'aggiunta di L-cisteina endogena con una reazione tra il gruppo tiolo della cisteina e il doppio legame "olefinico" del fumarato, che forma un anello eterociclico tra i due ammoni quaternari. Il composto così formato non può più legarsi ai recettori postsinaptici.

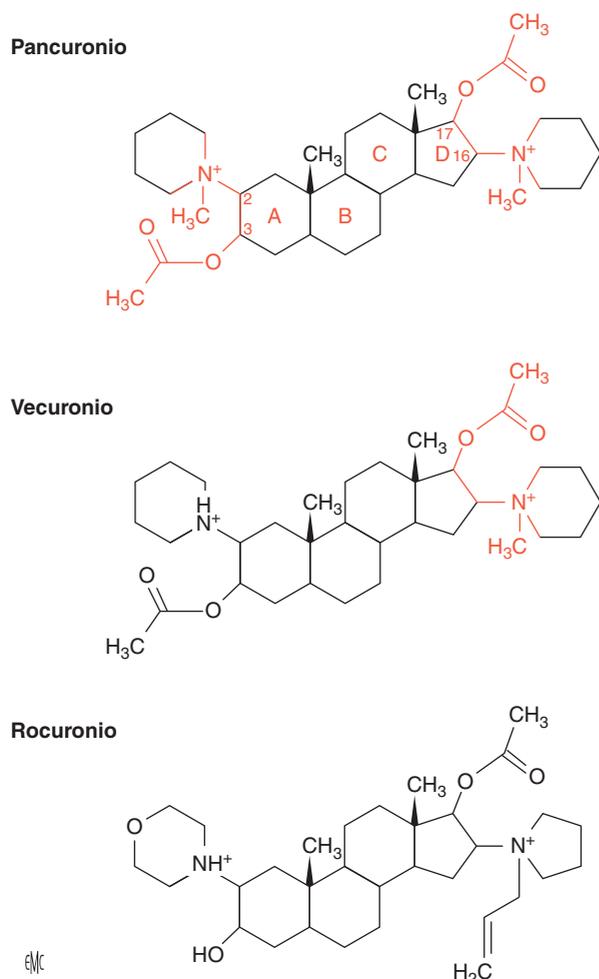


Figura 9. Struttura chimica del pancuronio, del vecuronio e del rocuronio. Per il pancuronio e il vecuronio, il colore rosso identifica la parte acetilcolina-like della molecola.

Il composto CW 002 è un analogo del gantacurio, per il quale la creazione della cisteina è meno rapida. Il suo metabolismo è, dunque, più lento e la sua durata d'azione è intermedia.

Farmacocinetica. Metabolismo ed eliminazione

La presenza di ammoni quaternari, i legami esteri e i gruppi acetil estere, idrossile e metossile conferiscono ai curari un'idrosolubilità importante e una liposolubilità debole. Il carattere idrofilo dei curari permette una facile rimozione attraverso il rene tramite filtrazione glomerulare e secrezione tubulare.

La farmacocinetica dei CND può essere descritta con un modello a due o a tre compartimenti [55]. Il modello a due compartimenti è il più utilizzato. Il volume iniziale di distribuzione è compreso tra 80 e 150 ml kg⁻¹ e il Vdss tra 200 e 450 ml kg⁻¹ o leggermente maggiore del volume extracellulare (Tabella 6). A differenza di altri agenti anestetici basici (anestetici locali), i CND, che sono anche delle molecole basiche, non subiscono alcun effetto di primo passaggio polmonare [56].

Le vie metaboliche e di eliminazione dei vari curari sono riassunte nella Tabella 7.

Benzylisoquinolinici

La d-tubocurarina non ha un metabolita attivo. Il rene, via di eliminazione principale, garantisce l'eliminazione di circa il 50% della dTc. Il fegato è un'altra via di eliminazione.

Il mivacurio viene idrolizzato dalla butirrilcolinesterasi in monoestere e amminoalcol e i metaboliti vengono eliminati dal rene e dalla bile. I metaboliti non hanno alcuna azione miore-

lassante. Meno del 5% del mivacurio viene escreto dai reni in forma invariata. La clearance dei due principali isomeri attivi, il *cis-trans* e il *trans-trans*, è, in media, rispettivamente di 100 e di 50-70 ml kg⁻¹ min⁻¹. Entrambi questi isomeri hanno un'emivita di eliminazione di 2-3 minuti [57]. La breve durata d'azione del mivacurio è legata al suo rapido metabolismo. Se la butirrilcolinesterasi è diminuita o poco attiva, come nel caso di difetti genetici, la durata d'azione è più lunga.

L'atracurio viene rimosso attraverso due vie, la via di Hofmann e un'idrolisi estere non specifica. È possibile che siano coinvolte altre vie metaboliche. La via di Hofmann è un meccanismo puramente chimico che dipende dal pH e dalla temperatura, dal momento che un aumento della temperatura e del pH favorisce l'eliminazione. Il metabolismo dell'atracurio porta alla formazione di laudanosina (ammia ternaria) e di acrilato monoquaternario, sostanze che non hanno un'azione curarizzante e scarso effetto cardiovascolare (Fig. 10). L'atracurio è relativamente stabile a pH 3,0 e a 4°C e la soluzione diventa instabile nel sangue circolante [58]. La laudanosina è uno stimolante del sistema nervoso centrale. Alle dosi usuali di atracurio, le concentrazioni plasmatiche di laudanosina sono ben inferiori alle concentrazioni che hanno effetti sul sistema nervoso centrale.

La soluzione di besilato di cisatracurio a 2 e 5 mg ml⁻¹ condizionata in siringa a 5 e a 25°C è stabile per sette giorni [59]. Come l'atracurio, il cisatracurio [1-3, 60] viene metabolizzato mediante la via di Hofmann in laudanosina e acrilato monoquaternario. Tuttavia, non subisce idrolisi estere diretta. È l'acrilato monoquaternario che subisce un'idrolisi estere attraverso esterasi plasmatiche non specifiche per formare un metabolita alcol monoquaternario e l'acido acrilico. L'alcol monoquaternario è sottoposto alla via di Hofmann e forma la laudanosina. Il metabolismo attraverso la via di Hofmann avviene nel plasma, ma anche nei tessuti. La via di Hofmann rappresenta in media il 77% del metabolismo per una clearance totale media di 5-6 ml kg⁻¹ min⁻¹. Il rene interviene per il 10-16% dell'eliminazione sotto forma di cisatracurio invariato. Il metabolita urinario più importante è la laudanosina demetilata coniugata [60]. Dal momento che il cisatracurio è da tre a cinque volte più potente dell'atracurio, viene formata molta meno laudanosina e il rischio di tossicità sul sistema nervoso centrale è trascurabile.

Curari steroidei

Il pancuronio viene eliminato principalmente dai reni e, per una parte limitata, dal sistema epatico. La clearance plasmatica massima totale di pancuronio è, quindi, vicina alla velocità di filtrazione glomerulare, ovvero da 1 a 2 ml kg⁻¹ min⁻¹. Il 15-20% del pancuronio è deacetilato in posizione 3 nel fegato. La deacetilazione influisce anche sulla posizione 17, ma in piccole quantità. Il metabolita 3-OH, metabolita principale, è il più potente dei tre, con una potenza uguale al 50% di quella del pancuronio [61]. La sua farmacocinetica è simile a quella del pancuronio. La sua eliminazione è principalmente renale.

Il vecuronio è più liposolubile del pancuronio a causa dell'assenza del gruppo metilico in posizione 2. Esso è parzialmente metabolizzato nel fegato dopo la cattura, che implica l'uso di un vettore. Il vecuronio viene degradato mediante idrolisi dei gruppi acetil esteri in posizione C3 e C17. L'idrolisi in posizione C3 è la principale via metabolica. Circa il 12% del vecuronio è rimosso sotto forma di 3-desacetilvecuronio e il 30-40% viene escreto immutato per via biliare. Il fegato è l'organo principale di eliminazione, ma circa il 25% viene eliminato dal rene. La clearance totale delle due vie di eliminazione è, in media, di 3-6 ml kg⁻¹ min⁻¹ [62]. Il 3-desacetilvecuronio possiede circa l'80% dell'azione curarizzante della molecola progenitrice. Ha un metabolismo più lento e, quindi, una più lunga durata d'azione del vecuronio. In rianimazione, se la funzione renale è compromessa, il 3-desacetilvecuronio si accumula e spiega il blocco muscolare prolungato. Il 17-desacetilvecuronio e il 3,17-bisdesacetilvecuronio sono due metaboliti formati in piccole quantità e che non hanno alcuna influenza sulla cinetica d'azione del vecuronio.

Tabella 6.

Parametri farmacocinetici dei curari non depolarizzanti nel giovane adulto.

	Volume di distribuzione (ml kg ⁻¹)	Clearance plasmatica (ml kg ⁻¹ min ⁻¹)	Emivita di eliminazione (min)
Isomeri del mivacurio ^a			
<i>trans-trans</i>	50	29	2,4
<i>cis-trans</i>	50	46	2,6
<i>cis-cis</i>	180	7	30
Atracurio	140	5,5	20
Cisatracurio	120	5	23
Vecuronio	400	5	70
Rocuronio	300	3	90
Pancuronio	300	1,8	140

Si tratta di valori medi di numerosi studi. La dispersione dei valori è importante.

^a Secondo [31].**Tabella 7.**

Metabolismo ed eliminazione dei curari.

Curaro	Metabolismo (%)	Eliminazione		Metaboliti
		Rene (%)	Fegato (%)	
Succinilcolina	Butirilcolinesterasi (98-99)	< 2	Nessun metabolismo epatico	Succinilmonocolina e colina e acido succinico e colina
Mivacurio	Butirilcolinesterasi (95-99)	< 5	Nessun metabolismo epatico	Monoestere e alcol quaternario
Atracurio	Via di Hofmann e idrolisi estere non specifica (60-90)	10-40	Nessun metabolismo epatico	Laudanosina, acrilati, alcoli e acidi Metaboliti eliminati dal rene e dalla bile
Cisatracurio	Via di Hofmann (77)	16	Nessun metabolismo epatico	Laudanosina, acrilati, idrolisi secondaria del monoacrilato quaternario
Pancuronio	Fegato (10-20)	85	15	3-OH-pancuronio, che ha 2/3 della potenza della molecola progenitrice; accumulo in caso di insufficienza renale
Vecuronio	Fegato (30-40)	40-50	50-60	3-OH-vecuronio; ha l'80% della potenza del vecuronio; accumulo in caso di insufficienza renale
Rocuronio	Nessun metabolismo	10-25	> 70	Nessun metabolita

Il rocuronio viene eliminato principalmente dal fegato e per circa il 10% dal rene. Il 17-desacetilrocuronio, che è il principale metabolita, viene rilevato in piccole quantità nel sangue.

Farmacodinamica



I parametri utilizzati nello studio clinico dei curari e che definiscono i tempi e la durata d'azione sono riassunti nella [Tabella 8](#).

Effetti muscolari

Potenza dei curari non depolarizzanti

La potenza di un farmaco è espressa dalla relazione dose-effetto. Le dosi ED₅₀, ED₉₀, ED₉₅ (*effective dose* [ED]), che sono le dosi che riducono del 50%, del 90% o del 95% la risposta muscolare al *twitch*, esprimono la sua potenza ([Tabella 9](#)) [3, 63, 64]. Il tempo d'azione e la durata clinica di una dose pari al doppio dell'ED₉₅ dei CND sono riassunti nella [Tabella 10](#). Per essere più precisi, l'effetto miorelaxante di un curaro dipende dalla sua concentrazione nel sito effetore. Questa concentrazione, non potendo essere misurata direttamente, viene assimilata alla concentrazione plasmatica. Perciò, la potenza di un curaro è espressa anche dall'EC₅₀, che è la concentrazione plasmatica che si accompagna a un blocco muscolare del 50%.



Sensibilità dei diversi gruppi muscolari ai curari

I diversi gruppi muscolari non hanno tutti la stessa sensibilità all'azione dei curari [65]. Ciò significa che, per una data dose, il tempo di instaurazione, l'intensità e la durata del blocco non sono identici per tutti i muscoli. È, quindi, importante specificare a livello di quale gruppo muscolare sono stati misurati i parametri ED.

Tabella 8.

Definizione dei parametri di un blocco neuromuscolare.

ED ₅₀ o DA ₅₀	Dose responsabile di una depressione del 50% della forza muscolare ^a
ED ₉₅ o DA ₉₅	Dose responsabile di una depressione del 95% della forza muscolare ^a
Tempo d'azione (min)	Intervallo di tempo tra la fine dell'iniezione di un curaro e la comparsa del blocco massimale
Durata d'azione clinica (min)	Intervallo di tempo tra la fine dell'iniezione e il recupero spontaneo del 25% della forza muscolare ^a iniziale
Durata d'azione totale (min)	Intervallo di tempo tra la fine dell'iniezione e il recupero spontaneo del 90% o del 95% della forza muscolare ^a iniziale
Indice di recupero (TH 25-75)	Intervallo di tempo tra il recupero e il 25% e il 75% della forza muscolare ^a iniziale

ED: *effective dose*; DA: dose attiva.^a Forza muscolare : valutata per la risposta della stimolazione singola (single twitch) del nervo motore (di solito nervo ulnare e muscolare adduttore del pollice).

Nel 1951, Paton e Zaimis hanno dimostrato che i muscoli respiratori, compreso il diaframma, sono più resistenti ai curari rispetto agli altri muscoli [3, 65, 66]. La dose di CND necessaria per bloccare il diaframma è da una volta e mezzo fino a due volte la dose richiesta per l'adduttore del pollice [67]. Come il diaframma, i muscoli adduttori della laringe sono più resistenti ai CND dell'adduttore

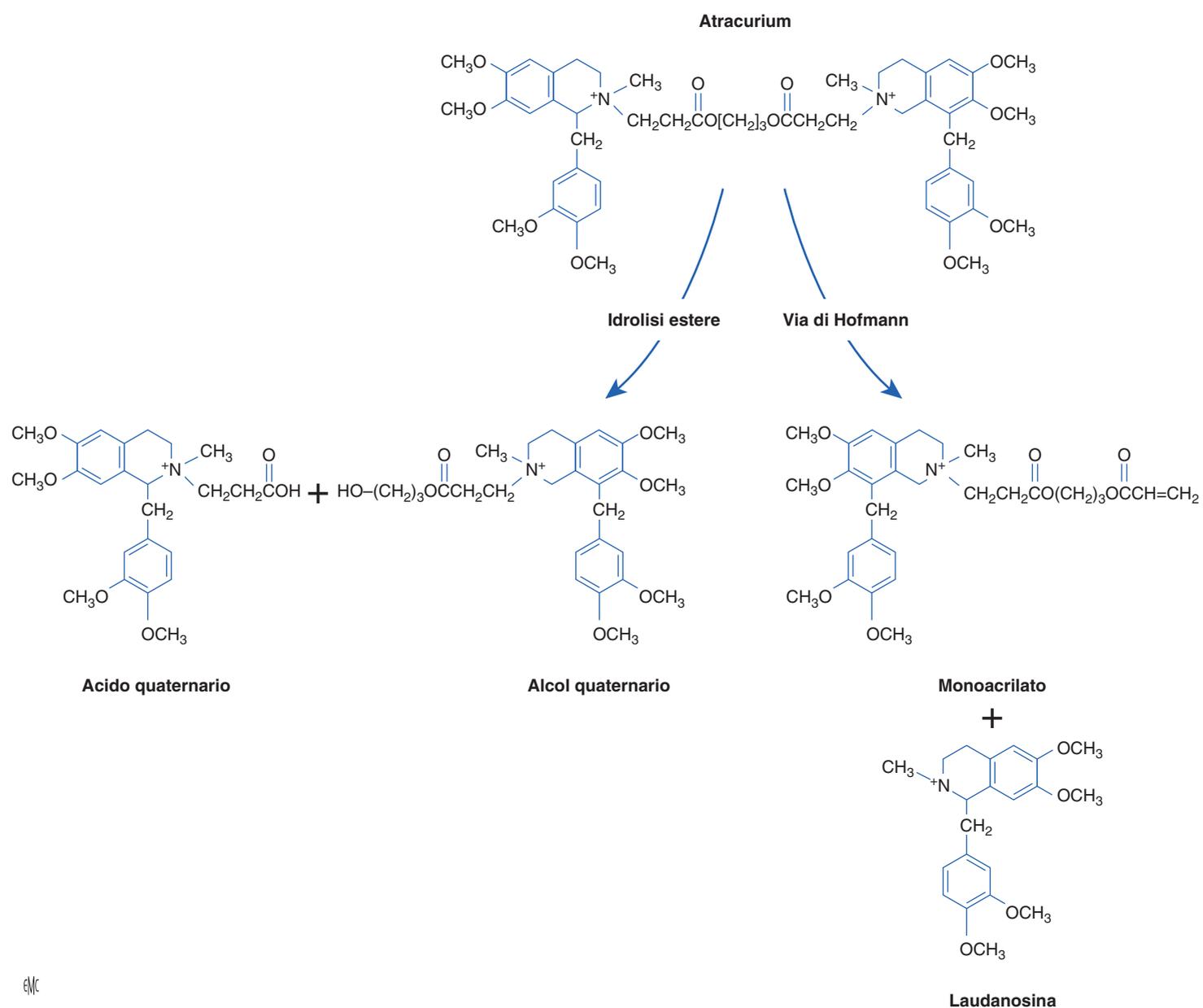


Figura 10. Metabolismo dell'atracurio mediante la via di Hofmann e l'idrolisi estera.

Tabella 9.

Potenza dei curari non depolarizzanti espressa in ED₅₀, ED₉₅ ed EC₅₀ (valori medi ed estremi o medi e deviazioni standard).

	ED ₅₀ (μg kg ⁻¹)	ED ₉₅ (μg kg ⁻¹)	EC ₅₀ (ng ml ⁻¹)
<i>Lunga durata d'azione</i>			
Pancuronio	36 (22-42)	67 (59-80)	200-350
d-tubocurarina	230 (160-260)	480 (340-560)	
<i>Durata d'azione intermedia</i>			
Rocuronio	147 (69-220)	305 (257-521)	592-1008
Vecuronio	27 (15-31)	43 (37-59)	122-154
Atracurio	120 (80-150)	210 (130-280)	431-454
Cisatracurio	26 (15-31)	40 (32-50)	153-157
<i>Durata d'azione corta</i>			
Succinilcolina	278 ± 37		734 ± 211
Mivacurio	39 (27-52)	67 (45-81)	130
Gantacurio	90	190	

ED: *effective dose*; EC₅₀: concentrazione plasmatica che si accompagna a un blocco muscolare del 50%.

Tabella 10.Tempo d'azione, durata d'azione e indice di recupero dei curari non depolarizzanti somministrati alla dose di due volte ED₉₅.

	Tempo d'azione (min)	Durata d'azione clinica (min)	Durata d'azione totale (min)	Indice di recupero (min)
Pancuronio	3,5-6	70-120	130-220	30-50
Vecuronio	2-3	30-40	50-80	10-20
Rocuronio	1,5-2,5	35-50	55-80	10-15
Mivacurio	2,5-4,5	15-20	25-40	5-9
Atracurio	2-3	35-50	55-80	10-15
Cisatracurio	3-6	40-55	60-90	10-15

Questi sono valori medi che variano con il tipo di anestesia (con o senza anestetici alogenati) e di paziente.

Tabella 11.

Tempo d'azione, effetto massimale e durata d'azione a livello degli adduttori della laringe e dell'adduttore del pollice. Anestesia endovenosa (propofol, fentanyl o alfentanil).

Dose (mg kg ⁻¹)	Adduttori della laringe			Adduttore del pollice		
	Tempo d'azione (s)	Blocco massimale (%)	Durata clinica (min)	Tempo d'azione	Blocco massimale (%)	Durata clinica (min)
Succinilcolina 1,0	34 ± 12	100 ± 0	4,3 ± 1,6	56 ± 15	100 ± 0	8 ± 2
Rocuronio 0,25	96 ± 6	37 ± 8	ND ^a	180 ± 18	69 ± 8	ND
Rocuronio 0,4	92 ± 29	70 ± 15	ND ^a	155 ± 40	99 ± 3	24 ± 7
Rocuronio 0,5	84 ± 6	77 ± 5	8 ± 3	144 ± 12	98 ± 1	22 ± 3
Vecuronio 0,04	198 ± 6	55 ± 8	ND ^a	342 ± 12	89 ± 3	11 ± 2
Vecuronio 0,07	198 ± 12	88 ± 4	9 ± 2	342 ± 18	98 ± 1	22 ± 2
Mivacurio 0,14	137 ± 20	90 ± 7	5,7 ± 3	201 ± 99	99 ± 1	16,2 ± 4,6
Mivacurio 0,2	89 ± 26	99 ± 4	10,4 ± 1,5	202 ± 45	99 ± 2	20,5 ± 3,9
Atracurio 0,5	140 ± 14	98 ± 1	36 ± 7	178 ± 47	96 ± 3	45 ± 7
Cisatracurio 0,1	162-196	92 ± 1	24 ± 8	234-325	96 ± 3	38 ± 6
Cisatracurio 0,15	148 ± 29	100	34 ± 3	218 ± 16	100	45 ± 1

ND: non disponibile.

I risultati sono le medie ± SD (standard deviation), di uno o più studi. Occorre notare la dispersione significativa dei valori individuali.

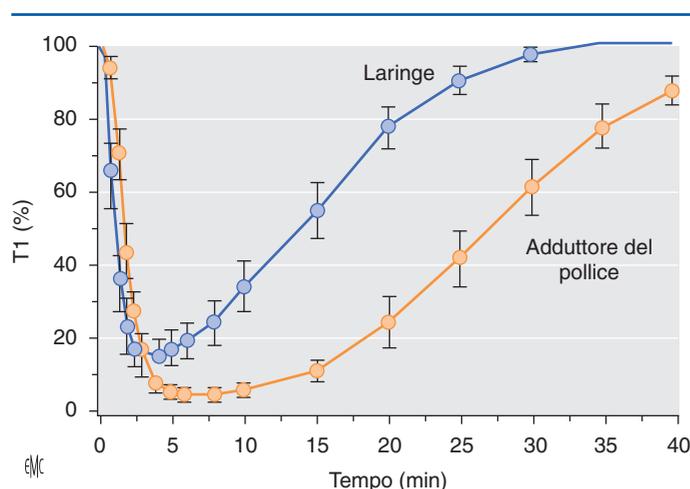


Figura 11. Evoluzione del blocco neuromuscolare (risposta alla stimolazione singola) indotta da una dose di 0,07 mg kg⁻¹ di vecuronio a livello dei muscoli adduttori della laringe e dell'adduttore del pollice. Il blocco è un po' meno intenso a livello degli adduttori della laringe, ma è più precoce e la sua regressione è più rapida. Secondo [3].

del pollice (Fig. 11). I tempi e la durata d'azione a livello dei muscoli della laringe e dell'adduttore del pollice sono riassunti nella Tabella 11. La sensibilità dei muscoli alla succinilcolina è diversa da quella ai CND. La succinilcolina è l'unico curaro che, a dosi equipotenti, induce un blocco muscolare più intenso a livello delle corde vocali che a livello dell'adduttore del pollice. Questa differenza si spiegherebbe con un blocco più efficace dei muscoli composti soprattutto da fibre rapide [65].

Il rapporto farmacocinetica-farmacodinamica dei CND mostra che la concentrazione di curaro a livello del sito effetore per produrre il 50% del blocco massimale è notevolmente superiore a livello dell'adduttore della laringe che a livello dell'adduttore

del pollice, per esempio, rispettivamente, 1,42 ± 0,15 µg ml⁻¹ e 0,82 ± 0,16 µg ml⁻¹ per il rocuronio [68].

Il margine di sicurezza dei vari gruppi muscolari non è identico. Waud e Waud [69] hanno dimostrato che la trasmissione tra nervo e muscolo è efficace (dando luogo a una contrazione muscolare) quando il 18% dei recettori è libero a livello del diaframma, ma richiede il 29% dei recettori liberi a livello dei muscoli periferici come l'adduttore del pollice. La presenza di un più importante margine di sicurezza per il diaframma può essere spiegato con differenze fisiologiche. I muscoli adduttori laringei differiscono dai muscoli periferici per la loro ricchezza di fibre muscolari di tipo II e per una maggiore velocità di contrazione (muscoli rapidi). Le fibre muscolari lente dei muscoli periferici hanno una densità di recettori colinergici inferiore rispetto alle fibre muscolari rapide degli adduttori della laringe [70]. Anche la quantità di ACh rilasciata e l'attività dell'acetilcolinesterasi variabile a seconda dei muscoli possono modificare il margine di sicurezza. Anche le dimensioni delle fibre muscolari potrebbero influenzare la suscettibilità ai curari, visto che la sensibilità aumenta con la dimensione delle fibre [65]. Le fibre muscolari dell'adduttore del pollice sono più grosse delle fibre del diaframma e degli adduttori della laringe.

Nonostante una certa resistenza ai CND, il blocco muscolare si instaura più velocemente a livello del diaframma e degli adduttori laringei (muscoli "centrali") che a livello dell'adduttore del pollice [71]. Una delle spiegazioni potrebbe essere che l'equilibramento tra il plasma e la GNM dei muscoli "centrali" sarebbe più rapido, cosa che si traduce con un'emivita di equilibrio sul sito d'azione ($t_{1/2k_{e0}}$) più corta [65, 72]. Questa differenza nel tempo di equilibrio è in parte legata alle differenze del flusso sanguigno regionale. Quindi, il flusso sanguigno muscolare è un fattore determinante maggiore del tempo d'azione e della durata del blocco. Un flusso sanguigno per grammo di muscolo più importante a livello del diaframma e della laringe assicura un picco di concentrazione di curaro elevato durante il breve periodo che precede la redistribuzione. Uno studio ha osservato una costante di trasferimento, come dimostra $t_{1/2k_{e0}}$, più veloce a livello degli adduttori

della laringe (2,7 min) che a livello dell'adduttore del pollice (4,4 min) [68].

Una maggiore resistenza al blocco neuromuscolare spiega il più rapido recupero dei muscoli respiratori e dei muscoli della parete addominale rispetto all'adduttore del pollice.

I muscoli delle vie aeree superiori sono molto sensibili agli effetti dei curari. Perciò, un recupero completo a livello dell'adduttore del pollice può essere accompagnato da una persistente debolezza muscolare a livello delle vie aeree superiori. Un TOF inferiore a 0,9 a a livello dell'adduttore del pollice è accompagnato da una diminuzione del tono dei muscoli faringei, da una diminuzione del tono dello sfintere esofageo inferiore e da una compromissione della coordinazione della deglutizione, e tutti questi cambiamenti possono favorire le false piste e l'inalazione bronchiale [73].

Lo studio dell'azione dei CND sui muscoli periorbitali mostra che l'orbicolare delle palpebre (*orbicularis oculi*) ha un tempo d'azione più breve rispetto all'adduttore del pollice [74]. Tuttavia, il muscolo sopraccigliare o corrugatore del sopracciglio (*corrugator supercilii*) ha un profilo simile a quello dei muscoli della laringe e il monitoraggio può guidare il tempo ottimale per l'intubazione [75].



Effetti sul sistema nervoso

Dal momento che i curari sono composti polari, attraversano solo debolmente la barriera ematoencefalica e, quindi, non hanno un effetto significativo sul sistema nervoso centrale.

Nel ratto, l'iniezione intraventricolare di pancuronio, di vecuronio e di atracurio provoca un'eccitazione cerebrale con una crisi convulsiva al suo apice [76]. Su sezioni di cervello di ratto, il pancuronio e il vecuronio causano un aumento del $[Ca^{2+}]$ intracellulare legato a un'attivazione dei recettori colinergici nicotinici e muscarinici neuronali.

L'iniezione accidentale di 4 mg di pancuronio durante una rachianestesia per taglio cesareo non ha comportato nessun blocco sensitivomotorio a livello degli arti inferiori. Sono state notate un'ipotonia muscolare e una sensazione di difficoltà respiratoria 15 minuti dopo l'iniezione di pancuronio. Il bambino era normale e non ha presentato segni di eccitazione centrale [77].

L'alterazione della barriera ematoencefalica favorisce il passaggio dei curari verso il sistema nervoso centrale [78]. Dopo la somministrazione di atracurio a pazienti con emorragia subaracnoidea, viene rilevata la laudanosina nel liquido cerebrospinale lombare. Nei pazienti operati per aneurisma arterioso intracranico e che hanno ricevuto un bolo di 0,6 mg kg⁻¹ di rocuronio seguito da un'infusione, il curaro viene rilevato nel liquido ventricolare a una concentrazione che è circa 1/10 della concentrazione plasmatica, rispettivamente 12,4 ng ml⁻¹ e 1123 ng ml⁻¹ [78].

Nei volontari, la somministrazione di succinilcolina o di rocuronio con la tecnica del braccio isolato diminuisce il *bispectral index* (BIS). Una rapida diminuzione dell'80% è seguita da una seconda riduzione, fino al 44% in alcuni soggetti. La diminuzione del BIS potrebbe essere spiegata dalla riduzione degli impulsi afferenti legati alla riduzione dell'attività muscolare [79].

Il monitoraggio neurofisiologico utilizzato per determinate procedure (tiroide, neurinoma del nervo acustico, chirurgia spinale) non controindica la curarizzazione, ma richiede un adattamento del livello di curarizzazione [80].

Effetti sul sistema nervoso autonomo

Per la loro struttura, i curari possono agire sui recettori colinergici nicotinici e muscarinici del sistema nervoso autonomo (SNA), simpatico e parasimpatico [3, 18]. Questi effetti sono dose-dipendenti e non sono diminuiti da una lenta iniezione di curaro. Si manifestano anche durante le reiniezioni. Il margine di sicurezza a livello del SNA viene valutato dal rapporto tra la dose ED₉₅ dall'effetto miorelaxante e le dosi ED₅₀ (blocco del 50%) dall'effetto vagolitico e ganglioplegico simpatico. Gli effetti collaterali sono assenti se questo rapporto è maggiore di 5 e moderati se il rapporto va da 2 a 3. Per la maggior parte dei curari attualmente in uso, questo rapporto è nettamente superiore a 5. Solo il rocuronio ha un effetto vagolitico moderato a dosi elevate.

Effetti cardiovascolari

Ipotensione arteriosa

L'ipotensione della dTc è legata alla liberazione di istamina e a un effetto ganglioplegico. La rapida iniezione di 0,4 mg kg⁻¹ di atracurio o di 0,15 mg kg⁻¹ di mivacurio è accompagnata da un'ipotensione arteriosa transitoria relativa al rilascio di istamina. Nel soggetto sano, il cisatracurio, il vecuronio e il rocuronio non modificano i parametri cardiovascolari. I CND non hanno un effetto maggiore sulla pressione di perfusione cerebrale e sulla pressione intracranica [81].

Tachicardia

Il pancuronio provoca una tachicardia moderata e aumenta in maniera più blanda la gittata cardiaca, senza modifiche delle resistenze vascolari. La tachicardia è legata a un'azione vagolitica (inibizione dei recettori M₂) e a una stimolazione simpatica attraverso un'azione diretta (blocco dell'assorbimento neuronale della noradrenalina) e indiretta (rilascio di noradrenalina dalle terminazioni nervose adrenergiche). La tachicardia a volte osservata con i benzilisoquinolinici è legata al rilascio di istamina.

Disturbi del ritmo cardiaco

I disturbi del ritmo cardiaco sono rari con i curari attuali. Sono stati osservati alcuni disturbi del ritmo cardiaco con la dTc e il pancuronio associati all'alotano.

Bradycardia

Sono stati pubblicati dei casi di bradicardia e anche di asistolia dopo iniezione di vecuronio e atracurio. È stato messo in causa il ruolo dell'oppiaceo associato poiché i curari iniettati da soli non sono responsabili di bradicardia. Infatti, i curari attuali, non avendo un significativo effetto sul SNA, non si oppongono all'effetto di stimolazione parasimpatica degli oppiacei.

Liberazione di istamina

La liberazione di istamina non legata a un'anafilassi si osserva quasi esclusivamente con i benzilisoquinolinici [3]. È moderata con l'atracurio e il mivacurio e rara con il cisatracurio. Gli effetti clinici sono di breve durata (da 1 a 5 min) e sono dose-dipendenti. Il rilascio di istamina e i suoi effetti cardiovascolari sono ridotti mediante un'iniezione lenta e non sono esagerati nelle reiniezioni. La liberazione di istamina ha poca rilevanza clinica nel soggetto sano. A dosi elevate, si possono osservare dei segni cutanei con eritema facciale, cervicale e toracico, ipotensione arteriosa transitoria e accelerazione della frequenza cardiaca. Il broncospasmo è raro.

Effetti respiratori

Le vie aeree comprendono recettori muscarinici M₁, M₂ e M₃ coinvolti nella broncomotilità. I recettori M₂ presinaptici parasimpatici modulano il rilascio di ACh. Il loro blocco provoca una broncocostrizione. I recettori M₃ sono postsinaptici e sono broncocostrittori attraverso la contrazione delle fibre muscolari lisce. I CND steroidei hanno poco effetto sulla broncomotilità. L'unica eccezione è il rapacuronio, la cui affinità per i recettori M₂ è elevata [82]. Questo spiega l'alta frequenza del broncospasmo con questo curaro, effetto collaterale che ha giustificato il suo ritiro dal commercio.

I benzilisoquinolinici, tranne il cisatracurio, causano la liberazione di istamina e possono aumentare le resistenze bronchiali e innescare un broncospasmo, specialmente nei pazienti con un'augmentata reattività bronchiale.

L'effetto collaterale respiratorio più comune dei CND è l'ipossiemia da ipoventilazione alveolare legata alla curarizzazione residua [73, 83]. I muscoli delle vie aeree superiori sono molto sensibili ai CND, come dimostra l'effetto di una bassa dose di curaro, che, in alcuni pazienti, provoca dei disturbi della deglutizione e un'ostruzione delle vie aeree superiori. Nei volontari, una curarizzazione parziale da rocuronio con un TOF a 0,5 o 0,8 è accompagnata da una diminuzione del volume polmonare e dal collasso esagerato delle vie aeree superiori durante uno sforzo inspiratorio [83]. In un altro studio, un'infusione di vecuronio per mantenere il TOF a 0,5 non ha modificato il flusso inspiratorio [84].

Alcuni studi sostengono che un rapporto TOF < 0,9 promuova le complicanze respiratorie in camera di sorveglianza postoperatoria. Tuttavia, questo argomento è controverso e il ruolo della curarizzazione residua nella frequenza di comparsa delle complicanze respiratorie postoperatorie è difficile da affermare con certezza [85].

I CND diminuiscono la risposta ventilatoria all'ipossia nel soggetto parzialmente paralizzato. Recettori nicotinici colinergici di tipo α_3 , 7 e β_2 sono presenti nei corpuscoli carotidi e i CND potrebbero agire su questi recettori. Nei volontari, un TOF mantenuto a 0,70 mediante somministrazione di un CND diminuisce la risposta all'ipossiemia in media del 30%, mentre la risposta all'ipercapnia non viene modificata [86].

Altro

I CND non cambiano o abbassano la pressione intraoculare [2].

L'iniezione di rocuronio prima della fase di anestesia provoca spesso un dolore nel sito di iniezione che si manifesta con un movimento di retrazione dell'arto. Questo dolore è migliorato con l'aggiunta di bicarbonato di sodio o con l'iniezione preliminare di un oppiaceo [87].

Reazioni allergiche

I curari sono i farmaci più frequentemente accusati di reazioni allergiche intra-anestetiche. Questo tema è discusso in un capitolo del trattato [88]. Le questioni in sospeso sono quelle che riguardano una differenza di frequenza dell'allergia al rocuronio tra il Nord America e l'Europa [89] e la frequenza di allergia al sugammadex.

Passaggio placentare

I curari, essendo fortemente ionizzati e di peso molecolare importante, hanno solo un lieve passaggio placentare e questo non ha conseguenze sul feto. In caso di butirrilcolinesterasi atipiche nella madre, la succinilcolina somministrata durante il taglio cesareo può causare una curarizzazione del neonato [90]. Il passaggio transplacentare della d-tubocurarina, del pancuronio, del vecuronio, del rapacuronio e dell'atracurio è stata oggetto di numerosi studi [91, 92]. Il rapporto delle concentrazioni vena ombelicale/vena materna (VO/VM) varia in media da 0,06 a 0,19 [91]. La laudanosina è leggermente più solubile dell'atracurio e il suo passaggio è leggermente maggiore con un rapporto VO/VM rispettivamente di 0,19 e 0,07 [92].

Interazioni farmacologiche

La farmacologia dei curari può essere modificata dalla somministrazione concomitante di altri farmaci. L'interazione può essere farmacodinamica (effetto diretto) o farmacocinetica (effetto indiretto). Sono considerate solo le interazioni più frequenti e quelle che hanno un'importanza clinica.

Interazioni tra i diversi curari non depolarizzanti

Somministrati in combinazione, l'azione dei CND è additiva o sinergica. Due CND della stessa famiglia sono additivi, mentre due CND di famiglie diverse (benzilsochinolinici e steroidi) sono sinergici. L'associazione mivacurio-rocuronio ha un rapido tempo d'azione e una breve durata d'azione [93]. L'effetto sinergico può essere spiegato da un fissaggio dei due curari su diversi siti, postsinaptici e presinaptici, e da una diversa affinità per le subunità del recettore colinergico. Sebbene la combinazione di due CND possa avere alcuni vantaggi farmacodinamici, non è consigliabile.

Interazioni tra la succinilcolina e i curari non depolarizzanti

L'interazione tra la succinilcolina e i CND dipende dall'ordine di somministrazione dei due curari e dalle loro rispettive dosi. La somministrazione di una bassa dose di CND per evitare le fascicolazioni legate alla succinilcolina ha un effetto antagonista e si consiglia di aumentare la dose di succinilcolina [3]. La

somministrazione di succinilcolina prima di un CND (situazione usuale) potenzia il blocco dei CND, il cui tempo d'azione diminuisce mentre aumenta la durata d'azione [94]. Questo effetto di potenziamento non è stato osservato con il rocuronio [95].

Interazioni con gli anestetici per inalazione

Gli anestetici per inalazione somministrati a concentrazioni elevate (> 1 MAC [concentrazione minima alveolare]) inibiscono la trasmissione neuromuscolare e potenziano i CND. Le dosi iniziali di CND devono essere ridotte, la durata d'azione è allungata e la decurarizzazione è ritardata. L'intensità del potenziamento dipende dal tipo di anestetico, dalla sua durata di somministrazione e dalla sua dose [96]. Il potenziamento è in ordine crescente: desflurano > sevoflurano > isoflurano > endovenosa [1-3, 96]. L'interazione tra i CND e gli anestetici per inalazione è di natura farmacodinamica e non farmacocinetica. Il meccanismo è multifattoriale e coinvolge un effetto centrale sui motoneuroni α e sulle sinapsi degli interneuroni del midollo spinale, un'inibizione dei nAChR postsinaptici e un aumento dell'affinità del curaro a livello del recettore [97]. Il protossido d'azoto ha un modesto effetto sull'azione dei CND. È stata descritta una diminuzione del 20% dell'ED₅₀ del rocuronio, ma senza ridurre le dosi necessarie in infusione per mantenere una depressione di 90% del twitch [98].

Interazione con gli antibiotici

La maggior parte degli antibiotici ha un effetto rilassante muscolare e questo in assenza di curari. Gli aminoglicosidi, la polimixina, la lincomicina e la clindamicina inibiscono il rilascio preganglionare di ACh e deprimono la sensibilità dei nAChR postganglionali all'ACh [2]. Le tetracicline hanno un'esclusiva azione postsinaptica. Le cefalosporine e le penicilline non potenziano i CND. Gli aminoglicosidi riducono l'efficacia degli inibitori della colinesterasi.

Interazioni con il magnesio e il calcio

Un'elevata concentrazione di cationi bivalenti (magnesio, cadmio, manganese) può bloccare l'ingresso di calcio attraverso i canali P e inibire la trasmissione neuromuscolare. Il magnesio utilizzato nel trattamento della preeclampsia potenzia i CND. Dopo una dose di 40 mg kg⁻¹ di solfato di magnesio, l'ED₅₀ del vecuronio è ridotta del 25%, il tempo d'azione è ridotto della metà e la durata d'azione è praticamente raddoppiata [99]. Il potenziamento dei CND con il magnesio è soprattutto farmacodinamico e coinvolge gli effetti pre- e postganglionali. Il magnesio inibisce i canali Ca²⁺ coinvolti nel rilascio dell'ACh a livello presinaptico e ha un effetto inibitorio sull'eccitabilità della membrana postsinaptica. Nelle partorienti trattate con solfato di magnesio, le dosi di CND devono essere ridotte. La somministrazione di solfato di magnesio per trattare un disturbo del ritmo cardiaco in sala di risveglio ha causato una parziale ricurarizzazione dopo antagonizzazione del rocuronio con sugammadex [100].

L'interazione del magnesio con la succinilcolina è meno ben definita. Tuttavia, gli ultimi risultati sono a favore di un antagonismo.

L'aumento degli ioni Ca²⁺ diminuisce la sensibilità ai CND. Nell'iperparatiroidismo con ipercalcemia le dosi di atracurio devono essere aumentate e la durata d'azione deve essere diminuita [101].

Interazioni con il litio

Il litio è usato in psichiatria per il trattamento dei disturbi bipolari. Lo ione litio assomiglia agli ioni Na⁺, K⁺, Mg²⁺ e Ca²⁺ e può influenzare la distribuzione e la cinetica di questi elettroliti. Il litio penetra nelle cellule attraverso i canali Na⁺ e si accumula nelle cellule. Attivando i canali K⁺, il litio inibisce la trasmissione neuromuscolare a livello preganglionare e la contrazione muscolare a livello postganglionare. L'interazione è additiva con la succinilcolina e sinergica con i CND [102]. Nei pazienti trattati con carbonato di litio la durata d'azione dei CND è allungata [102].

Interazione con gli anestetici locali e gli antiaritmici

A dosi elevate, la maggior parte degli anestetici locali ha un effetto inibitorio sulla trasmissione neuromuscolare attraverso un'azione pre- e postsinaptica. A dosi moderate, gli anestetici locali potenziano il blocco della succinilcolina e dei CND. La procaina inibisce la butirrilcolinesterasi e può allungare il blocco indotto dalla succinilcolina e dal mivacurio riducendo la loro idrolisi.

Per via endovenosa a basse dosi, gli anestetici locali, attraverso un effetto presinaptico, diminuiscono la potenzializzazione post-tetanica. A dosi più elevate, hanno un effetto stabilizzante della membrana postsinaptica e diminuiscono le contrazioni muscolari indotte dall'ACh.

Gli agenti antiaritmici come il verapamil, il diltiazem e la nifedipina agiscono sui canali calcici lenti L e non sui canali P e, quindi, non interferiscono con il rilascio dell'ACh e non alterano la trasmissione fisiologica a livello della GNM.

Interazioni con gli antiepilettici

I farmaci antiepilettici, fenitoina e carbamazepina, diminuiscono il rilascio dell'acetilcolina a livello della GNM [103]. Può essere messa in causa anche una regolazione positiva (*up regulation*) dei nAChR postsinaptici. Gli antiepilettici provocano una certa resistenza ai CND, a eccezione del mivacurio. Le dosi di CND devono essere aumentate e la decurarizzazione è più rapida. Nei pazienti trattati con fenitoina e carbamazepina, il mantenimento della depressione del *twitch* al 95% richiede una dose di atracurio in infusione più grande, la CE_{95} è aumentata di circa il 20%, la clearance è anch'essa aumentata e la durata d'azione è diminuita. Un trattamento cronico con carbamazepina moltiplica la clearance del vecuronio per due con conseguente decurarizzazione più veloce. Gli antiepilettici possono aumentare l'eliminazione dei curari provocando un aumento del flusso sanguigno epatico e un'induzione enzimatica. La resistenza al vecuronio può essere spiegata anche da una riduzione della sua frazione libera dovuta a una fissazione esagerata sull'alpha-1-glicoproteina acida la cui concentrazione plasmatica è aumentata dalla carbamazepina. Alcuni autori non hanno osservato modifiche dell'azione clinica dell'atracurio con un trattamento cronico con carbamazepina [104].

Interazioni con i diuretici

La furosemide somministrata per via intravenosa potenzia l'azione della dTc. Questo effetto sarebbe legato a una diminuzione del rilascio di acetilcolina. Tuttavia, un trattamento cronico con furosemide non ha alcun effetto significativo sul blocco indotto dagli altri CND.

Altri farmaci

Il desametasone somministrato 2-3 ore prima di un intervento chirurgico a una dose di 8 mg accorcia la durata d'azione del rocuronio. Questo effetto non è stato osservato quando il desametasone viene somministrato all'induzione [105]. Gli altri corticosteroidi antagonizzano i CND. L'effetto potrebbe essere correlato alla facilitazione del rilascio di ACh e al blocco dei canali ionici dei recettori postsinaptici.

Il dantrolene inibisce il rilascio di Ca^{2+} da parte del reticolo sarcoplasmatico e blocca l'accoppiamento eccitazione-contrazione. Sebbene non blocchi la trasmissione neuromuscolare, la risposta alla stimolazione nervosa è diminuita e si osserva un potenziamento dei CND.

L'azatioprina ha un effetto antagonista minore sul blocco indotto dai CND. Il tamoxifene, antiestrogeno, potenzia i CND.

Temperatura

L'ipotermia prolunga la durata d'azione dei CND [106, 107]. Il recupero del *twitch* al 10% dopo la somministrazione di 0,1 mg kg^{-1} di vecuronio richiede, in media, 28 minuti quando la temperatura corporea è di 36,4°C e 64 minuti a 34,4°C [3]. Il meccanismo

del potenziamento è sia farmacodinamico che farmacocinetico. La diffusione dei CND al sito d'azione è rallentata con una diminuzione della costante k_{e0} (0,023 $min^{-1} \cdot ^\circ C^{-1}$) che indica un equilibrio rallentato tra il sangue circolante e la giunzione neuromuscolare. L'effetto farmacodinamico combina l'effetto depressivo dell'ipotermia sulla trasmissione neuromuscolare e un cambiamento di affinità recettoriale per il curaro. La diminuzione della clearance plasmatica del vecuronio e del rocuronio durante l'ipotermia è legata a una diminuzione dell'eliminazione epatica e renale [107]. L'ipotermia rallenta la degradazione dei benziliso-chinolinici attraverso la via di Hofmann. La durata d'azione di 0,5 mg kg^{-1} di atracurio è in media di 44 minuti a 35°C, ma di 68 minuti a 34,0°C. Anche l'ipotermia a livello dei siti di misurazione modifica i risultati del monitoraggio della curarizzazione. Per esempio, se il rivestimento cutaneo dell'avambraccio è a 27°C la durata d'azione del vecuronio valutata dalla risposta dell'adduttore del pollice è allungata. Da qui l'importanza di mantenere una temperatura normale a livello del sito di monitoraggio.

Emodiluizione

L'emodiluizione normovolemica diminuisce in media del 26% l' ED_{95} del rocuronio. Le modificazioni farmacocinetiche, l'aumento del volume di distribuzione, la riduzione della clearance plasmatica e l'allungamento dell'emivita di eliminazione spiegano la durata d'azione allungata del 28% [108]. Al contrario, l'emodiluizione normovolemica non altera né l' ED_{95} né la durata d'azione del cisatracurio [109].

■ Uso dei curari in funzione dei pazienti

Pediatria

Questo argomento è anche il tema di un articolo [110].

La membrana postsinaptica del neonato ha poche pieghe e un ampio spazio sinaptico. Ogni placca motrice è innervata da parecchie fibre nervose. La maturazione della giunzione neuromuscolare è caratterizzata dalla comparsa di pieghe e dall'innervazione di ciascuna placca motrice da parte di una singola fibra nervosa. La maturazione è completata verso il secondo mese, ma, a volte, è completa solo il secondo anno. Durante i primi mesi di vita, i recettori fetali situati al di fuori della GNM scompaiono e vengono sostituiti da recettori maturi.

La succinilcolina non è raccomandata di routine nei bambini. Nei bambini apparentemente sani sono state osservate delle complicanze gravi (arresto cardiaco con iperkaliemia, rabdomiolisi e acidosi). Alcuni di questi bambini avevano la distrofia muscolare di tipo Duchenne non diagnosticata [36].

La sensibilità ai CND nei bambini varia con l'età [111-114]. Nei neonati sotto 1 anno, l' ED_{95} a livello dell'adduttore del pollice è, in media, inferiore del 30% rispetto ai bambini più grandi. Il tempo di insorgenza dell'effetto dei CND è più veloce nel neonato (30%) e nel bambino (40%) che nell'adulto. Questo effetto è principalmente legato a una gittata cardiaca elevata e a un tempo di circolazione più rapido nei bambini che negli adulti.

La sensibilità dei neonati al vecuronio è più grande di quella dei bambini (ED_{95} 0,047 contro 0,081 mg kg^{-1}), cosa che si traduce in una EC_{50} inferiore nei neonati (da 36 a 79 ng ml^{-1}) che nei bambini (107-138 ng ml^{-1}). Una dose di vecuronio di 0,1 mg kg^{-1} provoca un blocco muscolare quasi totale per 60 minuti nei neonati e solamente di 20 minuti nei bambini e negli adulti. Nei neonati e nei lattanti, l'emivita di eliminazione del vecuronio è allungata principalmente a causa dell'aumento del volume di distribuzione allo stato stazionario perché la clearance è poco modificata. Si raccomandano una diminuzione della dose iniziale dal 20% al 30% e una spaziatura delle ulteriori iniezioni.

Il rocuronio conserva le sue caratteristiche (breve tempo d'azione) nei neonati e nei bambini. Come negli adulti, un'induzione a sequenza rapida con 1,2 mg kg^{-1} fornisce buone condizioni di intubazione in un tempo medio di 60 secondi. L' ED_{95} è, in media, di 0,4 mg kg^{-1} nei bambini ovvero del

20-30% più alta che negli adulti [113]. L'EC₅₀ è più bassa nel lattante (652 ± 215 ng ml⁻¹) che nel bambino (1200 ± 295 ng ml⁻¹) e nell'adulto (954 ± 276 ng ml⁻¹).

L'atracurio e il cisatracurio hanno un profilo d'azione leggermente diverso nella popolazione pediatrica che negli adulti [114]. Nei bambini, il volume di distribuzione e la clearance dell'atracurio sono aumentati. L'intubazione tracheale nei neonati, nei bambini e negli adulti viene eseguita con una dose media identica di 0,5 e 0,6 mg kg⁻¹. La liberazione dell'istamina provocata dall'atracurio è meno frequente nei bambini. L'ED₉₅ del cisatracurio nei neonati e nei bambini è, rispettivamente, di 43 e 47 µg kg⁻¹. La dose media di infusione necessaria per un blocco del 90% o del 99% è identica nei neonati e nei bambini.

Soggetto anziano

I cambiamenti fisiologici e farmacologici osservati negli anziani alterano il profilo clinico dei curari [112, 115]. L'invecchiamento è accompagnato da cambiamenti anatomici della GNM. Il numero di punti di contatto tra le membrane pre- e postgiunzionali diminuisce con riduzione delle interazioni trofiche tra il nervo e il muscolo. La larghezza della fessura sinaptica aumenta, le pieghe della placca motrice sono meno marcate e il contenuto di ACh nelle vescicole presinaptiche, la quantità di ACh rilasciata in risposta alla stimolazione neurale e la concentrazione di nAChR diminuiscono. Tuttavia, nonostante questi cambiamenti, il margine di sicurezza della GNM è maggiore negli anziani che nel neonato.

La potenza dei CND è solo leggermente modificata negli anziani e le dosi iniziali di atracurio e di vecuronio sono identiche a quelle del soggetto giovane [115]. Il tempo d'azione può essere allungato. Questo effetto età-dipendente è probabilmente correlato a fattori circolatori come la gittata cardiaca diminuita o l'aumento del tempo circolatorio. Questi fattori spiegano un bilanciamento più lento con la biofase a livello del sito d'azione. L'allungamento del tempo d'azione va, in media, da 30 secondi a 1 minuto. La durata d'azione è allungata e le dosi di reiniezione devono essere ridotte [115]. La dose di vecuronio necessaria per mantenere un blocco costante è ridotta in media del 36% oltre i 60 anni. Questi cambiamenti si spiegano soprattutto attraverso fattori farmacocinetici e modifiche del volume di distribuzione e della clearance. La clearance plasmatica del vecuronio viene ridotta di oltre il 50% e l'emivita di eliminazione è aumentata del 60% negli anziani.

Per i curari che non dipendono né dal rene né dal fegato per lo smaltimento, l'età ha un impatto minore sul proprio profilo d'azione. Per l'atracurio, si osserva un leggero aumento del volume di distribuzione con conseguente moderato aumento dell'emivita di eliminazione [116]. La durata d'azione, l'indice della decurarizzazione e le dosi necessarie in infusione continua sono poco modificati dall'età. Il cisatracurio è il curaro di scelta negli anziani perché la sua farmacocinetica è moderatamente modificata con un leggero aumento dell'emivita di eliminazione legato a un aumento del volume di distribuzione. I risultati sono un tempo e una durata d'azione leggermente allungati [117].

La variabilità della durata d'azione aumenta nel soggetto anziano, in particolare per gli steroidi. Quindi, per dosi identiche di vecuronio e di rocuronio, la durata d'azione varia di un fattore da 1 a 4 [115].

L'attività della butirrilcolinesterasi si riduce del 26% in media negli anziani, ma resta ancora nel range delle concentrazioni normali. Il metabolismo della succinilcolina non viene modificato dalla piccola riduzione dell'attività della butirrilcolinesterasi. La clearance del mivacurio è leggermente diminuita con conseguente allungamento del 20-25% della durata d'azione.

Obesità

Il problema più discusso negli obesi è scegliere il miglior criterio per il calcolo della dose degli anestetici [118].

L'attività della butirrilcolinesterasi e il volume extracellulare sono aumentati nei pazienti obesi. Alcuni autori consigliano di somministrare la dose di succinilcolina tenendo conto del peso totale sulla base di 1 mg kg⁻¹. Altri autori raccomandano dosi

più basse, 100-150 mg sono ritenuti sufficienti, e questo qualunque sia il peso reale. Utilizzando la dose calcolata sul peso ideale aumentata del 30%, le condizioni di intubazione sono buone [119].

Per i CND, calcolare la dose sul peso reale porta a un sovradosaggio e a una durata d'azione prolungata. Spesso è consigliabile utilizzare il peso ideale e guidare le eventuali reiniezioni sul monitoraggio della curarizzazione. Un'altra soluzione è quella di utilizzare un peso corporeo corretto: peso ideale + (peso reale - peso ideale) × 0,20.

La farmacocinetica del vecuronio e del rocuronio non è alterata negli obesi. Se la dose di vecuronio e di rocuronio viene calcolata in base al peso effettivo, la durata d'azione, tuttavia, è allungata. Se la dose di rocuronio viene calcolata in base al peso ideale, la durata d'azione si dimezza [118]. Per una dose di rocuronio calcolata in base al peso ideale, in media 0,31 mg kg⁻¹ di peso effettivo, il tempo d'azione è identico a quello dei soggetti di peso normale e autorizza l'intubazione in condizioni il più delle volte eccellenti.

Se la dose di atracurio viene calcolata secondo il peso reale, la sua durata d'azione è doppia rispetto a una dose calcolata in funzione del peso ideale [120]. I parametri farmacocinetici non sono differenti tra soggetti obesi e normali, mentre l'emivita di eliminazione è di 19,8 contro 19,7 minuti, il volume di distribuzione allo stato stazionario è di 8,6 contro 8,5 l e la clearance plasmatica totale è di 444 contro 404 ml min⁻¹ [120]. Il comportamento del cisatracurio è identico a quello dell'atracurio.

Insufficienza renale

Le caratteristiche farmacocinetiche dei curari durante l'insufficienza renale sono riassunte nella [Tabella 12](#) [1-3].

La succinilcolina ha un metabolismo indipendente dal rene e, nonostante la riduzione delle pseudocolinesterasi plasmatiche durante l'insufficienza renale grave, la durata del blocco muscolare non è modificata. La succinilcolina non è controindicata nell'insufficienza renale se il potassio sierico iniziale è normale.

L'insufficienza renale non influenza la sensibilità ai CND e, per un livello stabilito di blocco muscolare, le dosi iniziali sono le stesse del soggetto normale.

L'atracurio e il cisatracurio sono in gran parte indipendenti dal rene per la loro eliminazione. La laudanosina, metabolita dell'atracurio, è eliminata dal rene e la sua concentrazione plasmatica aumenta nell'insufficienza renale. Tuttavia, la sua concentrazione rimane molto inferiore alla concentrazione che provoca crisi epilettiche nel cane [121]. Per il cisatracurio, l'eliminazione mediante la via di Hofmann rappresenta il 77% della clearance totale e l'escrezione renale il 16%. Il profilo d'azione e la farmacocinetica del mivacurio sono solo leggermente modificati dall'insufficienza renale.

Tra i benzilsochinolinici si annovera particolarmente il pancuronio, che dipende in parte dal rene per lo smaltimento. Quindi, nell'insufficienza renale, la sua emivita di eliminazione aumenta di quasi il 500%. L'eliminazione del vecuronio è principalmente biliare e, nell'insufficienza renale, l'emivita di eliminazione leggermente allungata si accompagna a una durata d'azione normale o leggermente allungata. Il principale metabolita del vecuronio, il 3-desacetilvecuronio, detiene l'80% delle proprietà curarizzanti della molecola progenitrice e il suo accumulo può svolgere un ruolo in rianimazione durante perfusioni prolungate. La principale via di eliminazione del rocuronio è sia biliare che renale. Dopo la somministrazione di 0,6 mg kg⁻¹ di rocuronio, circa un quinto viene eliminato immutato nelle urine. Il rocuronio non ha metaboliti attivi. La clearance del rocuronio è diminuita nell'insufficienza renale, ma l'entità della riduzione varia a seconda del paziente. La durata d'azione di una dose singola seguita da tre successive reiniezioni è solo leggermente modificata.

Malattie epatobiliari

L'influenza delle malattie epatobiliari sulla farmacocinetica dei CND dipende in parte dal tipo di malattia, cirrosi, insufficienza epatica di origine diversa e ittero ostruttivo ([Tabella 13](#)).

Nella cirrosi, la sensibilità della GNM ai CND non è modificata. Il tempo d'azione è leggermente allungato, a causa di un

Tabella 12.

Farmacocinetica dei curari non depolarizzanti in soggetti con funzionalità renale normale e nei pazienti con insufficienza renale.

	Clearance plasmatica (ml kg ⁻¹ min ⁻¹)		Volume di distribuzione (ml kg ⁻¹)		Emivita di eliminazione (min)	
	Funzione renale normale	Insufficienza renale	Funzione renale normale	Insufficienza renale	Funzione renale normale	Insufficienza renale
Isomeri del mivacurio						
<i>cis-trans</i>	106	80	278	475	2,0	4,3
<i>trans-trans</i>	57	47	211	270	2,3	4,2
<i>cis-cis</i>	3,8	2,4	227	244	68	80
Atracurio	5,5-10,9	5,8-7,8	153-280	141-265	17-21	20-24
Cisatracurio	4,2-7,84	3,63	120-180	70	22,4-30	34,2
Vecuronio	3,0-5,3	2,5-3,1	199	240	53-78	83-97
Rocuronio	2,9	2,9	207	264	71	97
Pancuronio	1,7	0,9	261	296	132	257

Valori medi o estremi di diversi studi.

aumento del volume di distribuzione. Per la maggior parte dei CND, una dose singola ha una durata d'azione leggermente modificata perché la decurarizzazione dipende essenzialmente dalla fase di distribuzione. Per i curari rimossi con la bile, le reiniezioni o l'infusione continua possono aumentare la durata d'azione. Il vecuronio e il rocuronio sono escreti principalmente dal fegato. Nella cirrosi, la loro emivita di eliminazione è leggermente allungata per riduzione della clearance plasmatica e aumento del volume di distribuzione [122, 123]. L'aumento del volume di distribuzione può spiegare, in alcuni casi, un aumento dell'ED₅₀, che, per il rocuronio, è di 144 μg kg⁻¹ in caso di cirrosi contro 60 μg kg⁻¹ nei soggetti normali [122]. La durata d'azione del vecuronio è dose-correlata. Quindi, dopo una dose di 0,1 mg kg⁻¹ la durata d'azione è di 65 minuti, ma è di 91 minuti dopo una dose di 0,2 mg kg⁻¹ [124]. In caso di colestasi, l'eliminazione biliare del vecuronio è diminuita e la sua durata d'azione può allungarsi del 50% in alcuni pazienti. In uno studio, in pazienti con cirrosi epatica di stadio Child A, il profilo clinico e la farmacocinetica di una singola dose di 0,10 mg kg⁻¹ di vecuronio non vengono modificati [62].

La cinetica dell'atracurio e del cisatracurio è cambiata poco nelle malattie epatiche e la loro clearance è solo leggermente allungata [1-3]. La durata d'azione viene poco modificata. La laudanosina viene metabolizzata dal fegato. Le concentrazioni plasmatiche di laudanosina rimangono molto basse, anche durante i trapianti di fegato.

L'insufficienza epatica grave si accompagna a una diminuzione dell'attività della butirrilcolinesterasi attraverso diminuzione della sua sintesi epatica. La diminuzione della clearance plasmatica del mivacurio può raggiungere il 50%, cosa che si traduce in una durata prolungata d'azione.

Ustioni

Le ustioni estese causano dei cambiamenti anatomici a livello delle GNM lese. Queste alterazioni compaiono dopo 72 ore e persistono per diversi mesi o più. Dopo un periodo di immobilizzazione prolungata, si osserva una regolazione positiva (*up regulation*) dei recettori nAChR fetali e adulti [125]. Questa modifica dei recettori colinergici si accompagna a una resistenza ai CND e a una sensibilità aumentata alla succinilcolina [125]. La resistenza ai CND si osserva se almeno il 25% della superficie cutanea è ustionata.

Nelle ustioni estese, la succinilcolina è controindicata dopo la 48^a ora perché l'iperkaliemia può essere all'origine di gravi disturbi del ritmo cardiaco. L'importanza dell'iperkaliemia non riguarda solo l'estensione dell'ustione ed è stata descritta un'iperkaliemia grave in un'ustionato per l'8% della superficie corporea. Il periodo in cui la succinilcolina può causare iperkaliemia non è definito con precisione, ma è consigliabile non utilizzarla da 1 a 2 anni dopo l'ustione.

Nei pazienti che hanno una superficie ustionata di più del 24%, i parametri farmacocinetici dell'atracurio non vengono modificati. Tuttavia, il blocco massimale viene ridotto e la durata d'azione è più breve. L'EC₅₀ è aumentata negli ustionati, 2,27 ± 0,62 contro

0,67 ± 0,12 μg ml⁻¹ nei controlli. La riduzione della forma libera potrebbe in parte spiegare queste modificazioni della farmacodinamica.

Per eccellenti condizioni di intubazione bisogna aumentare le dosi di rocuronio e utilizzare una dose pari a quattro volte l'ED₉₅. Come per l'atracurio, la durata d'azione è ridotta rispetto ai soggetti normali [125].

Malattie neuromuscolari



Questo argomento è trattato anche in due articoli di questo trattato [126, 127].

Altro

Nel diabete di tipo 2 non complicato, si osserva un aumento della durata d'azione di 0,6 mg kg⁻¹ di rocuronio, mentre il tempo di recupero del TOF a 0,90 è in media di 110 minuti per 85 minuti nei soggetti controllo [128].

Nel periodo del post-partum immediato, ci può essere un allungamento della durata d'azione del rocuronio [129].

■ Neuromiopia da rianimazione

Prima del 1980, i curari erano normalmente utilizzati in rianimazione insieme alla sedazione. Il miglioramento delle tecniche di ventilazione artificiale e la descrizione della sindrome di neuromiopia da rianimazione hanno ristretto il loro utilizzo. Tuttavia, a volte sono indispensabili nella ventilazione polmonare difficile, per esempio nella sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) con grave ipossiemia. Le complicanze dei CND utilizzati in terapia intensiva sono riassunti nella Tabella 14.

La debolezza muscolare osservata nei pazienti di rianimazione convalescenti può essere causata da un danno esclusivamente muscolare (miopia di rianimazione), da lesioni nervose (polineuropatia di rianimazione) o da una combinazione di entrambi (neuromiopia da rianimazione) [130]. I primi casi di miopia sono stati riportati nei pazienti con asma grave ventilati e trattati con corticosteroidi e CND. Questa sindrome è stata, poi, osservata nei pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica (BPCO) che hanno ricevuto dei corticosteroidi senza curari e nei pazienti con sepsi che non hanno ricevuto né corticosteroidi né curari. È accettato che la curarizzazione sia soltanto uno dei fattori eziologici della neuromiopia da rianimazione [131]. Sono state identificate delle alterazioni istologiche della GNM che comportano una regolazione positiva dei recettori colinergici extragiunzionali e l'espressione di altre isoforme della nAChR tra cui il recettore immaturo γAChR e il recettore neuronale α7AChR. Sperimentalmente, la sepsi induce degli anticorpi anti-nAChR.

L'analisi elettromiografica mette in evidenza un danno muscolare nei tre quarti dei casi e un danno nervoso in un quarto dei casi. La polineuropatia colpisce i nervi sensitivi e i nervi motori e

Tabella 13.Farmacocinetica dei curari non depolarizzanti in soggetti con funzionalità epatica normale e nei pazienti con malattia epatobiliare ^a.

	Clearance plasmatica (ml kg ⁻¹ min ⁻¹)		Volume di distribuzione (ml kg ⁻¹)		Emivita di eliminazione (min)	
	Funzione epatica normale	Malattia epatobiliare	Funzione epatica normale	Malattia epatobiliare	Funzione epatica normale	Malattia epatobiliare
Isomeri del mivacurio						
<i>cis-trans</i>	95	44	210	188	1,53	2,48
<i>trans-trans</i>	70	32	200	199	2,32	11,1
<i>cis-cis</i>	5,2	4,2	266	237	50,3	60,8
Atracurio	5,3-6,6	6,5-8,0	159-202	207-282	21	22-25
Cisatracurio	5,7	6,6	161	195	23,5	24,4
Vecuronio	4,2-4,5	2,4-4,4	180-247	206-234	58	51-98
Rocuronio	2,8-4,2	2,4-3,1	151-211	151-264	56-92	96-143
Pancuronio	1,8	1,45	270	307-425	114-141	208-267

Valori medi o estremi di diversi studi.
^a Cirrosi, colestasi, trapianti di fegato.

Tabella 14.

Complicanze derivanti dall'uso di curari non depolarizzanti in terapia intensiva.

Ipoventilazione o deficit di ventilazione per disconnessione o deficit del monitoraggio
Deficit di sedazione o di analgesia
Complicanze legate all'immobilità
Tromboembolia
Neuropatia da compressione
Piaghe da decubito
Soppressione della tosse: ritenzione delle secrezioni bronchiali, infezioni tracheobronchiali
Paralisi prolungata all'arresto dei curari
Blocco neuromuscolare prolungato da accumulo di curari o dei loro metaboliti (pancuronio, vecuronio)
Polineuropatia da rianimazione

raggiunge il 50-70% dei pazienti affetti da insufficienza d'organo multipla e da sindrome infiammatoria sistemica. Dopo l'uscita dalla rianimazione, i test neurologici clinici e neurofisiologici sono alterati per 1-2 anni.

La descrizione dettagliata della sindrome della polimioneuropatia da rianimazione va oltre lo scopo di questo capitolo e il lettore può visualizzare gli aggiornamenti in materia ^[130].

I curari da utilizzare preferenzialmente in rianimazione a dosi efficaci minime sono il cisatracurio e il vecuronio. L'uso dei CND in terapia intensiva giustifica il monitoraggio della curarizzazione. Ciò impedisce l'overdose e permette di non ritardare la decurarizzazione e il suo corollario, le difficoltà di svezzamento. Per limitare l'incidenza della neuromiopia, si raccomanda di non somministrare i CND per più di due giorni, di evitare le infusioni a dosi costanti e di fare delle finestre terapeutiche per valutare il tempo necessario per la decurarizzazione.

■ Uso clinico

In anestesia i curari sono utilizzati all'induzione per facilitare l'intubazione endotracheale e intraoperatoriamente per ottimizzare le condizioni chirurgiche, assicurando un rilassamento muscolare e l'immobilità del campo operatorio. Le dosi medie di CND secondo il loro uso sono riassunte nella **Tabella 15**.

All'induzione, il ruolo dei curari è quello di procurare un rilassamento dei muscoli delle corde vocali, dei muscoli della faringe e dei muscoli mandibolari perché l'intubazione tracheale sia facile e atraumatica. La paralisi dei muscoli respiratori e soprattutto del diaframma facilita la ventilazione controllata. Il rilassamento dei muscoli della parete addominale e del diaframma è spesso indispensabile per la chirurgia intra-addominale. Un blocco profondo non è necessario per tutti gli interventi e, in molti casi, ci si può accontentare di un blocco muscolare mode-

rato mantenendo una o due risposte al TOF. Il diaframma è un muscolo resistente, motivo per cui la risposta all'adduttore del pollice può essere abolita, mentre i movimenti diaframmatici persistono.

Al risveglio, è essenziale che i muscoli respiratori e quelli delle vie aeree superiori abbiano recuperato una forza sufficiente per garantire un'adeguata ventilazione. Nonostante l'uso ottimale dei curari, la curarizzazione è frequente e giustifica l'utilizzo del monitoraggio e dell'antagonismo attraverso le anticolinesterasi ^[132].

Curari e intubazione tracheale

Alcuni anestesisti hanno abbandonato l'uso sistematico dei curari per l'intubazione e sono ricorsi all'associazione propofol-oppioidi, specialmente propofol-remifentanil ^[133]. Questo argomento clinico rimane dibattuto e avversari e difensori dell'intubazione con curaro hanno tutti delle argomentazioni. Per intubare senza curaro, ci vuole un'anestesia profonda, che, in alcuni pazienti, accentua gli effetti emodinamici. Inoltre, le difficoltà di intubazione aumentano e i punteggi di Cormack 3 e 4 sono più numerosi ^[134]. Al contrario, l'uso dei curari è associato a un minor numero di lesioni laringee, specialmente delle corde vocali ^[134].

In chirurgia elettiva è consigliabile evitare la succinilcolina per l'intubazione tracheale. Se si utilizza un CND, è necessario un periodo di 3-5 minuti per condizioni di intubazione ottimali. Sono state proposte varie tecniche per accelerare l'instaurazione del blocco, priming e associazione di due CND (mivacurio, rocuronio). Nessuna di queste tecniche è raccomandata.

Tecnica del priming o innesco

Il priming consiste nel somministrare, 2-4 minuti prima della dose totale, una dose bassa (1/10 della dose totale o il 20% dell'ED₉₅) del CND ^[135]. Il priming velocizza l'instaurazione del blocco, ma il guadagno è modesto, da 30 a 60 secondi. Se l'intubazione avviene 90 secondi dopo l'iniezione della dose totale, le condizioni di intubazione il più delle volte non sono ottimali. Questa tecnica non è più utilizzata a causa della sua bassa efficienza e dei suoi svantaggi, come possibilità di blocco muscolare parziale sgradevole nel soggetto cosciente, rischio di inalazione, deglutizione difficoltosa e disagio ventilatorio.

Induzione a sequenza rapida

L'intubazione tracheale in sequenza rapida richiede un curaro il cui tempo d'azione è breve. Il tempo d'azione dipende da numerosi fattori tra cui il tipo (depolarizzante o non depolarizzante) e la potenza del curaro. I tempi necessari per ottenere il blocco massimale a livello del muscolo adduttore del pollice dopo somministrazione di succinilcolina o di un CND a dosi variabili sono riassunti nella **Tabella 16**.

L'instaurazione della curarizzazione è più veloce a livello dei muscoli il cui rilassamento è necessario per l'intubazione

Tabella 15.Dosi medie (mg kg⁻¹) dei curari non depolarizzanti secondo il loro utilizzo.

	ED ₉₅ con N ₂ O/O ₂	Dose per l'intubazione	Dose di reiniezione	Dose per la curarizzazione chirurgica	
				Anestesia endovenosa	Anestetici alogenati
Lunga durata d'azione					
Pancuronio	0,07	0,08-0,12	0,02	0,05	0,03
d-tubocurarina	0,5	0,5-0,6	0,1	0,3	0,15
Durata d'azione intermedia					
Vecuronio	0,05	0,1-0,2	0,02	0,05	0,03
Atracurio	0,23	0,5-0,6	0,1	0,3	0,15
Cisatracurio	0,05	0,15-0,2	0,02	0,05	0,04
Rocuronio	0,3	0,6-1,0	0,1	0,3	0,15
Breve durata d'azione					
Mivacurio	0,08	0,2-0,25	0,05	0,1	0,08
Dose in infusione continua (µg kg ⁻¹ min ⁻¹) per mantenere un'inibizione del <i>twitch</i> del 95% in anestesia endovenosa					
Mivacurio	3-15				
Atracurio	4-12				
Cisatracurio	1-2				
Vecuronio	0,8-1,0				
Rocuronio	9-12				

ED₉₅: *effective dose* (95%); N₂O/O₂: protossido d'azoto/ossigeno.**Tabella 16.**

Utilizzo della succinilcolina e dei curari non depolarizzanti per l'intubazione tracheale.

	Tipo di anestesia	Dose di intubazione (mg kg ⁻¹)	Multiple ED ₉₅	Tempo di produzione del blocco massimale (min)	Durata d'azione clinica (min)
Succinilcolina	Endovenosa o alogenata	1,0	2-3	0,8-1,2	8-11
Curari steroidei					
Pancuronio	Endovenosa	0,08-1,0	1,3-1,7	2,9-4	86-100
Vecuronio	Endovenosa	0,1	2	2,4	44
Vecuronio	Alogenata	0,1	2	2,4	41
Rocuronio	Endovenosa	0,6	2	1,7	36
Rocuronio	Alogenata	0,6	2	1,5	37
Rocuronio	Alogenata	0,9	3	1,3	53
Rocuronio	Alogenata	1,2	4	0,9	73
Benzilisoquinolinici					
Mivacurio	Endovenosa	0,15	2	3-3,3	14-17
Mivacurio	Alogenata	0,15	2	2,8	18,6
Atracurio	Endovenosa	0,5	2	3,2	46
Atracurio	Alogenata	0,5	2	1,8-3,5	53-69
Cisatracurio	Endovenosa	0,1	2	5,2-7,7	45
Cisatracurio	Endovenosa	0,2	4	2,7	68
Cisatracurio	Endovenosa	0,4	8	1,9	91
Cisatracurio	Alogenata	0,1	2	3,3-4,2	47-55

ED₉₅: *effective dose* (al 95%).

Gli anestetici alogenati potenziano i curari non depolarizzanti. Il tempo e la durata d'azione sono valutati a livello dell'adduttore del pollice. Si tratta dei valori medi di numerosi studi.

(adduttori della laringe, diaframma e masseteri) che a livello dell'adduttore del pollice (Fig. 11). Il tempo d'azione e la profondità del blocco a livello del muscolo corrugatore del sopracciglio sono gli stessi che si riscontrano a livello dei muscoli della laringe. Condizioni di intubazione da buone a eccellenti sono osservate in più del 90% dei pazienti se il TOF è a 0 a livello del muscolo corrugatore del sopracciglio.

La succinilcolina offre ottime condizioni per l'intubazione 60-90 secondi dopo la sua iniezione. Se è controindicata, si può utilizzare un CND, mentre l'aumento della dose permette di ridurre il tempo d'azione. Nel paziente non a digiuno, il rocuronio è la migliore alternativa. L'aumento della dose di rocuronio da 0,6 mg kg⁻¹ (due volte l'ED₉₅) a 1,2 mg kg⁻¹ (quattro volte l'ED₉₅) riduce il tempo medio per ottenere un blocco completo da 89 a 55 secondi. In questo caso, la durata clinica (reiterazione di T1 al 25%) è quasi raddoppiata, passando in media da 37 a 73 minuti [136]. Se è necessaria una durata d'azione breve, il blocco può essere antagonizzato con il sugammadex.

Dosi moderate per l'intubazione tracheale

A parte l'urgenza, l'intubazione tracheale può essere fatta con una bassa dose di CND. Per il rocuronio, una dose di 0,25 o 0,5 mg kg⁻¹ ha un massimo effetto a livello dei muscoli della laringe in 1,5 minuti mediamente, tempo nettamente più breve rispetto a una dose equipotente di vecuronio (3,3 min). Se l'anestesia è abbastanza profonda, non è necessario avere un blocco completo a livello del diaframma e dei muscoli della laringe per ottenere buone condizioni di intubazione. Una tecnica di induzione che combina propofol e oppioidi procura buone condizioni di intubazione dopo 90 secondi con dosi di rocuronio di 1,5 ED₉₅ ovvero 0,5 mg kg⁻¹. Questa dose provoca un blocco di almeno il 95% nel 98% dei pazienti [137].

Mantenimento dell'anestesia generale

Le dosi dei principali curari sono indicate in Tabella 15.

L'uso di curari deve tenere conto della variabilità interindividuale, particolarmente importante, della risposta ai curari [138]. Quest'ultimo punto è una giustificazione del monitoraggio sistematico della curarizzazione.

Se l'intubazione è stata eseguita con succinilcolina o senza curaro, la dose per il rilassamento muscolare chirurgico è uguale o leggermente inferiore alla dose ED₉₅. Intraoperatoriamente, non è, il più delle volte, necessario raggiungere una risposta nulla al TOF. Solo se è necessaria una curarizzazione profonda del diaframma e dei muscoli addominali è abolita la risposta al TOF a livello dell'adduttore del pollice.

Le dosi di reiniezione sono uguali, in media, a un quarto della dose iniziale e vengono somministrate quando si osservano al monitor segni di decurarizzazione. Si sconsiglia di iniettare i CND a intervalli fissi e in assenza di un esordio di recupero. Il mantenimento della curarizzazione può essere realizzato mediante somministrazione continua con siringa elettrica [64]. Questo metodo garantisce un livello stabile di rilassamento muscolare e un buon adattamento alle esigenze chirurgiche. Le dosi medie in somministrazione continua necessarie per mantenere un blocco dal 90% al 95% del *twitch* (1 risposta visibile al TOF) durante un'anestesia endovenosa sono riassunte nella **Tabella 15**. Le dosi sono ridotte dal 30% al 50% in presenza di anestetici alogenati.

Il rocuronio è stato utilizzato secondo la tecnica di somministrazione endovenosa a obiettivo di concentrazione (AIVOC) sulla base della risposta muscolare al TOF a livello dell'adduttore del pollice [139]. Il metodo rimane troppo complesso per un uso clinico di routine.

“Punti importanti

- L'acetilcolina, neurotrasmettitore della giunzione neuromuscolare, agisce sui recettori colinergici nicotinici postsinaptici.
- La succinilcolina è un agonista parziale dei recettori postsinaptici. Essa provoca una depolarizzazione iniziale responsabile di fascicolazioni.
- I CND si fissano alle subunità α dei recettori e impediscono l'accesso e la normale azione dell'acetilcolina. I CND hanno anche un'azione presinaptica agendo sul rilascio di acetilcolina.
- La succinilcolina è l'unico curaro depolarizzante in uso in clinica. Il suo tempo d'azione è rapido e la sua durata d'azione è breve, a causa della sua idrolisi da parte della butirrilcolinesterasi plasmatica.
- I CND sono aminosteroidi o benzilisoquinolinici.
- La velocità di instaurazione della curarizzazione è inversamente proporzionale alla potenza del CND. Per esempio, il rocuronio è il meno potente dei CND e ha il tempo di insorgenza d'azione più breve.
- La sensibilità dei muscoli all'azione dei curari varia con il tipo di muscolo. Per i muscoli cosiddetti "centrali" (adduttori della laringe, diaframma e massetere), il blocco neuromuscolare si instaura più velocemente, dura meno tempo e recupera più rapidamente rispetto ai muscoli più periferici come l'adduttore del pollice.
- Molti fattori fisiologici (età, gravidanza) e patologici (insufficienza renale, insufficienza epatica, ipotermia, malattie neuromuscolari) alterano il profilo d'azione dei curari.
- Molti farmaci potenziano l'azione dei curari. I più importanti sono gli anestetici alogenati, il magnesio e alcuni antibiotici (aminoglicosidi).
- L'effetto collaterale principale dei miorilassanti è la curarizzazione, che può aumentare la morbilità postoperatoria.

■ Medicina legale

I curari sono stati devianti dal loro uso clinico per commettere suicidi e omicidi. Sono noti molti casi di omicidi seriali da parte del personale medico che ha utilizzato curari [140, 141]. In questi casi, la medicina legale si confronta con l'identificazione del curaro nei tessuti delle vittime, spesso a distanza dalla sua somministrazione. Il problema è particolarmente difficile per la succinilcolina a causa della sua rapida degradazione [142].



■ Riferimenti bibliografici

- [1] Fink H, Blobner M, Martyn JA. Essential drugs in anesthetic practice. Neuromuscular blocking drugs. In: Evers AS, Maze M, Kharasch ED, editors. *Anesthetic pharmacology. Basic principles and clinical practice*. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. p. 608–28.
- [2] Donati F. Neuromuscular blocking agents. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MM, Ortega R, editors. *Clinical anesthesia*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 523–60.
- [3] Naguib M, Lien CA, Meistelman C. Pharmacology of neuromuscular drugs. In: Miller RD, Neal NH, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, editors. *Miller's anesthesia*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2015. p. 958–94.
- [4] Madsen MV, Staehr-Rye AK, Gätke MR, Claudius C. Neuromuscular blockade for optimising surgical conditions during abdominal and gynaecological surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;**59**:1–16.
- [5] Lundstrøm LH, Møller AM, Rosenstock C, Astrup G, Gätke MR, Wetterslev J. Avoidance of neuromuscular blocking agents may increase the risk of difficult tracheal intubation: a cohort study of 103,812 consecutive adult patients recorded in the Danish Anaesthesia Database. *Br J Anaesth* 2009;**103**:283–90.
- [6] Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, et al. The 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth* 2014;**113**:1089–101.
- [7] Marusch F, Husssock J, Haring G, Hachenberg T, Gastinger I. Influence of muscle relaxation on neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve during thyroid surgery. *Br J Anaesth* 2005;**94**:596–600.
- [8] McIntyre AR. *Curare: its history, nature, and clinical use*. Chicago, Ill: University of Chicago Press; 1947, 240p.
- [9] Lienhart A. Autopsie d'une erreur commune: l'introduction du curare en Europe par W. Raleigh. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;**28**:332–8.
- [10] Cousin MT. *La curarisation. L'anesthésie-réanimation en France des origines à 1965. Tome I: anesthésie*. Paris: L'Harmattan; 2005. p. 229–60.
- [11] Sine SM. End-plate acetylcholine receptor: structure, mechanism, pharmacology, and disease. *Physiol Rev* 2012;**92**:1189–234.
- [12] Katz A, Thesleff S. A study of the desensitization produced by acetylcholine at the motor end-plate. *J Physiol* 1957;**138**:63–80.
- [13] Martyn JA. Neuromuscular physiology and pharmacology. In: Miller RD, Neal NH, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, editors. *Miller's anesthesia*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2015. p. 423–43.
- [14] Auerbach A. Activation of endplate nicotinic acetylcholine receptors by agonists. *Biochem Pharmacol* 2015;**97**:601–8.
- [15] Unwin N. Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4 Å resolution. *J Mol Biol* 2005;**346**:967–89.
- [16] Changeux JP. The nicotinic acetylcholine receptor: the founding father of the pentameric ligand-gated ion channel superfamily. *J Biol Chem* 2012;**287**:40207–15.
- [17] Dewachter P, Mouton-Faivre C. Frozen succinylcholine: the danger of being overzealous with its cold storage. *Br J Anaesth* 2016;**116**:299–300.
- [18] Jonsson M, Dabrowski M, Gurley DA, Larsson O, Johnson EC, Fredholm BB, et al. Activation and inhibition of human muscular and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by succinylcholine. *Anesthesiology* 2006;**104**:724–33.
- [19] Naguib M, Lien CA, Aker J, Eliazo R. Posttetanic potentiation and fade in the response to tetanic and train-of-four stimulation during succinylcholine-induced block. *Anesth Analg* 2004;**98**:1686–91.
- [20] Lockridge O. Review of human butyrylcholinesterase structure, function, genetic variants, history of use in the clinic, and potential therapeutic uses. *Pharmacol Ther* 2015;**148**:34–46.

- [21] Kuepper U, Musshoff F, Hilger RA, Herbstreit F, Madea B. Pharmacokinetic properties of succinylmonocholine in surgical patients. *J Anal Toxicol* 2011;**35**:302–11.
- [22] Roy JJ, Donati F, Boismenu D, Varin F. Concentration-effect relation of succinylcholine chloride during propofol anesthesia. *Anesthesiology* 2002;**97**:1082–92.
- [23] Kopman AF, Klewicka MM, Neuman GG. An alternate method for estimating the dose-response relationships of neuromuscular blocking drugs. *Anesth Analg* 2000;**90**:1191–7.
- [24] Ammundsen HB, Sørensen MK, Gätke MR. Succinylcholine resistance. *Br J Anaesth* 2015;**115**:818–21.
- [25] Meistelman C, Plaud B, Donati F. Neuromuscular effects of succinylcholine on the vocal cords and adductor pollicis muscles. *Anesth Analg* 1991;**73**:278–82.
- [26] Neitlich HW. Increased plasma cholinesterase activity and succinylcholine resistance: a genetic variant. *J Clin Invest* 1966;**45**:380–7.
- [27] Viby-Mogensen J. Correlation of succinylcholine duration of action with plasma cholinesterase activity in subjects with the genotypically normal enzyme. *Anesthesiology* 1980;**53**:517–20.
- [28] Huynh-Moynot S, Moynot JC, Thill C, Commandeur D, Ould-Ahmed M, Drouillard I. Curarisation prolongée après injection de succinylcholine sur déficit congénital en butyrylcholinestérase et potentialisée par traitement au lithium : à propos d'un cas. *Ann Biol Clin* 2013;**71**:485–8.
- [29] Delacour H, Dedome E, Courcelle S, Hary B, Ceppa F. Déficit génétique en butyrylcholinestérase. *Ann Biol Clin* 2016;**74**:279–85.
- [30] Kalow W, Genest K. A method for the detection of atypical forms of human serum cholinesterase; determination of dibucaine numbers. *Can J Biochem Physiol* 1957;**35**:339–46.
- [31] Østergaard D, Viby-Mogensen J, Rasmussen SN, Gätke MR, Varin F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mivacurium in patients phenotypically homozygous for the atypical plasma cholinesterase variant: effect of injection of human cholinesterase. *Anesthesiology* 2005;**102**:1124–32.
- [32] Thomsen JL, Nielsen CV, Palmqvist DF, Gätke MR. Premature awakening and underuse of neuromuscular monitoring in a registry of patients with butyrylcholinesterase deficiency. *Br J Anaesth* 2015;**115**(Suppl. 1):189–94.
- [33] Staikou C, Stamelos M, Stavroulakis E. Impact of anaesthetic drugs and adjuvants on ECG markers of torsadogenicity. *Br J Anaesth* 2014;**112**:217–30.
- [34] Martyn JA, Richtsfeld M. Succinylcholine-induced hyperkaliemia in acquired pathologic states. Etiologic factors and molecular mechanisms. *Anesthesiology* 2006;**104**:158–69.
- [35] Mégret F, Perrier V, Fleureau C, Germain A, Dewitte A, Rozé H, et al. Variation de kaliémie après une induction en séquence rapide avec la succinylcholine chez les patients de réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012;**31**:788–92.
- [36] Arnould JF, Bigot A, Steenbeke L, David A, Mussini JM. Arrêt circulatoire lors d'une anesthésie générale chez un enfant porteur d'une myopathie de Duchenne méconnue. *Ann Fr Anesth Reanim* 1986;**5**:612–4.
- [37] Blanié A, Ract C, Leblanc PE, Cheisson G, Huet O, Laplace C, et al. The limits of succinylcholine for critically ill patients. *Anesth Analg* 2012;**115**:873–9.
- [38] Pandey K, Badola RP, Kumar S. Time course of intraocular hypertension produced by suxamethonium. *Br J Anaesth* 1972;**44**:191–6.
- [39] Chidiac EJ, Raiskin AO. Succinylcholine and the open eye. *Ophthalmol Clin North Am* 2006;**19**:279–85.
- [40] Patanwala AE, Erstad BL, Roe DJ, Sakles JC. Succinylcholine is associated with increased mortality when used for rapid sequence intubation of severely brain injured patients in the Emergency Department. *Pharmacotherapy* 2016;**36**:57–63.
- [41] Schreiber JU, Lysakowski C, Fuchs-Buder T, Tramèr MR. Prevention of succinylcholine-induced fasciculation and myalgia: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2005;**103**:877–84.
- [42] Littleford JA, Patel LR, Bose D, Cameron CB, McKillop C. Masseter muscle spasm in children: implications of continuing the triggering anesthetic. *Anesth Analg* 1991;**72**:151–60.
- [43] El-Orbany MI, Joseph NJ, Salem MR, Klowden AJ. The neuromuscular effects and tracheal intubation conditions after small doses of succinylcholine. *Anesth Analg* 2004;**98**:1680–5.
- [44] Mirzakhani H, Guchelaar HJ, Welch CA, Cusin C, Doran ME, MacDonald TO, et al. Minimum effective doses of succinylcholine and rocuronium during electroconvulsive therapy: a prospective, randomized, crossover trial. *Anesth Analg* 2016;**123**:587–96.
- [45] Sunew KY, Hicks RG. Effects of neostigmine and pyridostigmine on duration of succinylcholine action and pseudocholinesterase activity. *Anesthesiology* 1978;**49**:188–91.
- [46] Lee C. Structure, conformation, and action of neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth* 2001;**87**:755–69.
- [47] Hill SA, Scott RP, Savarese JJ. Structure-activity relationships: from tubocurarine to the present day. *Baillières Clin Anaesthesiol* 1994;**8**:317–48.
- [48] Jonsson M, Gurley D, Dabrowski M, Larsson O, Johnson EC, Eriksson LI. Distinct pharmacologic properties of neuromuscular blocking agents on human neuronal nicotinic acetylcholine receptors: a possible explanation for the train-of-four fade. *Anesthesiology* 2006;**105**:521–33.
- [49] Jonsson Fagerlund M, Dabrowski M, Eriksson LI. Pharmacological characteristics of the inhibition of nondepolarizing neuromuscular blocking agents at human adult muscle nicotinic acetylcholine receptor. *Anesthesiology* 2009;**110**:1244–52.
- [50] Nagashima M, Sasakawa T, Schaller SJ, Martyn JA. Block of postjunctional muscle-type acetylcholine receptors in vivo causes train-of-four fade in mice. *Br J Anaesth* 2015;**115**:122–7.
- [51] Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Embree PB, Scott RP, Sunder N, et al. The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U). A short-acting nondepolarizing ester neuromuscular blocking drug. *Anesthesiology* 1988;**68**:723–32.
- [52] Stenlake JB, Waigh RD, Urwin J, Dewar GH, Coker GG. Atracurium: conception and inception. *Br J Anaesth* 1983;**55**(Suppl. 1):3S–10S.
- [53] Hughes R. Atracurium: an overview. *Br J Anaesth* 1986;**58**(Suppl. 1):2S–5S.
- [54] Heerdt PM, Sunaga H, Savarese JJ. Novel neuromuscular blocking drugs and antagonists. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015;**28**:403–10.
- [55] Booi LH. Pharmacokinetics of muscle relaxants. *Baillières Clin Anaesthesiol* 1994;**8**:349–67.
- [56] Beaufort TM, Proost JH, Houwertjes MC, Roggeveld J, Wierda JM. The pulmonary first-pass uptake of five nondepolarizing muscle relaxants in the pig. *Anesthesiology* 1999;**90**:477–83.
- [57] Lien CA, Schmith VD, Embree PB, Belmont MR, Wargin WA, Savarese JJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the stereoisomers of mivacurium in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1994;**80**:1296–302.
- [58] Fisher DM, Canfell PC, Fahey MR, Rosen JI, Rupp SM, Sheiner LB, et al. Elimination of atracurium in humans: contribution of Hofmann elimination and ester hydrolysis versus organ-based elimination. *Anesthesiology* 1986;**65**:6–12.
- [59] Pignard J, Bourdeaux D, Kauffmann S, Constantin JM, Sautou V. Stabilité physico-chimique des solutions injectables de bésilate de cisatracurium dans les conditions cliniques d'utilisation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014;**33**:304–9.
- [60] Kisor DF, Schmith VD. Clinical pharmacokinetics of cisatracurium besilate. *Clin Pharmacokinet* 1999;**36**:27–40.
- [61] Miller RD, Agoston S, Booi LH, Kersten UW, Crul JF, Ham J. The comparative potency and pharmacokinetics of pancuronium and its metabolites in anesthetized man. *J Pharmacol Exp Ther* 1978;**207**:539–43.
- [62] Arden JR, Lynam DP, Castagnoli KP, Canfell PC, Cannon JC, Miller RD. Vecuronium in alcoholic liver disease: a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *Anesthesiology* 1988;**68**:771–6.
- [63] Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, Magboul MA, el-Bakry AK. Comparative potency of steroidal neuromuscular blocking drugs and isobolographic analysis of the interaction between rocuronium and other aminosteroids. *Br J Anaesth* 1995;**75**:37–42.
- [64] Shanks CA. Pharmacokinetics of the nondepolarizing neuromuscular relaxants applied to calculation of bolus and infusion dosage regimens. *Anesthesiology* 1986;**64**:72–86.
- [65] Donati F. Different effects on different muscles: clinical implications. *Semin Anesth* 2002;**21**:120–9.
- [66] Pansard JL, Chauvin M, Lebrault C, Gauneau P, Duvaldestin P. Effect of an intubating dose of succinylcholine and atracurium on the diaphragm and the adductor pollicis muscle in humans. *Anesthesiology* 1987;**67**:326–30.
- [67] Donati F, Meistelman C, Plaud B. Vecuronium neuromuscular blockade at the diaphragm, the orbicularis oculi, and adductor pollicis muscles. *Anesthesiology* 1990;**73**:870–5.
- [68] Plaud B, Proost JH, Wierda JM, Barre J, Debaene B, Meistelman C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium at the vocal cords and the adductor pollicis in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995;**58**:185–91.
- [69] Waud BE, Waud DR. The margin of safety of neuromuscular transmission in the muscle of the diaphragm. *Anesthesiology* 1972;**37**:417–22.

- [70] Nguyen-Huu T, Molgó J, Servent D, Duvaldestin P. Resistance to D-tubocurarine of the rat diaphragm as compared to a limb muscle: influence of quantal transmitter release and nicotinic acetylcholine receptors. *Anesthesiology* 2009;**110**:1011–5.
- [71] Kirov K, Motamed C, Decailliot F, Behforouz N, Duvaldestin P. Comparison of the neuromuscular blocking effect of cisatracurium and atracurium on the larynx and the adductor pollicis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;**48**:577–81.
- [72] Fisher DM, Wright PM. Are plasma concentration values necessary for pharmacodynamic modeling of muscle relaxants? *Anesthesiology* 1997;**86**:567–75.
- [73] Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Eriksson LI. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology* 2000;**92**:977–84.
- [74] Rimaniol JM, Dhonneur G, Sperry L, Duvaldestin P. A comparison of the neuromuscular blocking effects of atracurium, mivacurium, and vecuronium on the adductor pollicis and the orbicularis oculi muscle in humans. *Anesth Analg* 1996;**83**:808–13.
- [75] Plaud B, Debaene B, Donati F. The corrugator supercilii, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. *Anesthesiology* 2001;**95**:96–101.
- [76] Szenohradzky J, Trevor AJ, Bickler P, Caldwell JE, Sharma ML, Rampil IJ, et al. Central nervous system effects of intrathecal muscle relaxants in rats. *Anesth Analg* 1993;**76**:1304–9.
- [77] Peduto VA, Gungui P, Di Martino MR, Napoleone M. Accidental subarachnoid injection of pancuronium. *Anesth Analg* 1989;**69**:516–7.
- [78] Fuchs-Buder T, Strowitzki M, Rentsch K, Schreiber JU, Philipp-Osterman S, Kleinschmidt S. Concentration of rocuronium in cerebrospinal fluid of patients undergoing cerebral aneurysm clipping. *Br J Anaesth* 2004;**92**:419–21.
- [79] Schuller PJ, Newell S, Strickland PA, Barry JJ. Response of bispectral index to neuromuscular block in awake volunteers. *Br J Anaesth* 2015;**115**(Suppl. 1):i95–103.
- [80] Sloan TB. Muscle relaxant use during intraoperative neurophysiologic monitoring. *J Clin Monit Comput* 2013;**27**:35–46.
- [81] Schramm WM, Papousek A, Michalek-Sauberer A, Czech T, Illievich U. The cerebral and cardiovascular effects of cisatracurium and atracurium in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 1998;**86**:123–7.
- [82] Jooste E, Zhang Y, Emala CW. Rapacuronium preferentially antagonizes the function of M2 versus M3 muscarinic receptors in guinea pig airway smooth muscle. *Anesthesiology* 2005;**102**:117–24.
- [83] Herbstreit F, Peters J, Eikermann M. Impaired upper airway integrity by residual neuromuscular blockade: increased airway collapsibility and blunted genioglossus muscle activity in response to negative pharyngeal pressure. *Anesthesiology* 2009;**110**:1253–60.
- [84] D'Honneur G, Lofaso F, Drummond GB, Rimaniol JM, Aubineau JV, Harf A, et al. Susceptibility to upper airway obstruction during partial neuromuscular block. *Anesthesiology* 1998;**88**:371–8.
- [85] Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, Bateman BT, Uribe JV, Nguyen NT, et al. Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. *Br Med J* 2012;**345**:e6329.
- [86] Eriksson LI. Reduced hypoxic chemosensitivity in partially paralysed man. A new property of muscle relaxants? *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;**40**:520–3.
- [87] Chiarella AB, Jolly DT, Huston CM, Clanachan AS. Comparison of four strategies to reduce the pain associated with intravenous administration of rocuronium. *Br J Anaesth* 2003;**90**:377–9.
- [88] Mertes PM, Demoly P, Malinovsky JM. Complications anaphylactiques et anaphylactoïdes de l'anesthésie générale. *EMC Anesthésie-Réanimation*, 2012. [Article 36-410-A-10].
- [89] Reddy JJ, Cooke PJ, van Schalkwyk JM, Hannan JA, Fitzharris P, Mitchell SJ. Anaphylaxis is more common with rocuronium and succinylcholine than with atracurium. *Anesthesiology* 2015;**122**:39–45.
- [90] Schoeffler P, Viallard JL, Monteillard C, Canis M, Gutknecht JL, Haberer JP. Anomalie congénitale des pseudocholinestérasés sériques à l'origine d'une détresse respiratoire néonatale. *Ann Fr Anesth Reanim* 1984;**3**:225–7.
- [91] Dailey PA, Fisher DM, Shnider SM, Baysinger CL, Shinohara Y, Miller RD, et al. Pharmacokinetics, placental transfer, and neonatal effects of vecuronium and pancuronium administered during cesarean section. *Anesthesiology* 1984;**60**:569–74.
- [92] Shearer ES, Fahy LT, O'Sullivan EP, Hunter JM. Transplacental distribution of atracurium, laudanose and monoquaternary alcohol during elective caesarean section. *Br J Anaesth* 1991;**66**:551–6.
- [93] Naguib M. Neuromuscular effects of rocuronium bromide and mivacurium chloride administered alone and in combination. *Anesthesiology* 1994;**81**:388–95.
- [94] Ono K, Manabe N, Ohta Y, Morita K, Kosaka F. Influence of suxamethonium on the action of subsequently administered vecuronium or pancuronium. *Br J Anaesth* 1989;**62**:324–6.
- [95] Cooper R, Mirakhur RK, Clarke RS, Boules Z. Comparison of intubating conditions after administration of Org 9246 (rocuronium) and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1992;**69**:269–73.
- [96] Bock M, Klippel K, Nitsche B, Bach A, Martin E, Motsch J. Rocuronium potency and recovery characteristics during steady-state desflurane, sevoflurane, isoflurane or propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000;**84**:43–7.
- [97] Paul M, Fokt RM, Kindler CH, Dipp NC, Yost CS. Characterization of the interactions between volatile anesthetics and neuromuscular blockers at the muscle nicotinic acetylcholine receptor. *Anesth Analg* 2002;**95**:362–7.
- [98] Illman H, Antila H, Olkkola KT. Quantitation of the effect of nitrous oxide on rocuronium infusion requirements using closed-loop feedback control. *Anesthesiology* 2008;**108**:388–91.
- [99] Fuchs-Buder T, Wilder-Smith OH, Borgeat A, Tassonyi E. Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1995;**74**:405–9.
- [100] Unterbuchner C, Ziegler R, Graf B, Metterlein T. Magnesium-induced recurarisation after reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;**59**:536–40.
- [101] Al-Mohaya S, Naguib M, Abdelatif M, Farag H. Abnormal responses to muscle relaxants in a patient with primary hyperparathyroidism. *Anesthesiology* 1986;**65**:554–6.
- [102] Hill GE, Wong KC, Hodges MR. Lithium carbonate and neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology* 1977;**46**:122–6.
- [103] Soriano SG, Martyn JA. Antiepileptic-induced resistance to neuromuscular blockers: mechanisms and clinical significance. *Clin Pharmacokinet* 2004;**43**:71–81.
- [104] Spacek A, Neiger FX, Spiss CK, Kress HG. Atracurium-induced neuromuscular block is not affected by chronic anticonvulsant therapy with carbamazepine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;**41**:1308–11.
- [105] Soltész S, Fraisl P, Noé KG, Hinkelbein J, Mellinghoff H, Mencke T. Dexamethasone decreases the duration of rocuronium-induced neuromuscular block: a randomised controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 2014;**31**:417–22.
- [106] Heier T, Caldwell JE. Impact of hypothermia on the response to neuromuscular blocking drugs. *Anesthesiology* 2006;**104**:1070–80.
- [107] Caldwell JE, Heier T, Wright PM, Lin S, McCarthy G, Szenohradzky J, et al. Temperature-dependent pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium. *Anesthesiology* 2000;**92**:84–93.
- [108] Dahaba AA, Perelman SI, Moskowitz DM, Bennett HL, Shander A, Oettl K, et al. Influence of acute normovolaemic haemodilution on the dose-response relationship, time-course of action and pharmacokinetics of rocuronium bromide. *Br J Anaesth* 2006;**97**:482–8.
- [109] Dahaba AA, Wang G, Xu X, Liu X, Wu X, Bornemann H, et al. Influence of acute normovolaemic haemodilution on the dose-response relationship and time course of action of cisatracurium besylate. *Br J Anaesth* 2007;**98**:342–6.
- [110] Guellec V, Orliaguet G. Anesthésie du nourrisson et de l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-640-A-20, 2011.
- [111] Fisher DM. Neuromuscular blocking agents in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999;**83**:58–64.
- [112] Head-Rapson AG, Hunter JM. Muscle relaxants in the extreme age. *Baillière's Clin Anaesthesiol* 1994;**8**:501–22.
- [113] Wierda JM, Meretoja OA, Taivainen T, Proost JH. Pharmacokinetics and pharmacokinetic-dynamic modelling of rocuronium in infants and children. *Br J Anaesth* 1997;**78**:690–5.
- [114] Imbeault K, Withington DE, Varin F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a 0.1 mg/kg dose of cisatracurium besylate in children during N2O/O2/propofol anaesthesia. *Anesth Analg* 2006;**102**:738–43.
- [115] Arain SR, Kern S, Ficke DJ, Ebert TJ. Variability of duration of action of neuromuscular-blocking drugs in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;**49**:312–5.
- [116] Kitts JB, Fisher DM, Canfell PC, Spellman MJ, Caldwell JE, Heier T, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in the elderly. *Anesthesiology* 1990;**72**:272–5.
- [117] Sorooshian SS, Stafford MA, Eastwood NB, Boyd AH, Hull CJ, Wright PM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in young and elderly adult patients. *Anesthesiology* 1996;**84**:1083–91.

- [118] Ingrande J, Lemmens HJ. Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese. *Br J Anaesth* 2010;**105**(Suppl. 1), i16-i23.
- [119] Lemmens HJ, Brodsky JB. The dose of succinylcholine in morbid obesity. *Anesth Analg* 2006;**102**:438-42.
- [120] Varin F, Ducharme J, Théorêt Y, Besner JG, Bevan DR, Donati F. Influence of extreme obesity on the body disposition and neuromuscular blocking effect of atracurium. *Clin Pharmacol Ther* 1990;**48**:18-25.
- [121] Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJ, Hunter JM. Pharmacokinetics of 1R-cis 1'R-cis atracurium besylate (51W89) and plasma laudanosine concentrations in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth* 1995;**75**:431-5.
- [122] Servin FS, Lavaut E, Kleef U, Desmonts JM. Repeated doses of rocuronium bromide administered to cirrhotic and control patients receiving isoflurane. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology* 1996;**84**:1092-100.
- [123] van Miert MM, Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJ, Hunter JM. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 1997;**44**:139-44.
- [124] Lebrault C, Berger JL, D'Hollander AA, Gomeni R, Henzel D, Duvaldestin P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium (ORG NC 45) in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1985;**62**:601-5.
- [125] Bittner EA, Shank E, Woodson L, Martyn JA. Acute and perioperative care of the burn-injured patient. *Anesthesiology* 2015;**122**:448-64.
- [126] Lemmens S, Eymard B, Plaud B. Anesthésie et myasthénie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-657-C-10, 2010.
- [127] Krivosic-Horber R, Dépret T, Stojkovic T. Anesthésie et myopathies. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-657-D-10, 2006.
- [128] Armendáriz-Buil I, Lobato-Solares F, Aguilera-Celorrio L, Morros-Díaz E, Fraile-Jiménez E, Vera-Bella J. Residual neuromuscular block in type II diabetes mellitus after rocuronium: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2014;**31**:411-6.
- [129] Gin T, Chan MT, Chan KL, Yuen PM. Prolonged neuromuscular block after rocuronium in postpartum patients. *Anesth Analg* 2002;**94**:686-9.
- [130] Farhan H, Moreno-Duarte I, Latronico N, Zafonte R, Eikermann M. Acquired muscle weakness in the surgical intensive care unit: nosology, epidemiology, diagnosis, and prevention. *Anesthesiology* 2016;**124**:207-34.
- [131] Annane D. What Is the evidence for harm of neuromuscular blockade and corticosteroid use in the intensive care unit? *Semin Respir Crit Care Med* 2016;**37**:51-6.
- [132] Baillard C, Clec'h C, Catoire J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, et al. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *Br J Anaesth* 2005;**95**:622-6.
- [133] Klemola UM, Mennander S, Saarnivaara L. Tracheal intubation without the use of muscle relaxants: remifentanyl or alfentanil in combination with propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;**44**:465-9.
- [134] Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Barth V, Plinkert PK, et al. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2003;**98**:1049-56.
- [135] Kopman AF, Khan NA, Neuman GG. Precurarization and priming: a theoretical analysis of safety and timing. *Anesth Analg* 2001;**93**:1253-6.
- [136] Magorian T, Flannery KB, Miller RD. Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 1993;**79**:913-8.
- [137] Kopman AF, Klewicka MM, Neuman GG. Reexamined: the recommended endotracheal intubating dose for nondepolarizing neuromuscular blockers of rapid onset. *Anesth Analg* 2001;**93**:954-9.
- [138] Dahaba AA, Perelman SI, Moskowitz DM, Bennett HL, Shander A, Xiao Z, et al. Geographic regional differences in rocuronium bromide dose-response relation and time course of action: an overlooked factor in determining recommended dosage. *Anesthesiology* 2006;**104**:950-3.
- [139] Vermeyen KM, Hoffmann VL, Saldien V. Target controlled infusion of rocuronium: analysis of effect data to select a pharmacokinetic model. *Br J Anaesth* 2003;**90**:183-8.
- [140] Johnstone RE, Katz RL, Stanley TH. Homicides using muscle relaxants, opioids, and anesthetic drugs: anesthesiologist assistance in their investigation and prosecution. *Anesthesiology* 2011;**114**:713-6.
- [141] Crofts Yorker B, Kizer KW, Lampe P, Forrest AR, Lannan JM, Russell DA. Serial murder by healthcare professionals. *J Forensic Sci* 2006;**51**:1362-71.
- [142] Kuepper U, Herbstreit F, Peters J, Madea B, Musshoff F. Degradation and elimination of succinylcholine and succinylmonocholine and definition of their respective detection windows in blood and urine for forensic purposes. *Int J Legal Med* 2012;**126**:259-69.

J.-P. Haberer, Professeur honoraire d'anesthésie-réanimation, médecin attaché (jeanpierre.haberer@gmail.com).
Faculté de médecine, Université René Descartes Paris V, 15, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France.
Hôpital Simone Veil, Groupement hospitalier Eaubonne-Montmorency, 14, rue de Saint-Prix, 95600 Eaubonne, France.

Ogni riferimento a questo articolo deve portare la menzione: Haberer JP. Farmacologia dei curari. EMC - Anestesia-Rianimazione 2017;22(4):1-25 [Articolo I - 36-355-A-10].

Disponibile su www.em-consulte.com/it



Algoritmi
decisionali



Iconografia
supplementare



Video-
animazioni



Documenti
legali



Informazioni
per il paziente



Informazioni
supplementari



Autovalutazione



Caso
clinico

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

[Cliquez ici](#)

12 informations supplémentaires

Infosup 1

Vescicole sinaptiche ed esocitosi.

[Cliquez ici](#)

Infosup 10

Per saperne di più.

[Cliquez ici](#)

Infosup 2

Desensibilizzazione dei recettori postsinaptici colinergici.

[Cliquez ici](#)

Infosup 3

Proprietà fisicochimiche dei curari.

[Cliquez ici](#)

Infosup 4

Parametri clinici misurati su una registrazione della contrazione muscolare dell'adduttore del pollice in risposta alla stimolazione nervosa del nervo ulnare.

[Cliquez ici](#)

Infosup 5

Potenza dei curari e relazione dose-effetto.

[Cliquez ici](#)

Infosup 6

Effetti muscolari dei curari.

[Cliquez ici](#)

Infosup 7

Malattie neuromuscolari e utilizzo dei curari.

[Cliquez ici](#)

Infosup 8

Curari disponibili in Francia nel 2016.

[Cliquez ici](#)

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 07/01/2018 par EMC Italia (393556). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

Infosup 9

Metodologia per lo studio dell'intubazione tracheale.

[Cliquez ici](#)