

# Periferní myorelaxancia v moderní anesteziologii

**Petr Štourač, Martina Kosinová**

Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Periferní myorelaxancia jsou nedílnou součástí moderní anesteziologie. Zajišťují především usnadnění chirurgického výkonu a dobré podmínky k intubaci. Oproti minulosti, kdy byla pozornost stran nervosvalové blokády zaměřena právě na tyto aspekty, dominuje nyní zájem o monitoraci hloubky nervosvalové blokády v průběhu výkonu a její zvrát. Aktivní zvrát nervosvalové blokády za přítomné objektivní monitorace míry zotavení je důležitým bezpečnostním prvkem použití myorelaxancií. Článek přináší pohled především na aktuální trendy použití periferních svalových relaxancií.

**Klíčová slova:** celková anestezie, svalová relaxace, periferní svalová relaxancia, zvrát nervosvalové blokády, sugammadex.

## Peripheral muscle relaxants in modern anaesthesiology

Peripheral muscle relaxants are an integral part of modern anaesthesiology. They ensure, in particular, facilitation of the surgical procedure and good conditions for intubation. Unlike in the past, when attention in terms of neuromuscular blockade was paid to these very aspects, there now predominates an interest in monitoring the depth of neuromuscular blockade during the course of the procedure and its reversal. Active reversal of neuromuscular blockade in the presence of objective monitoring of the recovery rate is an important safety factor of muscle relaxant use. The article deals with the current trends in the use of peripheral muscle relaxants.

**Key words:** general anaesthesia; muscle relaxation; peripheral muscle relaxants; reversal of neuromuscular blockade; sugammadex.

## Úvod

Svalová relaxancia (neuromuscular blocking agents; NMBA) jsou využívána k usnadnění intubace, zajištění svalové relaxace v průběhu chirurgického výkonu a řízení umělé plicní ventilace. Svalová relaxancia nemají sedativní, hypnotický či analgetický efekt. Mohou však nepřímo snižovat metabolickou potřebu, předcházet třesu či snižovat intrakraniální tlak. Jejich hlavní úkol spočívá v usnadnění chirurgických výkonů a dosažení optimálních podmínek pro zajištění dýchacích cest intubací. Cílem tohoto článku je popsat především klinické použití periferních svalových relaxancií s maximálním důrazem na monitoraci hloubky nervosvalové blokády a její aktivní zvrát.

## Historie

Dva milníky v perioperační péči v uplynulých sto letech jsou spojeny s podáním periferních svalových relaxancií. Za první je nepochybně považováno první klinické použití kurare kanadským anesteziologem Haroldem Griffithem v roce 1942 (1). Tím prokázal, takřka sto let po demonstraci účinku éteru, že látka, do té doby považována za jed, může navodit svalovou relaxaci vhodnou k usnadnění chirurgických výkonů. Následoval prudký rozvoj rutinního podání svalových relaxancií. Již v té době začal vývoj látek, které dokáží účinky svalových relaxancií zvrátit. Druhým zásadním milníkem se tak stalo, na počátku nového tisíciletí publikované, první podání se-

lektivního antagonisty rokuronu a vekuronu sugammadexu. Oproti do té doby dostupným látkám pro aktivní reverzi nervosvalové blokády dokáže zvrátit v krátké době jakoukoli hloubku blokády (2). Chceme-li dnes hovořit o moderní anesteziologii, nelze oba milníky opomenout. Jakkoli za moderní svalové relaxans již nelze považovat kurare, jsou jeho následovníci stále součástí anestezie v mnoha indikacích. Pozornost se dávno nezaměřuje pouze na skutečnost, zda vůbec lze navodit nervosvalovou blokádu, ale především na bezpečnost jejího navození, optimalizaci průběhu a zotavení z nervosvalové blokády. Ve druhé polovině 20. století byla velká pozornost věnována především úvodu do celkové

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Petr Štourač, Ph.D., petr.stourac@gmail.com

Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity  
Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2019; 33(2): 20–23

Článek přijat redakcí: 30. 5. 2019

Článek přijat k publikaci: 30. 6. 2019

anestezie obecně a byl zdokonalován koncept bleskového úvodu. Aplikace několika jednoduchých pravidel (preoxygenace, vyvarování se ventilace obličejovou maskou, podání předdefinované dávky nitrožilního anestetika a sukcinylcholinu, Sellickův hmat a orotracheální intubace) dokázala snížit riziko celkové anestezie na historické minimum. Proto na přelomu tisíciletí upřela světová anestezilogická komunita svoji pozornost na druhý konec nervosvalové blokády, tedy na zotavení z účinků svalových relaxancií. Přetrvávající nervosvalová blokáda na konci operačního výkonu a v pooperačním období je vážným klinickým problémem v celé populaci a její výskyt se udává v řádu desítek procent jak u dospělých, tak dětí. Může vést k hypoventilaci, poruchám průchodnosti dýchacích cest a ke snížené odpovědi dýchacího systému na hypoxii. Do popředí pozornosti se tedy dostalo měření hloubky nervosvalové blokády v průběhu anestezie na straně jedné a objektivní monitorace zotavování z nervosvalové blokády na straně druhé. V současnosti neexistuje spolehlivá klinická zkouška, která by dokázala identifikovat hloubku nervosvalové blokády, ale ani míru zotavení. Proto se hloubka blokády objektivizuje elektrickou neurostimulací a následným vyhodnocením svalové odpovědi. Pouhé optické či taktilní vyhodnocení není přesné, proto zlatým standardem je akcelerometrie. I přes prokázaný vysoký výskyt reziduální nervosvalové blokády a jasná doporučení odborných společností není použití objektivní monitorace hloubky nervosvalové blokády rutinní, stejně tak aktivní zvrát blokády, což může ovlivnit perioperační morbiditu pacienta (3, 4).

## Svalová relaxancia a moderní anestezilogie

Periferní myorelaxancia se váží na nikotinové receptory na nervosvalové ploténce a způsobují tak svalovou relaxaci. Vyjma toho interagují také s jinými nikotinovými receptory, které můžeme nalézt ve vegetativních gangliích a v chemoreceptorech karotických tělísek. Interagují také s muskarinovými receptory v srdci či plicích. Právě tyto skutečnosti vedou k celé řadě nežádoucích účinků v podobě vegetativní a kardiovaskulární nestability či zvýšené sekreci bronchů. Závažnými komplikacemi

jsou pak častý výskyt pooperační reziduální nervosvalové blokády (PORC) a alergických reakcí, a to u dospělých i dětí (5).

Desítky let spočívalo hodnocení zotavení z účinků nervosvalové blokády v klinickém testování. Mezi tyto testy například patřila schopnost zvednout hlavu po dobu pěti sekund, schopnost sevřít ruku v pěst a stisknout ruku či vypláznout jazyk. Po zavedení objektivního hodnocení hloubky nervosvalové blokády akcelerometricky se ukázalo, že ani TOF 0,7 (poměr velikosti čtvrtého a prvního záskubu vyvolaného stimulací) nezaručuje plnou svalovou sílu a plné zotavení z účinků svalového relaxans. Proto je v posledních letech považováno za dostatečné zotavení z nervosvalové blokády a vyloučení reziduální nervosvalové blokády teprve při TOF  $\geq 0,9$  (6). V klinické úvaze je třeba zohlednit možnou záměnu přítomnosti reziduální blokády s přetrvávajícími účinky jiných anestezilogik, jako jsou opioidy a inhalační či intravenózní anestetika. Reziduální účinky anestetik a opioidů navíc zesilují reziduální nervosvalovou blokádu a zvyšují tak riziko výskytu plicních komplikací, perioperační morbidity či mortality (7).

## Zvrat nervosvalové blokády

Je-li zvrat nervosvalové blokády indikován (TOF ratio  $< 0,9$ ), používají se v běžné klinické praxi ke zrušení účinku nedepolarizačních svalových relaxancií jejich antagonisté. Nejdéle používanou a stále nejrozšířenější skupinou jsou inhibitory acetylcholinesterázy (AChE). V našich podmínkách je to zejména neostigmin, v zahraničí i další léky z této skupiny (edrofonium aj.). K prevenci nežádoucích cholinergních účinků neostigminu se společně s ním podává parasympatikolytikum atropin. Neostigmin v kombinaci s atropinem však může vyvolat například arytmiie, bronchospasmus nebo suchost v dutině ústní. V některých případech může vzniknout výrazná bradykardie, a to i při současném podání parasympatikolytika. Mezi popsané účinky neostigminu patří zvýšení napětí ve střešní anastomóze (jakkoli je tato skutečnost aktuálně minimálně klinickým významem zpochybňována), zvýšení intraluminálního tlaku a propulzivní aktivity v tlustém střevě a v rektu, a to až dvojnásobně. Podání neostigminu může zhoršit průchodnost horních dýchacích cest, funkci m. genioglossus i funkci bránice (8). Nevýhodou podání neostigminu je skutečnost,

že dokáže účinně zvrátit pouze mělkou nervosvalovou blokádu. Při minimálním použití objektivní nervosvalové monitorace na našich pracovištích je proto velmi obtížné zjistit, zda přetrvává parciální nervosvalová blokáda či ve které fázi blokády se pacient nachází. Jestliže je koncentrace rokuronia či jiného nedepolarizujícího myorelaxans dostatečně vysoká, nemohou ani vysoké dávky neostigminu blok antagonistizovat. V klinické praxi to znamená, že maximální hloubka bloku, který může být velmi rychle antagonistizován inhibitory AChE, přibližně odpovídá zpětnému objevení se čtvrté odezvy při TOF stimulaci a hodnota TOF ratio je přibližně 0,3 (9). I z těchto důvodů není v České republice neostigmin rutinně používán k antagonistizování účinku nedepolarizačních myorelaxancií (4). Zásadní mínus nejen ve zvratu nervosvalové blokády představuje syntéza modifikovaného cyklohextrinu sugammadexu. Sugammadex je schopen vytvořit enkapsulaci s amidosteroidním nedepolarizujícím myorelaxans komplex, který znemožní vazbu myorelaxans na nikotinový receptor. Sugammadex je syntetický gamma-cyklohextrin, který je schopen enkapsulovat svalová relaxancia amidosteroidního typu a tím antagonistizovat jejich účinek. Jde tak o naprosto jiný mechanismus účinku než zvýšení nabídky acetylcholinu, což byl mechanismus účinku AChE. Molekula sugammadexu je schopna pevně vázat rokuronium nebo vekuronium (enkapsulace či chelace) a tím rychle ukončit jejich účinek na nikotinových receptorech nervosvalové ploténky. Tento mechanismus účinku přinesl převrat ve vnímání nervosvalové blokády a steroidní svalová relaxancia se rázem zařadila mezi tzv. soft drugs, tedy mezi farmaka s velmi dobře říditelným účinkem. Pokus na animálních modelech i lidských dobrovolnících prokázal závislost mezi dávkou sugammadexu a jeho účinkem. Při mělké hloubce nervosvalové blokády, která odpovídá přibližně druhé odpovědi při TOF stimulaci (TOF 2–3) je doporučena dávka 2 mg/kg. Při hluboké blokádě, která odpovídá žádné odpovědi při TOF stimulaci, a současném vyvolání záskubu metodou Post-Tetanic-Count (odpověď na stimulaci frekvencí 1 Hz, která je aplikována 3 sekundy po předchozí 5 sekund trvající tetanické stimulaci frekvencí 50 Hz), se doporučuje dávka 4 mg/kg. Zvláštní situace nastává při potřebě bezprostředního zvratu nervosvalové blokády po jejím nástupu. Zde je třeba podat velmi vysoké dávky sugammadexu (12–16 mg/kg). I v této situaci je při

správném dávkování zvrát nervosvalové blokády velmi rychlý a k návratu plné svalové síly dochází do tří minut od podání. To je důležité zejména při scénářích obtížného zajištění dýchacích cest Cannot Intubate, Cannot Ventilate (nelze zain-tubovat ani ventilovat relaxovaného pacienta, CICV), kdy doposud varianta aktivní reverze nervosvalové blokády neexistovala. Rokuronium se tak stalo v rámci bleskového úvodu do celkové anestezie více než plnohodnotnou náhradou sukcinylcholinu. Ovšem výhradně za předpokladu, že má pracoviště sugammadex dostupný v dostatečném množství a k okamžitému použití.

Nevýhodou sugammadexu je stále jeho velká ekonomická náročnost (cca 2,5 tis. Kč za 200 mg). Proto stále hledáme indikace, ve kterých má jasný přínos.

Je třeba si též uvědomit, že vyjma výše uvedených nežádoucích účinků neostigminu existuje i obava z podání jeho vysoké dávky a výskytu paradoxní svalové slabosti při již téměř úplném zotavení nervosvalových funkcí. Další širokou skupinou pacientů, kde je obava z podání neostigminu, jsou pacienti s myotonickými dystrofiemi, kdy jejich podání může vést až k myotonické krizi (10). Proto, pokud je nutné nervosvalovou blokádu použít, je sugammadex (rokuronium), který navozuje na nervosvalové ploténce stejné podmínky jako před podáním nervosvalové blokády, u těchto pacientů postupem volby. Další nezpochybnitelné výhody sugammadexu spočívají v možnosti udržovat hlubokou nervosvalovou blokádu až do konce chirurgického výkonu. Je také třeba poznamenat, že antagonizace sugammadexem je, jak udávají literární zdroje, až 5x rychlejší než neostigminem. Na druhou stranu jasný ekonomický přínos zkrácením pobytu na operačním sále prokázán doposud nebyl, což je jistě odrazem stále vysoké ceny látky. Samotná volba anestezio-logické techniky či jiných anesteziologik nemá na vlastní rychlost účinku sugammadexu vliv. Z vzácně uváděných nežádoucích účinků jsou to anafylaxe (převážně kožní projevy), slabý kašel či porucha vnímání chuti. Obava z ovlivnění účinků hormonální antikoncepce se klinicky nepotvrdila.

Na závěr této části je třeba zdůraznit důležitost správného dávkování. To nabývá na významu zejména při skutečnosti malého použití objektivní monitorace hloubky nervosvalové blokády, a tedy je často sugammadex podáván empiricky. Při poddávkování se totiž i u sugammadexu může opět projevit svalová slabost.

## Indikace rokuronie a sugammadexu

### Udržování hlubokého bloku až do konce chirurgického výkonu

Zajištění dobrých chirurgických podmínek operátorovi bylo záměrem podání svalových relaxancií od prvopočátku. Hloubka nervosvalové blokády však byla klinicky přizpůsobena fázi operace a na konci podřízena především tzv. rychlému buzení. Pokud si uvědomíme, že zvrát nervosvalové blokády AChE je možný jen ve fázi mělkého bloku, je zřejmé, že chirurgické podmínky na konci operace (tonus břišní stěny, pohyby bránice, kašel aj.) často neodpovídaly potřebě operátora. Je také známou skutečností, že svaly bránice a hrtanu jsou více rezistentní k účinkům svalových relaxancií než ostatní svaly. Je tak možné, že svalová relaxace měřená na m. adductor pollicis je zcela dostatečná, ale chirurg může mít obtíže s nadměrným svalovým tonem nebo pohyby bránice. V současnosti lze navodit podmínky hluboké nervosvalové blokády po celou dobu operace až do jejího konce. Umožní tak například založení kapnoperitonea při nižších inflačních tlacích při větší přehlednosti operačního pole pro chirurga. Na konci operace je pak reverze sugammadexem i z hluboké blokády velmi rychlá.

### Přesná kontrola délky bloku navozeného rokuroniem

Kombinaci rokuronium-sugammadex lze použít i pro velmi krátké výkony. Jsou publikovány práce použití například i na elektrokonvulzivní terapii (11). V reálné klinické situaci však tuto výhodu oceníme především v neočekávaném CICV scénáři či náhlém ukončení operačního výkonu ve fázi hluboké blokády, kdy doposud bylo nutné vyčkat spontánního zotavení alespoň do mělké nervosvalové blokády a poté teprve blokádu zvrátit neostigminem.

Protože i u rokuronie a dalších nedepolarizujících myorelaxancií lze nalézt závislost mezi dávkou a účinkem, podávaly se dříve pro lepší kontrolu délky trvání nervosvalové blokády redukované dávky. Otázkou pak byla především reálně dosažená hloubka nervosvalové blokády, ale také nepredikovatelná délka trvání bloku.

## Bleskový úvod do celkové anestezie u císařského řezu

Jednou z indikací podání kombinace rokuronium-sugammadex je aktuálně bleskový úvod do celkové anestezie. Jde o koncept, který zůstal po celou druhou polovinu minulého století neměnný. Zavedený postup podání sukcinylcholinu nedokázala dostupnost rokuronie nahradit, protože v dávkách potřebných pro bleskový úvod do celkové anestezie navodilo rokuronium středně až dlouhotrvající nervosvalovou blokádu. Teprve klinické použití sugammadexu umožnilo plnohodnotné využití rokuronie v rámci bleskového úvodu do celkové anestezie (12).

Jednou z tradičních indikací bleskového úvodu do celkové anestezie je anestezie u císařského řezu. Je používán především pro riziko rychlého rozvoje kritické desaturace u těhotné s potenciálním dopadem na plod. V souhrnu charakteristik přípravku rokuronium je stále uváděna dávka pro těhotnou v této indikaci 0,6 mg/kg. Několik prací však poukázalo na špatné intubační podmínky po podání této dávky v porovnání s tradičním sukcinylcholinem. Proto je nyní doporučována dávka 0,9–1,0 mg/kg, která prokazatelně dokáže navodit podmínky srovnatelné se sukcinylcholinem ve stejném čase (13). Byly prokázány i některé výhody oproti tradičnímu postupu, jako je nižší výskyt rezistence k laryngoskopii a nižší míra pooperačních komplikací (myalgie způsobená fascikulacemi po podání sukcinylcholinu). Nezodpovězené zatím zůstává, zda rokuronium, které přechází přibližně v 16 % koncentraci transplacentárně, vyvolává klinicky patrnou nervosvalovou blokádu u novorozence (14). Podání sugammadexu novorozenci by pak mohla být terapie této blokády při jinak nevysvětlitelné poruše poporodní adaptace novorozence.

## Závěr

Svalová relaxace je nedílnou součástí moderních anesteziologických postupů. Mezi neoddiskutovatelná fakta patří, že hloubka nervosvalové blokády a míra zotavení by měla být objektivně monitorována. V současnosti je v mnoha indikacích vhodné podání kombinace rokuronium-sugammadex pro jeho výbornou kontrolu nad nervosvalovou blokádou.

Grantová podpora:

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Podpořeno fondem LF MU pro juniorské výzkumníky (Martina Kosinová)

## LITERATURA

1. Griffith H, Johnson GE. The Use of Curare in General Anesthesia. *Anesthesiology*. 1942. 3(4): 418–420. doi:10.1097/00000542-194207000-00006.
2. Gjsenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology*. 2005 Oct; 103(4): 695–703.
3. Adamus M, Černý V, Cvachovec K, et al. Zásady bezpečné anesteziologické péče. *Anesteziologie a intenzivní medicína*, 2018, 29(2): 107–110.
4. Adamus M, Herold I, Cvachovec K, Ševčík P, Černý V. Svalová relaxace během celkové anestezie v České republice 2010 – Jednodenní prospektivní observační dotazníková studie. *Anesteziologie a intenzivní medicína*. 2011; 22(2): 82–99.
5. Klucka J, Kosinova M, Krikava I, Stoudek R, Toukalkova M, Stourac P. Residual Neuromuscular Blockade in Paediatric Anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2019. Jan; 122(1): e1–e2. doi: 10.1016/j.bja.2018. 10. 001
6. Fortier LP, McKeen D, Turner K, et al. The RECITE study: a Canadian prospective, multicenter study of the incidence and severity of residual neuromuscular blockade. *Anesth Analg*. 2015; 121: 366–372.
7. Claudius C, Garvey LH, Viby-Mogensen J. The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 2009; 64(Suppl. 1): 10–21.
8. Eikermann M, Fassbender P, Malhotra A, et al. Unwarranted administration of acetylcholinesterase inhibitors can impair genioglossus and diaphragm muscle function. *Anesthesiology* 2007; 107: 621–629.
9. Beemer GH, Bjorksten AR, Dawson PJ, et al. Determinants of the reversal time of competitive neuromuscular block by anticholinesterases. *Br J Anaesth* 1991; 66: 469–475.
10. Stourac P, Krikava I, Seidlova J, Strazevska E, Huser M, Hruban L, Janku P, Gal R. Sugammadex in a parturient with myotonic dystrophy. *Br J Anaesth*. 2013 Apr; 110(4): 657–658. doi: 10.1093/bja/aet037.
11. Saricicek V, Sahin L, Bulbul F, Ucar S, Sahin M. Does rocuronium-sugammadex reduce myalgia and headache after electroconvulsive therapy in patients with major depression? *J ECT*. 2014 Mar; 30(1): 30–34. doi: 10.1097/YCT.0b013e3182972bd2.
12. Lee C. Goodbye suxamethonium! *Anaesthesia*. 2009 Mar; 64(Suppl 1): 73–81. doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05873.x.
13. Stourac P, Adamus M, Seidlova D, et al. Low-dose or high-dose rocuronium reversed with neostigmine or sugammadex for cesarean delivery anesthesia: A randomized controlled non-inferiority trial of time to tracheal intubation and extubation. *Anesth Analg*. 2016 May; 122(5): 1536–1545. doi: 10.1213/ANE.0000000000001197.
14. Kosinova M, Stourac P, Adamus M, et al. Rocuronium versus suxamethonium for rapid sequence induction of general anaesthesia for caesarean section: influence on neonatal outcomes. *Int J Obstet Anesth*. 2017 Nov; 32: 4–10. doi: 10.1016/j.ijoa.2017. 05. 001. Epub 2017 May 10.