

Myastenie a anestezie

MUDr. Stanislav Voháňka, CSc., MBA, MUDr. Magda Horáková

Neuromuskulární centrum, Neurologická klinika LF MU a FN, Brno

Myastenie je autoimunitní onemocnění nervosvalového přenosu. Řada léků používaných v anestezii s touto chorobou významně interferuje. Patří mezi ně především periferní myorelaxancia a volatilní plyny. Nemocní s myastenii mají změněnou citlivost především k periferním myorelaxanciím. Pokud je to možné, tak preferujeme regionální metody anestezie nebo jejich kombinaci. V pooperační péči je nutná pečlivá monitorace až do úplného zotavení pacienta. U myastenie nehrozí při použití jakýchkoliv anestetik maligní hypertermie.

Klíčová slova: nervosvalová ploténka, myastenie, myorelaxancia, inhibitory cholinesterázy, anestezie.

Myasthenia gravis and anesthesia

Myasthenia gravis is an autoimmune disorder of neuromuscular transmission. There are many drugs frequently used in anesthesiology which interfere significantly with this disease. The most important are peripheral blocking agents and potent inhaled anesthetic agents. Patients suffering from myasthenia reveal modified sensitivity to these drugs, esp. to the peripheral blocking agents. Regional methods of the anesthesia or combination of both are preferred. Postoperative management is based on the careful monitoring of patients until full recovery is reached. In patient with myasthenia gravis there is no risk of malignant hyperthermia.

Key words: neuromuscular junction, myasthenia gravis, neuromuscular blocking agents, cholinesterase inhibitors.

Myastenie je autoimunitní onemocnění charakterizované svalovou unavitelností. Příčinou je autoimunitní děj, jehož cílem je postsynaptická část nervosvalové ploténky. Dominuje okulobulbární predilekce, respirační svaly jsou postiženy asi ve 20 % případů. Choroba je asi v 10 % asociována s jinými autoimunitními chorobami a až v 15 % je přítomen tymom. Chorobu charakterizuje kolísavá unavitelnost s cirkadiálním kolísáním (akcentace zpravidla večer) a ponáhlovým zhoršením. Terapie je kombinací podávání inhibitorů cholinesterázy, imunomodulační terapie (kortikoidy, imunosupresiva, monoklonální protilátky, imunoglobulin, plazmaferéza) a tymektomie. Řada léků vykazuje významnou interakci s anestezii a samotná choroba představuje pro anestezii a operační zákrok rizikový terén. Chirurgický výkon by měl být plánován do období navozené remise. Pokud je nutné operaci provést bezodkladně navzdory nedostatečně

kompenzovanému stavu, potom se snažíme navodit remisi rychle pomocí intravenózních imunoglobulinů, event. plazmaferézy (Abel et Eisenkraft, 2002).

V oblasti anestezie a operační péče u nemocných s myastenii panuje řada obav, které mají částečně historický charakter, ale na druhé straně odráží obtížné možnosti získávání relevantních poznatků v této oblasti. Většina publikací jsou kazuistiky, řada prací je starších než 15 let. Snižování mortality a zlepšování kvality života nemocných s myastenii však nepřímo ukazují na nesporný pokrok i v této oblasti. Nalok se však jedná o celkové zlepšení kompenzace myastenie a nalok o nové anesteziologické techniky nelze rozhodnout.

Předoperační rozvaha musí vždy zahrnovat zhodnocení respiračních funkcí (Romero et Joshi 2013), včetně usilovné vitální kapacity (FVC) a bulbárních funkcí – tedy schopnosti toalety

dýchacích cest (kašlání, polykání). Důležité je také konstatování, zda tyto funkce jsou zachovány v horizontální poloze (např. léze bránice se projevuje právě zhoršením ventilace v horizontální poloze). U nemocných s rozsáhlejším nádorem tymu mohou nastat problémy s intubací (deviace trachey a kvůli kompresi velkých cév i kardiovaskulární problémy (Brambrink et Kirsch, 2007).

Řada prací uvádí vyšší procento kardiálních abnormalit u nemocných s myastenii: jak poruch rytmu, tak srdečního selhávání (Hofstad et al., 1984). Etiopatogenetickou roli hrají patrně další protilátky namířené proti titinu, ryanodinovému receptoru, beta adrenergickým receptorům nebo draslíkovému kanálu (Kato et al., 2016). U myastenie asociované s nádory brzlíku je popisována myokarditida až v 9 % případů (Finsterer et Stöllberger, 2016), byl publikován i případ obrovsko-buněčné myokarditidy (Joudinaud et al., 2006). Problematika myokarditidy u nádorů thy-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Stanislav Voháňka, CSc., MBA, vohanka.stanislav@fnbrno.cz
Neurologická klinika LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(5): 306–308

Článek přijat redakcí: 2. 4. 2017

Článek přijat k publikaci: 30. 5. 2017

Tab. 1. Inhibitory acetylcholinesterázy: dávkování (jednorázová dávka) a trvání účinku

	Perorálně	Parenterálně	Trvání účinku
Neostigmin	15 mg	0,5 mg (i.m., s.c., i.v.)	2,5–4 hodiny
Pyridostigmin	60 mg	-	6–8 hodin
Ambenonium	10 mg	-	4–8 hodin
Distigmin	5 mg	-	24–36 hodin

Tab. 2. Periferní myorelaxancia a jejich hlavní charakteristiky

Mechanismus účinku	Látka	Antagonista	Myastenienie – vliv
Depolarizující	suxamethonium dekamethonium	neexistuje	nižší senzitivita (nezvyšovat dávku, nepodávat opakovaně)
Nedepolarizující	atracurium mivacurium vecuronium pancuronium norcuronium	inhibitory cholinesterázy syntostigmin, distigmin přímý ireverzibilní blokátor sugammadex	zvýšená senzitivita a prodloužený účinek (redukovat na 20–50%)

mu a celkový výskyt kardiálních abnormalit a jejich relevance je předmětem diskuze. Aktuální kardiální riziko by měl při předoperačním vyšetření zhodnotit internista nebo kardiolog. EKG vyšetření je diagnostickým minimem (Kato et al., 2016). Při prokázaném kardiálním postižení je třeba zvážit podání anestetik s kardiodepresivním nebo proarytmogenním účinkem. Jde však o obecné doporučení bez ohledu na myastenii.

Při rozhodování o typu anestezie preferujeme lokální, regionální či epidurální anestezii nebo jejich kombinaci s celkovou anestézií, což vede ke snížení nutnosti hluboké sedace. Pro celkovou anestezii s řízenou ventilací není jednoznačné doporučení. Je třeba poznamenat, že v řadě případů u plně kompenzovaných pacientů jsou pro vedení anestezie důležitější další komorbidity než vlastní myastenienie.

Při plánování perioperační péče je také třeba zvažovat podání řady dalších léků, které mohou vést k exacerbaci myastenienie (především aminoglykosidová a makrolidová antibiotika, některá antiarytmika apod.) (Voháňka, 2017).

Význam stávající medicíny

Inhibitory cholinesterázy mají různou délku působení a mohou interferovat s léky, které se používají při anestezii. Pokud není možné provést zákrok mezi jednotlivými dávkami inhibitorů, tak je nahrazujeme parenterálním podáváním neostigminu v odpovídající dávce. Jde o léky, které významně zvyšují svalovou sílu a používají se k symptomatické úlevě. Někteří pacienti jsou na ICHE závislí psychicky a obávají se jakéhokoliv vynechání dávky. Na místě je potom podrobné vysvětlení a ujistění o správném postupu (Abel et Eisenkraft, 2002). Hlavní nežádoucí účinky vyplývají z cholinergního efektu: akumulace acetylcholinu na mus-

karinových receptorech hladkých svalů a žláz se zevní sekrecí (průjmy, nauzea, zvracení, slinění, slzení, bronchospasmus). Dále dochází k aktivaci svalových nikotinových receptorů (svalové křeče, fascikulace). Gastrointestinální potíže lze potlačit loperamidem nebo antimuskarinovými látkami (propanthelin, atropin).

Kortikoidy

Jde o léky významné z řady důvodů: zvl. ve vyšších dávkách zhoršují hojení ran a zvyšují riziko infekcí, zvyšují glykemii a riziko stresového vředu. Je třeba mít na paměti, že výrazné i krátkodobé zvýšení dávky kortikoidů může vést ke zhoršení myastenienie či vzniku myastenické krize (Bae et al., 2006). Mírné zvýšení (20%) odpovídající zvýšené stresové zátěži je bezpečné. Při nutnosti parenterálního podávání máme dostatečnou škálu galenických forem.

Imunosupresiva

Imunosupresivní účinek obvykle podávaných látek je po navození remise dlouhodobý, a tak není problém je na krátké perioperační období několika dnů vynechat. Účinek nejčastěji používaného azathioprinu trvá v řádu měsíců, u cyklosporinu A se jedná o týdny. Pokud není pacient po delším období po operaci perorálního příjmu, je třeba vždy zajistit do sondy nebo gastrostomie odpovídající galenickou formu léčivé látky.

Premedikace

V premedikaci se nedoporučuje podávání benzodiazepinů a opiátů. Ani jedna skupina nemá přímý vliv na nervosvalovou ploténku, předpokládá se ale určitá sumace účinků. U benzodiazepinů jde o myorelaxaci a vliv na svalovou sílu, v případě opiátů o depresivní efekt na respiraci. U plně kompenzovaných pacientů s dobrou

respirační rezervou nebo okulárních forem lze i tyto lékové skupiny s jistou opatrností použít (Abel et Eisenkraft, 2002).

Vlastní operační výkon

Periferní myorelaxancia se v anesteziologii používají k úvodní intubaci a udržování svalové relaxace při řízené ventilaci. V anesteziologii se používají dva typy periferních myorelaxancií: nedepolarizující a depolarizující. U pacientů s myastenii mají tyto látky určitý nepředvídatelný efekt: změněnou citlivost na obvyklou dávku a prodloužený interval neuromuskulární blokády. Dále je přítomen vliv současně podávaných inhibitorů cholinesterázy. Obecně je tedy spíše tendence se těmito látkám při anestezii nemocných s myastenii vyhýbat (Rangasamy et al., 2014). Také jsou opakovaně v literatuře popsány případy, kdy po použití periferních myorelaxancií dojde k manifestaci dosud latentní myastenienie (Dunsire et al., 2001; Bowie, 2002).

Depolarizující myorelaxancia (suxamethonium, dekamethonium) působí jako agonisté a k myorelaxaci dojde abnormální aktivitou ploténky a depolarizačním blokem. Látka je rozkládána acetylcholinesterázou a její účinek není zrušitelný neostigminem. Při použití depolarizujících myorelaxancií je nutné počítat s určitou deplecí postsynaptických receptorů a tím nutností vyšší dávky. Eisenkraft prokázal, že ED50 a ED95 je 2x, resp. 2,6x vyšší u nemocných s myastenii (Eisenkraft et al., 1988). Dávka suxamethonia používaná obvykle pro úvod do anestezie (1–1,5 mg/kg/t.hm.) však ED95 překračuje, takže stačí mírné navýšení (1,5–2 mg/kg/t.hm.) k dosažení adekvátní rychlé relaxace. Suxamethonium je po podání během minut v krevním řečišti metabolizováno pseudocholesterázou. Inhibitory cholinesterázy (kterými jsou pacienti často léčeni) snižují její efekt a může tak dojít k prolongaci myorelaxačního efektu (Marsh et Pittard, 2011; Racca, 2013).

Nedepolarizující myorelaxancia (atracurium, mivacurium, vecuronium, pancuronium, nor-

Tab. 3. Anestezie u myastenienie – shrnutí

- Nehrozí riziko maligní hypertermie ani rhabdomyolýzy
- V premedikaci nepodávat benzodiazepiny
- Preferovat lokální a regionální formy anestezie
- Pozor na změněnou citlivost k periferním myorelaxanciím. Pokud možno nepodávat
- Vždy po zákroku pacienta umístit na monitorované lůžko s možností umělé ventilace

curonium) působí tak, že kompetitivně obsazují acetylcholinové receptory. Jednotlivé druhy se od sebe liší délkou trvání účinku a dalšími farmakologickými vlastnostmi. Jsou odvozeny od kurare, šípového jedu rostlinného původu používaného americkými indiány. Při jejich podání (na rozdíl od depolarizujících) jsou nemocní s myastenii výrazně citlivější než běžná populace. Je to dáno menším množstvím receptorů a motorických plotének, které jsou obsazovány. Je nutná redukce dávky (na 20–50%) a je třeba počítat s delší dobou účinku. Z tohoto důvodu se nedoporučuje používání dlouhodobých forem, krátkodobé lze s opatrností použít. Ke zrušení účinku těchto léků na konci anestezie se používají inhibitory cholinesterázy. Nevyhneme se tím samozřejmě jak nežádoucím účinkům nikotinového (fascikulace, křeče, paradoxní svalová slabost), tak i muskarinového typu (nauzea, zvracení, zvýšená peristaltika, bronchiální sekrece). Tuto situaci významně zlepšuje zavedení léčivé látky sugammadex (Bridion®), což je modifikovaný g-cyklohextrín, který ireverzibilně (chelací) váže myorelaxancia aminosteroidního typu (rocuronium, vecuronium) a ruší jejich účinek. Jedná se o zcela jinou koncepci antagonizace svalových relaxancií, než s běžně dosud používanými inhibitory cholinesterázy (neostigmin), čímž se

stává použití těchto myorelaxancií u rizikových pacientů výrazně bezpečnější (Shousha et al., 2014; Batistaki et al., 2015). Možností kontrolovat délku bloku se zařadila steroidní relaxancia do skupiny tzv. „soft drugs“ – farmak s velmi dobře říditelným účinkem. Při mělké blokádě stačí dávka 4 mg/kg, při hluboké blokádě se doporučuje dávka 8 mg/kg. Pro bezprostřední antagonizaci vysokých dávek rocuronia se doporučuje 12–16 mg/kg sugammadexu. Výhodou je možnost udržování hlubokého neuromuskulárního bloku až do konce chirurgického výkonu a ukončení ve zvolený čas. Rychlost antagonizace je 5x rychlejší než při použití neostigminu. Navíc se vyhneme jejich nežádoucím účinkům, které mohou být závažné. Po podání vysoké dávky neostigminu se může vyskytnout paradoxní svalová slabost při již téměř úplném zotavení neuromuskulárních funkcí (cholinergní krize), navíc hluboký neuromuskulární blok nemůže neostigmin antagonizovat ani ve vysoké dávce, protože již nemůže dále zvýšit dostupnost acetylcholinu.

Inhalační anestetika (isofluran, sevofluran, desfluran) způsobují v určité míře myorelaxaci a nemocní s myastenii jsou na ně ve zvýšené míře citliví. Senzitivita nemocných s myastenii se vůči jednotlivým volatilním plynům liší (Kadosaki

et al., 1993; Abel et Eisenkraft, 2002). U starších nemocných je třeba také počítat s kardiodepresivním efektem a senzitivací na katecholaminy. Vliv těchto „volatilních plynů“ na metabolismus kalcia v sarkoplazmatickém retikulu je dobře znám u maligní hypertermie. V případě nemocných s myastenii toto riziko absolutně nehrozí a tyto látky lze v tomto kontextu bez obav použít. Totální intravenózní anestezie (TIVA), tedy zpravidla kombinace propofolu a krátce působícího opiátu (ramifentanyl), je další alternativou, pokud se chceme vyhnout podání myorelaxancií. Je problematická především u starších nemocných pro riziko poklesu krevního tlaku.

Pooperační péče

Vždy je nutné počítat s prolongovanou nebo rekurentní hypoventilací a umístit pacienta až do plné restituce na monitorované lůžko s možností rychlého zavedení respirační podpory (Abel et Eisenkraft, 2002; White et Stoddart, 2004; Werner Klingler, 2005; Rangasamy et al., 2014). Pacient má obvykle v časném pooperačním období menší svalovou zátěž a tomu je třeba přizpůsobit dávky inhibitorů cholinesterázy (Racca et al., 2013). Předjedeme tak zbytečným nežádoucím cholinergním účinkům.

LITERATURA

1. Abel M, Eisenkraft JB. Anesthetic implications of myasthenia gravis. *Mt. Sinai J. Med. N. Y.* 2002; 69: 31–37.
2. Bae JS, Go SM, Kim BJ. Clinical predictors of steroid-induced exacerbation in myasthenia gravis. *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.* 2006; 13: 1006–1010.
3. Batistaki C, Tentes P, Deligiannidi P, Karakosta A, Florou P, Kostopanagioutou G. Residual neuromuscular blockade in a real life clinical setting. Correlation with sugammadex or neostigmine administration. *Minerva Anesthesiol.* 2015.
4. Bowie RA. Myasthenia gravis unmasked by neuromuscular blockade. *Br. J. Anaesth.* 2002; 88: 153–154.
5. Brambrink AM, Kirsch JR. Perioperative care of patients with neuromuscular disease and dysfunction. *Anesthesiol. Clin.* 2007; 25: 483–509.
6. Dunsire MF, Clarke SG, Stedmon JJ. Undiagnosed myasthenia gravis unmasked by neuromuscular blockade. *Br. J. Anaesth.* 2001; 86: 727–730.
7. Eisenkraft JB, Book WJ, Mann SM, Papatestas AE, Hubbard M. Resistance to succinylcholine in myasthenia gravis: a dose-response study. *Anesthesiology* 1988; 69: 760–763.

8. Finsterer J, Stöllberger C. Myocarditis in myasthenia gravis. *Int. J. Cardiol.* 2016; 209: 342–343.
9. Hofstad H, Ohm OJ, Mørk SJ, Aarli JA. Heart disease in myasthenia gravis. *Acta Neurol. Scand.* 1984; 70: 176–184.
10. Joudinaud TM, Fadel E, Thomas-de-Montpreville V, Musso S, Flecher EM, Dartevielle PG. Fatal giant cell myocarditis after thymoma resection in myasthenia gravis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 131: 494–495.
11. Kato T, Hirose S, Kumagai S, Ozaki A, Matsumoto S, Inoko M. Electrocardiography as the First Step for the Further Examination of Cardiac Involvement in Myasthenia Gravis. *Bio-Med Res. Int.* 2016; <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8058946>.
12. Marsh S, Pittard A. Neuromuscular disorders and anaesthesia. Part 2: specific neuromuscular disorders. *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain* 2011; 11: 119–123.
13. Racca F, Mongini T, Wolfier A, Vianello A, Cutrera R, Del Sorbo L, Capello EC, Gregoretti C, Massa R, De Luca D, Conti G, Tegazzin V, Toscano A, Ranieri VM. Recommendations for anaesthesia and perioperative management of patients with neuromuscular disorders. *Minerva Anesthesiol.* 2013; 79: 419–433.

14. Racca TM. Recommendations for anaesthesia and perioperative management of patients with neuromuscular disorders. *Minerva Anesthesiol.* 2013; 79.
15. Rangasamy V, Kumar K, Rai A, Baidya DK. Sevoflurane and thoracic epidural anaesthesia for trans-sternal thymectomy in a child with juvenile myasthenia gravis. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2014; 30: 276–278.
16. Romero A, Joshi GP. Neuromuscular disease and anaesthesia. *Muscle Nerve* 2013; 48: 451–460.
17. Shousha AA, Sanfilippo M, Sabba A, Pinchera P. Sugammadex and reversal of neuromuscular block in adult patient with Duchenne muscular dystrophy. *Case Rep. Anesthesiol.* 2014; 1–3.
18. Vohánka S. Léky a nervosvalový přenos. *Neurol. praxi* 2017; 18: 11–14.
19. Werner Klingler FL-H. Complications of anaesthesia in neuromuscular disorders. *Neuromuscul. Disord. NMD* 2005; 15: 195–206.
20. White MC, Stoddart PA. Anaesthesia for thymectomy in children with myasthenia gravis. *Paediatr. Anaesth.* 2004; 14: 625–635.