

Nové poznatky v oblasti nervosvalového přenosu a myorelaxancií

Herold I.

ARO, Oblastní nemocnice Mladá Boleslav, a. s.

Souhrn

Autor shrnuje pokroky v oblasti výzkumu nervosvalového přenosu, struktury a funkce acetylcholinového receptoru a výzkumu nových myorelaxancií včetně perspektivy jejich použití v anesteziologii a intenzivní medicíně.

Klíčová slova: nervosvalový přenos – suxamethonium – acetylcholinový receptor – sugammadex – gantacurium

Abstract

New findings in the field of neuromuscular transmission and neuromuscular blocking agents

The author summarizes recent developments in the field of neuromuscular transmission, the structure and function of the acetylcholine receptor and the introduction of new neuromuscular blocking agents in anaesthesiology and intensive care.

Key words: neuromuscular transmission – suxamethonium – acetylcholine receptor – sugammadex – gantacurium

Anest. intenziv. Med., 18, 2007, č. 6, s. 328–331.

První veřejné použití kurare při celkové anestezii (Montreal, 1942) je svým významem pro rozvoj operačních oborů srovnáváno s první veřejnou prezentací éteru. Po 5 letech označil Grey použití d-tubokurare za historický předěl v anestezii. Umožnilo kvalitativně lepší vedení anestezie bez vysokých koncentrací éteru, s příjemnějším a bezpečnějším zotavením po anestezii. Dalším významným momentem bylo použití depolarizujícího suxamethonia – jeho syntéza dokonce přinesla D. Bovetovi Nobelovu cenu za fyziologii a lékařství (1957). Náhrada za suxamethonium se hledá dodnes. Dalšími důležitými milníky v anestezii bylo použití syntetického pankuronia a později intermediárně působícího vekuronia – obě aminosteroidní relaxancia ve své době umožnila další rozvoj kardiokirurgie – pankuronium chlopenních operací, vekuronium operací věnčitých cév. Syntéza atrakuria s alternativou orgánově nezávislé eliminace zvýšila bezpečnost použití relaxancií u pacientů se selháním jater a ledvin. Intermediární myorelaxancia – vekuronium a atrakurium – bohužel jen částečně snížila problém reziduální kurarizace, který se spolupodílí na výskytu hypoxie a plicních komplikací v časném pooperačním období. Jak ukázala Erikssonova studie [1], k plnému zotavení nervosvalového přenosu je třeba zotavení TOF nikoliv nad 0,7 jak se uvádělo dříve, ale nad 0,9. Příčinou reziduální blokády bývá rovněž poddávkování neostigminu. Sledování hloubky nervosvalového bloku by mělo být rutinní součástí anesteziologického komplexního monitorování, jako je dnes pulzní oxymetrie a kapnometrie. Nová intermediární myorelaxancia – rokuronium a cisatracurium – dále snižují

výskyt nežádoucích účinků. Letitý problém histaminogenních reakcí však nezmizel.

Hlavní oblasti výzkumu myorelaxancií jsou dnes zaměřeny na:

1. Výzkum acetylcholinového nikotinového receptoru,
2. hledání nedepolarizující náhrady suxamethonia,
3. výzkum látek selektivně vyvazujících myorelaxancia z vazby na receptor nervosvalové ploténky (SRBA),
4. použití myorelaxancií v intenzivní péči u pacientů s těžkou formou ARDS a jejich podíl na polyneuropatii kriticky nemocných.

1. Acetylcholinový receptor

V posledních letech je věnována pozornost detailní analýze struktury různých nikotinových acetylcholinových receptorů (nAChR): kosterního svalu ($\alpha 1\beta 1\gamma\delta\epsilon$), prejunkčního receptoru nervosvalové ploténky ($\alpha 3\beta 2$), v gangliových zakončeních ($\alpha 3\beta 4$) a v CNS ($\alpha 4\beta 2$) a ($\alpha 7$) [2]. Tyto receptory jsou přítomny i vně CNS, v buňkách I. typu karotického sinu, v nichž nikotinová cholinergní transmise hraje klíčovou úlohu v hlídání (sensing) a signalizaci oxygenace. Nedepolarizující myorelaxancia (atracurium a vekuronium) omezují v závislosti na dávce tímto mechanismem ventilační odpověď organismu na akutní hypoxii již na úrovni karotických receptorů. Synergicky se na depresi ventilační odpovědi na akutní hypoxii podílejí i anestetika, např. propofol [3].

Suxamethonium v běžné dávce vyvolává nejprve aktivaci, pak desenzitizaci (snížení citlivosti) svalového receptoru ($\alpha 1\beta 1\gamma\delta\epsilon$) a neovlivňuje prejunkční

($\alpha 3\beta 2$), ani gangliové receptory ($\alpha 3\beta 4$). Tím je vysvětlována nepřítomnost fading fenoménu při tetanizaci kosterního svalstva po jeho podání. Teprve opakované podání suxamethonia a dosažení vysoké koncentrace na nervosvalové ploténce vede k blokádě ($\alpha 3\beta 2$) a ($\alpha 3\beta 4$) receptorů s fading fenoménem, jak to vidíme při dvoufázové blokádě. Tachyarytmie po podání suxamethonia nesouvisí s vyplavením katecholaminů z dřene nadledvin, jak se dříve předpokládalo [4, 5].

Pozornost vzbudila interakce metabolitu atakurua laudanozinu s centrálními ($\alpha 4\beta 2$) nAChR [6, 7] vzhledem k možnému neuroprotektivnímu působení (aktivace nebo inhibice receptorů v závislosti na dávce). Jelikož cholinergní transmise hraje významnou úlohu v regulaci dýchání, může i centrální inhibice ($\alpha 4\beta 2$) nAChR vyvolat depresi dechu. Možná souvislost blokování centrálních nAChR laudanozinem a epileptogenní aktivity vyplývá ze skutečnosti, že např. výskyt autozomálně dominantní noční epilepsie souvisí s mutací ($\alpha 4$) podjednotky receptoru. Nakolik jsou tyto experimentálně pozorované interakce klinicky relevantní je nejasné, protože koncentrace používané v experimentálních studiích bývají v řádu μmol , tedy až 1000krát vyšší než pozorované v klinické praxi [8].

2. Hledání náhrady suxamethonia

Vzhledem k častým nežádoucím účinkům, jež provázejí podání standardní intubační dávky suxamethonia, pokračuje hledání jeho nedepolarizujícího ekvivalentu. Z počátku nadějně rapakuronium bylo nakonec staženo pro až 9% výskyt bronchospazmu u dětí v souvislosti s liberací histaminu [9]. Při použití vyšších dávek rokuronia ($> 1\text{ mg/kg}$) lze dosáhnout již po 60 vteřinách srovnatelných intubačních podmínek jako po suxamethoni, ale délka účinku je značně prodloužena. Pro rychlý úvod (Rapid Sequence Induction) se doporučuje kombinace s propofolem nebo opioidem. V současné době probíhá 2. fáze klinických zkoušek gantakurua (GW 280430A) [10]. Asymetrická molekula benzylizochinolinového chlorofumarátu je podobná mivakuriu (ED₉₅ 0,19 mg/kg). Rychlý nástupem (1,5–1,7 min) a krátkostí účinku (4,7 až 10,1 min) je srovnatelné se suxamethoniem. Zvyšování dávky $> 1,9 \cdot \text{ED}_{95}$ nevede k urychlení nástupu účinku. Plné zotavení po dávce 0,4 mg/kg ($2,2 \cdot \text{ED}_{95}$ mg/kg) trvá jen 14 min a lze je významně zrychlit (na 5,4 min) podáním edrofonie (0,5 mg/kg). Průběhem zotavení připomíná daleko spíše suxamethonium než nedepolarizující myorelaxans. Přechodné kardiovaskulární histaminogenní účinky se objevují již v dávkách vyšších než $3 \cdot \text{ED}_{95}$, proto je jeho perspektiva problematická. Snaha o získání ideálního nedepolarizujícího relaxancia s rychlým on/off účinkem bude dříve či později úspěšná [11].

3. SRBA (Selective Relaxants Binding Agents)

Novým přístupem k ukončení účinku aminosteroidních myorelaxancií je enkapsulace volné cirkulující molekuly myorelaxancia hydrofilním cyklodextrinem.

Vzniklý hydrofilní komplex relaxancia a cyklodextrinu pak může být eliminován ledvinami. Modifikovaná molekula gama-cyklodextrinu (sugammadex, ORG 25969) je schopna hydrofobním vnitřkem (o průměru 0,75 nm) „obalit“ molekulu rokuronia v poměru 1 : 1 a zvrátit i hluboký stupeň bloku do 2 min. Odpadají problémy s nechtěnými cholinergními účinky neostigminu [12]. Sugammadex je ve 3. fázi klinických zkoušek a dosavadní výsledky ukazují, že pravděpodobně nalezneme v blízké budoucnosti uplatnění v klinické praxi [13]. Je-li podán v dostatečné dávce (2–4 mg/kg), dokáže prakticky okamžitě (10krát rychleji než neostigmin) ukončit klinický účinek i vysokých dávek rokuronia. Po podání dávky 4 mg/kg lze zvrátit účinek rokuronia (0,6 mg/kg) za 3 min po jeho aplikaci tak, že TOF 0,9 je dosaženo do 4 min [14, 15]. Je tedy možné použít i vysokou intubační dávku rokuronia k rychlému úvodu bez obav z jeho prolongovaného účinku. V Evropě se předpokládá jeho uvedení na trh v letech 2008–2009. Vedlejší účinky pozorované ve skupině prvních 86 pacientů zahrnují hypotenzi (3), kašel (3), zvracení (3) a sucho v ústech (4), parosmii (1) a prodloužení QT intervalu (3) [15].

Účinek sugammadexu je specificky limitován jen na aminosteroidy, zejména na rokuronium a vekuronium. Při renální insuficienci zůstanou nadále vhodné atakurium nebo cisatracurium, protože pro hydrofilní komplex rokuronia se sugammadexem nebude pravděpodobně existovat alternativní hepatální eliminační cesta. Zkušenosti u pacientů se selháním ledvin jsou dosud omezené.

Bez suxamethonia se proto zatím ještě neobejdeme. V situaci, kdy bude nutné pacienta po předchozím podání sugammadexu znovu relaxovat, zůstane suxamethonium vedle benzylizochinolinů jedinou možností. Bude zajímavé sledovat, zda se i benzylizochinoliny někdy dočkají svého SRBA [16].

4. Relaxancia u kriticky nemocných

Použití svalových relaxancií při mechanické ventilaci je považováno za *ultimum refugium* a je většinou rezervováno pro těžkou asynchronii s ventilátorem, kdy nelze situaci zvládnout kombinací opioidů a hypnotik. Použití myorelaxancií, zejména aminosteroidních v kombinaci s kortikosteroidy, bývá dáváno do souvislosti s polyneuropatií/polyneuromyopatií kriticky nemocných (CIP). Zachování spontánního dýchání v režimu BIPAP/APRV je na řadě pracovišť preferováno vzhledem k možnému příznivému vlivu na ventilačně-perfuzní poměr v dependentních oblastech plic. Výsledky nedávno zveřejněné Forelovy studie [17] však ukazují, že použití myorelaxancií v časně fázi ARDS může působit příznivě při implementaci protektivního ventilačního režimu podle ARDSnet protokolu – zejména v iniciační fázi snižuje rozsah plicní zánětlivé odpovědi a přispívá ke zlepšení oxygenace. V kontrolované studii byla sledována hladina prozánětlivých cytokinů pacientů s ARDS sedovaných sufentanilem (10–150 mcg/hod) a midazolamem (3–30 mcg/hod) s kontinuálním podáním cisatra-

kuria (0,2 mg/kg + 5 mcg/kg/min) vs placebo. U relaxovaných pacientů došlo ke statisticky významnému poklesu koncentrací IL-1 β , IL-6 a IL-8 v BAL a v séru. Současně nastalo výraznější trvalé zlepšení PaO₂/FIO₂ (p < 0,001). Časné použití myorelaxancií pravděpodobně snižuje zánětlivou odpověď provázející ARDS při mechanické ventilaci [18]. Relaxancia dále přispívají ke snížení ventilačních nároků organismu a snižují tkáňový stres. Eliminují dechový derekrutment, minimalizují edém tkání a brání progresi zánětlivých změn. Cholinergní neurotransmise se podílí na aktivaci makrofágů v rámci zánětlivé odpovědi. Možnost blokády α 7 receptorů povrchu makrofágů molekulami myorelaxancií nabízí možnou odpověď. Použití nesteroidních myorelaxancií lze krátkodobě využít u pacientů, jejichž excesivní expirační drive brání bezpečnému použití nízkých dechových objemů a permissivní hyperkapnie.

Literatura

1. **Erikson, L.** Evidence-based practice and neuromuscular monitoring: It's time for routine quantitative assessment. *Anesthesiology*, 2003, 98, p. 1037–1039.
2. **Lindstrom, J.** Nicotinic acetylcholin receptors of muscle and nerves: Comparison of their structures, functional roles, and vulnerability to pathology. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2003, 998, p. 41–52.
3. **Jonsson, M.** *Nicotinic transmission and drugs in anaesthesia: Neuromuscular blocking agents and propofol- consequences for carotid body function.* Karolinska Institutet : Stockholm 2006, 56 s., ISBN 91-7140-660-3.
4. **Jonsson, M., Dabrowski, M., Gurley, D., Larsson, O., Johnson, E., Fredholm, B., Erikson, L.** Activation and inhibition of human muscular and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by succinylcholine. *Anesthesiology*, 2006, 104, p. 724–733.
5. **Martyn, J., Durieux, M.** Succinylcholine: new insights into mechanisms of action of an old drug. *Anesthesiology*, 2006, 104, p. 633–634.
6. **Fodale, V., Santamaria, L.** The possible neuroprotective effect of laudanosine, an atracurium and cisatracurium metabolite. *Acta Anaest. Scand.*, 2003, 47, p. 780.
7. **Chiodini, F., Charpatier, E., Muller, D., Tassonyi, E., Fuchs-Buder, T., Bertrand, D.** Blockade and activation of the human neuronal nicotinic acetylcholine receptor by atracurium and laudanosine. *Anesthesiology*, 2001, 94, p. 643–651.
8. **Fodale, V., Santamaria, L.** Drugs of anesthesia, central nicotinic receptors and postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaest. Scand.*, 2003, 47, p. 1180.
9. **Moore, E., Hunter, J.** The new neuromuscular blocking agents. Do they offer any advantages? *Br. J. Anaesth.*, 2001, 87, p. 912–925.
10. **Belmont, M., Lien, C., Tjan, J., Bradley, E., Stein, B., Patel, S., Savarese, J.** Clinical pharmacology of GW 280430A in humans. *Anesthesiology*, 2004, 100, p. 768–773.
11. **Caldwell, J.** The continuous search for a succinylcholine replacement. *Anesthesiology*, 2004, 100, p. 763–764.
12. **Naguib, M.** Sugammadex: Another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth. Analg.*, 2007, 104, p. 575–581.
13. **Miller, R.** Sugammadex: An opportunity to change the practice of anesthesiology. *Anesth. Analg.*, 2007, 104, p. 477–478.
14. **De Boer, H., van Egmond, J., van de Pol, F., Bom, A., Booij, L.** Reversal of profound rocuronium neuromuscular blockade by sugammadex in anesthetized rhesus monkeys. *Anesthesiology*, 2006, 104, p. 718–723.
15. **Sorgenfrei, I., Norrild, K., Larsen, P., Stensballe, J., Østergaard, D., Prins, M., Viby-Mogensen, J.** Reversal of rocuronium-induced block by the selective relaxant binding agent sugammadex. A dose-finding and safety study. *Anesthesiology*, 2006, 104, p. 667–674.
16. **Kopmann, A.** Sugammadex: A revolutionary approach to neuromuscular antagonism. *Anesthesiology*, 2006, 104, p. 718–723.
17. **Forel, J. et al.** Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.*, 2006, 34, p. 2749–2757.
18. **Marini, J.** Early phase of lung-protective ventilation: A place for paralytics. *Crit. Care Med.*, 2006, 34, p. 2851–2853.

Práce byla připravena pro prezentaci na 14. kongresu ČSARIM v Praze v září 2007 a publikována současně ve sborníku konference.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Ivan Herold, CSc.

ARO Oblastní nemocnice Mladá Boleslav, a. s.

V. Klementa 147

293 01 Mladá Boleslav

e-mail: ivan.herold@onmb.cz