
Polyneuropatie a myopatie kriticky nemocných – co je nového?

Maňák J.

Interní JIP, Klinika gerontologická a metabolická Fakultní nemocnice Hradec Králové

Souhrn

Přehledná práce shrnuje novinky v problematice polyneuropatie a myopatie kriticky nemocných přibližně za dva poslední roky. Diskutovány jsou experimentální studie prokazující převážně poruchy excitability membrán, dále pak studie klinické, potvrzující časnost vzniku těchto poruch. Podrobněji jsou zmíněny práce o těsném vztahu kompenzace glykémie ke vzniku neuromuskulárních poruch. V současné době je intenzivní léčba inzulinem jediným specifickým opatřením, které může četnost výskytu těchto komplikací snížit.

Klíčová slova: slabost kriticky nemocných – neuropatie kriticky nemocných – myopatie kriticky nemocných – těsná kontrola glykémie

Abstract

Polyneuropathy and myopathy of critically ill patients – what's new?

This review summarizes important experimental and clinical studies published in the field of neuromuscular abnormalities of the critically ill during the last two years. Experimental work is focused mostly on the loss of membrane excitability using different animal models. Clinical studies emphasize that neuromuscular abnormalities occur early in the course of critical illness representing probably a part of the multiple organ dysfunction syndrome. The possible role of intensive insulin therapy in the pathogenesis of critical illness polyneuropathy and myopathy is discussed. Tight glycaemic control seems to be the only preventive measure which could lower the incidence of these complications.

Keywords: critical illness weakness – critical illness myopathy – critical illness polyneuropathy – tight glycaemic control

Anest. intenziv. Med., 19, 2008, č. 1, s. 37–39.

Polyneuropatie a myopatie kriticky nemocných (critical illness myopathy – CIM, critical illness polyneuropathy – CIP, critical illness myopathy and polyneuropathy – CIMP) jsou zhruba od 80. let 20. století předmětem občasných publikačních úsilí nevelké skupiny autorů. Zájem odborné veřejnosti o tato témata je pravidelně podstatně vlažnější než zájem o události stojící na opačné straně časové osy kritického stavu – události „zlaté hodiny“ či „platinové minuty“, kdy se rozhoduje o bezprostředním přežití kriticky nemocného. Následující text se snaží shrnout vývoj znalostí v oblasti neuromuskulárních poruch kriticky nemocných přibližně za období posledních dvou let.

V předchozích dvou dekáдах byla velká část poznatků o polyneuropatii a myopatii kriticky nemocných získána prostřednictvím observačních studií, které směřovaly k nalezení jednoduchých kritérií pro diagnostiku a diferenciální diagnostiku obou poruch a zejména pro definici rizikových faktorů vzniku těchto komplikací kritického stavu, tradičně považovaných za komplikace pozdní. Zároveň se zjištěním, o jak rozsáhlou oblast problémů jde a jak velké množství nemocných postihuje (30–95 % nemocných na JIP v závislosti na jejich výběru a zvolené metodě), se nyní objevují jak velké studie, které mapují podrobněji přirozený vývoj onemocnění s použitím nových nebo klinicky relevantnějších technik, tak studie intervenční, a nově je publikováno několik studií, které se snaží poruchy experimentálně modelovat.

Experimentální studie

Již zhruba deset let se objevují práce z laboratoře M. M. Riche [1], které se zabývají vlastnostmi membrán svalových vláken na experimentálním modelu myopatie kriticky nemocných. Jedná se o *in vivo* model denervovaného svalu (simulace imobility, respektive neuromuskulární blokády) u krys, jimž byly podávány velké dávky kortikoidů (nahrazující stres). Tento postup vyvolá histologický a elektronmikroskopický obraz nerozlišitelný od obrazu myopatie kriticky nemocných. Série metodicky velmi složitých experimentů ze jmenované laboratoře prokázala, že svaly těchto zvířat nelze elektricky excitovat a že tato porucha je způsobena abnormálním otevíráním sodíkového kanálu na svalové membráně. Za primární příčinu nevzrušivosti těchto vláken dnes považují autoři hyperpolarizační posun ve voltážově závislé inaktivaci určitého typu sodíkového kanálu. Jakkoli byly tyto experimenty vysoce sofistikované, zůstává otázkou vztah uvedeného modelu ke klinické realitě. V letošním roce byla publikována další experimentální studie jiné skupiny, která částečně potvrzuje výše uvedené nálezy na modelu sepse vzniklé ligací a perforací céka u krys – tedy modelu podstatně bližším reálným klinickým situacím [2]. Hypotéza, že myopatie kriticky nemocných souvisí s dysregulací v otevírání sodíkového kanálu na svalové membráně připouští teoretickou možnost, že se jedná o jev obecnější, který by mohl pomoci vysvětlit mechanismus poruch i jiných systémů v kritickém stavu. Hovoří se spe-

kulativně o možném syndromu snížení elektrické vzrušivosti [3], jenž by kromě svalů mohl postihovat také membrány periferních nervů, CNS a myokard. Klinicky by se syndrom manifestoval jako myopatie, polyneuropatie, kardiomyopatie a encefalopatie u kriticky nemocných.

Důležitou klinickou otázkou je, kdy vlastně polyneuropatie a myopatie v kritickém stavu vznikají. Ve většině klinických prací byla diagnóza těchto poruch značně pozdní vzhledem ke klinické manifestaci svalové slabosti až v období vysazení sedace a odpojování nemocných od ventilátoru. Při pokusu na septických kryších, publikovaném v roce 2007, byl zjištěn signifikantní pokles sumačního svalového potenciálu již po 24 hodinách trvání sepse [4], což je výsledek, který je zcela ve shodě s novějšími klinickými daty a který mění představu o tom, že se jedná o pozdní jev.

V loňském roce byl publikován další model CIMP, který se již podstatně přibližuje klinickým situacím: model endotoxinem navozené experimentální sepse u prasete, které bylo ventilováno až 5 dní. Jedné podskupině zvířat byly navíc podávány kortikoidy a svalová relaxancia [5]. Vzhledem k malému množství zvířat nelze z této studie učinit větší závěry; ve shodě s předešlými pokusy však byl pozorován velmi časný pokles sumačních akčních svalových potenciálů u septického zvířete. Důležitým nálezem je také pokles mRNA pro myozin i aktin v sepsi. Deplece svalových proteinů v sepsi byla dosud přičítána vystupňovanému katabolismu. Nyní se zdá, že příčina ztráty myofibrilárních proteinů může být i na úrovni regulace transkripce. Tyto výsledky potvrzuje i další studie, která na kryším modelu svalové denervace kombinované s kortikoidy prokázala totéž – pretranslační defekt, jež významně snížil mRNA pro myofibrilární proteiny, podstatně více pak pro myozin než aktin [6]. V souvislosti se současným boomem experimentálních modelů CIMP je těžké nezmínit, že z pracoviště autora této stati vzešla již před několika lety práce na septických prasatech, prokazující systematický a signifikantní pokles akčních potenciálů kosterního svalu již v prvních 24 hodinách experimentálního septického šoku navozeného bakteriemií [7]. Zdá se, že v budoucnu budou experimentální modely CIMP žádanější než v minulosti.

Klinické studie

Podobně jako v minulosti se snaží klinické studie posunout naše znalosti o CIMP zejména v těchto otázkách: jak časně poruchy vznikají a jaký je jejich vztah k rizikovým faktorům, respektive ke kontextu ostatních selhávajících orgánů, zda je důležitější neuropatická nebo myopatická složka a jakou diagnostickou metodu k jejich rozlišení použít a jak vzniku CIMP předcházet.

Khan et al. [8] do své prospektivní kohortové studie zařadili 48 nemocných s těžkou sepsí. Kompletní neurologické a elektrofyziologické vyšetření bylo provedeno do 72 hodin po přijetí na JIP a poté jednou týdně opakováno až do té doby, kdy bylo možno s nemocným navázat spolupráci, která umožnila elektrofyziologické vyšetření volních kontrakcí kosterních svalů a tím definitivní diferenciální diagnózu mezi CIP a CIM. Abnormní elektrofyziologická data byla přítomna u 63 % vyšetřených již do 72 hodin. Část

nemocných zemřela a u zbylých nemocných byla incidence neuromuskulárních abnormalit 50%, z nichž mělo 80 % pacientů obě poruchy, 10 % jen CIP, 10 % jen CIM. Elektrofyziologická data byla potvrzena svalovým testem, a tak byla klinická slabost objektivizována, což nebylo kupodivu ve starších studiích pravidlem. Kortikosteroidy, podávané v substitučních dávkách pro předpokládanou adrenální insuficienci, neměly negativní vliv na vývoj CIMP. Autoři uzavírají, že poruchy svalů a nervů vznikají časně a většinou se kombinují. Již časně elektrofyziologické změny predikují mortalitu nemocných.

Allen et al. [9] použili náročnou elektrofyziologickou techniku k diagnostice membránových charakteristik svalových vláken u 32 akutně nemocných pacientů s nově vzniklou kvadruparézou nebo plegií a konvenčním elektrofyziologickým nálezem kompatibilním s CIM. Byla zjištěna významně snížená rychlost vedení vzruchu samotným svalovým vláknem až k obrazu úplné kondukční blokády. Zároveň nebyly nalezeny významnější zvýšené hladiny kreatinkinázy (CK). Autoři vysvětlují tato data přítomností funkční poruchy svalové membrány kompatibilní s poruchou sodíkových kanálů, kterou experimentálně prokázal M. M. Rich, bez strukturálního narušení svalových vláken, které by podmiňovalo vyšší hladinu CK. Membránová porucha může časově předcházet svalovou atrofií s deplecí myofibril, a může tak být přítomna i u morfologicky zcela intaktního vlákna.

Podobná technicky náročná práce byla provedena na periferních nervech kriticky nemocných, kteří projevovali klinicky závažnou svalovou slabost [10]. Pomocí počítačem řízeného protokolu na testování nervové vzrušivosti byly stanoveny podrobné charakteristiky nervových vláken nezávisle na efektorové, tj. svalové složce. Byla nalezena chronická depolarizace nervových membrán – opět zjištění kompatibilní s hypotézou porušených iontových kanálů.

Metodikou vhodného diagnostického screeningu pro CIMP se zabývala Latronicova prospektivní multicentrická studie [11]. Cílem bylo zjistit, zda je možné náročné elektrofyziologické vyšetření pro rutinní užití podstatně zredukovat. Nemocní byli kompletně elektrofyziologicky vyšetřeni do 24 hodin od přijetí na JIP a poté denně sledováni pomocí screeningových testů, které byly každý týden validovány kompletním vyšetřením. Neuromuskulární abnormality byly zjištěny u 30 % nemocných, střední doba trvání od přijetí na JIP do objevení se abnormalit byla 6 dní. U většiny nemocných došlo k rychlému poklesu amplitudy akčních potenciálů v průběhu 24 hodin. Výskyt CIMP byl silně asociován s multiorgánovým selháním (OR 4,6; 95% CI 1,6–12,8), nikoliv s přítomností sepse nebo SIRS. Simplifikované elektrofyziologické vyšetření – stanovení poklesu sumačních akčních potenciálů *n. peroneus* – mělo 100% senzitivitu a 67% specifitu pro predikci rozvoje CIMP. Autoři navrhují vzhledem k silné asociaci CIMP s multiorgánovým selháním a k podobnému časovému průběhu zařadit nervosvalovou soustavu jako jeden ze selhávajících orgánů. Upozorňují na to, že pokud bychom tento koncept přijali, bylo by nervosvalové selhání nejčastějším orgánovým selháním vůbec a nejčastějším selháním stále přítomným při

propuštění z JIP. Patofyziologicky se autoři přiklání k vysvětlení geneze CIMP bioenergetickým selháním v rámci MOF, které se v nervové soustavě projeví velmi záhy právě u nejdelšího periferního nervu v těle, jestliže vážne energeticky náročný axonální transport.

Intenzivní inzulinová terapie a její efekt na kriticky nemocné je velmi často diskutovaným tématem na nejroznějších fórech. Dvě slavné prospektivní randomizované studie, zabývající se touto tematikou, pocházejí z Leuven v Belgii.

Prospektivně plánovaná subanalýza tzv. druhé leuvenské studie z pracoviště Greet van den Berghe [12], zaměřená na efekt intenzivní inzulinové léčby na neuromuskulární projevy u kriticky nemocných, přinesla řadu zajímavých zjištění. V analýze bylo hodnoceno 443 nemocných z původní studie (1200 interně nemocných), kteří byli hospitalizováni na JIP více než 7 dní, a tudíž byli podrobeni elektrofyziologickému vyšetření. Intenzivní inzulinový režim vedl k redukci výskytu CIMP na 38,9 % proti skupině léčené konvenčně (50,5 %, $p = 0,02$). Pacienti intenzivně léčení inzulinem měli vyšší kumulativní pravděpodobnost odpojení z ventilátoru a tato léčba také významně redukovala výskyt umělé plicní ventilace trvající déle než 14 dní. Je zajímavé, že nemocní byli v obou skupinách léčení téměř ve třech čtvrtinách kortikoidy v imunosupresivních a protizánětlivých dávkách a že kortikoterapie byla, v rozporu s očekáváním, spojena s nižším rizikem rozvoje neuromuskulárních komplikací. Tento efekt se však projevil jen ve skupině intenzivně léčené inzulinem. Autoři spekulují o možnosti zrušení škodlivého hyperglykemizujícího účinku kortikoidů inzulinem při zachování jejich protizánětlivé aktivity. V porovnání s populací chirurgicky nemocných z tzv. první leuvenské studie byl efekt intenzivní inzulinové terapie u interně nemocných o něco nižší, což lze vysvětlit vysokým výskytem rizikových faktorů pro rozvoj CIMP v této populaci. Samotný fakt, že intenzivní léčba inzulinem vedla k redukci vzniku CIMP v obou skupinách, je spekulativně vysvětlován pasivním transportem glukózy do periferních nervů v závislosti na její sérové koncentraci s následným poškozením kyslíkovými radikály, protektivním účinkem inzulinu na endotel nebo mitochondriální struktury a jeho zánětlivým efektem. Obě leuvenské studie mají po metodické stránce značně diskutabilní postup při diagnostikování neuromuskulárních poruch, založený na přítomnosti abnormních spontánní elektrických projevů ve svalích. Tato technika nejen že není schopna rozlišit mezi CIM a CIP, ale není ani jasné, jaká část nemocných s oběma poruchami vůbec tyto spontánní projevy vykazuje. To samo o sobě vyvolává celou řadu otázek, jichž je, zdá se, zatím více než odpovědí.

Závěr

Souhrnně lze říci, že v posledních letech studium nervosvalových poruch u kriticky nemocných na straně klinických studií stále více respektuje klinické projevy těchto poruch a je rezervovanější k jejich elektrofyziologickým projevům. Do studií jsou častěji zařazováni nemocní na základě svalových testů, a tím jsou eliminovány klinicky nevýznamné elektrofyziologické abnormity.

V současnosti je dostatek dat, která potvrzují, že CIMP vzniká časně v průběhu kritického stavu a že významně koinciduje s rozvojem multiorgánového selhání.

Stále větší význam se klade na myopatickou složku, převážná většina nemocných však pravděpodobně trpí kombinací CIM a CIP.

Klinická data jsou v souladu s výsledky experimentálních studií, které svědčí pro mnohoúrovňové postižení nervosvalového aparátu sahající od funkčních poruch excitability membrán a abnormit v procesech transkripce myofibrilárních proteinů až po strukturální postižení svalů a nervů, přičemž se pravděpodobně jednotlivé poruchy podmiňují nebo dokonce potencují.

Specifická léčba CIMP zatím neexistuje, nejvíce klinických nadějí však lze vkládat do preventivních opatření, z nichž za nejlépe prokázanou musíme považovat těsnou kompenzaci glykémie u kriticky nemocných.

Literatura

1. Rich, M. M., Pinter, M. J., Kraner, S. D., Barchi, R. L. Loss of electrical excitability in an animal model of acute quadriplegic myopathy. *Ann. Neurol.*, 1998, 43, p. 171–179.
2. Rossignol, B., Gueret, G., Pennec, J. P., Morel, J., Giroux-Metges, M. A., Talarmin, H., Arvieux, C. C. Effects of chronic sepsis on the voltage-gated sodium channel in isolated rat muscle fibers. *Crit. Care Med.*, 2007, 35, 2, p. 351–357.
3. Teener, J. W., Rich, M. M. Dysregulation of sodium channel gating in critical illness myopathy. *J. Muscle Res. Cell Motil.*, 2006, 27, 5–7, p. 291–296.
4. Cankayali, I., Dogan, Y. H., Solak, I., Demirag, K., Eris, O., Demireoren, S., Moral, A. R. Neuromuscular deterioration in the early stage of sepsis in rats. *Crit. Care*, 2007, 11, 1, p. R 1.
5. Norman, H., Kandala, K., Kolluri, R. et al. A porcine model of acute quadriplegic myopathy: a feasibility study. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2006, 50, 9, p. 1058–1067.
6. Mozaffar, T., Haddad, F., Zeng, M., Zhang, L. Y., Adams, G. R., Baldwin, K. M. Molecular and cellular defects of skeletal muscle in an animal model of acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve*, 2007, 35, 1, p. 55–65.
7. Maňák, J., Schreiber, M., Matulová, H. et al. Early signs of critical illness polyneuropathy in porcine sepsis. *Crit. Care*, 2003, 7, Suppl. 2, p. S43.
8. Khan, J., Harrison, T. B., Rich, M. M., Moss, M. Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology*, 2006, 24, 67, 8, p. 1421–1425.
9. Allen, D. C., Arunachalam, R., Mills, K. R. Critical illness myopathy: Further evidence from muscle-fiber excitability studies of an acquired channelopathy. *Muscle Nerve*, 2007, Aug.
10. Z'Graggen, W. J., Lin, C. S., Howard, R. S., Beale, R. J., Bostock, H. Nerve excitability changes in critical illness polyneuropathy. *Brain*, 2006, 129, 9, p. 2461–2470.
11. Latronico, N., Bertolini, G., Guarneri, B. et al. Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Crit. Care*, 2007, 11, 1, p. R11.
12. Hermans, G., Wilmer, A., Meersseman, W. et al. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, 175, 5, p. 480–489.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jan Maňák, Ph.D.

Klinika gerontologická a metabolická FN

Sokolská 581

500 03 Hradec Králové

e-mail: manak@lfhk.cuni.cz