

PŮVODNÍ PRÁCE

Vliv věku na farmakodynamické vlastnosti cisatrakuria, rokuronia a vekuronia u mužů během totální intravenózní anestezie – prospektivní studie

Adamus Milan

Klinika anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Souhrn

Cíl studie: Srovnání farmakodynamiky cisatrakuria, rokuronia a vekuronia u mladých a starších mužů během totální intravenózní anestezie.

Typ studie: Klinická, prospektivní, kontrolovaná, randomizovaná.

Typ pracoviště: Klinika anesteziologie a resuscitace fakultní nemocnice.

Materiál a metoda: Po schválení etickou komisí a informovaném souhlasu nemocných jsme po úvodu do anestezie podali 240 mužům dvou věkových skupin (20–40, 60–75 let) ekvipotentní dávku ($2 \times \text{ED}_{95}$) cisatrakuria, rokuronia nebo vekuronia. Monitorováním relaxace (TOF, stimulace *n. ulnaris*, elektromyografická odpověď *m. adductor pollicis*) jsme u každého nemocného stanovili rychlost nástupu účinku použitého relaxancia (do maximální deprese T_1), délku klinického trvání (do 25% zotavení T_1) a délku účinku do plného zotavení (dosažení TOF-ratio $\geq 0,9$). Rozdíly mezi skupinami mladších a starších nemocných jsme pro každé relaxans porovnali příslušnými statistickými testy (Mann-Whitney, Kruskal-Wallis).

Výsledky: Medián rychlosti nástupu účinku (v sekundách) cisatrakuria byl u mladších mužů 205 vs 255* u seniorů, rokuronia 95 vs 133* a vekuronia 210 vs 250* ($p < 0,001$). Medián délky klinického účinku (v minutách) cisatrakuria byl u mladších 44 vs 43,5* u seniorů ($p = 0,568$), rokuronia 36 vs 58* a vekuronia 32 vs 60. Medián délky účinku do plného zotavení (v minutách) cisatrakuria byl u mladších mužů 71 vs 77* u seniorů ($p = 0,095$), rokuronia 60 vs 103 a vekuronia 56 vs 92*.

Závěr: Nástup účinku studovaných relaxancií je ve stáří pomalejší. Trvání klinického účinku i doba do plného zotavení jsou pro rokuronium a vekuronium delší u seniorů, délka účinku cisatrakuria na věku nezávisí.

Klíčová slova: cisatrakurium – rokuronium – vekuronium – farmakodynamika – věk

Abstract

Influence of age on the pharmacodynamic parameters of cisatracurium, rocuronium and vecuronium in males during total intravenous anaesthesia – a prospective study

Objective: To compare the pharmacodynamics of cisatracurium, rocuronium and vecuronium following a single dose in young and elderly males during TIVA.

Design: Clinical, prospective, controlled, randomized study.

Setting: Department of Anaesthesiology, University Hospital.

Materials and methods: Following ethics committee approval and patients' informed consent, 240 males of two age groups (20–40, 60–75 years) received cisatracurium, rocuronium or vecuronium ($2 \times \text{ED}_{95}$). For each patient, neuromuscular monitoring (TOF, electromyography) determined the onset time (maximal T_1 depression), clinical duration (25% recovery of T_1) and full recovery (TOF-ratio $\geq 0,9$). Mann-Whitney or Kruskal-Wallis test were used to compare the differences between young and elderly patients.

Results: The median onset times (seconds) were 205 vs. 255* for cisatracurium, 95 vs. 133* for rocuronium and 210 vs. 250* for vecuronium in the young and elderly patients, respectively (* $p < 0.001$). The median clinical duration (minutes) was 44 vs. 43.5 ($p = 0.568$) for cisatracurium, 36 vs. 58* for rocuronium and 32 vs. 60* for vecuronium in the young and elderly patients, respectively. Finally, the median full recovery times (minutes) were 71 vs. 77 ($p = 0.095$) for cisatracurium, 60 vs. 103* for rocuronium and 56 vs. 92* for vecuronium, in the young and elderly patients, respectively.

Conclusion: The onset was slower in the elderly. Both clinical duration and full recovery for rocuronium and vecuronium were longer in the elderly whereas these parameters for cisatracurium were age-independent.

Keywords: pharmacodynamics – cisatracurium – rocuronium – vecuronium – age

Anest. intenziv. Med., 21, 2010, č. 2, s. 78–84

Úvod

Zavedení svalových relaxancií (NMBA, neuromuscular blocking agent) do klinické praxe bezpochyby znamenalo obrovský pokrok v anesteziologii. S využitím NMBA mohou být např. operováni těžce nemocní, často pokročilého věku a se závažnými komplikujícími onemocněními, u nichž by v minulosti bylo riziko hluboké anestezie (bez podání relaxancií) neúměrně vysoké. Podobně jako u většiny léků však může být účinek NMBA u geriatrických nemocných změněn ve srovnání s nemocnými mladšího věku.

Cílem této studie bylo porovnat farmakodynamické parametry (rychlost nástupu, délku klinického účinku a interval do plného zotavení) moderních nedepolarizujících myorelaxancií (cisatracurium, rocuronium a vekuronium) u mladých a starších pacientů mužského pohlaví.

Metoda

Po schválení Etickou komisí lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a získání informovaného souhlasu nemocných jsme vyšetřovali muže dvou věkových skupin (20–40 let a 60–75 let), kteří byli indikováni k plánovanému operačnímu výkonu v celkové anestezii s nutností svalové relaxace a tracheální intubace.

Vylučovací kritéria představovaly: ASA (American Society of Anesthesiologists) klasifikace nemocného nad II, obezita (BMI – body mass index – vyšší než 30 kg/m²), užívání léků ovlivňujících účinek relaxancií (antikoncepční, aminoglykosidy nebo polypeptidová antibiotika), předpokládaná obtížná intubace (skóre podle Mallampatiho nad II) a přítomnost komplikujících onemocnění ovlivňujících nervosvalový přenos (myopatie).

Ze studie byli rovněž vyřazeni nemocní, kteří nepodepsali informovaný souhlas a ti, u nichž se nepodařilo zabezpečit spolehlivé monitorování nervosvalového přenosu.

Z hodnocení délky klinického účinku jsme vyřadili nemocné, u nichž po podání úvodní dávky NMBA neklesla hodnota T₁ pod 25 %.

Celkovou délku účinku do plného zotavení jsme určili pouze u těch nemocných, u kterých průběh operačního výkonu umožnil odeznění blokády do úplného zotavení.

Z anesteziologického dotazníku jsme zjistili demografická data nemocných – věk, hmotnost, výšku, klasifikaci podle ASA a vypočítali BMI.

Anestezie

Nemocní byli premedikováni diazepamem 5–10 mg *per os* jednu hodinu před úvodem do anestezie.

Po příjezdu nemocného na operační sál jsme založili základní monitorování (kontinuálně EKG a SpO₂, NIBP (neinvazivní TK) v 5minutových intervalech). Ke

sledování a záznamu všech funkcí během anestezie jsme použili přístroj Datex-Ohmeda S/5™ Anaesthesia Monitor s příslušnými moduly (EKG křivka, NIBP, pulzní oxymetrie, složení dechové směsi v inspiriu a na konci expirace [O₂, CO₂], spirometrie, NMT [*neuromuscular transmission*, nervosvalový přenos]). Během operačního výkonu jsme udržovali teplotu v místě monitorování NMT nad 34 °C.

Před úvodem do anestezie jsme u nemocných zajistili nitrožilní vstup zavedením periferní kanyly velikosti 18 nebo 20 G na předloktí kontralaterálním k měření relaxace. Po intravenózním podání premedikace – midazolam (Midazolam Synthon, Synthon BV, 0,05 mg · kg⁻¹) a sufentanil (Sufenta® forte, Janssen Pharmaceutica NV, 0,1 µg · kg⁻¹) jsme zahájili podávání kyslíku obličejovou maskou. U všech nemocných jsme použili totální intravenózní anestezii (TIVA, total intravenous anaesthesia) v režimu TCI (target controlled infusion) pomocí infuzního přístroje Base Primea® (Fresenius Vial). Tímto způsobem jsme zabezpečili hypnotickou (propofol, Propofol 1 % MCT/LCT „Fresenius“, Fresenius Kabi) a analgetickou (sufentanil, Sufenta® forte, Janssen Pharmaceutica NV) složku anestezie. Dávkovací zařízení Base Primea® bylo naprogramováno pro dosažení cílové plazmatické hladiny propofolu 3,0 µg · ml⁻¹ (model podle Schnidera [1]) a sufentanilu 1,8 ng · ml⁻¹ (model podle Geptse [1]); tyto hodnoty byly následně korigovány podle klinického stavu (TK, P) nemocných během anestezie.

Pomocí blokové randomizace pro dosažení stejné velikosti souborů byli nemocní obou věkových kategorií rozděleni do tří podskupin, které se lišily podaným svalovým relaxanciem (cisatracurium [Nimbex™, GlaxoSmithKline] 0,1 mg · kg⁻¹, rocuronium [Esmeron®, BV Organon] 0,6 mg · kg⁻¹, vekuronium [Norcuron®, BV Organon] 0,08 mg · kg⁻¹).

V textu jsou skupiny nemocných obou věkových skupin (20–40 let a 60–75 let) označeny dolními indexy (např. CIS_{20–40} = skupina nemocných ve věku 20–40 let, kterým bylo podáno cisatracurium, VEC_{60–75} = skupina nemocných ve věku 60–75 let, kterým bylo podáno vekuronium).

Svalovou relaxaci jsme vždy zajistili jednorázově podanou bolusovou dávkou nedepolarizujícího NMBA (2 × ED₉₅). Vypočtené množství relaxancia jsme podali během 5 s do rychle běžící infuze fyziologického roztoku. Po dosažení maximální deprese T₁ (stanovení rychlosti nástupu účinku) jsme provedli tracheální intubaci a parametry umělé plicní ventilace (směsí 40 % kyslíku a vzduchu) jsme nastavili v režimu „*low-flow*“ k dosažení hodnoty E_TCO₂ mezi 4,7 až 5,0 kPa. U každého nemocného jsme během anestezie umožnili z úvodní dávky relaxancia spontánní zotavení na 25 % T₁ (stanovení délky klinického účinku) a k hodnotě TOF-ratio ≥ 0,9 (stanovení celkové délky účinku do plného zotavení). Pokud to vyžadoval průběh operace, další svalovou relaxaci jsme udržovali doplňujícími dávkami (*top-ups*) NMBA.

Sufentanil jsme vysadili 20 minut před koncem operace. Dekurarizaci (neostigmin, Syntostigmin,

Hoechst-Biotika, 0,04 mg · kg⁻¹) jsme podali po předchozí aplikaci parasympatolytika (atropin, Atropin, Hoechst-Biotika, 0,015 mg · kg⁻¹), jestliže to bylo nutné podle hodnot měření NMT na konci anestezie.

Monitorování svalové relaxace

Metodika respektovala zásady GCRP (*Good Clinical Research Practice*, Stockholmská revize [2]). Použili jsme modul NMT monitoru Datex-Ohmeda S/5™. Pomocí vnitřního algoritmu přístroje jsme provedli kalibraci a stanovení výchozích parametrů relaxace (supramaximální stimulace *n. ulnaris* v režimu TOF (*train-of-four*) s opakováním každých deset sekund, sledování elektromyografické odpovědi *m. adductor pollicis* s určením referenční hodnoty T₁) po indukci celkové anestezie, ale ještě před podáním NMBA.

Všechny relevantní údaje se vztahem k měření NMT (TOF-ratio, T₁) byly bezdrátově přenášeny pomocí systému Relax 2005 [3] do přenosného počítače a uloženy pro další zpracování. Farmakodynamické parametry jsme stanovili podle velikosti svalové odpovědi na první ze čtyř impulsů (T₁) v sekvenci TOF (nástup a délka klinického účinku) nebo pomocí TOF-ratio (celková délka účinku do plného zotavení):

1. nástup účinku (onset time [s]) – interval od začátku

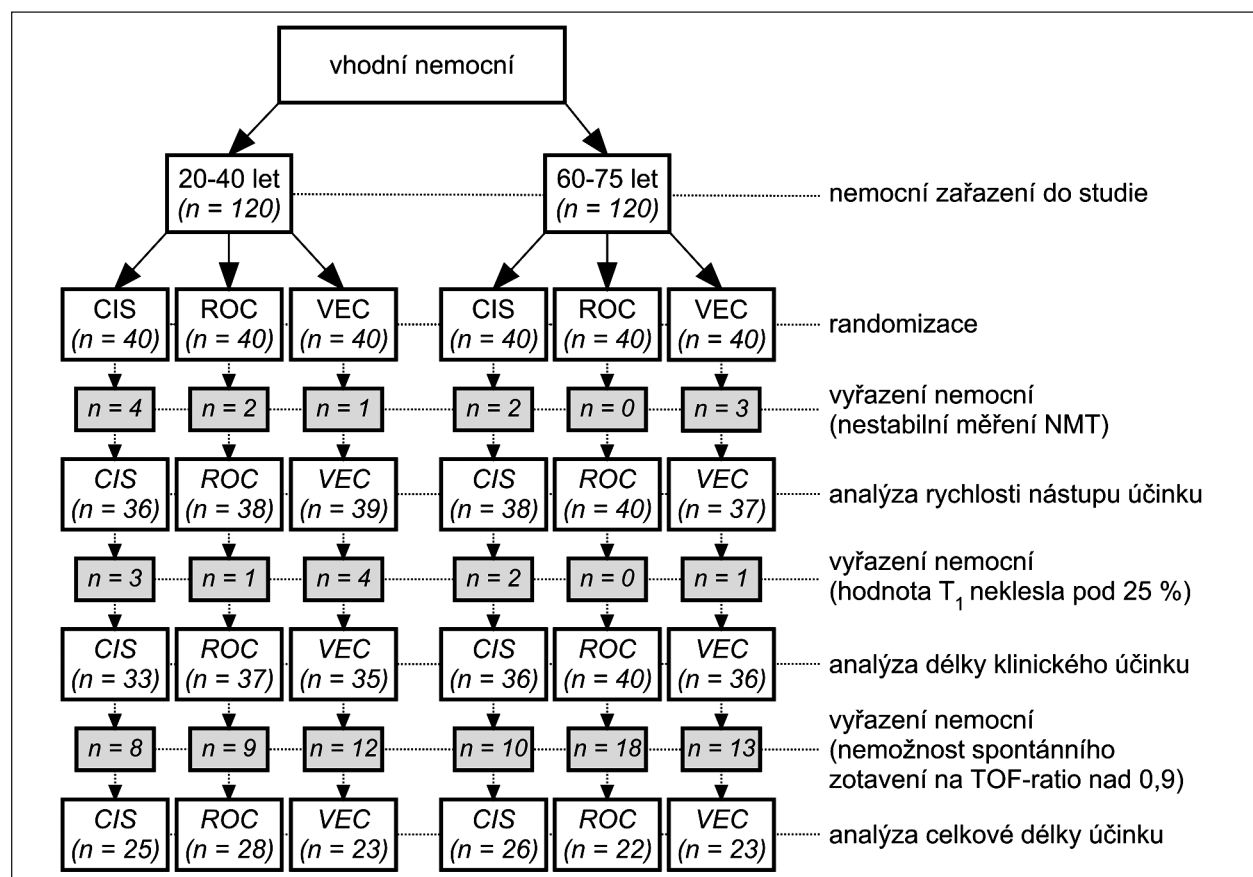
intravenózního podání NMBA do 95% deprese T₁. Pokud po podání bolusové dávky neklesla odpověď T₁ pod 5 % výchozí hodnoty, nástup účinku představoval časový úsek od zahájení intravenózní aplikace do dosažení maximální deprese prvního ze tří po sobě jdoucích záškubů stejné nebo stoupající amplitudy;

2. délka klinického účinku (*clinical duration* [min]) – interval od zahájení aplikace relaxancia do 25% zotavení T₁. Pokud byla po úvodní dávce NMBA maximální deprese T₁ menší než 75 % (T₁ nekleslo pod 25 % výchozí hodnoty), nebylo možné určit délku klinického účinku a tiito nemocní byli z dalšího hodnocení vyřazeni;

3. celková délka účinku do plného zotavení (dosažení TOF-ratio ≥ 0,9 [min]) – interval od začátku intravenózního podání NMBA do spontánního zotavení TOF-ratio na hodnotu nejméně 0,9. Ze studie byli vyřazeni nemocní, u nichž průběh operace neumožnil spontánní zotavení z úvodní dávky.

Statistická analýza

Pro statistickou analýzu jsme použili softwarový balík InStat v. 3.10 a StatMate v. 1.01i (GraphPad Software, USA, www.graphpad.com).



Obr. 1. Postupový diagram – počty vyšetřovaných nemocných v jednotlivých fázích studie a důvody pro vyřazení z hodnocení CIS – cisatracurium, ROC – rocuronium, VEC – vekuronium, n – počet nemocných, nástup účinku – interval od začátku intravenózního podání NMBA do 95% deprese T₁, délka klinického účinku – interval od zahájení aplikace NMBA do 25% zotavení T₁, celková délka účinku – interval od začátku intravenózního podání NMBA do spontánního zotavení TOF-ratio na hodnotu nejméně 0,9

Potřebnou velikost souborů jsme určili statistickou analýzou síly testu. Z údajů získaných v pilotní studii (10 nemocných) jsme pro porovnání délky klinického účinku rokuronia stanovili, že do každé skupiny bude nutno zařadit nejméně 24 nemocných (za klinicky relevantní jsme považovali rozdíl mezi průměrnými hodnotami délky klinického účinku nejméně 10 min, při směrodatné odchylce 12 min, síle testu 80 % a 5% hladině významnosti). Ke srovnání demografických údajů a farmakodynamických parametrů nemocných příslušných skupin (mladší vs starší) jsme použili parametrické (t-test, ANOVA) nebo neparametrické testy (Mannův-Whitneyův, Kruskalův-Wallisův). Výsledky jsou ve formátu průměr a směrodatná odchylka nebo medián a rozmezí (min–max). Za statisticky významnou hodnotu jsme považovali $p \leq 0,05$.

Výsledky

Do studie bylo zařazeno 240 nemocných (120 ve věku 20–40 let, 120 ve věku 60–75 let). Dvanáct mužů jsme vyřadili, protože se u nich nepodařilo založit spolehlivé monitorování hloubky nervosvalové blokády. U 228 nemocných jsme stanovili rychlost nástupu účinku, u 217 délku klinického účinku a u 147 celkovou

délku účinku do plného zotavení. Počty vyšetřovaných nemocných v jednotlivých fázích studie a důvody pro vyřazení z hodnocení zachycuje postupový diagram (obr. 1).

Příslušné skupiny nemocných (20–40 vs 60–75 let), kterým bylo podáno stejné svalové relaxans, se kromě věku nelišily v demografických parametrech (tab. 1).

U všech nemocných umožnilo jednorázové podání nedepolarizujícího relaxancia tracheální intubaci.

Průměrná maximální deprese T_1 po podání jednorázové dávky NMBA byla podobná ve všech skupinách: CIS_{20–40} 92,3 % (SD 11,3), CIS_{60–75} 95,6 % (9,2), ROC_{20–40} 93,9 % (9,4), ROC_{60–75} 94,9 % (8,1), VEC_{20–40} 92,2 % (10,7), VEC_{60–75} 95,2 % (9,8), $p = 0,143$.

Srovnání farmakodynamických parametrů zachycuje tabulka 2 a grafy 1–3.

Nástup účinku (udaný jako medián) všech studovaných relaxancií byl rychlejší u mladších nemocných: CIS_{20–40} 205 s vs CIS_{60–75} 255 s, $p < 0,001$; ROC_{20–40} 95 s vs ROC_{60–75} 132,5 s, $p < 0,001$; VEC_{20–40} 210 s vs VEC_{60–75} 250 s, $p < 0,001$.

Délka klinického účinku (medián) rokuronia a vekuronium byla delší u starších nemocných (ROC_{20–40} 36 min vs ROC_{60–75} 58 min, $p < 0,001$; VEC_{20–40} 32 min vs VEC_{60–75} 60 min, $p < 0,001$), u cisatracurium se obě věkové skupiny trváním klinického účinku nelišily (CIS_{20–40} 44 min vs CIS_{60–75} 43,5 min, $p = 0,568$).

Tabulka 1. Demografické údaje nemocných

	CIS			ROC			VEC		
	20–40 let	60–75 let	p	20–40 let	60–75 let	p	20–40 let	60–75 let	p
n	40	40		40	40		40	40	
Věk (roky)	31 (23–40)	66 (60–75)	< 0,001	29 (20–38)	64 (60–75)	< 0,001	31 (20–39)	67 (61–75)	< 0,001
Hmotnost (kg)	67,5 (41–101)	71 (55–95)	0,363	72,5 (49–99)	70,5 (35–90)	0,312	72 (49–93)	71 (49–96)	0,935
Výška (cm)	162,5 (142–190)	166,5 (156–187)	0,485	171 (154–197)	169,5 (151–183)	0,167	167 (149–186)	169 (155–182)	0,931
BMI (kg/m ²)	25,29 (17,75–29,75)	26,08 (20,45–29,76)	0,361	24,65 (18,00–29,07)	25,07 (14,20–28,73)	0,780	24,98 (19,26–29,97)	25,25 (19,29–29,75)	0,927

Data jsou ve formátu medián a rozmezí (min–max.)

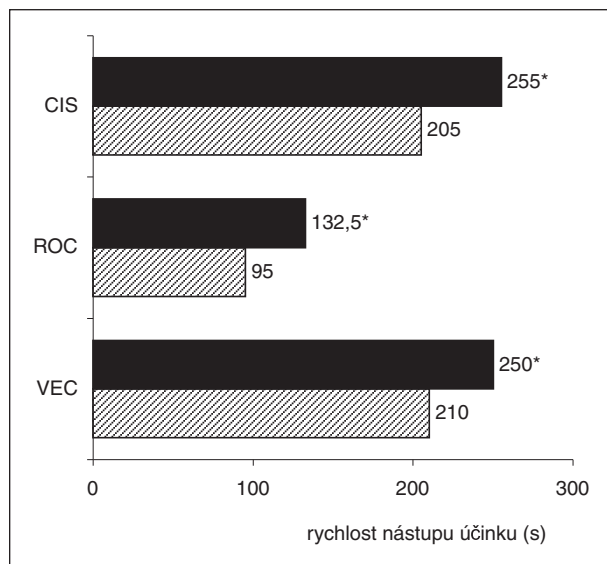
n – počet nemocných, CIS – cisatracurium, ROC – rokuronium, VEC – vekuronium, BMI – body mass index

Tabulka 2. Farmakodynamické údaje

	CIS			ROC			VEC		
	20–40 let	60–75 let	p	20–40 let	60–75 let	p	20–40 let	60–75 let	p
Rychlost nástupu účinku (s)	205 (100–360) [n = 36]	255 (120–460) [n = 38]	< 0,001	95 (45–160) [n = 38]	132,5 (50–220) [n = 40]	< 0,001	210 (55–345) [n = 39]	250 (125–445) [n = 37]	< 0,001
Délka klinického účinku (min)	44 (22–78) [n = 33]	43,5 (21–63) [n = 36]	0,568	36 (18–68) [n = 37]	58 (17–79) [n = 40]	< 0,001	32 (16–61) [n = 35]	60 (25–76) [n = 36]	< 0,001
Celková délka účinku do plného zotavení	71 (52–84) [n = 25]	77 (50–86) [n = 26]	0,095	59,5 (20–87) [n = 28]	102,5 (29–111) [n = 22]	< 0,001	56 (24–64) [n = 23]	92 (30–106) [n = 23]	< 0,001

Data jsou ve formátu medián a rozmezí (min–max.)

CIS – cisatracurium, ROC – rokuronium, VEC – vekuronium, n – počet nemocných, nástup účinku – interval od začátku intravenózního podání NMBA do 95% deprese T_1 , délka klinického účinku – interval od zahájení aplikace NMBA do 25% zotavení T_1 , celková délka účinku – interval od začátku intravenózního podání NMBA do spontánního zotavení TOF-ratio na hodnotu nejméně 0,9

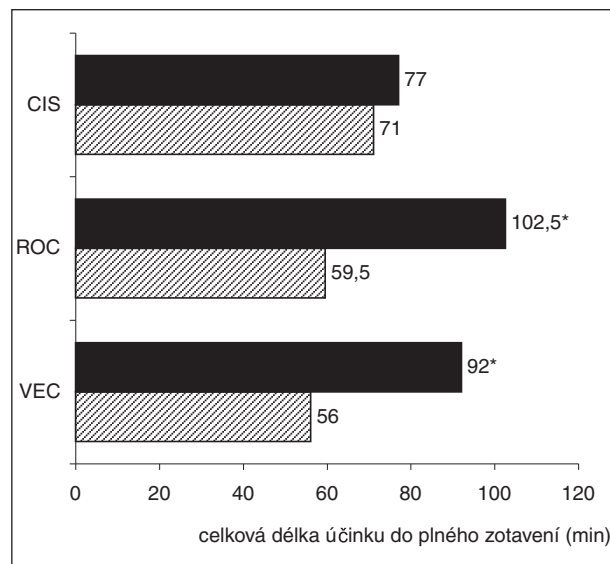


Graf 1. Rychlost nástupu účinku (s)

Hodnoty jsou udány jako medián. Černé sloupce označují skupinu seniorů (60–75 let), šrafované sloupce skupinu mladších nemocných (20–40 let).

CIS – cisatrakurium, ROC – rokuronium, VEC – vekuronium

* $p < 0,001$ ve srovnání s příslušnou skupinou mladších nemocných

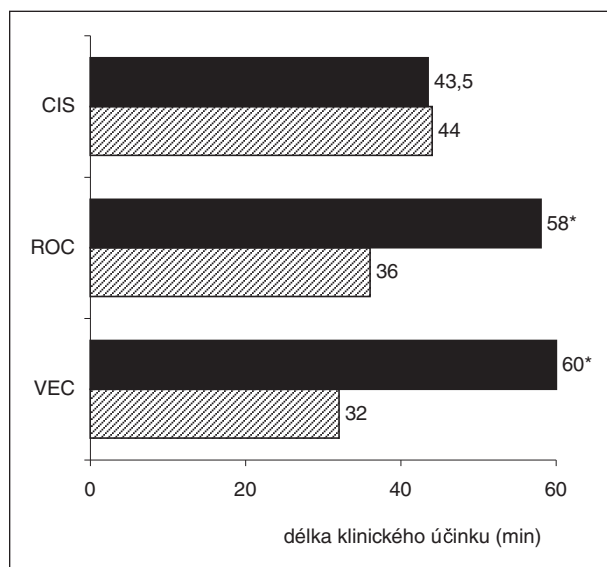


Graf 3. Celková délka účinku do plného zotavení (min)

Hodnoty jsou udány jako medián. Černé sloupce označují skupinu seniorů (60–75 let), šrafované sloupce skupinu mladších nemocných (20–40 let).

CIS – cisatrakurium, ROC – rokuronium, VEC – vekuronium

* $p < 0,001$ ve srovnání s příslušnou skupinou mladších nemocných



Graf 2. Délka klinického účinku (min)

Hodnoty jsou udány jako medián. Černé sloupce označují skupinu seniorů (60–75 let), šrafované sloupce skupinu mladších nemocných (20–40 let).

CIS – cisatrakurium, ROC – rokuronium, VEC – vekuronium

* $p < 0,001$ ve srovnání s příslušnou skupinou mladších nemocných

Celková délka účinku (medián) rokuronie a vekuronie byla delší u starších nemocných (ROC_{20-40} 59,5 min vs ROC_{60-75} 102,5 min, $p < 0,001$; VEC_{20-40} 56 min vs VEC_{60-75} 92 min, $p < 0,001$), u cisatrakurie celková délka účinku do plného zotavení na věku nezávisela (CIS_{20-40} 71 min vs CIS_{60-75} 77 min, $p = 0,095$).

Diskuse

Cílem studie bylo prozkoumat, zda existuje rozdíl mezi mladými a staršími muži v citlivosti k cisatrakurium, rokuronium a vekuronium, které byly podány v ekvipotentní jednorázové dávce ($2 \times ED_{95}$). Design jsme přizpůsobili tomu, abychom co nejvíce eliminovali ovlivnění hloubky svalové relaxace jinými než studovanými faktory (tj. věkem a podaným NMBA).

Vyšetřovali jsme pouze muže dobrého fyzického stavu (ASA I a II) a bez komplikujících onemocnění, která mají vliv na nervosvalový přenos. Ze studie byly vyloučeny ženy. Jejich citlivost k účinku aminosteroidních NMBA je o 30 % vyšší, než je tomu u mužů [4, 5]. Pokud bychom do studie zahrnuli i ženy, bylo by u nich nutné hodnotit farmakodynamické parametry odděleně a předpokládalo by to vytvoření dalších podskupin v celkovém souboru nemocných.

Při zařazování nemocných do skupin podle stáří (20–40, respektive 60–75 let) jsme vynechali věkové rozmezí 41–59 let. Důvodem byla snaha o dostatečné oddělení obou studovaných souborů. Standardní členění (např. skupina 20–65 let a skupina nad 65 let) není z metodologického pohledu zcela korektní. 65letý nemocný by byl při tomto způsobu uvažování zařazen do skupiny „mladších“, zatímco 66letý do souboru seniorů. V tomto případě je klinický význam rozdílu jednoho roku minimální, ale pro začlenění do skupiny rozhodující. Tento nedostatek by bylo možno řešit pomocí fuzzy logiky, ale náš postup s oddělením obou skupin vytvořením dostatečně velkého „okna“ (41–59 let) mezi studovanými kategoriemi nemocných pova-

žujeme za klinicky přijatelný, jednoznačný a poskytující dobrou vypovídací hodnotu výsledků.

Kromě odlišných NMBA byla všem nemocným podána stejná celková anestezie. Použili jsme totální intravenózní anestezii v režimu počítačem řízené TCI se shodnými cílovými hladinami příslušných anestetik (propofol, sufentanil). Všechna v současnosti používaná volatilní anestetika prohlubují nedepolarizující nervosvalovou blokádu. Preferovali jsme proto TIVA před inhalační anestezii, abychom vyloučili vliv volatilních anestetik na hloubku relaxace.

Z provozních důvodů nebylo možno použít zaslepení. Anestezii vedl vždy stejný anesteziolog (M. A.), který byl obeznámen s tím, které NMBA podává.

Jsme si vědomi i dalších omezení naší studie, která souvisí s jejím designem. Získané výsledky například nelze automaticky přenášet na ženy, nemocné jiných ASA kategorií nebo pacienty anestetizované odlišným způsobem (např. inhalační anestezie).

Stárnutí doprovází velké množství fyziologických a patofyziologických změn, které ovlivňují farmakokinetiku i farmakodynamiku léků. Nemocní pokročilejšího věku jsou častěji a závažněji nemocní a trpí četnými přidruženými chorobami (komorbidita). Jejich fyzický stav podle ASA je zpravidla horší než u mladých pacientů. Seniori často užívají léky, které sice dobře kompenzují přidružená onemocnění (např. hypertenzní nemoc, ischemickou chorobu srdeční či diabetes mellitus), ale mohou být zdrojem závažných interakcí. Při preskripci léků seniorům není vzácná polypragmatie, která riziko lékových interakcí dále zvyšuje a může být dokonce spojena s iatrogením poškozením nemocného.

Stavba a složení tělesných tkání se věkem mění společně s orgánovými funkcemi, především jaterními a ledvinovými. Rozsah a nástup těchto změn je vysoce variabilní, uvádí se např., že po 40. roce věku klesají renální funkce o 1 % ročně [6].

K hlavním faktorům, které podmiňují odlišnou reaktivitu k podaným lékům ve stáří, patří [7]:

1. vazba na plazmatické bílkoviny,
2. změny ve složení tělesných tkání,
3. metabolismus léků,
4. farmakodynamické parametry.

Během stárnutí jsou prokazatelné změny v oblasti nervosvalového spojení [8]:

- snížení počtu motorických jednotek
- elongace motorických jednotek
- zmnožení nikotinových receptorů v motorické jednotce
- proliferace extrajunkčních receptorů
- pokles množství acetylcholinu v motoneuronech
- snížené množství uvolňovaného acetylcholinu na stimulaci
- zvýšení vzdálenosti mezi preterminálním axonem a postjuncční membránou
- vyhlazení sekundárních záhybů v postjuncční membráně

- pokles počtu motoneuronů v míše
- snížení počtu svalových vláken
- zvětšení motorické jednotky

Odlišná farmakodynamika svalových relaxancií ve stáří však není důsledkem změn v oblasti nervosvalového spojení, ale je podmíněna rozdílnou farmakokinetikou. Ta je rozhodujícím faktorem pro rozdíly v účinku NMBA mezi mladšími a staršími nemocnými [7].

Ve stáří klesá libová hmotnost a zvyšuje se množství tělesného tuku. Snížení celkové tělesné vody zmenšuje centrální kompartment a může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace po jednorázovém podání relaxancia. Nárůst tělesného tuku zvyšuje distribuční objem s potenciálním prodloužením klinického efektu NMBA.

V naší studii byl nástup účinku všech studovaných relaxancií (cisatrakuria, rokuronium, vekuronium) pomalejší u seniorů než u mladších nemocných. Pravděpodobně se na tom podílejí: nižší srdeční výdej, delší oběhový čas, snížený krevní průtok svalstvem a pomalejší ekvilibrace biofází u starších nemocných [8]. Význam oběhových parametrů při ovlivnění rychlosti nástupu účinku podporuje skutečnost, že nástup účinku NMBA lze urychlit podáním malé dávky efedrinu [9, 10], aplikace betablokátoru (esmolol) má opačný efekt, tj. zpomalení nástupu účinku NMBA [10].

Zatímco délka účinku aminosteroidních relaxancií (rokuronium, vekuronium) závisí na věku nemocných, efekt benzylisocholinů (cisatrakurium) není stářím nemocného ovlivněn. Cisatrakurium podléhá Hofmannově degradaci, což je chemický proces závislý na pH a teplotě. Obě tyto veličiny jsou *in vivo* precizně kontrolovány a udržovány ve fyziologických mezích; Hofmannova eliminace je za těchto podmínek natolik efektivní, že se rozdíly mezi nemocnými různého věku (i pohlaví) v biodegradaci cisatrakuria neuplatní [5, 11, 12].

Podle údajů ČSARIM bylo v České republice v roce 2007 podáno 836 674 anestézií [13]. Z tohoto počtu bylo 17 % nemocných starších 65 let a je reálný předpoklad, že zastoupení seniorů mezi operovanými a anestetizovanými nemocnými bude dále narůstat. Přesnou znalost účinku NMBA u seniorů proto považujeme za zásadní pro bezpečnou anesteziologickou péči.

Závěr

Ve srovnání s mladšími muži je u seniorů nástup účinku všech studovaných svalových relaxancií (cisatrakurium, rokuronium, vekuronium) pomalejší.

U aminosteroidních NMBA (rokuronium, vekuronium) je délka klinického i celkového účinku významně delší u seniorů. U cisatrakuria délka klinického účinku ani doba do plného zotavení na věku nezávisí.

Literatura

1. **Servin, F., Cazalaa, J. B., Levron, J. C.** *Propofol, Sufentanil, Remifentanil in TCI. Bibliographical study of anesthetic agents used in the Base Primea®*, Fresenius Vial. Le Grand Chemin, Brezins (France): Fresenius Vial, 2003.
2. **Fuchs-Buder, T., Claudius, C., Skovgaard, L. T., Eriksen, L. I., Mirakhur, R. K., Viby-Mogensen, J.** Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2007, 51, p. 789–808.
3. **Adamus, M., Belohlavek, R.** Fuzzy control of neuromuscular block during general anesthesia – system design, development and implementation. *International Journal of General Systems*, 2007, 36, p. 733–743.
4. **Mencke, T., Soltesz, S., Grundmann, U. et al.** Time course of neuromuscular blockade after rocuronium. A comparison between women and men. *Anaesthesist*, 2000, 49, p. 609–612.
5. **Adamus, M., Gabrhelik, T., Marek, O.** Influence of gender on the course of neuromuscular block following a single bolus dose of cisatracurium or rocuronium. *European Journal of Anaesthesiology*, 2008, 25, p. 589–595.
6. **Murphy, G. S.** Residual Neuromuscular Blockade: Is It A Problem In The Geriatric Patient? *Sborník abstrakt, Kongres Perioperative Care For The Geriatric Patient*. Praha, 14.–16. červen 2009. CD-ROM.
7. **Sieber, F. E., Pauldine, R.** *Anesthesia for the Elderly*. In Miller, R. D. (editor). *Miller's Anesthesia*. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2005, p. 2435–2449.
8. **Lien, C.** Nondepolarizing Neuromuscular Blocking Agents in the Elderly: Dosing Paradigms Revisited. *Sborník abstrakt, Kongres Perioperative Care For The Geriatric Patient*. Praha, 14.–16. červen 2009. CD-ROM.
9. **Han, D. W., Chun, D. H., Kweon, T. D., Shin, Y. S.** Significance of the injection timing of ephedrine to reduce the onset time of rocuronium. *Anaesthesia*, 2008, 63, p. 856–860.
10. **Szmuk, P., Ezri, T., Chelly, J. E., Katz, J.** The onset time of rocuronium is slowed by esmolol and accelerated by ephedrine. *Anesthesia and Analgesia*, 2000, 90, p. 1217–1219.
11. **Hans, P., Welter, P., Dewandre, P. Y., Brichant, J. F., Bonhomme, V.** Recovery from neuromuscular block after an intubation dose of cisatracurium and rocuronium in lumbar disc surgery. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 2004, 55, p. 129–133.
12. **Schmith, V. D., Fiedler-Kelly, J., Phillips, L., Grasela, T. H. Jr.** Prospective use of population pharmacokinetics/pharmacodynamics in the development of cisatracurium. *Pharmaceutical Research*, 1997, 14, p. 91–97.
13. **Anaesthesiology and Intensive Care in the Czech Republic 2007** [online]. [Cit. 26. 10. 2009]. Dostupný na WWW: http://www.csarim.cz/RSystem/Soubory/anaesthesiology_and_intensive_care_in_the_czech_republic_2007.pdf

Poznámka: Předběžné výsledky byly prezentovány na kongresu Perioperative Care For The Geriatric Patient (Praha 14.–16. června 2009) a na 16. kongresu ČSARIM (České Budějovice 1.–3. října 2009).

Došlo dne 2. 12. 2009.

Přijato dne 4. 1. 2010.

Adresa pro korespondenci:
Doc. MUDr. Milan Adamus, Ph.D.
Kaštanová 11
772 00 Olomouc
e-mail: milan.adamus@seznam.cz

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

Generální partner:



Abbott
A Promise for Life



Cheirón®
... dýcháme za Vás.

Schering-Plough

Hlavní partneři:

B|BRAUN
SHARING EXPERTISE

BIOMEDICA ČS

COVIDIEN
positive results for life®

Linde
Linde Gas Therapeutics

Partner:



Edwards Lifesciences



FRESENIUS KABI

Teleflex
MEDICAL

MEDATA
VÁS PARTNER V PÉČI O ZDRAVÍ

novo nordisk®

maxdorf
PUBLISHING & DESIGN

www.csarim.cz