

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Myasthenia gravis a anestezie – nový bezpečnější postup

Vymazal Tomáš, Horáček Michal, Bicek Vladimír, Filaun Martin

Klinika anesteziology, resuscitace a intenzivní medicíny 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy ve Fakultní nemocnici v Motole, Praha

Anest. intenziv. Med., 25, 2014, č. 1, s. 21–24

SOUHRN

Myasthenia gravis postihuje nervosvalový přenos. Léčí se farmakologicky, imunologicky a thymektomií. Exacerbovat ji mohou operace, anestezie a další faktory. Nejbezpečnější technika znecitlivění není dosud stanovena. Doporučuje se anestezie pokud možno bez svalové relaxace – hluboká inhalační, nebo propofol a opioidy, či svodná anestezie. Jsou-li svalová relaxancia nutná k zajištění klidného operačního pole, hlavní problém představuje ovlivnění nervosvalového přenosu. Myastenici na relaxancia reagují nepředvídatelně kvůli změnám nervosvalové ploténky. Nejobávanější komplikací je prodloužený účinek znemožňující spontánní ventilaci spolu se zvýšeným rizikem aspirace a sníženou reakcí na hypoxii. Pak je možné pokračovat v umělé ventilaci do zotavení, klasická dekurarizace bývá omezeně účinná, může vyvolat cholinergní krizi. Novou možností je použít k relaxaci výhradně rocuronium a na konci sugammadex. Rocuronium a sugammadex představují nový, účinný a bezpečný přístup k celkové anestezii u myasteniků.

KLÍČOVÁ SLOVA

anestezie – myasthenia gravis – nervosvalová ploténka – rocuronium – sugammadex

ABSTRACT

Vymazal T., Horáček M., Bicek V., Filaun M.: Myasthenia gravis and anaesthesia – a new and safer approach

Myasthenia gravis impairs neuromuscular transmission. Its therapy is pharmacological, immunological and surgical by thymectomy. Surgery, anaesthesia and other factors can induce exacerbation of myasthenia. The safest technique of anaesthesia has not been determined. Anaesthesia without muscle relaxation recommended, either deep inhalational anaesthesia, or propofol with opioids, or regional anaesthesia. If neuromuscular blocking agents are needed to create a motionless surgical field, the main problem is neuromuscular transmission impairment. Myasthenic patients react on these agents unpredictably. The most feared complication is a prolonged effect preventing spontaneous ventilation with an increased risk of aspiration and a decreased reaction to hypoxia. In these circumstances mechanical ventilation can be continued. Pharmacological reversal can be attempted but it can induce a cholinergic crisis and its effect is usually limited. A new possibility is the use of rocuronium for muscle relaxation with reversal by sugammadex. Rocuronium and sugammadex could offer a new, effective and safe approach to general anaesthesia in myasthenic patients.

KEYWORDS

general anaesthesia – myasthenia gravis – neuromuscular junction – rocuronium – sugammadex

Myasthenia gravis (dále myastenie) je vrozené či získané chronické autoimunitní onemocnění postihující nervosvalový přenos, které se projevuje kolísavou svalovou slabostí a snadnou unavitelností při tělesné zátěži. Počet myasteniků v ČR se

v současné době odhaduje na 2 400, ale každým rokem přibývá dalších asi 220 nově diagnostikovaných pacientů. Podobně je tomu i v celosvětovém měřítku [1]. Přibližně 65 % postižených trpí folikulární hyperplazií thymu, při které autoreaktivní

B buňky produkují autoprotilátky proti nikotinovému acetylcholinovému receptoru na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky příčně pruhovaných svalů. U 7 % pacientů je možné detekovat protilátky proti tyroxinkináze. Myastenie se léčí především farmakologicky imunologicky, ale u mnoha pacientů i chirurgicky thymektomií.

Thymektomie se považuje za standardní součást léčby u pacientů s generalizovanou myastenií s hyperplazií thymu a autoprotilátkami proti nikotinovému acetylcholinovému receptoru na postsynaptické části nervosvalové ploténky a u pacientů s thymomem (10–15 % pacientů) [2]. Lze ji provádět transcervikálně, ze sternotomie, nebo videothorakoskopicky. Standardním postupem je rozšířená thymektomie s odstraněním thymu a tukové tkáně z celého předního mediastina cestou částečné sternotomie podle Šmata. V poslední době se však stále častěji operuje videothorakoskopicky (i roboticky) kvůli nižší morbiditě, lepšímu hojení rány (jen měkké tkáně, nikoliv kost), kratší potřebné době hospitalizace a lepším kosmetickým výsledkům. Zatím však přetrvává nejistota o maximálním rozsahu resekce thymu, který je nutný k dosažení nejvyššího přínosu [3].

Myastenie je onemocnění dlouhodobé, a proto mohou pacienti příležitostně potřebovat i jiné chirurgické výkony, které s myastenií nesouvisí, jako např. cholecystektomii, prostatektomii, operace pro nádory či traumata, císarřský řez. Operace i anestezie však mohou spolu s emoční zátěží perioperačního období vést k exacerbaci myastenie. Přispívat k ní mohou i infekce, změny koncentrací iontů, léky (antibiotika – aminoglykosidy, fluorochinolony, makrolidy, benzodiazepiny, betablokátory, D-penicilamin, gabapentin, methimazol), změny imunomodulační léčby či těhotenství.

Krajním projevem exacerbace je myastenická krize. Je definována jako akutní dechové selhání v důsledku slabosti dýchacích svalů spojené s neschopností udržet průchodnost dýchacích cest a polykat. Před rokem 2000 k ní po thymektomii docházelo v 6–34 % případů [4], ale nástup minimálně invazivních chirurgických technik a změna postupů při anestezii umožnily výskyt této komplikace výrazně snížit [4]. Operace v dnešní době samozřejmě vyžadují anestezii, ale nejbezpečnější technika znecitlivění u pacientů s myastenií nebyla doposud stanovena. Moderní celková anestezie se nejčastěji provádí tzv. doplňovanou technikou, při níž anesteziolog současně podává více různých léků. Celková anestetika, ať už inhalační, nebo nitrožilní, se používají k navození „spánku“ v průběhu operace, mají však jen hypnotický, nikoliv analgetický účinek (s výjimkou ketaminu). Analgezie se proto musí zajistit současnou aplikací opioidů nebo technikami svodné anestezie. Mnohé

operační výkony kromě toho vyžadují i svalovou relaxaci, aby se chirurgovi ulehčil přístup do tělesných dutin. Týká se to zejména operací v nadbřišku a v hrudníku. Svalová relaxace současně snižuje i spotřebu kyslíku v důsledku snížení tonu kosterních svalů. Využívá se jí i k zajištění průchodnosti dýchacích cest intubací a usnadnění řízení ventilace podle potřeb pacienta.

Hlavní problém v souvislosti s anestézií u myasteniků představuje právě ovlivnění nervosvalového přenosu účinkem inhalačních anestetik a svalových relaxancií. Při jakékoliv anestezii s použitím nedepolarizujících svalových relaxancií je pacient ohrožen reziduální nervosvalovou bloádou, která nemusí být klinicky manifestní. V pooperačním období se však menší svalová síla může projevit desaturací, rozvojem hyperkapnie, mikro- i makroaspiracemi a pooperační bronchopneumonií.

Podle výsledků jednodenního observačního dotazníkového průzkumu způsobů anestezie v České republice v roce 2010 (Czech Anaesthesia Day 1. 6. 2010) se svalová relaxancia používají při téměř dvou třetinách anestezii [5], a to ve výše uvedených indikacích. Svalová relaxancia se podle mechanismu účinku dělí na dvě skupiny – depolarizující a nedepolarizující. Depolarizující relaxancia se vážou na nikotinový acetylcholinový receptor na postsynaptické části nervosvalové ploténky a vyvolávají její depolarizaci, která se klinicky projevuje nekoordinovanými svalovými záškuby (fascikulacemi) postupujícími kraniokaudálním směrem od obličejů k dolním končetinám. Odbourávají se účinkem plazmatické cholinesterázy (butyrylcholinesterázy), ale pomaleji než acetylcholin odbourávaný acetylcholinesterázou. Receptory tak zůstávají obsazené déle, takže membrána není schopna další depolarizace. Nedepolarizující relaxancia působí jako kompetitivní antagonisté acetylcholinu, čili obsazením receptoru znemožňují acetylcholinu vyvolat depolarizaci.

Myastenici na svalová relaxancia reagují nepředvídatelně, protože na nervosvalové ploténce dochází ke změnám, přičemž míra postižení se zvětšuje s trváním onemocnění. Protílátky proti nikotinovým acetylcholinovým receptorům přemostují dva sousední receptory na postsynaptické části nervosvalové ploténky a aktivují komplement. Následně dochází k destrukci receptorů, jejich počet klesá o 70–80 %, zmenšuje se počet záhybů ploténky (simplifikace) a ploténka se rozšiřuje. U myastenické krize ke slabosti přispívá i funkční blokáda receptorů. Těmito mechanismy se omezuje rozsah depolarizace svalu, takže se snižuje množství vápníku v cytosolu svalových vláken a oslabuje se svalová kontrakce. Při delším trvání myastenie se postupně rozvíjí i svalové postižení – myopatie, dochází k atrofiím, a to zejména

u formy myastenien s protilátkami proti svalové specifické tyrozinkináze.

Pacienti s myastenii jsou při nižším počtu acetylcholinových receptorů na ploténce méně citliví vůči depolarizujícím svalovým relaxanciím (sukcynylcholinu), vyžadují proto vyšší dávky (až 2,6krát). Účinek sukcynylcholinu je delší, protože jeho odbourávání zpomalují inhibitory plazmatické cholinesterázy, jimiž jsou myastenici běžně léčeni. Vůči nedepolarizujícím relaxanciím jsou myastenici při nižším počtu receptorů naopak citlivější, k navození relaxace stačí nižší dávky, někdy jen desetinné při srovnání se zdravými. Celkově se podávání svalových relaxancií, depolarizujících i nedepolarizujících, u myasteniků nepovažuje za uspokojivě bezpečné [6].

Jaká technika anestezie je tedy pro pacienty s myastenii nejbezpečnější? Nepochybně záleží na typu a rozsahu operačního výkonu. Je-li nutná celková anestezie, doporučují někteří hlubokou inhalační anestezii bez podání svalových relaxancií, protože inhalační anestetika snižují nervosvalový přenos presynaptickým i postsynaptickým účinkem. Jiní naopak dávají přednost anestezii propofolem a opioidy bez použití inhalačních anestetik. V mnoha případech lze též úspěšně využít nervové blokády, i když u vysokých centrálních bloků (epidurální i subarachnoidální) je určité nebezpečí zhoršení ventilace, stejně jako u některých bloků periferních nervů (např. interskalenický blok s doprovodnou parézou n. phrenicus). U některých výkonů, např. právě u videoasistovaných thorakoskopií, se však bez svalové relaxace nelze často obejít, aby se zajistilo klidné a přehledné operační pole.

Nejobávanější komplikací podávání nedepolarizujících svalových relaxancií u myasteniků je prodloužený účinek, tj. přetrvávající relaxace, znemožňující dostatečnou spontánní ventilaci. Ovlivněním orofaryngeálních svalů se kromě toho narušuje faryngo-efozageální koordinace, což zvyšuje riziko aspirace. Účinkem na karotická tělíška se navíc snižuje reakce na hypoxii.

Při přetrvávající svalové relaxaci jsou možné dva postupy. Prvním je pokračovat v umělé plicní ventilaci přerušovaným přetlakem až do úplného zotavení nervosvalového přenosu. Protahovaná ventilace má však rovněž svá rizika, k nimž patří atelektázy, rozvoj pneumonie, nepříznivé účinky na oběh a ledviny, nutnost sedace apod. Druhou možností je podat klasickou farmakologickou dekurarizaci, tj. atropin s neostigminem – inhibitory acetylcholinesterázy. To je také spojeno s nežádoucími účinky, jako jsou nevolnost a zvracení, zvýšení slinění a sekrece v dýchacích cestách, bronchokonstrikce, tachy- i bradykardie. Při hluboké relaxaci může dojít k jejímu para-

doxnímu prohloubení. U myasteniků může být podání neostigminu jen omezeně účinné, protože acetylcholinesteráza je již maximálně inhibována chronicky podávanými inhibitory. Navíc lze neostigminem vyvolat i cholinergní krizi, která vyžaduje umělou plicní ventilaci stejně jako krize myastenická.

Třetí možnost postupu se objevila po zavedení sugammadexu do klinické praxe v EU v září 2008. Touto možností je relaxace rokuroniem a reverze blokády sugammadexem, což je modifikovaný cyklodextrin, který dokáže enkapsulovat (ve své molekule uzavřít) steroidní svalová relaxancia rokuronium a vekuronium a snížit tím jejich množství dostupné k vazbě na acetylcholinový receptor nervosvalové ploténky, a zrušit tak blokádu. Je to lék účinný, bezpečný a dobře snášený v dávkách až do 96 mg/kg tělesné hmotnosti. K jeho nežádoucím účinkům patří hypersenzitivita i bez předchozí expozice, obnovení nervové blokády v důsledky vytěsnění svalových relaxancií třemi dalšími léky (toremifen [antiestrogen], kyselina fusidová a flukloxacilin) nebo snížením jeho účinnosti zachycováním jiných léků místo relaxancií. Mohou se případně zvýšit i krevní ztráty, protože sugammadex prodlužuje aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) a protrombinový čas v závislosti na dávce, i když jen krátkodobě [7].

Účinnost a bezpečnost této třetí cesty jsme potvrdili vlastní zkušeností u 49 po sobě jdoucích pacientů s myastenii podstupujících rozšířenou thymektomii přístupem z částečné sternotomie. Svou příznivou zkušenost se zvratem svalové relaxace navozené rokuroniem podáním sugammadexu u pacientů s tímto onemocněním jsme potvrdili i publikovanými výsledky dalších autorů. V databázi Pubmed jsme pátrali s použitím strategie „sugammadex“ nebo „Bridion“ a „myasthenia gravis“. Objevili jsme 26 článků popisujících zkušenosti u celkem 42 pacientů (největší soubor 10 pacientů [8]), většinou žen, ve věku 12–85 let, podstupujících většinou thymektomie, ale i operaci štítné žlázy, laparoskopické cholecystektomie, pravostrannou hemikolektomii, císařský řez nebo zavedení perkutánní endoskopické gastrotomie (u pacientky s cystickou fibrózou na čekací listině před transplantací plic). Sugammadex byl podáván nejčastěji v dávce 2–4 mg/kg. Ve všech v literatuře publikovaných případech zvrátil svalovou relaxaci podle klinického vyšetření, kromě jednoho případu i podle relaxometrie [6, 8, 9, 10]. U pacientů zařazených do naší studie jsme prokázali, že TOF 0,9 bylo po podání sugammadexu dosaženo dříve než v kontrolní skupině po podání neostigminu ($p = 0,02$). Všichni pacienti byli extubováni po operaci na operačním sále a v průběhu

následujících 48 hodin jsme nezaznamenali žádné nežádoucí účinky nebo reziduální kurarizaci.

Naše i doposud publikované zkušenosti celkem u více než 90 pacientů lze shrnout takto: Je-li k provedení operace u pacientů s myastenii nutné podat svalová relaxancia, volí se přednostně rocuronium, protože umožňuje tzv. „bleskový“ úvod (Rapid Sequence Induction – při nutnosti co nejrychleji zajistit průchodnost dýchacích cest, je-li nebezpečí aspirace žaludečního obsahu) a jeho účinek lze spolehlivě a bezpečně zvrátit podáním sugammadexu, které je bez nežádoucích účinků. Zotavení nervosvalového přenosu je přitom podobně rychlé jako u zdravých. Monitorování svalové relaxace je standardem. Rocuronium a sugammadex představují nový, účinný a bezpečný přístup k celkové anestezii u myasteniků.

LITERATURA

1. McGrogan, A., Sneddon, S., de Vries, C. S. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology*, 2010, 34, p. 171–183.
2. Špalek, P. Myasthenia gravis. *Cesk. Slov. Neurol. N.*, 2008, 104, 71, p. 7–24.
3. Jani-Acsadi, A., Lisak, R. P. Myasthenia Gravis. *Current Treatment Options in Neurology*, 2010, 12, p. 231–243.
4. Gritti, P., Sgarzi, M., Carrara, B., Laterna, L. A., Novellino, L., Spinelli, L. et al. A standardized protocol for the perioperative management of myasthenia gravis patients. Experience with 110 patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2012, 56, p. 66–75.
5. Černý, V., Adamus, M., Cvachovec, K., Ševčík, P., Herold, I. Anestezie v České republice 2010 – jednodenní prospektivní observační dotazníková studie. *Anest. intenziv. Med.*, 2011, 22, p. 5–12.
6. Rudzka-Nowak, A., Piechota, M. Anaesthetic management of a patient with myasthenia gravis for abdominal surgery using sugammadex. *Arch. Med. Sci.*, 2011, 7, p. 361–364.
7. Souhrn údajů o přípravku BRIDION 100 mg/ml injekční roztok (revize textu 27.2.2012).
8. Sungur, Ulke Z., Yavru, A., Camci, E., Ozkan, B., Toker, A., Senturk, M. Rocuronium and sugammadex in patients with myasthenia gravis undergoing thymectomy. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2013, publikováno elektronicky předem (doi: 10.1111/aas.12123).
9. Kiss, G., Lacour, A., d'Hollander, A. Fade of train-of-four ratio despite administration of more than 12 mg kg⁻¹ sugammadex in a myasthenia gravis patient receiving rocuronium. *Br. J. Anaesth.*, 2013, 110, p. 854–855.
10. Nakamori, E., Nitahara, K., Sugi, Y., Katori, K., Matsuzaki, A., Higa, K. Reversal of rocuronium induced neuromuscular block with sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *Masui.*, 2013, 62, p. 972–974.

Konflikt zájmů

Ze strany autora ani spoluautorů nedošlo ke konfliktu zájmů.

Financováno ze zdrojů KARIM 2. LF UK ve FN v Motole.

Adresa pro korespondenci:

Prim. MUDr. Tomáš Vymazal, Ph.D.
KARIM 2. LF UK FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: tomas.vymazal@fnmotol.cz