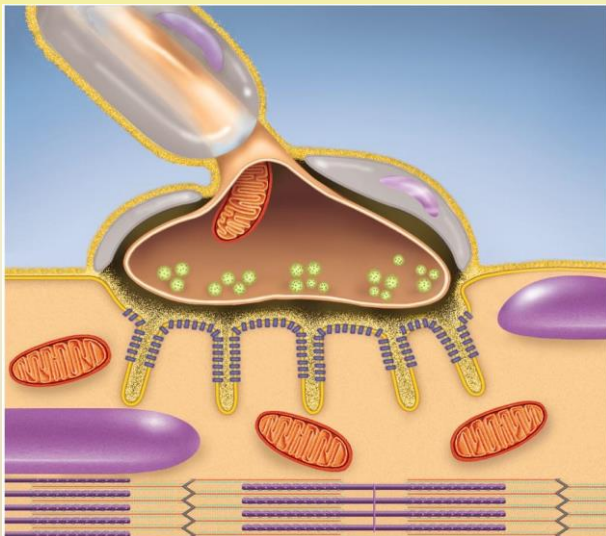


Svalové relaxanciá, relaxometria a PORC

5. medzinárodný kurz CEEA





Základy anestézie



Spánok
(BIS)

Spokojný:
pacient
operatér
anesteziológ

Relaxácia
(Relaxometria)

Analgézia
(Krvný tlak, pulzová frekvencia)



Kurare

- **Prirodzená látka**

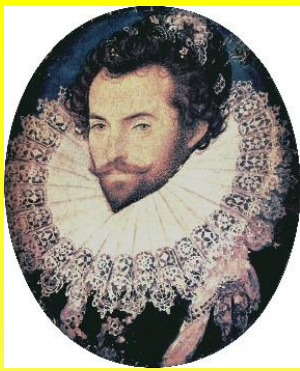


- **Výskyt** (južná amerika):

- **rastliny** (*Chondrodendron tomentosum*, *Strychnos toxifera*)

- **žaby** (*Phylllobates terribilis*)





Okienko do histórie ^{1/2}

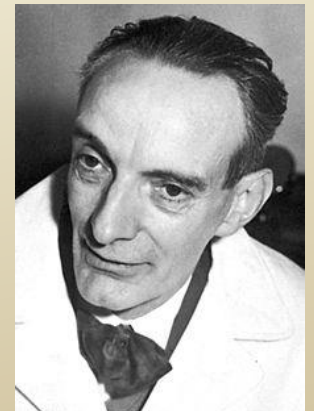
- **Pietro Martire d'Angiera**: 1. európan, čo sa stretol s touto látkou.
- **Sir Walter Raleigh**: prvý európan, ktorý doniesol na starý kontinent jej vzorku.
- 1857: **Claude Bernard** publikuje **experimenty s kurare**, jedna z prvých vedeckých štúdií vo farmakológii.



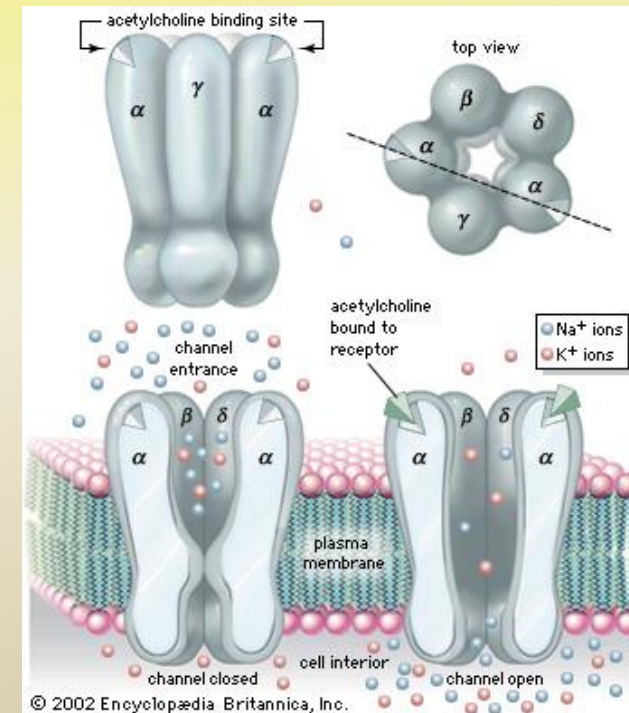
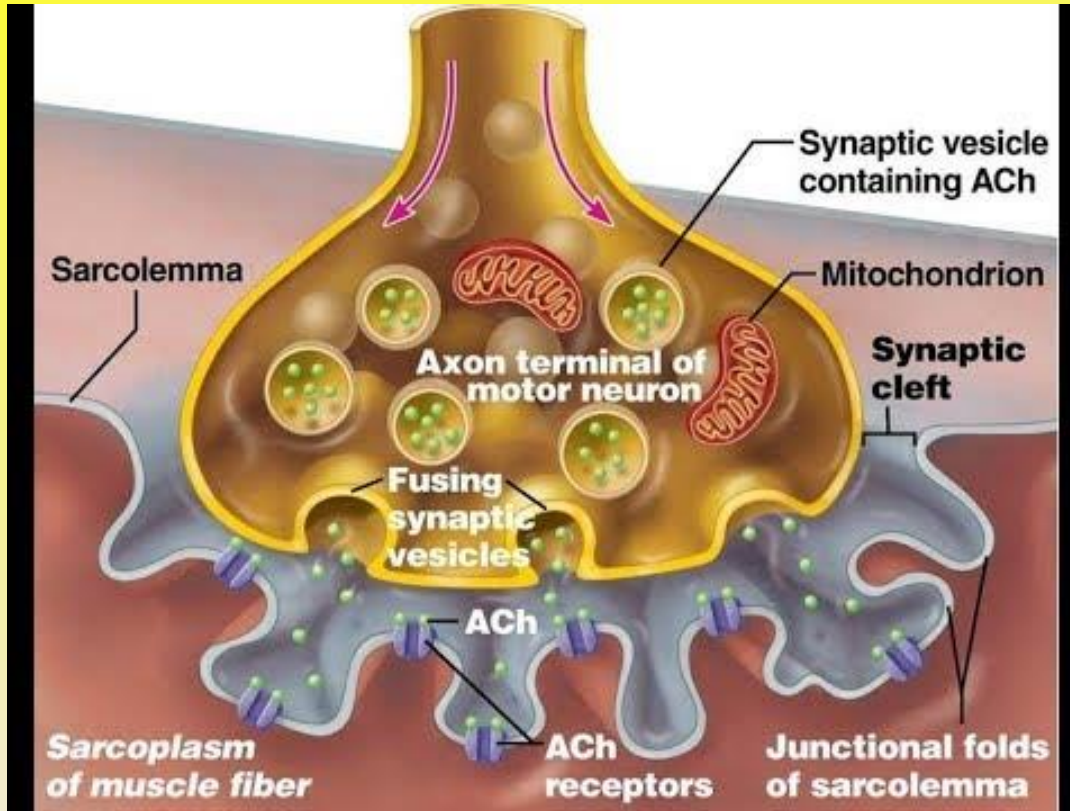
Okienko do histórie ^{2/2}



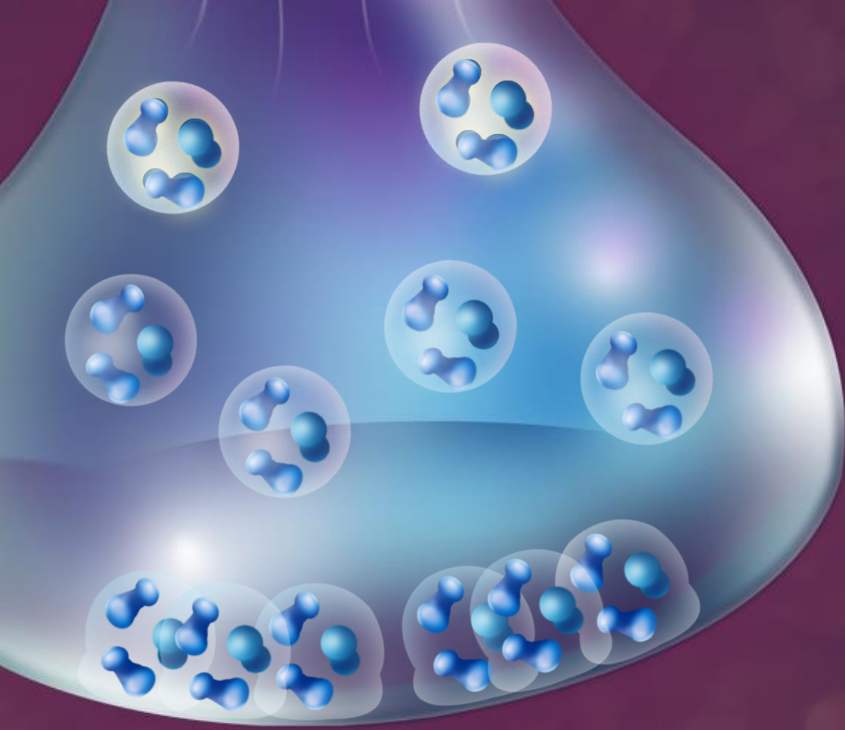
- 1942: **Griffith** a Johnsonová uviedli do klinickej praxe **d-tubokurarín** (Intokostrín).
- 40. roky bola dobou, keď sa odporúčalo **opatrné podávanie** kurarimimetík pri anestézii, **aby** ich predávkovaním **nedošlo** k ochrnutiu dýchacieho svalstva, resp. **zastaveniu dýchania**.
- 1957: **Bovet** získal **nobelovu** cenu za medicínu (aj za syntetizovanie **suxametónia**).



Nervovosvalová platnička



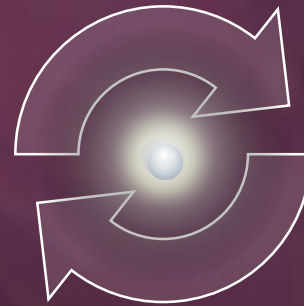
Scene 1



Acetylcholine



Cholinesterase



Svalové relaxanciá

- **Blokujú nervosvalový prevod** vzruchu, čím vyvolávajú relaxáciu kostrového svalstva, hladké svaly neovplyvňujú.
- Používané v **každodennej** praxi.
- Musíme mať pomôcky na priechodnosť DC a **UPV**.
- **Do 50. rokov** 20. storočia namiesto nich používané **prehlbovanie anestézie** s nežiadúcou depresiou kardiovaskulárneho a respiračného systému.



Svalové relaxanciá

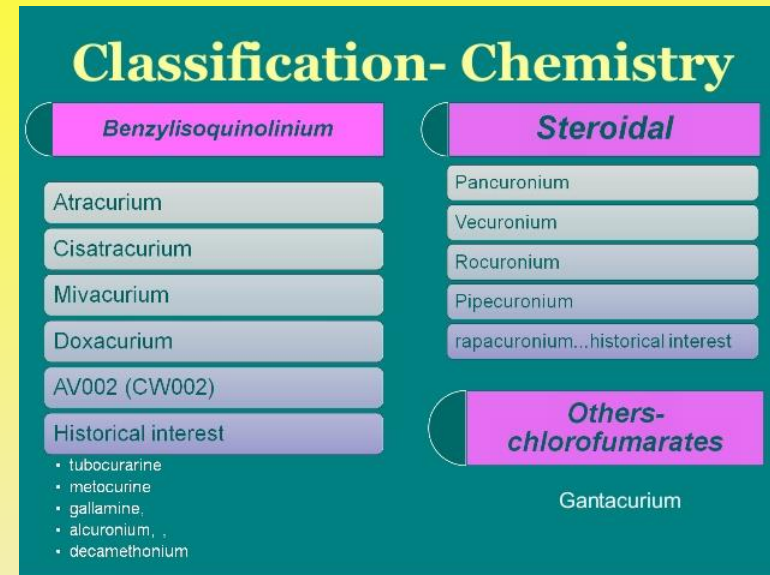
Rozdelenie:

- **depolarizujúce**, kt. vyvolávajú predĺženú depolarizáciu nervovosvalovej platničky (sukcinylcholín).

- **nepolarizujúce**, kt. bránia depolarizácii nervovosvalovej platničky.

dĺžka účinku:

- **krátkodobé**: mivakúrium
- **intermediárne**: vekuronium, rokurónium
- **dlhodobé**: pankurónium



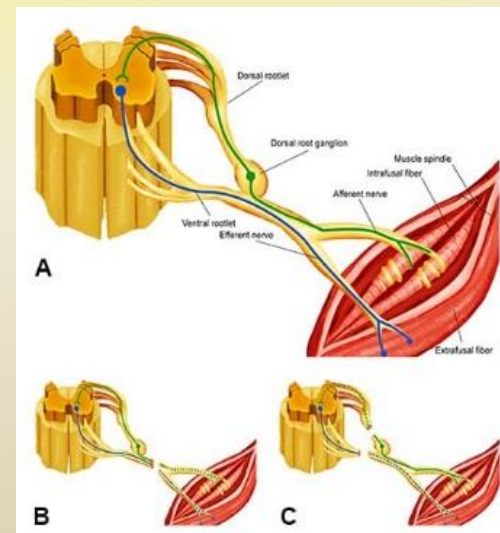
Relaxanciá v klinickej praxi

Výhody

- **lepší prístup do operačného poľa**
- **sprehľadnenie pomerov pri endotracheálnej intubácii** (bez nich až u 40% pacientov zlé podmienky)
- **nižšia potreba prehlbovania celkovej anestézie a zníženie spotreby liekov**

Riziká

- **pooperačná reziduálna kurarizácia ako nezávislý faktor rozvoja pľúcnych komplikácií**
- **alergické reakcie**

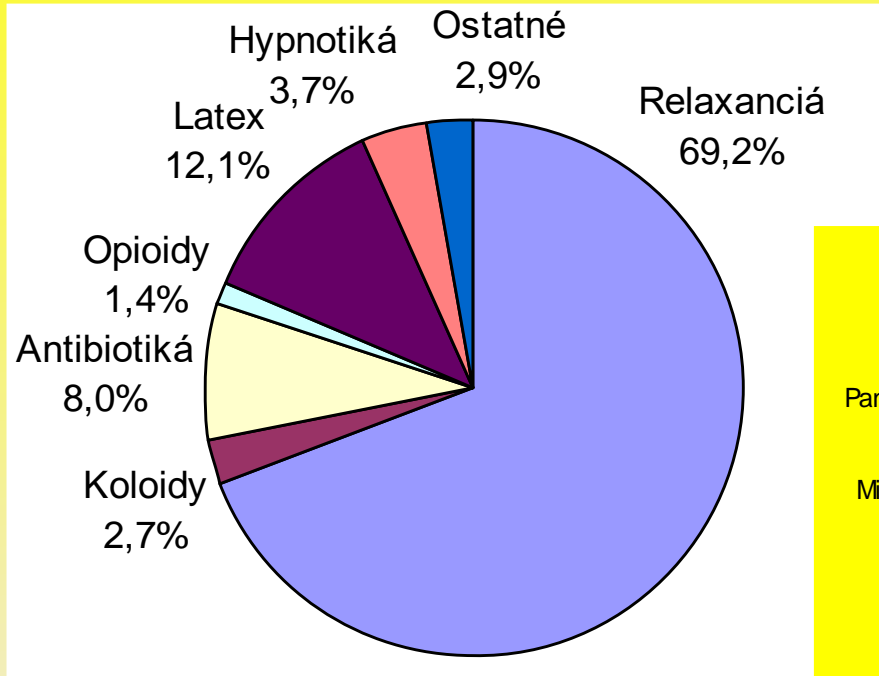


Relaxanciá a intenzívna medicína

- „Znehybnenie“ pacienta, **potlačenie kŕčovej aktivity** pri status epilepticus. (Raritne v prípade spazmov pri tetane).
- Svalové relaxanciá **zlepšujú** ukazovatele **umelej pľúcnej ventilácie**, ak sedácia a analgézia nepostačuje (ťažké ARDS). **zníženie spotreby O₂** u ťažko hypoxemických pacientov.
- **Bezpečný transport** a na získanie kvalitných výsledkov zobrazovacích techník (napr. CT, MRI).
- Prísne obmedzené na **nevyhnutné situácie**.

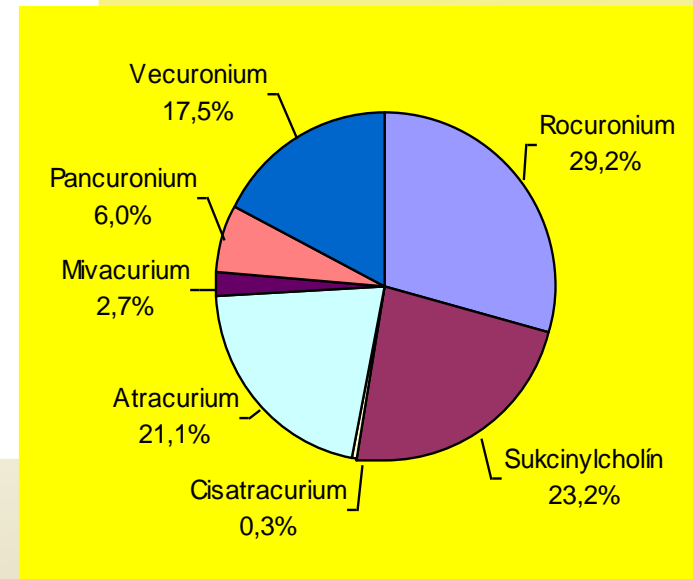


Alergické reakcie



Incidenca: 1:5 000 to 1:10 000

Rozdelenie alergií na svalové relaxanciá



Mertes, PM. – Laxenaire, MC.: Allergic reactions occurring during anaesthesia. In: European Journal of Anaesthesiology, roč. 19, 2002, č. 4, s. 240-262.

Barash, PG. – Cullen, BF. – Stoelting, RK. et al.: Chapter 20, Neuro-muscular Blocking Agents. In: Clinical Anesthesia. 7th Edition, Lippincott, Williams and Wilkins, 2013. Electronic version.

Používanie svalových relaxancií v prešovskej nemocnici

Rok	Počet anestézií	Počet relaxovaných pacientov	Percentá
2011	12 817	5 989	46,7
2012	13 181	6 201	47
2013	13 565	6 162	45,4
2014	13 708	6 638	48,4
2015	13 947	6 667	47,8

Indikácie použitia



- **tracheálna intubácia** pacientov:
 - s rizikom aspirácie (**RSI**)
 - s predpokladom **obtiažnej intubácie**
 - neplánovaná pri **akútnej obštrukcii** dýchacích ciest a nutnosti svalovej relaxácie
- laryngospazmus, bronchoskopia, elektrokonvulzívna liečba
- podávanie **suxametonia** sa **neodporúča** pacientom podstupujúcim **plánovaný** výkon s nízkym rizikom aspirácie, kde nepredpokladáme ťažké zabezpečenie dýchacích ciest
- odporúča sa dávka **suxametonia 0,5 – 0,6 mg/kg i.v.**, ktorá je považovaná za bezpečnejšiu z pohľadu kratšej doby obnovenia spontánnej ventilácie v porovnaní s dávkou 1 mg/kg

Kontinuálna infúzia SCH

Uvádza sa ako možný postup:

- odporúčania FDA
- výučbové internetové portály (medscape)
- príbalové letáky
- odborné učebnice (Miller 2009)



Studies	Sample Number	Total Infusion Time of Succinylcholine (min)	Total Infusion Time of Phase I block (min)	Infusion Rate of Succinylcholine (ug/kg/min)	Incidence of Phase II Block	Incidence that the Time of recovery from Phase II block is comparable to that from Phase I block
			Total Infusion Time of Phase II block (min)			
Ramsey's [14] (1980)	32	187 +/- 15 (86 - 365)	111 +/- 9* (86 - 155)	86 +/- 5 (32-175)	3/4 (24 out of 32)	50%
			187 +/- 15 *(87 - 365)			
Brandom's [15] (1989)	16	55.1 +/- 7.0 (14 - 111)	N/A	88.6 +/- 10.4 (40 - 165)	3/16 (3 out of 16)	N/A
Chen's [16] (1993)	15	50.74 +/- 18.06 (28 - 93)	48.50 +/- 8.08	83.5 +/- 21.4 (45 - 117)	1/3 (5 out of 15)	100%
			51.86 +/- 29.87			



www.drugs.com/pro/anectine.html (FDA)

<http://reference.medscape.com/drug/anectine-quelicin-succinylcholine-343102>

<https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/suxamethonium-chlorid-vuab-100-mg-779501.html>

<http://www.medsafe.govt.nz/Profs/datasheet/s/SuxamethoniumChlorideinj.pdf>

Li, G. – Wang, J.: Residual Muscle Weakness after Succinylcholine Infusion: Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment.













In: Austin Journal of Anesthesia and Analgesia, roč. 2, 2014, č. 4, : 1022.

Duálna blokáda

- vzniká pri opakovaní podávaní SCH.

- kontinuálne**, na depolarizáciu stále intaktnou, svalová kontrakcia **pretrváva** ako pri relaxanciách.

- má charakteristické

No Drug	Nondepolarizing Block	Depolarizing Block	
		Phase I	Phase II
Train-of-four  TOF-R = 1.0	Fade  TOF-R = 0.4	Constant but diminished  TOF-R = 1.0	Fade  TOF-R = 0.4
Double burst 	Fade 	No fade 	Fade 
Posttetanic potentiation  * PTC = > 6	Present  PTC = 3 *	Absent  *	Present  PTC = 3 *

Duálna blokáda - riešenie

- najdôležitejšie je jej **rozpoznanie**
- **čerstvá zmrazená plazma, UPV, dekurarizácia** (nie vždy účinná, ak sa dá skôr ako je SCH zmetabolizované → predĺženie blokády)
- 20 minút po ukončení infúzie by malo byť podanie anticholinesteráz účinné
- ak TOF pod 0,4 taktiež možná antagonizácia



Nedepolarizující SR

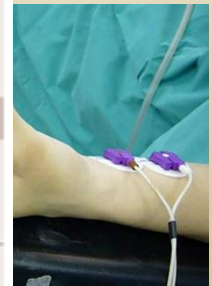
- Vecu
- sa m
- Atra
- hista
- oblič
- Rocu
- účín
- intul
- ku k

Table 1. Pharmacokinetics of Neuromuscular Blockers

Agent	Dosing	Time to Peak (min)	Duration of Action (min)	Metabolism	Side Effects
NONDEPOLARIZING					
Aminosteroids					
Pancuronium	0.05-0.1 mg/kg bolus; 0.8-1.7 mcg/kg/min infusion	2-3	60-100	Renal	Tachycardia, hypotension, and increased cardiac output
Vecuronium	0.08-0.1 mg/kg bolus; 0.8-1.7 mcg/kg/min infusion	3-4	20-45 (prolonged as active metabolite builds up)	Hepatic via hydrolysis, then bile; metabolites excreted renally	Hemodynamic instability
Rocuronium	0.6-1 mg/kg bolus; 8-12 mcg g/kg/min infusion; RSI: 1-1.2 mg/kg bolus	1-2	20-35 for bolus dose; 60-80 for RSI dose	Hepatic; no active metabolites	NA
Benzylisoquinoliums					
Atracurium	0.4-0.5 mg/kg bolus; 5-20 mcg g/kg/min infusion	3-4	20-35	Hoffmann reaction	Seizures associated with neurotoxic metabolite (laudanosine), hypotension (histamine release)
Cisatracurium	0.1-0.2 mg/kg bolus; 3 mcg g/kg/min initial infusion; 1-2 mcg g/kg/min maintenance infusion	2-3	30-60	Hoffmann reaction	Bronchospasm
DEPOLARIZING					
Succinylcholine	1 mg/kg bolus; infusions rarely used	<1	5-10	Plasma cholinesterase	Bradycardia, malignant hyperthermia, and hyperkalemia

*min: minute; NA: not applicable; RSI: rapid sequence intubation.
Source: References 5-7, 12, 25, 31, 32.*

chlo
e
orení
die



Scene 2



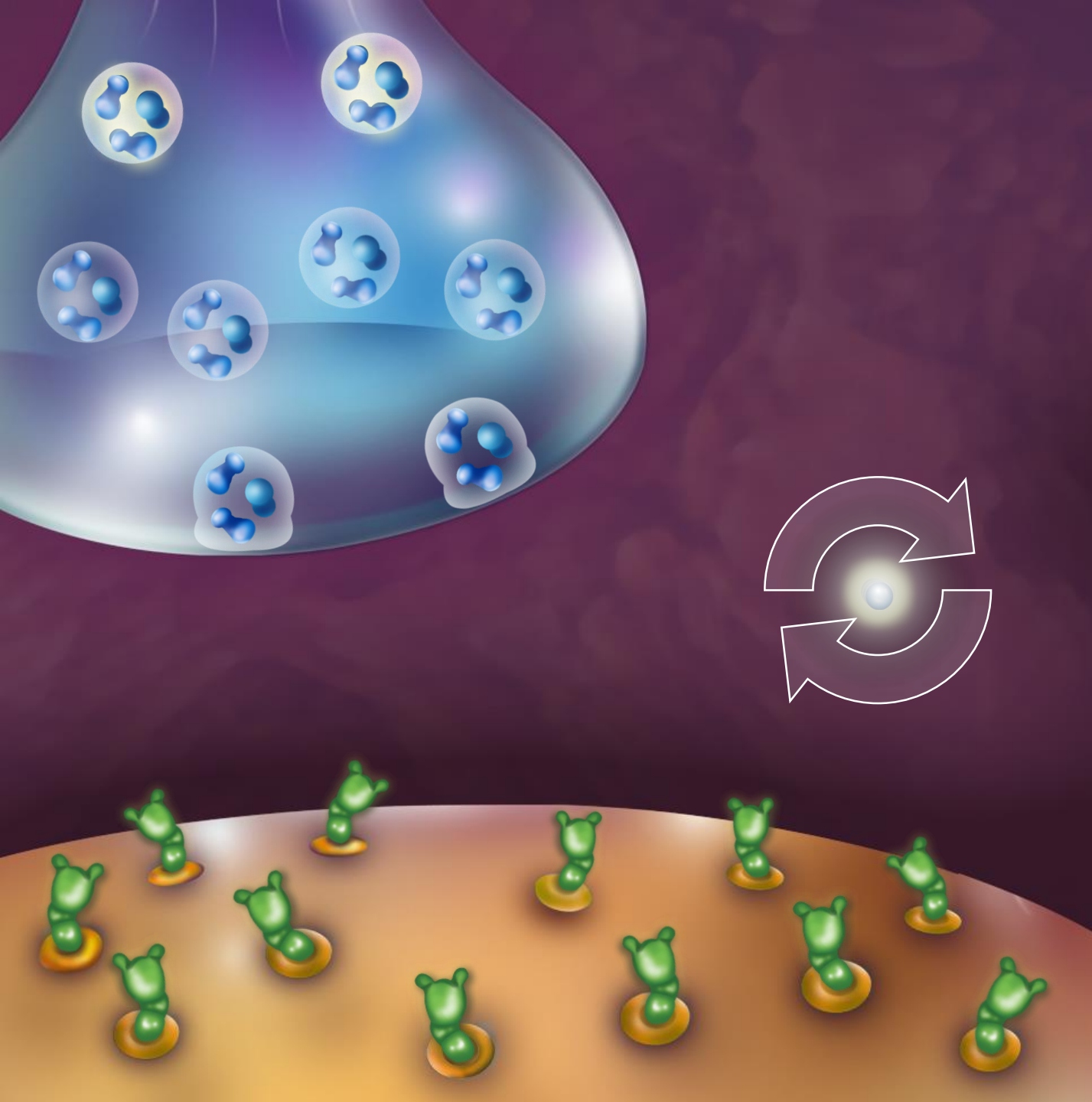
Acetylcholine



Cholinesterase



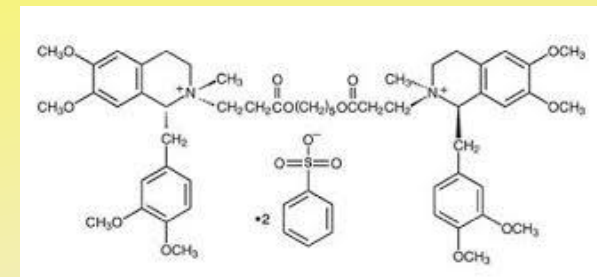
Rocuronium



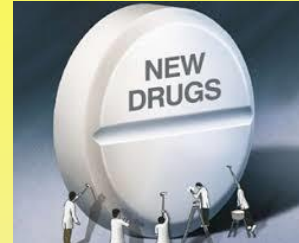
Zavádzanie NMBA do praxe



- 1949 **sukcinylcholín** vytvorený dr. Danielom Bovetom
- 1964 uvedené **pankurónium**
- 1979 **vekurónium** v klinickej praxi
- 1980 **atrakúrim**
- 1985 **mivakúrium**
- 1994 **rokurónium**
- 1995 **cisatrakúrium**
- 2008: do klinickej praxe sa dostáva 1. selektívny viazač NMBA **sugammadex** (v USA až 2015 16.12.)



Nové svalové relaxanciá a antagonisti



- **20 rokov bez nového NMBA v praxi**
- **V skúšaní:**
 - Deriváty **dekametónia**, ktoré obsahujú karboránovú zlúčeninu v metylénovom reťazci medzi dvoma kvartérnymi amóniovými skupinami.
 - Enantioméry **gantakúrium** a tzv. **CW002**, ktoré sú fumaráty diesteru izochinolínu a kalabidion 1, resp. 2. Ich výhodou je ultrarýchla reverzia blokády pomocou podávania **cysteínu** a minimálne systémové hemodynamické efekty pri ich administrácii.
- V predklinických a klinických štúdiách sú noví antagonisti aminosteroidov a benzylizochinolínov.

Prabhakar, A. – Kaye, AD. – Wyche, MQ. Et al.: Novel drug development for neuromuscular blockade. In: Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology, roč. 32, 2016, č. 3, s. 376-378.

Goswami, LN. - Olds, TJ. - Monk, TG. Et al.: Isomeric Carborane Neuromuscular Blocking Agents. In: ChemMedChem, roč. 14, 2019, č. 11, s. 1108-1114.

Ideálne kurarimimetikum

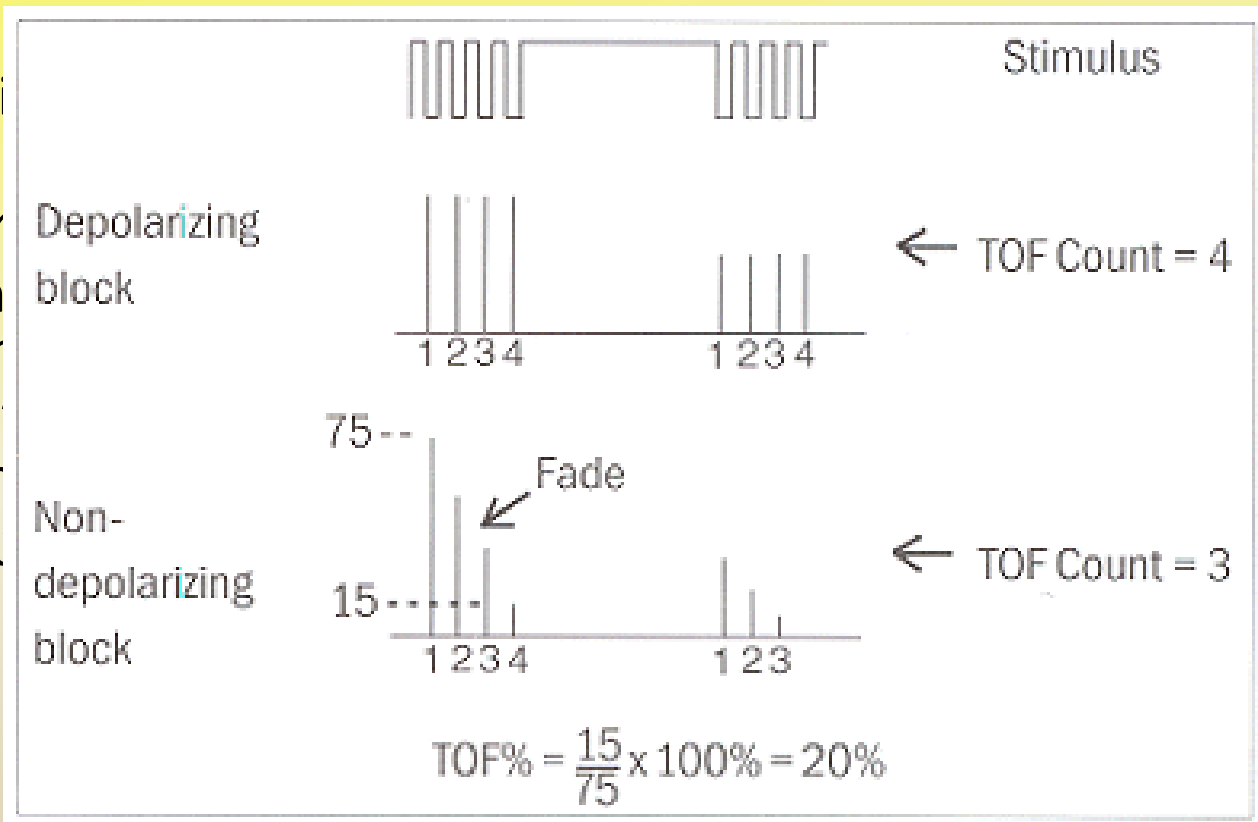
- Nedepolarizačný mechanizmus účinku
- **Rýchly nástup**
- **Krátke trvanie účinku**
- **Rýchle zotavenie**
- **Nekumulatívne**
- Bez vedľajších kardiovaskulárnych účinkov
- Bez uvoľňovania histamínu
- **Rýchle vylučovanie z tela**
- **Eliminácia nezávislá na renálnych a hepatálnych funkciách**
- Bez aktívnych metabolitov
- Účinok **ľahko a rýchlo antagonizovateľný**
- **Lacné, dlhá expirácia, nenáročné na skladovanie**



Typy nervosvalových blokov

- Depolarizačný blok
- Fascikulácie
- Bez tetanickej únavy
- Neprítomnosť tetanickej facilitácie
- Potencovaný anticholinesterázny blok
- Antagonizovaný nedepolarizačný blok
- Potencovaný depolarizačný blok
- Môže sa vyvinúť

- Nedepolarizačný blok
- Neprítomnosť fascikulácií
- Tetanická únava



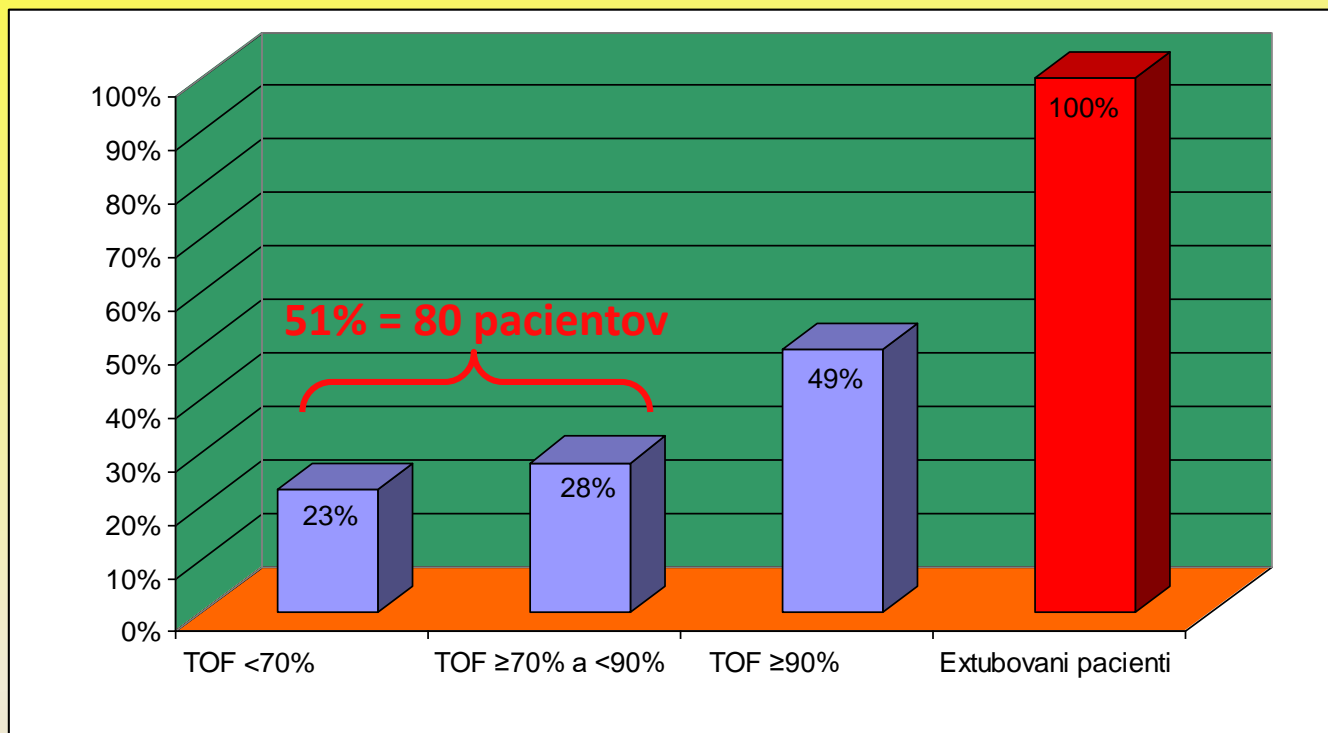
Pooperačná reziduálna kurarizácia (PORC)

- **Nežiaduce pretrvávanie svalovej relaxácie** po ukončení celkovej anestézie, kedy sa ešte svalová sila neobnoví na predoperačnú úroveň
- **Prejavy:**
 - **Subjektívne:** **dychová núdza**, **svalová slabosť**, diplopia z obrny okohybných svalov, až **horror mortis**
 - **Objektívne:** prítomná znížená svalová sila a zníženie obranných reflexov dýchacích svalov



Incidenca reziduálnej neurosvalovej blokády (PORC)

Počet extubovaných testovaných pac po používaní nedepol NMBA: 157 = 100%



51% !

Firment P, Kováčiková M, 2010

Ročne ohrozených 80 921 pacientov v SR

Počet všetkých anestézií v SR v r. 2013 **337 594** (okrem VN RK a DFN BA)

Incidenca reziduálnej nervovosvalovej blokády v literatúre

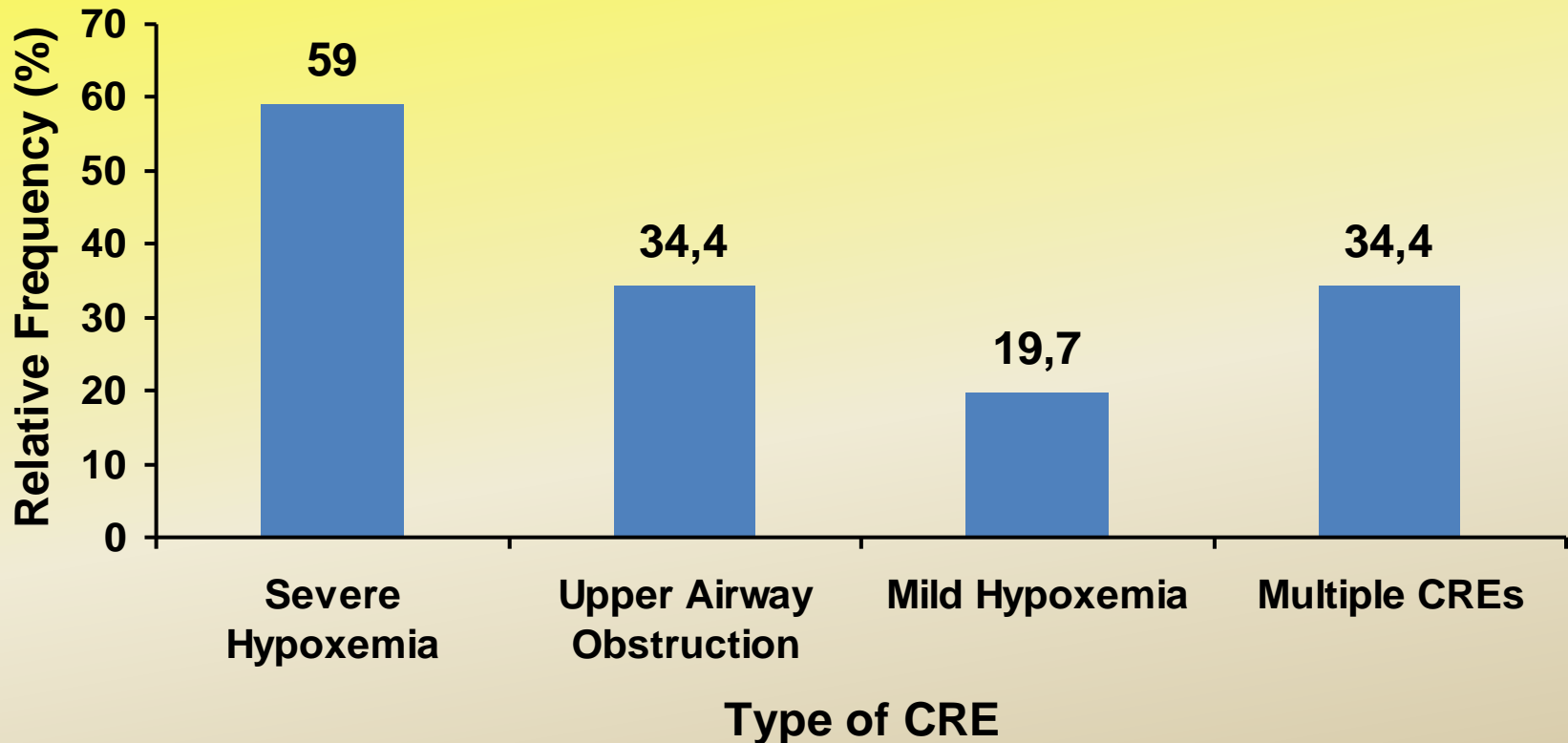
Štúdia	NMBA	Reziduálny blok (TOF)	Incidenca PORC n	Incidenca PORC %
Murphy et al.	Rocuronium	<0.7	2/34	6
Kim et al.	Rocuronium	<0.7	35/203	15
MY	Rocuronium	<0.7	14/39	36
Bevan et al.	Vecuronium	<0.7	5/57	9
Kim et al.	Vecuronium	<0.7	70/274	25
Baillard et al.	Vecuronium	<0.7	239/568	42
MY	Vecuronium	<0.7	6/38	16
Bevan et al.	Atracurium	<0.7	2/46	4
MY	Atracurium	<0.7	23/55	42
Debaene et al.	Intermediate acting agents	<0.7	85/526	16
Debaene et al.	Intermediate acting agents	<0.9	237/526	45
MY	Vecuronium	<0.9	16/38	42
MY	Rocuronium	<0.9	25/39	64
MY	Atracurium	<0.9	36/55	66

- Zvýše komp bronc
- Ďalšie pri dý
- Potre pacie
- Ones prepu a z ne

Typ komplikácie	Referencia	Kľúčová informácia
Smrť alebo permanentné mozgové poškodenie	Tiret et al.	Poanestetická respiračná depresia je najčastejšou príčinou smrti pripisovanej anestézii. Úloha NMBA nemôže byť stanovená pre absenciu nervovosvalového monitoringu
	Lunn et al. Cooper et al.	Zmienka o možnom vzťahu medzi depresiou dýchania po anestézii a nervovosvalovou blokadou
	Arbous et al.	Výskyt úmrtí bol 10-krát častejší, keď nebola aplikovaná dekurarizácia
Pľúcne komplikácie	Berg et al.	3-násobné zvýšenie výskytu atelektáz u pacientov, ktorým boli podávané dlhodobo pôsobiace NMBA, teda s PORC po anestézii
Obštrukcia horných dýchacích ciest, závažná hypoxémia ($SpO_2 < 90\%$), alebo respiračné zlyhanie vyžadujúce urgentnú tracheálnu reintubáciu	Murphy et al.	Nekompletné nervovosvalové zotavenie je významným faktorom podieľajúcim sa na rozvoji nežiadúcich respiračných príhod na zotavovacej izbe

Kritické respiračné komplikácie (CRE) spojené s reziduálnou n-m blokádou

Najčastejšie príhody pozorované na PACU
(N=61)



Lieky ovplyvňujúce NMBA

Látky zosilňujúce blokádu



**antibiotiká,
antiestrogénne látky,
dantrolén, furosemid,
inhalačné anestetiká,
kalciové blokátory, lítium,
lokálne anestetiká,
magnézium,
metoklopramid**

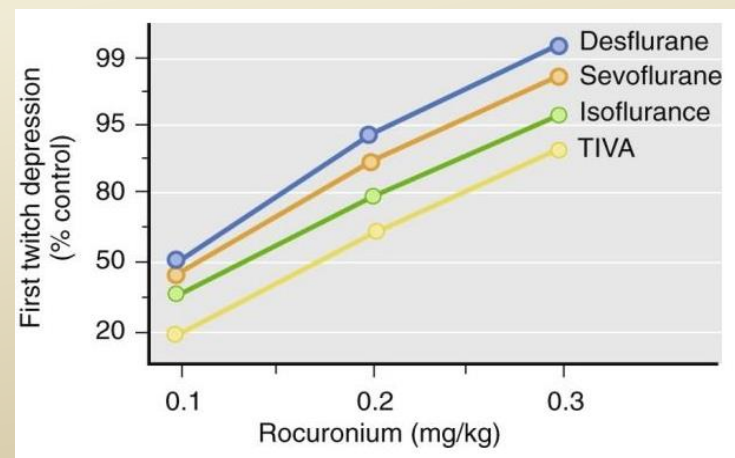
**Látky zoslabujúce účinok
svalových relaxancií**

**antikonvulzíva, kalcium,
kortikoidy**

Inhalačné anestetiká

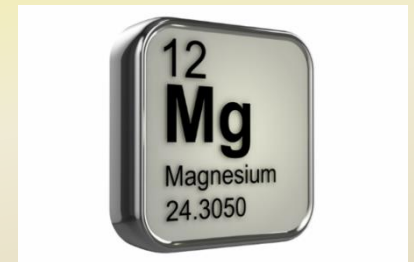


- ľahká redukcia v nervovomuskulárnej transmisii → **potenciácia účinku** svalových relaxancií
- ide o **farmakodynamický** efekt
- **potencia:** desfluran > sevofluran > isofluran > halothan > N₂O –barbituráty – opioidy alebo propofolová anestézia

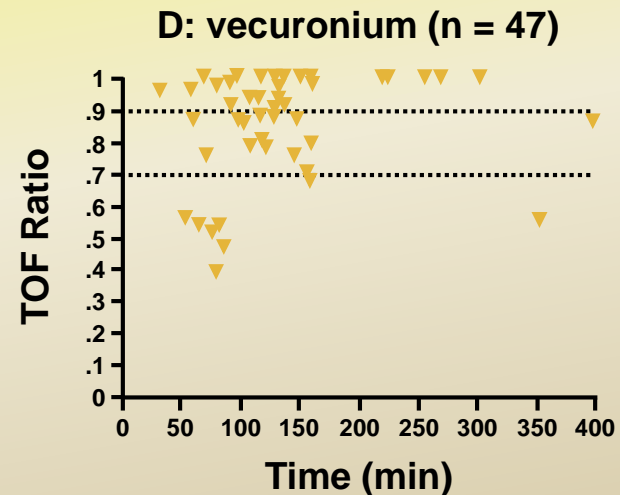
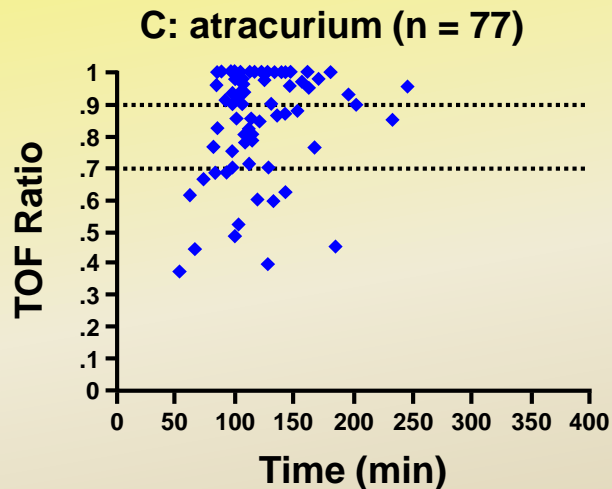
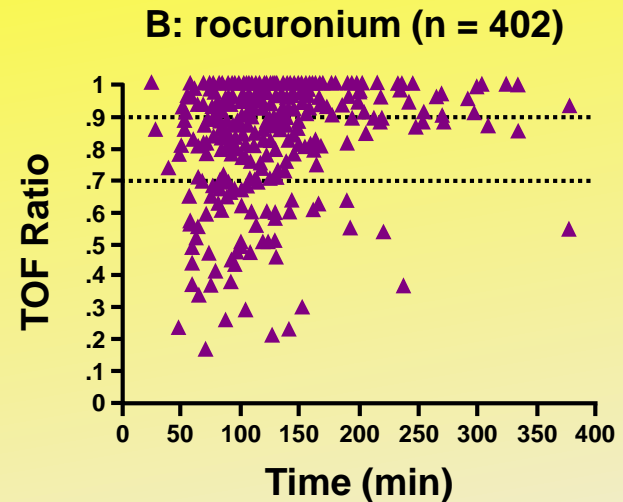
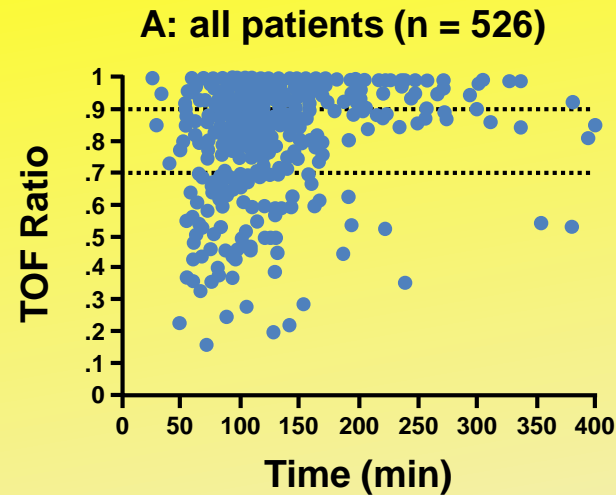


Magnézium

- **vyššie dávky** magnéziumsulfátu **potencujú** nedepolarizujúce NMBA (dávka 40 mg/kg MgSO_4 spôsobuje skoro o 1/2 **rýchlejší nástup** účinku vekurónia a **čas zotavenia** z kurarizácie sa takmer 2x **predlžuje**)
- Mg **inhibuje Ca kanály** na nervových zakončeníach (\downarrow uvoľňovanie acetylcholínu), \downarrow excitabilitu bunkových membrán postjunkčne a pravdepodobne tiež antagonizuje účinok SCH
- **po zotavení** z nervomuskulárnej **blokády**, je **možné** ju podaním Mg **opäť navodiť**
- \downarrow **fascikulácie po SCH**
- **zlepšuje pomery pri intubácii** a zabraňuje pri nej negatívnym hemodynamickým reakciám
- **podobný klinický efekt** na nervovosvalovú blokádu má aj **lítium**



Reziduálna neuromuskulárna blokáda po jedinej intubačnej dávke NMBA



Hodnotenie návratu svalovej sily

■ Klinické testy:

- spoľahlivé známky – udržanie hlavy nad podložku po dobu 5 s....
- nespoľahlivé známky – vyplazenie jazyka, otvorenie očí

■ Merateľné testy:

- semikvantitatívne – vizuálne a taktilné hodnotenie
- kvantitatívne – MMG, ACC, EMG, PhMG



Hodnotenie svalovej sily – klinické testy:

➤ spoľahlivé príznaky:

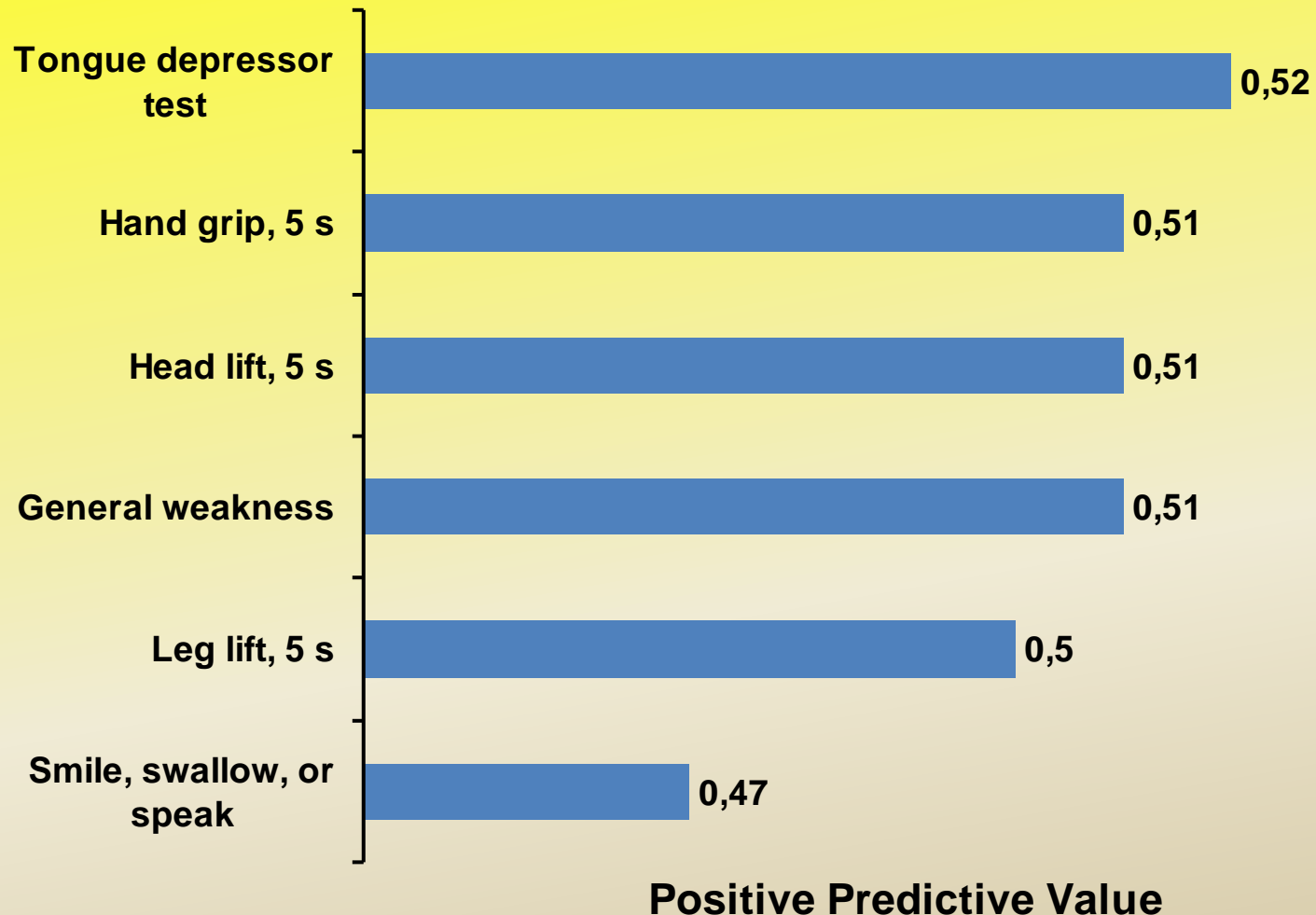
- Prijateľná minútová ventilácia
- 5-sekundové zovretie päste
- Maximálna inspiračná sila >30 cm H₂O
- Zodvihnutie hlavy > 5 s
- Zodvihnutie hlavy >10 s

➤ nespoľahlivé príznaky:

- Udržanie otvorených očí
- Plazenie jazyka
- Zdvihnutie paže ku kontralaterálnemu ramenu
- Normálna alebo takmer normálna vitálna kapacita
- Maximálny inspiračný tlak < -25 cm H₂O

Stúpajúca
senzitivita

Klinické testy nenahrádzajú objektívne monitorovanie



Merateľné testy: relaxometria

- je potrebné objektivizovať úroveň svalovej blokády
- semikvantitatívne (kvalitatívne) a kvantitatívne relaxometre
- pri nedostupnosti monitorovania relaxácie, zvážiť paušálnu dekurarizáciu
- **PORC ako „tichý zabijak“?**



Objektívne monitorovanie nervosvalov

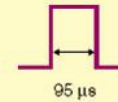
Typy nervovej stimulácie

Typ	Popis	K
Single twitch (ST)	Supramaximálny stimul aplikovaný 0,1 až 0,3 ms	Výška zášklbu bazálnou hodnotou
Train-of-four (TOF)	4 supramaximálne stimuly frekvenciou 2 Hz aplikované v 2-s intervaloch	Najčastejšie operačných s
Posttetanic count (PTC)	Stimulácia motorických nervov frekvenciou >30 Hz	Bolestivé (ne pacientov pr používané vo
Double-burst stimulation (DBS)	2 krátke impulzy tetanických stimulov (50 Hz) oddelených 750 ms intervalom	Vyvinuté pre hodnotenia dávok NMB v vizuálnej/tak

Pulse patterns

Twitch

- Single twitch
- Used with depolarizing blockade
- Degree of twitch depression used to calculate level of blockade



Train of four

- Four single pulses at 2 Hz
- Shows fade
- Ratio of first to fourth twitch used to calculate level of blockade



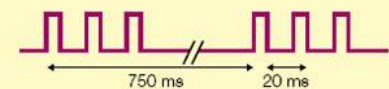
Tetanus

- Sustained burst of pulses at 50 or 100 Hz
- Usually held for around 5 s
- Used to 'kick start' the nerve under deep paralysis



Double burst stimulation

- Two bursts 0.5 s apart
- Either 3 pulses followed by 2 pulses (3:2) or 3 followed by 3 (3:3)
- Used under light paralysis where train of four ratio is difficult to distinguish



Post-tetanic count

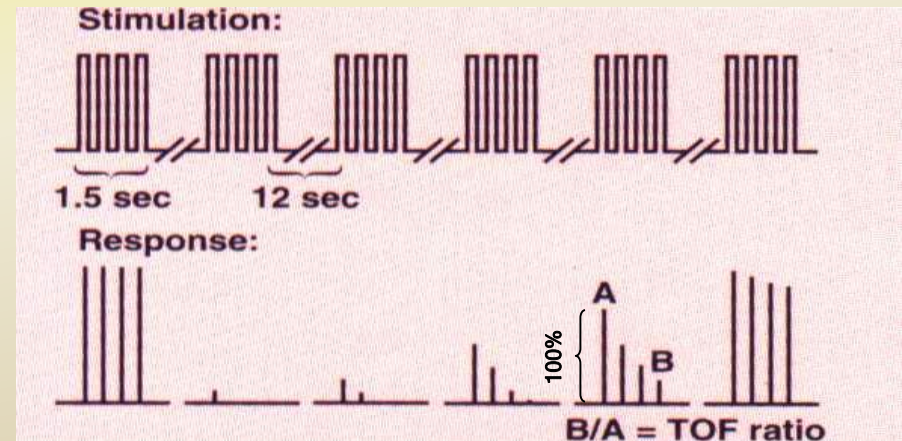
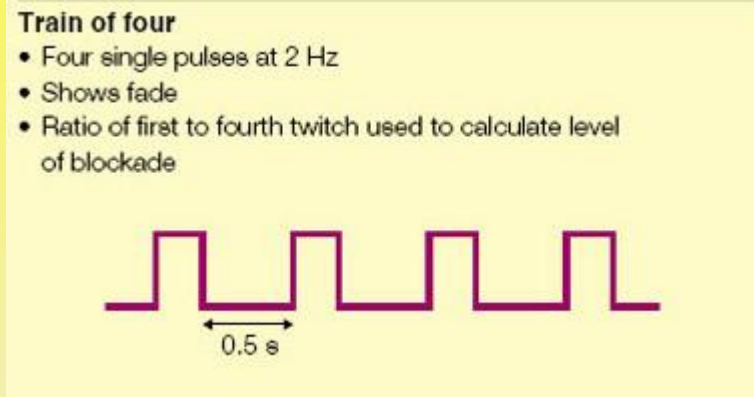
- 5 s tetanus followed by 20 pulses at 2 Hz
- Shows fade response earlier than train of four
- Used under deep paralysis to estimate time to recovery



Murphy GS et al.
Pollard BJ. Curr
Viby-Mogensen J et

Train of four

- **Zlatý štandard** monitorovania NMT
- T1 – percentuálne zníženie odpovedi na prvý stimul zo štyroch oproti nerelaxovanému stavu
- **TOF ratio: T4/T1**, Nie je potreba kalibrácie u nerelaxovaného pacienta a pre depolarizačnú blokádu TOF=1
- **TOF count: 0,1,2,3,4**

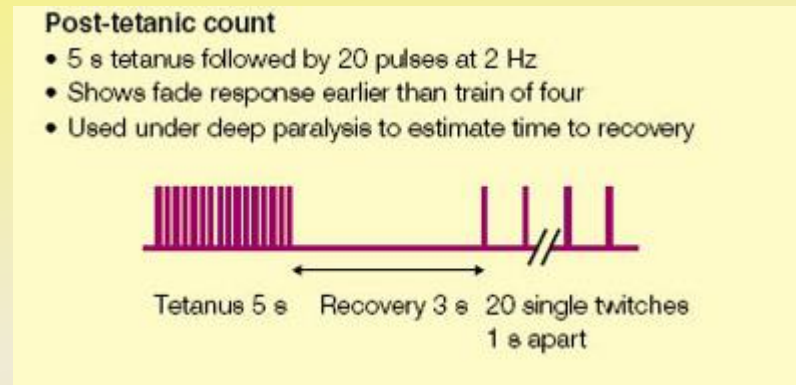


Post tetanic count

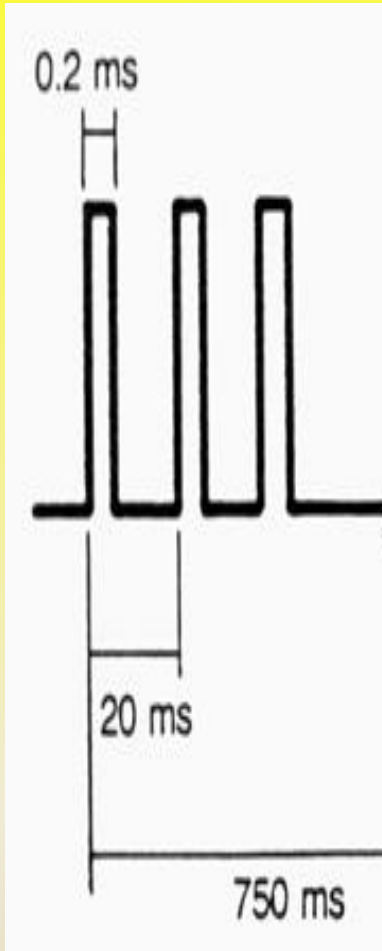
- Slúži na bližšie určenie stupňa veľmi hlbokoj relaxácie nedepolarizačného typu TOF=0

- Fenomén posttetanickej facilitácie

- Nie častejšie ako raz za 6 minút



Doubl



Normal Evoked Stimulus	Depolarizing Block		
	Phase I	Phase II	Nondepolarizing Block
Train-of-four	Constant but diminished	Fade	Fade
Tetany	Constant but diminished	Fade	Fade
Double-burst stimulation (DBS _{3,2})	Constant but diminished	Fade	Fade
Posttetanic potentiation	Absent	Present	Present

Source: J.F. Butterworth IV, D.C. Mackey, J. D. Wasnick: Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6th Edition. Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Princípy merania nervovosvalovej blokády

- Mechanomyografia
- Elektromyografia
- Fonomyografia
- **Akcelerometria**
- **Kinemyografia**



Naguib, M. - Brull, SJ. - Kopman, AF. Et al.: Consensus Statement on Perioperative Use of Neuromuscular Monitoring. In: Anesthesia & Analgesia, roč. 127., 2018, č. 1, s. 71-80.

Salminen, J., van Gils, M., Paloheimo, M. et al. J Clin Monit Comput (2016) 30: 295. <https://doi.org/10.1007/s10877-015-9717-4>

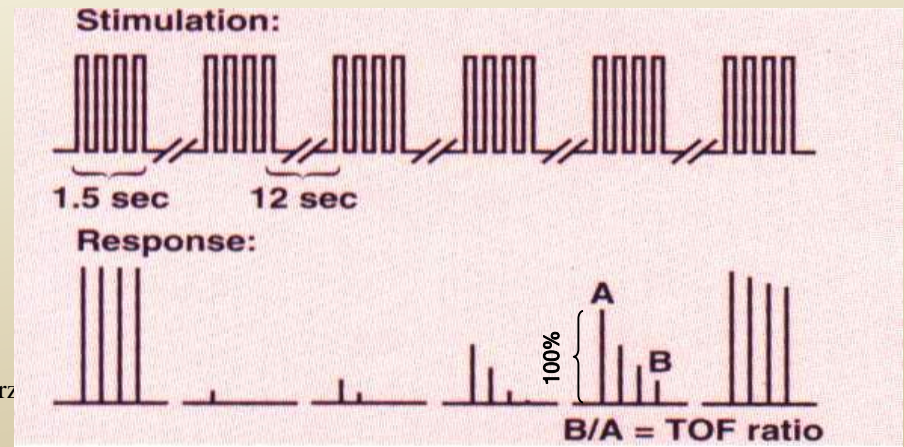
Objektívne monitorovanie nervosvalovej blokády:

Kvalitatívne a kvantitatívne techniky

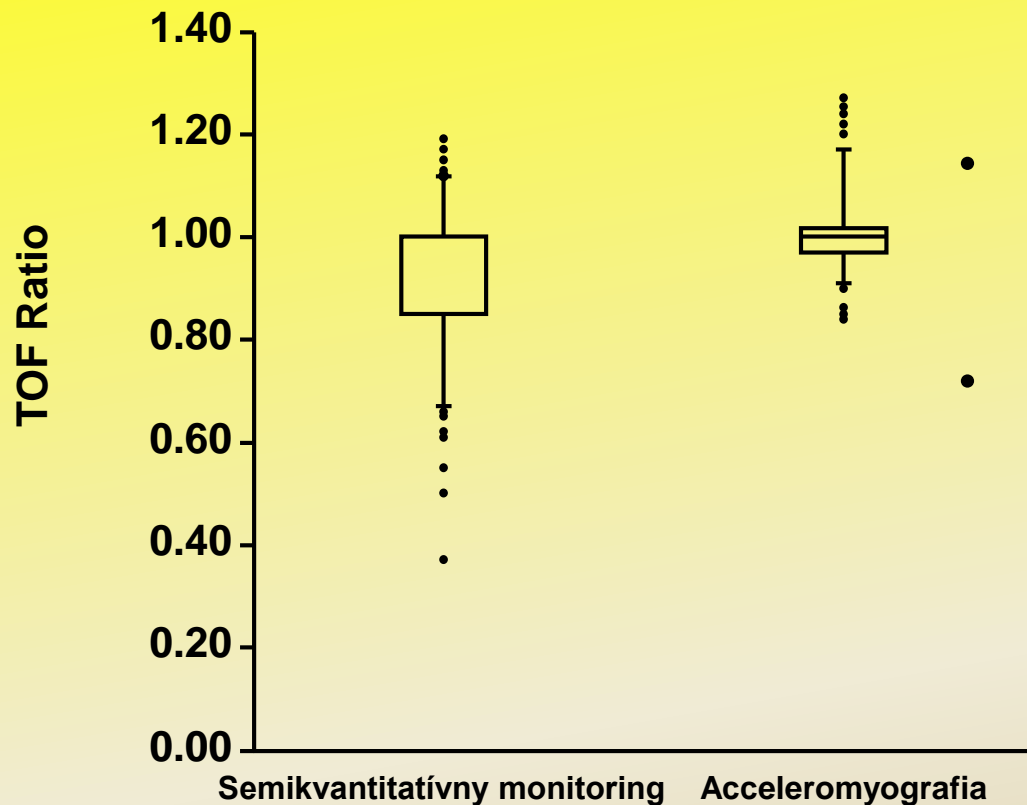
Technika	Popis	Komentár
Vizuálne hodnotenie (kvalitatívne) Taktilné hodnotenie (kvalitatívne)	Semikvantitatívne techniky nedostatočné: TOF > 0,4 -0.5 nehodnotiteľné	
Mechanomyografia (kvantitatívne)	Meranie mechanickej sily kontrakcie svalov	Najpresnejšie, ale zariadenie je veľké a zložité je napájanie a používanie
Elektromyografia (EMG) (kvantitatívne)	Meranie elektrickej aktivity stimulovaných svalov	EMG signál môže byť kompromisom s vonkajšími faktormi
Akcelerometria (kvantitatívne)	Meranie akcelerácie pohybov stimulovaných svalov	Vyvinuté pre rutínne klinické používanie na operačnej sále

Akcelerometria

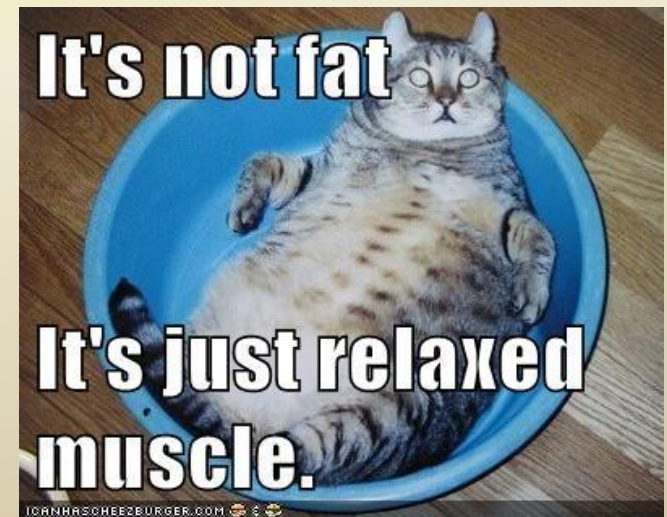
- $F=m \times a$
- Jednoduchost', pohotovost'
- Piezoelektrický prevodník



Porovnanie semikvantitatívneho monitoringu a akcelerometrie

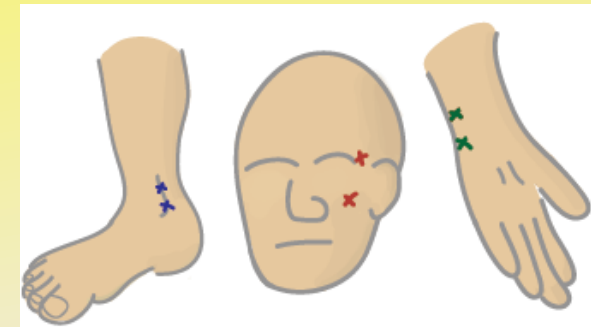


- Signifikantný rozdiel v TOF ratio <math>< 0.9</math> semikvantitatívny monitoring vs. akceleromyografia: 30% versus 4.5% ($P < 0.01$)
- TOF <math>< 0.7</math>: 13.3% versus 0%, ($P < 0.001$)



Základy monitorovania

- Sledovanie **svalovej odpovede** na **elektrickú stimuláciu** príslušného motorického nervu
- **Najčastejšie** používaný n.ulnaris a odpoveď **m.adductor pollicis**
- Najvernejšie kopíruje svalstvo hrtanu **m. corrugator supercilii**, resp. **m. orbicularis oculi**



Common Monitoring Sites

Ulnar nerve

Adductor pollicis
• Adducts thumb

Facial nerve (CN VII)

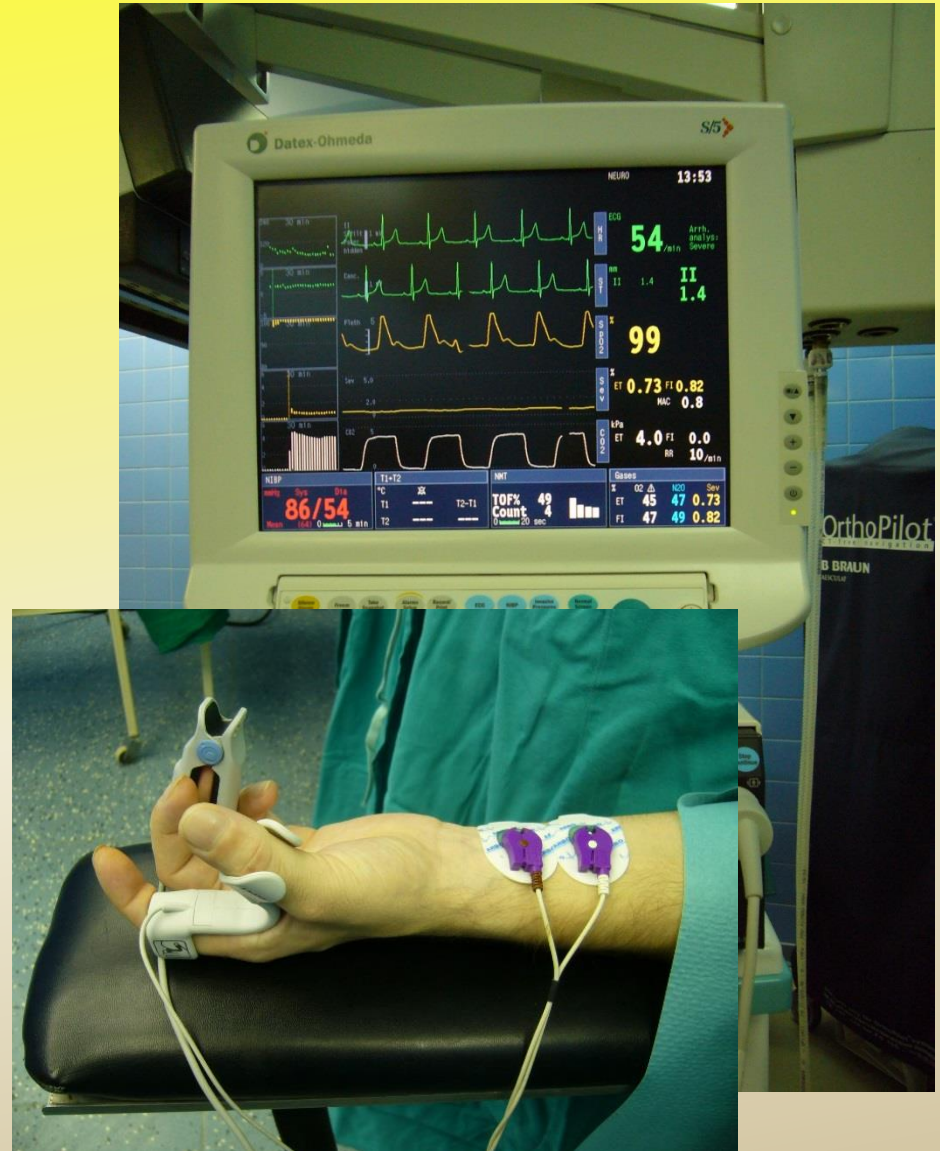
Orbicularis oculi
• Closes eyelid
Corrugator supercilii
• Furrows brow

Posterior tibial nerve

Flexor hallucis brevis
• Flexes big toe

Na operačnej sále

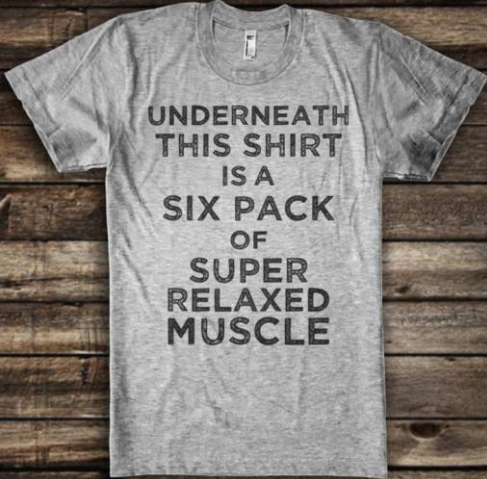
- **Napojenie**
- **Kalibrovanie**
(supramaximálny prúd, používanie počas celej anestézie)
- **Meranie** (intervaly 20s, 1min, 5min)



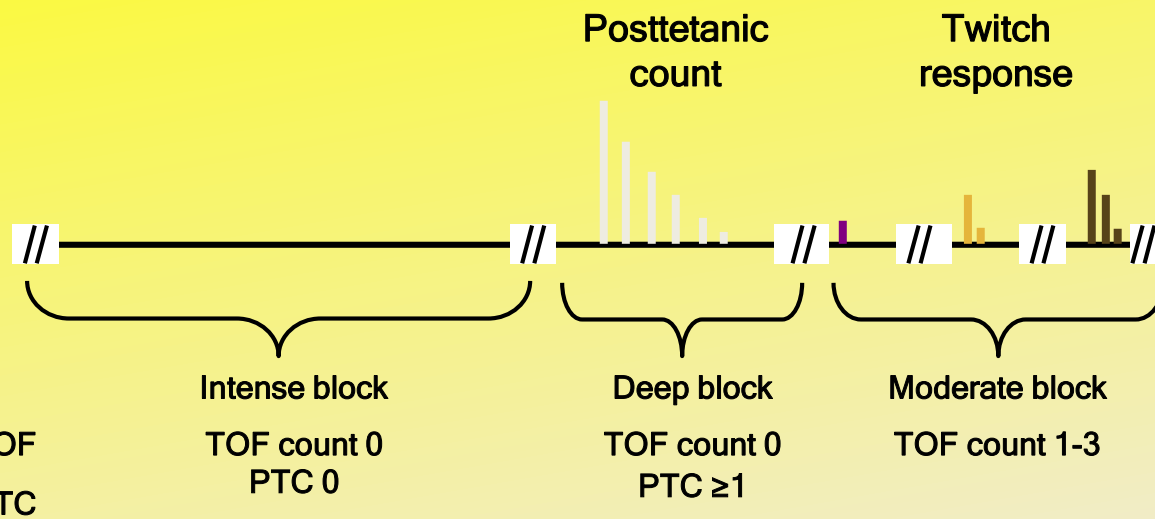
Postup napojenia relaxometra

- Odmastiť kožu
- **Distálna elektróda (čierna)** – 1 cm nad zápästie na radiálny okraj šľachy m.flexor carpi ulnaris
- **Proximálna elektróda (biela)** – 2 až 3 cm smerom k lakťu





Rôzne stupne bloku



Level of Block	Depth of Block	Objective Measurement (Quantitative Monitor) at the Adductor Pollicis Muscle	Subjective Evaluation (PNS) at the Adductor Pollicis Muscle ^a
Level 5	Complete block	PTC = 0	PTC = 0
Level 4	Deep block	PTC ≥ 1 , TOFC = 0	PTC ≥ 1 , TOFC = 0
Level 3	Moderate block	TOFC = 1-3	TOFC = 1-3
Level 2b	Shallow block	TOFR < 0.4	TOFC = 4; TOF fade is present
Level 2a	Minimal block	TOFR = 0.4-0.9	TOFC = 4; TOF fade is not detectable
Level 1	Acceptable recovery	TOFR ≥ 0.9	Cannot be determined

Fuchs-Buder T et al. Acta Anaesthesiol Scand. 2007;51:789-808.

Brull, S.J. – Kopman, A.F.: Current Status of Neuromuscular Reversal and Monitoring: Challenges and Opportunities. In: Anesthesiology, roč. 126, 2017, č. 1, s. 173-190.

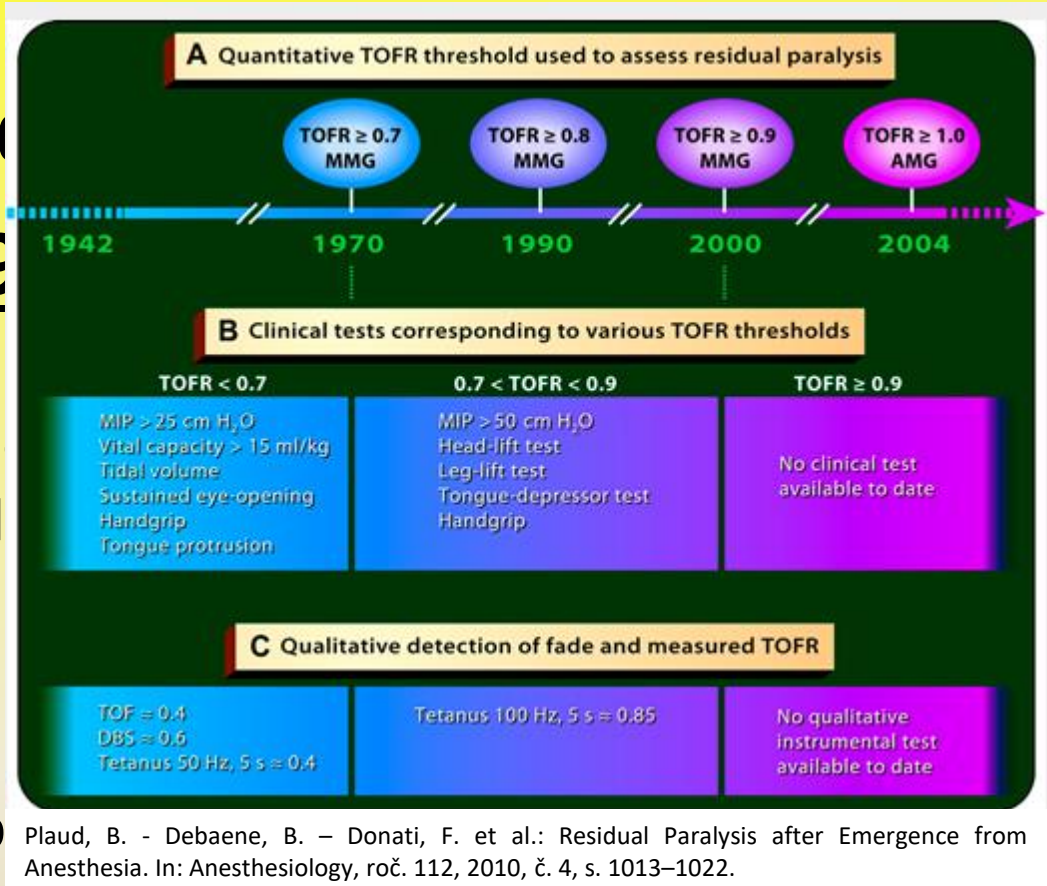
Nervosvalová blokáda (NBS) počas operačného výkonu

- **Hlboká NSB** je potrebná pre **endotracheálnu intubáciu** a iniciálne uvoľnenie pre operačný výkon.
- **Chirurgické štádium** – TOF 1 až 2 stačí pre väčšinu chirurgických zákrokov, ale nedá sa vylúčiť zakašľanie, alebo napínanie pri plytkej anestézii.
- Pri **↑TOF** podávame **20 až 25% dávku** iniciálnej.
- Obdobie zotavovania sa z relaxácie : nepodávať **dekurarizáciu**, ak nie je TOF aspoň 3, **dostatočná svalová sila**, ak je TOF >90%,



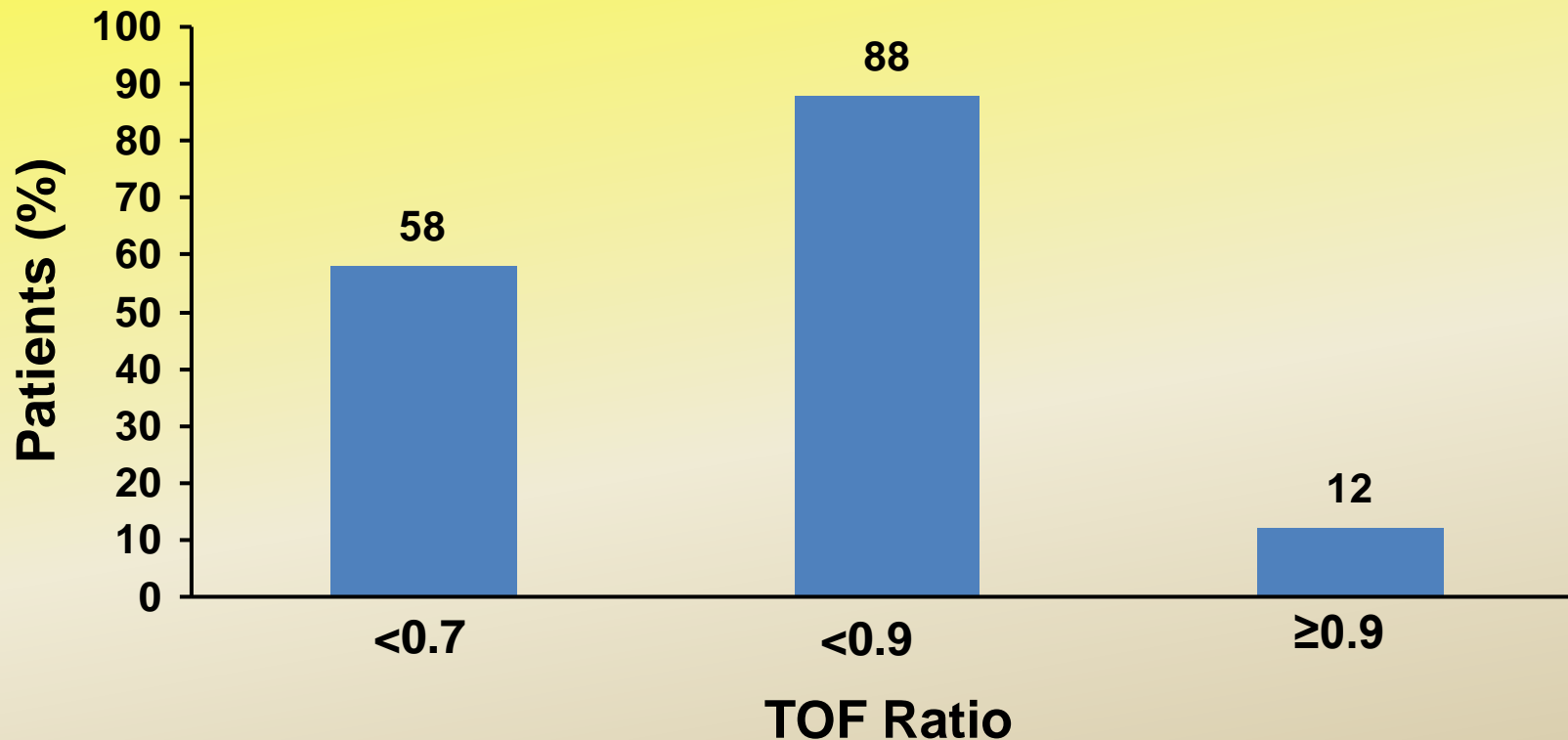
Kritérium dostatočnej dekurarizácie

- V minulosti $TOF > 70\%$
- Súčasnosť $TOF > 90\%$
- Pri nižších hodnotách je na hypoxiu a dyskoordináciu pažeráku s následnými morbidita pacientov.
- Murphy et al zistil, že p
 - 58% pacientov TOF pomer < 0.7
 - 88% patient TOF pomer < 0.9



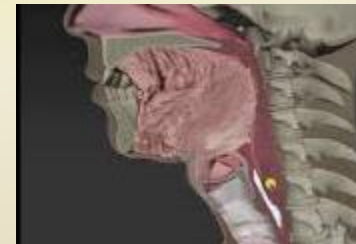
Vysoká incidencia reziduálnej blokády v čase extubácie

TOF bezprostredne pred odstránením
tracheálnej rúrky (N = 120)



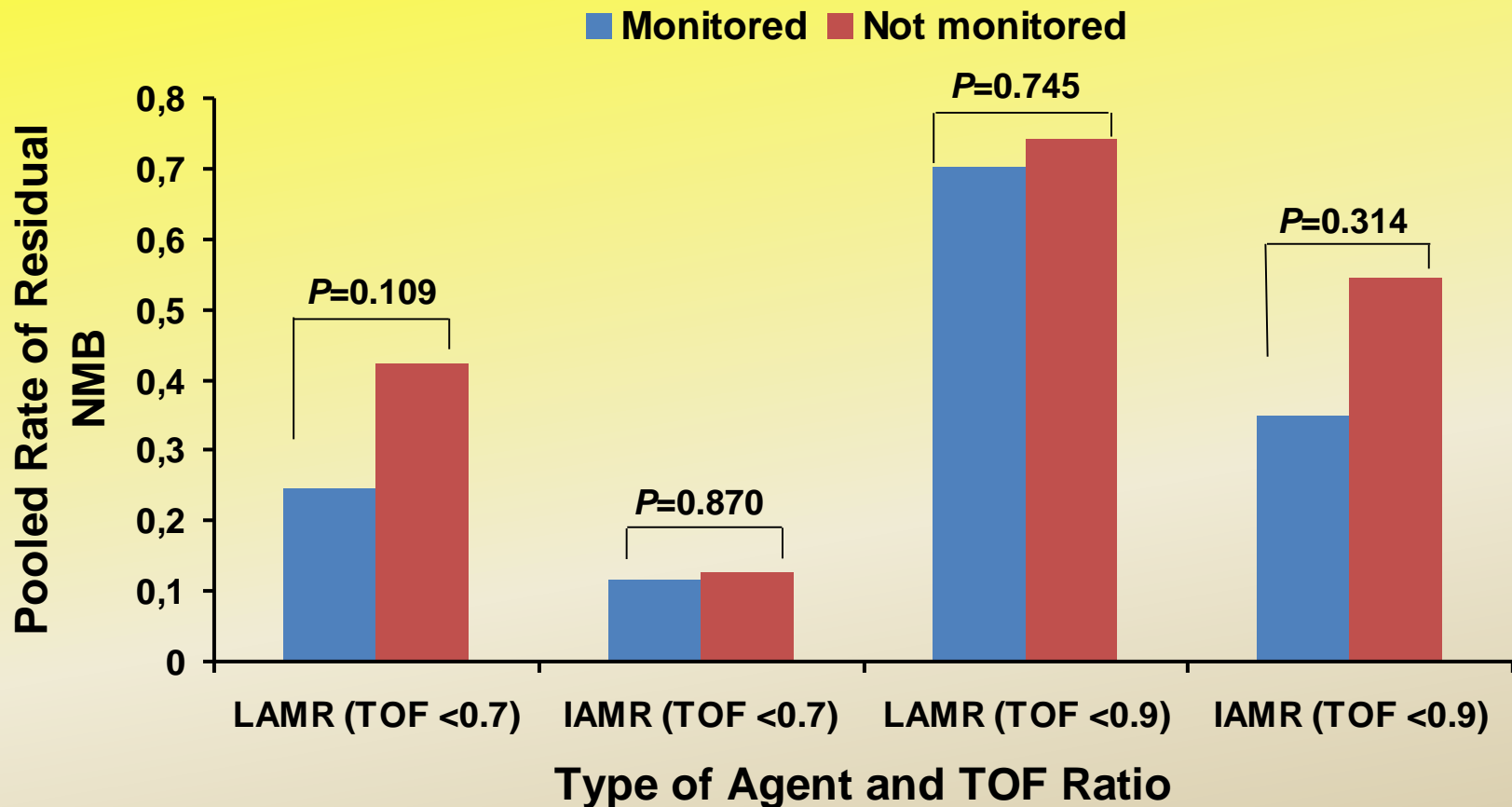
Klinická korelácia parametru TOF

- $TOF < 0,4$ pacient **nie** je schopný zdvihnúť **pažu ani hlavu**, dychový objem môže byť síce normálny, ale vitálna kapacita a sila inspiračných svalov sú ešte znížené.
- $TOF > 0,7-0,75$ pacient je **schopný** široko otvoriť oči, **vyplaziť jazyk, zdvihnúť hlavu** a udržať ju min 5 sekúnd a **dostatočne kašľať**.
- $TOF > 0,9$ funkcie svalov hrtanu sú plne **obnovené**.
- Štúdie u dobrovoľníkov (**TOF 0,7 až 0,9**):
 - narušením obranných reflexov dýchacích ciest
 - obštrukciou horných dýchacích ciest
 - znížením ventilačného úsilia pri hypoxii
 - nepríjennými príznakmi slabosti svalov



Znižuje monitorovanie incidenciu reziduálnej n-m blokády?

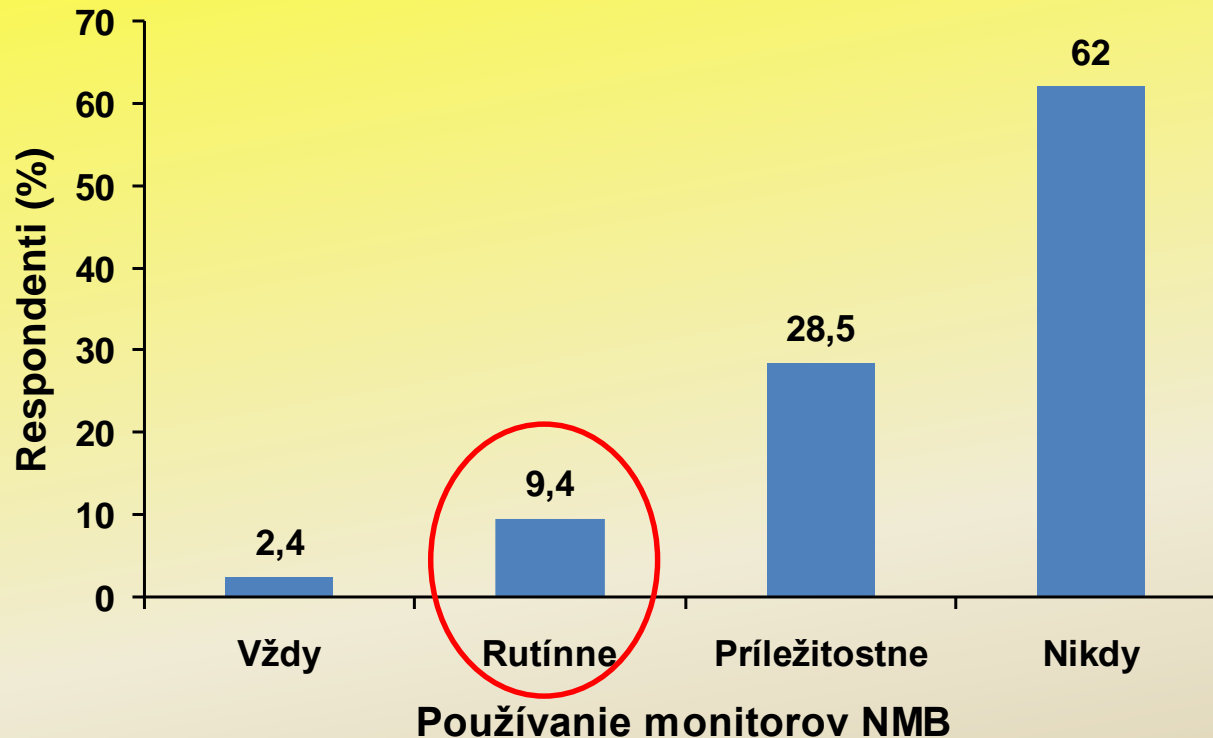
Celkové výsledky: Meta-analýza (Naguib et al)



IAMR, intermediate-acting muscle-relaxant;
LAMR, long-acting muscle-relaxant;
NMB, neuromuscular blockade; TOF, train-of-four.

Naguib M et al. *Br J Anaesth.* 2007;98:302-316.
Brull, S.J. – Kopman, A.F.: Current Status of Neuromuscular Reversal and Monitoring: Challenges and Opportunities. In: *Anesthesiology*, roč. 126, 2017, č. 1, s. 173-190.

Zriedkavé používanie kvantitatívneho monitorovania vo svete (UK)



Nové možnosti prístrojov

- TOFcuff
- TOFscan
- Stimpod



Krijtenburg, P. et al.: Comparison of the TOF-Cuff® monitor with electromyography and acceleromyography during recovery from neuromuscular block. In: British Journal of Anaesthesia, roč. 122, 2019, č. 2, s. 22-24.

Postup lege artis



- **Zákon o zdravotných službách 372/2011 ust. § 4 odsek 5:**
Náležitou odbornou úrovňou se rozumí poskytování zdravotných služieb podľa pravidiel vedy a uznávaných medicínskych postupů, pri respektovaní individuality pacienta, s **ohľadom na konkrétní podmienky a objektívne možnosti.**
- Situáciu, keď sa **bezdôvodne nepoužije** na danom pracovisku dostupný **prístroj** na **meranie hĺbky** svalovej **relaxácie** pri podávaní nedepolarizujúcich NMBA, možno považovať za konanie hraničiace s postupom **non lege artis** s následnou právnou zodpovednosťou

MINIMÁLNE ŠTANDARDY PRE MONITOROVANIE POČAS ANESTÉZIE (SSAIM 2005)

Parameter	TK - NIBP	P	Paw	VT/MV	F-dých	O ₂ v okruhu	SpO ₂	EKG	ETCO ₂	AA	TT	Relaxometria	TK-IBP	CVT	Pľúcna mechanika	EEG-BIS	Hemodynamika (SG)	VO ₂ /DO ₂	Hypox. ochrana	Blokovanie N ₂ O	Pokles O ₂ v napájaní	
Standby	1	1			4		1	4														
Bloky	1	1			4		1	4			3											
Neuraxiálna	1	1			4		1	3			3											
I.v. analgosedácia	1	1			3		1	3			4											
TIVA s OTI O ₂ /Vzd	1	1	1	1	1	1	1	1	1		3	4	4	4	3	4	4	4	2			2
Inhalačná/rektálna/IM	1	1	1	1	1	1	1	1	3	4	2	4							2	2	2	
Inhalačná s OTI	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4	2	3	4	4	3	4	4	4	2	2	2	2
Inhal low-flow	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	3	4	4	3	4	4	4	2	2	2	2
Kombin. inhal. s OTI	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	2	3	4	4	3	4	4	4	2	2	2	2
Kardio, hrudná a pod.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	2	3	4	4	3	4	3	3	2	2	2	2

Nevyhnutné - 1 Aplikácia sa vyžaduje vždy, nepoužitie nie je postupom "lege artis"

Odporúča sa dôrazne - 2 Aplikácia sa odporúča veľmi dôrazne (nepoužitie sa musí zdôvodniť)

Odporúča sa - 3 Aplikácia sa odporúča

Na zváženie - 4 Aplikácia je na zváženie, podľa vybavenia oddelenia a stavu pacienta

Zelené - Závisí od stavu pac. a oper. výkonu

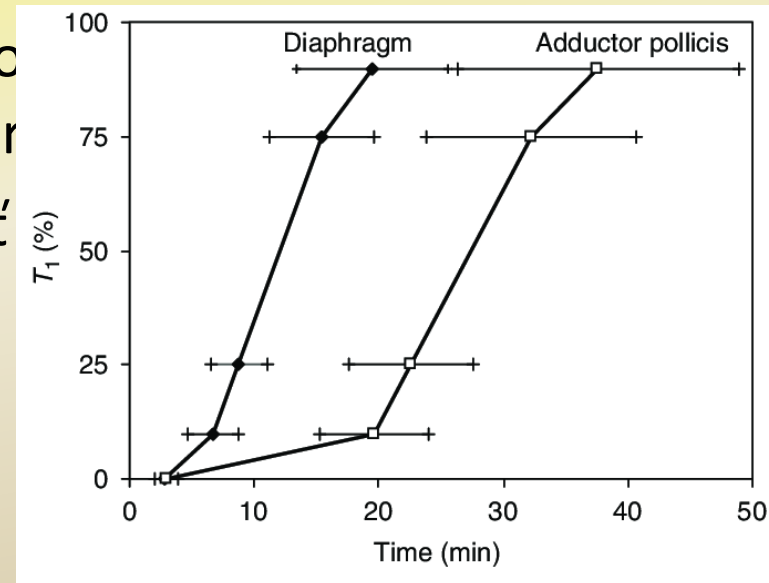
Citlivosť svalov na kurarimimetiká

najcitlivejšie	Svaly končatín Žuvacie svaly Brušné svaly (mimo bránice) Svaly horných ciest dýchacích
Intermediárna citlivosť	Tvárové svaly Svaly hrtanu Dýchacie svaly
najodolnejšie	Bránica

- Vo svaloch **končatín** potrebuje byť aktivovaných približne 30% ACh receptorov nervovosvalovej platničky k vyvolaniu akčného potenciálu, kým v **diafragme** je k aktivácii potrebných menej ako 10% týchto receptorov.
- Vo všeobecnosti musí byť obsadených 75% ACh receptorov na začatie efektu paralýzy – redundancia, **bezpečnostná rezerva**).

Bránica vs. nervus ulnaris

- **Bránica môže byť nedostatočne relaxovaná aj pri TOF stimulácii ulnárneho nervu = 0.**
- Bránica potrebuje 1,5 až dvojnásobok dávky svalového relaxancia na svoju úplnú paralýzu v porovnaní s m. adductor pollicis (**zotavenie trvá cca o 30 % kratšie**).
- Často potrebná hlboká nervovo-svalová blokáda (niekoľko PTC len niekoľko odpovedí), najmä pri laparoskopii.
- **Chirurg môže objektívne potrebovať úplnú paralýzu pacienta aj pri hodnote TOF=0.**



Podmienky, za ktorých je monitoring nevyhnutný

- Po dlhodobej **infúzii svalových relaxancií**
- Použitie **dlhodobo pôsobiacich kuraromimetík**
- Ak chirurgický zákrok alebo anestézia trvá **dlhšiu dobu**(>90 minút)
- Nutnosť **okamžitého pooperačného obnovenia max. svalovej sily**: napr.: závažné respiračné ochorenie, morbídna obezita
- **Podanie antagonistu NMBA** môže mať **negatívny účinok** (napr.: tachyarytmia, kardiálne zlyhanie)
- **Abnormálna farmakokinetika NMBA**: dysfunkcia pečene alebo obličiek
- **Abnormálna farmakodynamika NMBA**: Neuromuskulárne ochorenia (myasthenia gravis, Eaton – Lambertov syndróm)

Laparoskopia a svalové relaxanciá

- Otázka adekvátnej **hĺbky relaxácie** pacienta počas **laparoskopických** zákrokov.
- **Všeobecne** donedávna **prijímaný prístup** s použitím **nižšej dávky NMBA**.
- **Po prehĺbení svalového bloku** pri LSK:
 - zníženie pooperačnej bolesti (špeciálne typickej bolesti ramena)
 - menej negatívnych hemodynamických a respiračných následkov pri potrebe ↓ insuflačných tlakov
 - hlboká relaxácia umožňuje lepšie chirurgické podmienky a ↓ riziko tvorby komplikácií (adhézie a infekcie rany) (ideálny insuflačný tlak 8 až 12 mmHg).



Bruintjes, M.H. et al.: Deep neuromuscular block to optimize surgical space conditions during laparoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis. In: British Journal of Anaesthesia, roč. 118, 2017, č. 6, s. 834-842.

Fuchs-Buder, T. - De Robertis, E. – Brunaud, L.: Neuromuscular block in laparoscopic surgery. In: Minerva Anesthesiology, roč. 84, 2018, č. 4, s. 509-14.

Možnosť zníženia rizika PONV



Akupresorický **bod P6**:
mechanická alebo elektrická stimulácia



Terapia PORC

- Závisí na závažnosti
- **Základné priority** sú:
 - udržať priechodnosť dýchacích ciest,
 - zabezpečiť ventiláciu a oxygenáciu
 - pri závažnejšej PORC vyradiť vedomie
 - dekurarizovať
- Štandardné odporúčanie dekurarizácie:
 - **Atropín** 1,0 mg (0.015 mg/kg) a **Neostigmín** 2,5 mg (0,035 mg/kg). (prípadne glykopyrónium 0,01 mg/kg).
 - Účinok steroidných kurarimimetík je možné odblokovať pomocou **Sugammadexu** - 2 mg/kg (až 16 mg/kg).



Scene 3



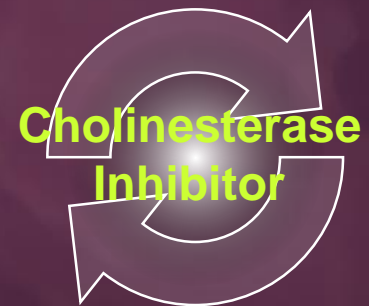
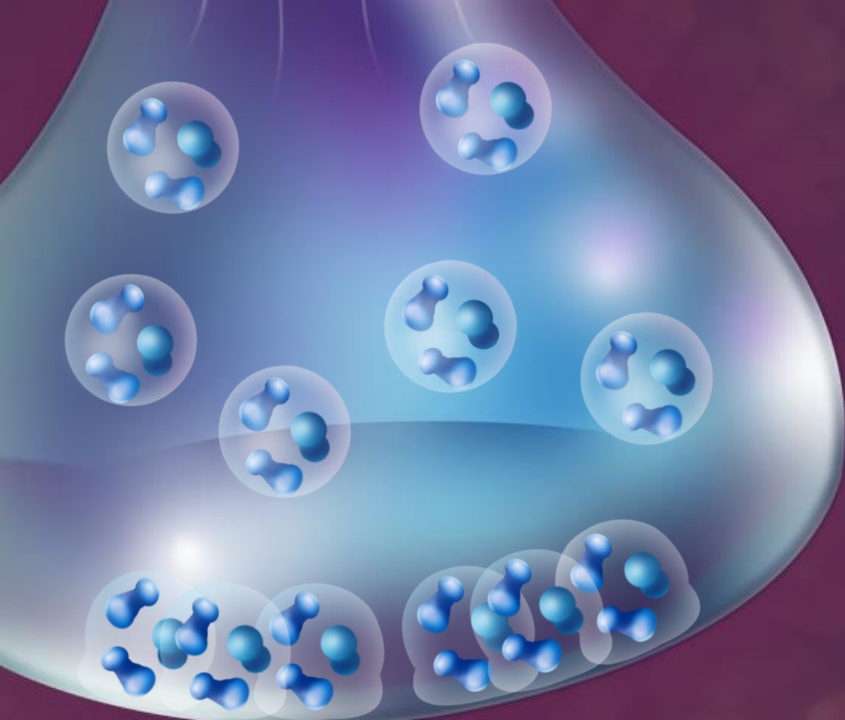
Acetylcholine



Cholinesterase

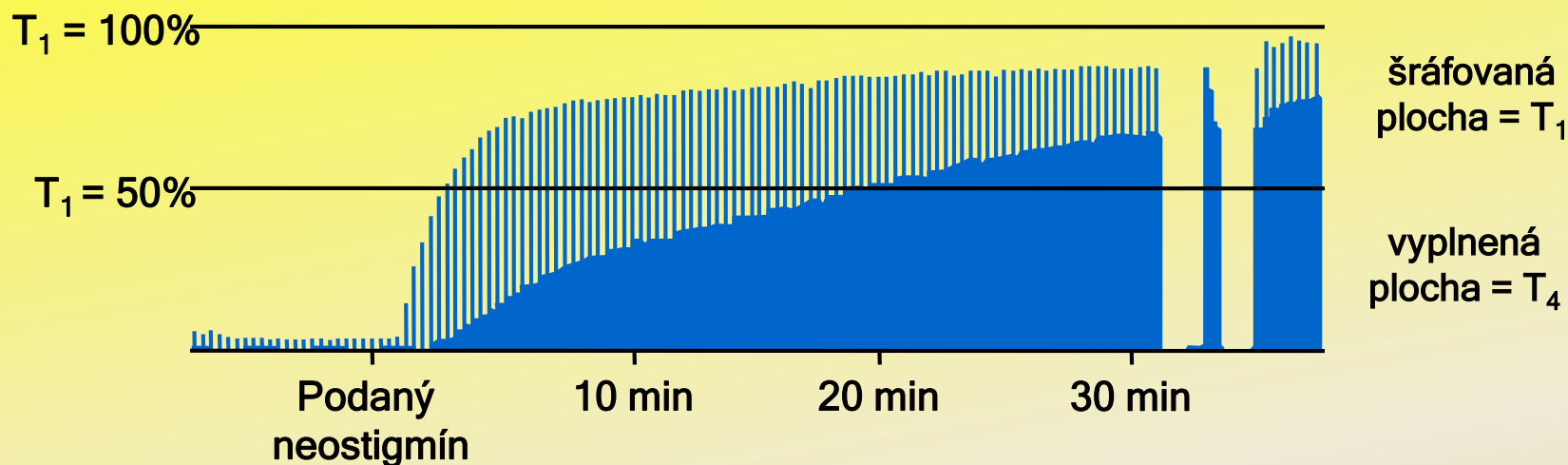


Rocuronium



Neostigmin (50 µg/kg) nedostatočne zvráti 95% depresiu zášklbov

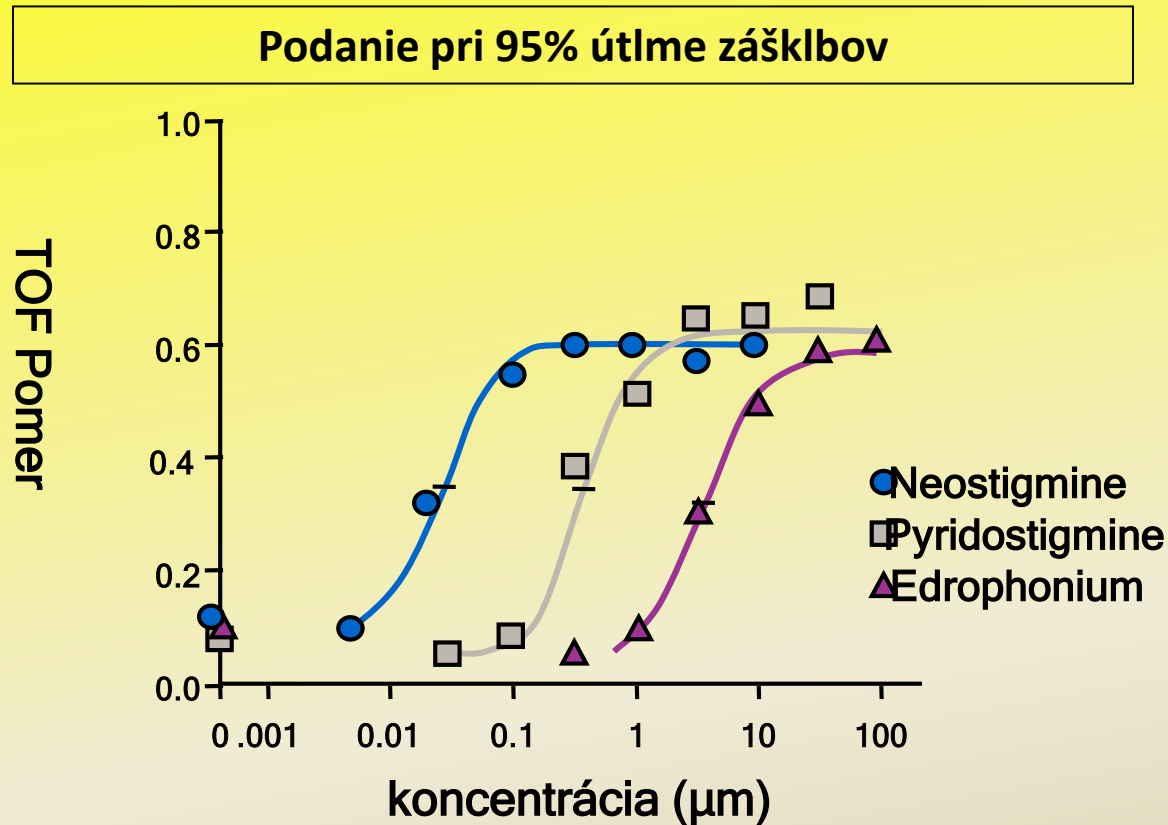
Protokol pre Vekurónium



Protokol pre Rokurónium

		5 min	10 min	15 min	20 min
ROC _{0.6} mg/kg n = 20	TOF pomer	0.33 ± 0.13	0.57 ± 0.11	0.70 ± 0.12	0.79 ± 0.12
	TOF < 0.9	100% (20)	100% (20)	95% (19)	85% (17)

Stropový efekt inhibítorov Cholínerázy preukázaný na diafragme u potkanov



Schopnosť inhibítorov cholíneráz zvrátiť blokádu na adekvátne hodnoty TOF je vnútorne limitovaná kvôli stropovému efektu, ktorý existuje pri hlbších neuromuskulárnych blokádach.

Vedľajšie účinky štandardných liekov používaných na reverziu



Inhibítory cholinesterázy pri reverzii NMBA môžu spôsobiť:

- Bradykardiu
- Hypersaliváciu
- Bronchospazmus
- Vzostup bronchiálnej sekrécie
- Zvýšiť frekvenciu močenia
- Nauzeu a zvracanie

Antimuskaríné látky (atropin, glykopyronium) pomáhajú predísť cholinergným účinkom, ale môže vyvolať:

- Tachykardiu
- Suchosť v ústach a v nose
- Mydriázu
- Retenciu moča

Neostigmine Methylsulfate Injection [package insert]; 2002.
Atropine Sulfate Injection, USP [package insert]; 2003.
Glycopyrrolate Injection, USP [package insert]; 2006.

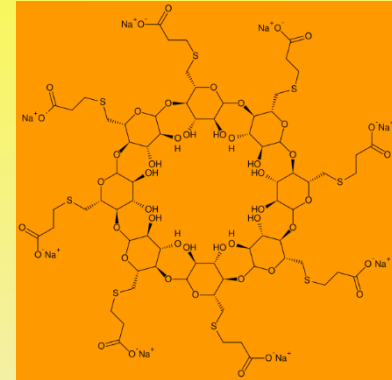
Sugammadex

- **Výhoda:**
 - rýchla reverzia steroidných svalových relaxancií
 - vhodné využitie aj tam, kde nie je možné použiť klasickú dekurarizáciu
 - minimálne nežiadúce účinky
- **Nevýhoda: CENA!!!** 84 € / 200 mg
(patentová ochrana 20 rokov)

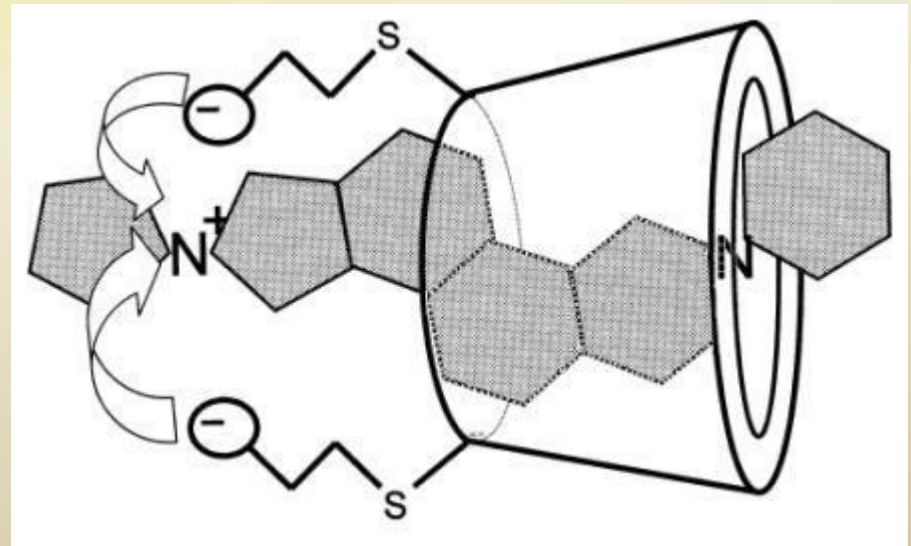


Charakteristika sugammadexu

- γ -cyklodextrin
- Lipofilná kavita
- Hydrofilný exteriér
- Tieto charakteristiky umožňujú tvorbu vo vode rozpustných komplexov

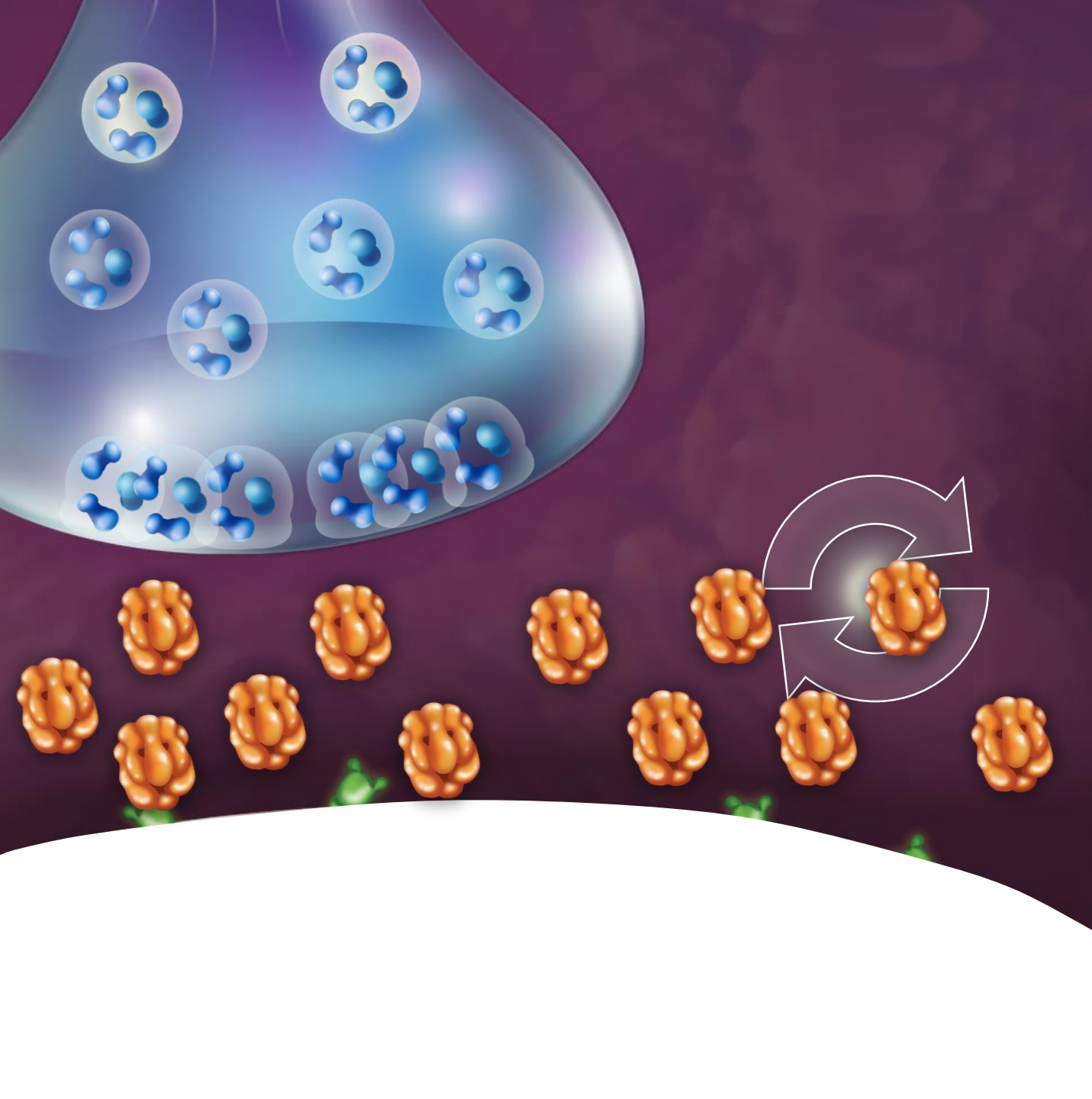


**Negatívne nabité karboxylové skupiny
pripojené k pozitívne nabitému dusíku**



Ledowski, T. – Falke, L. – Johnston, F. et al.: Retrospective investigation of postoperative outcome after reversal of residual neuromuscular blockade: Sugammadex, neostigmine or no reversal. In: European Journal of Anesthesiology, roč. 31, 2014, č. 8, s. 423–429.

Scene 4



 **Acetylcholine**

 **Cholinesterase**

 **Rocuronium**

 **Bridion[®]**

Bridion umožňuje väčšiu flexibilitu pri rôznej hĺbke bloku

- **Bezprostredná reverzia***

- Ak je potreba bezprostrednej reverzie po 3 min od podania rokurónia, odporúča sa dávka Bridionu **16 mg/kg**

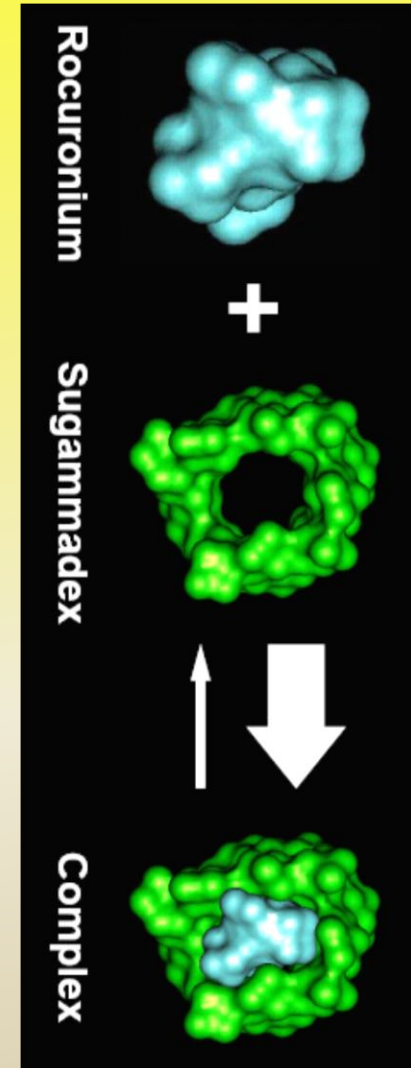
- **Bežná reverzia**

- Odporúča sa dávka Bridionu **4 mg/kg**, ak sa po podaní rokurónia alebo vekurónia vykonáva reverzia pri PTC 1-2 (hlboký blok)
- Odporúča sa dávka Bridionu **2 mg/kg**, ak sa po podaní rokurónia alebo vekurónia spontánne dosiahol ústup relaxácie na T₂ (mierny blok)



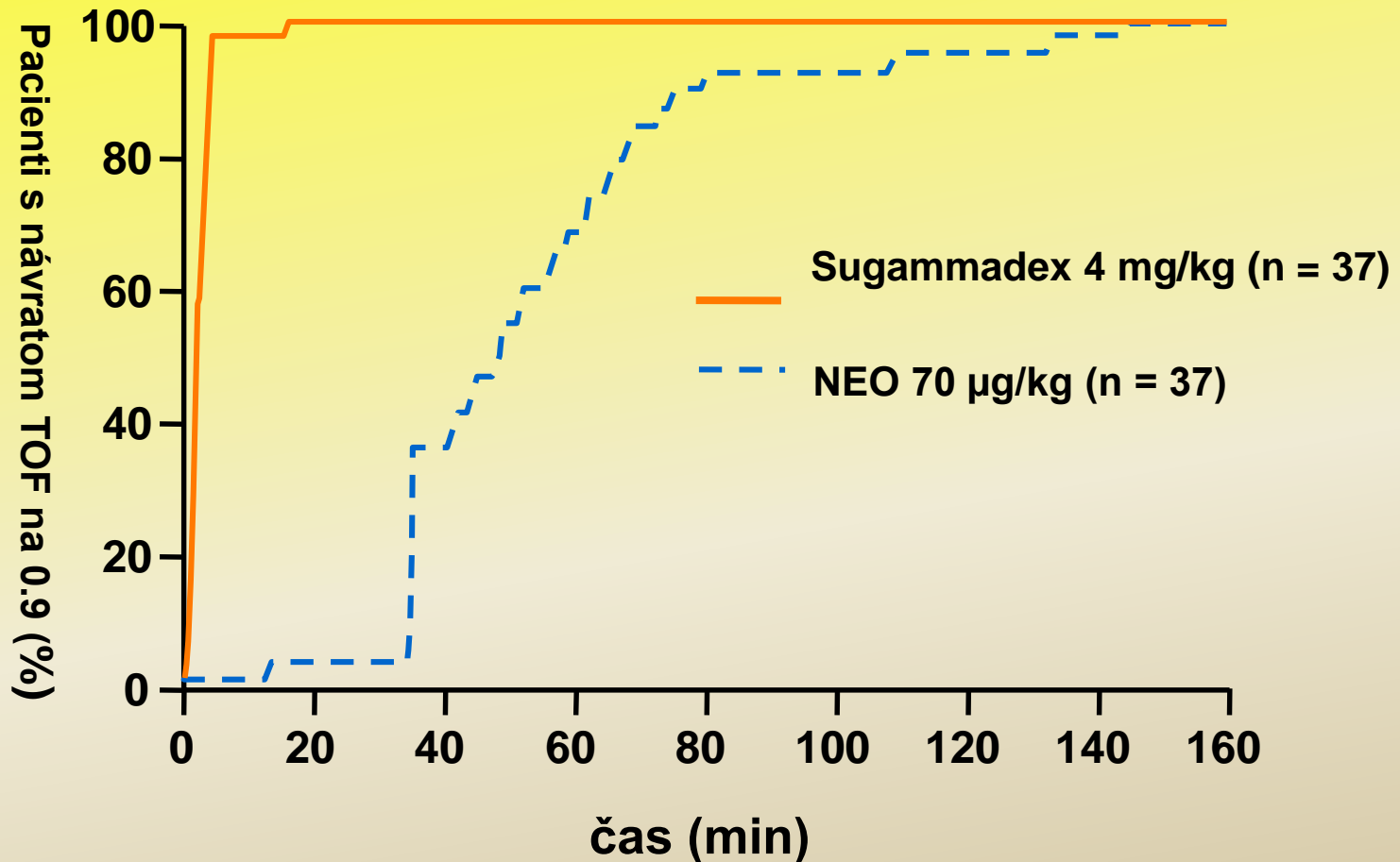
Bridion[®] (sugammadex)

- BRIDION sa neodporúča pacientom s **ťažkým poškodením obličiek** (vrátane pacientom vyžadujúcim dialýzu [CrCl <30 ml/min]).
- Štúdie u pacientov s poškodením pečene neboli vykonané, preto pacienti s **poškodením pečene** by mali byť liečení s veľkou opatrnosťou.
- Pozornosť musí byť zvýšená pri podávaní BRIDIONu **tarchavým** ženám, preto, že neexistujú údaje o jeho vplyve u gravidných.
- Ak je potrebné použiť svalovú relaxáciu v priebehu **nasledujúcich 24 hodín** po podaní BRIDIONu, je potrebné namiesto rokurónia alebo vekurónia podať **nesteroidné** svalové relaxans.



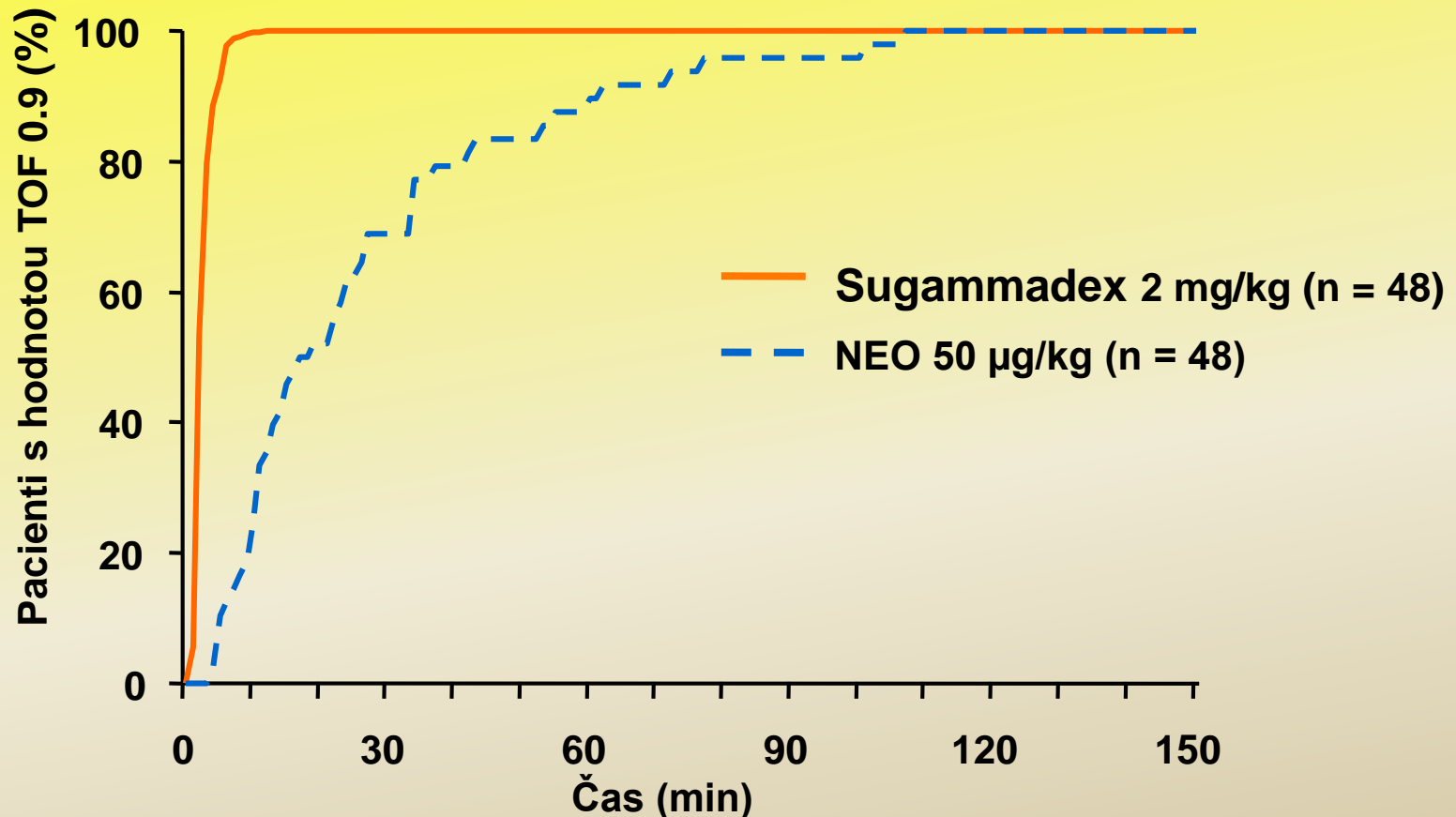
Predvídateľnosť a jednotnosť reverzie hlbokého bloku Sugammadexom

Reverzia PTC z 1 na 2 po podaní Rokurónia 0.6 mg/kg



Predvídateľnosť a jednotnosť reverzie mierneho bloku Sugammadexom

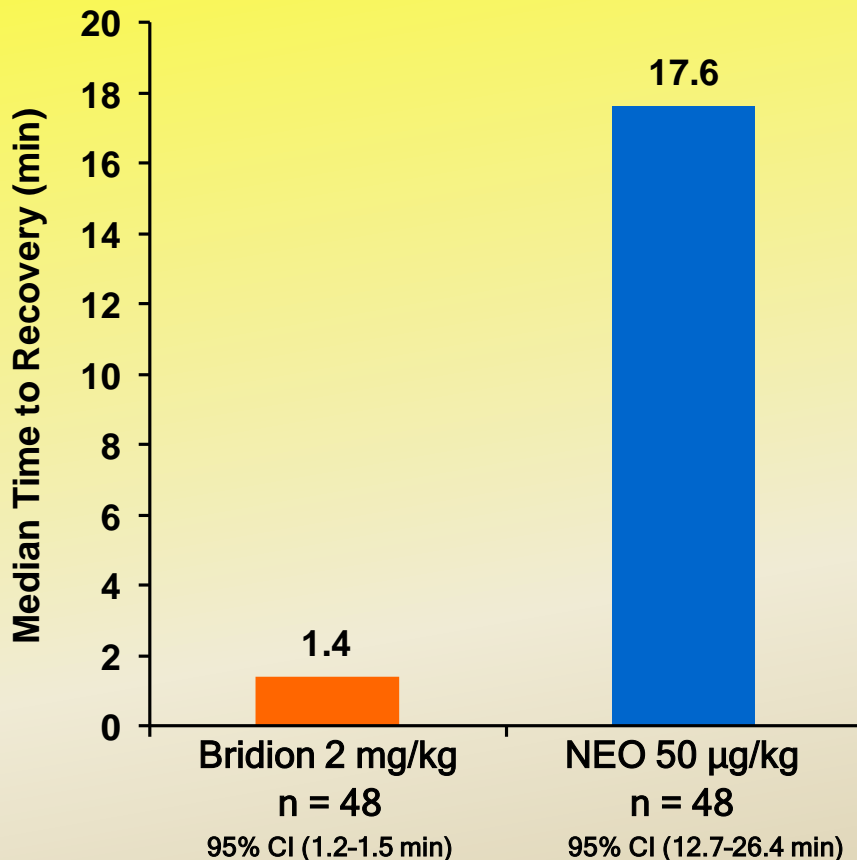
Reverzia z T₂ po podaní Rokurónia 0.6 mg/kg



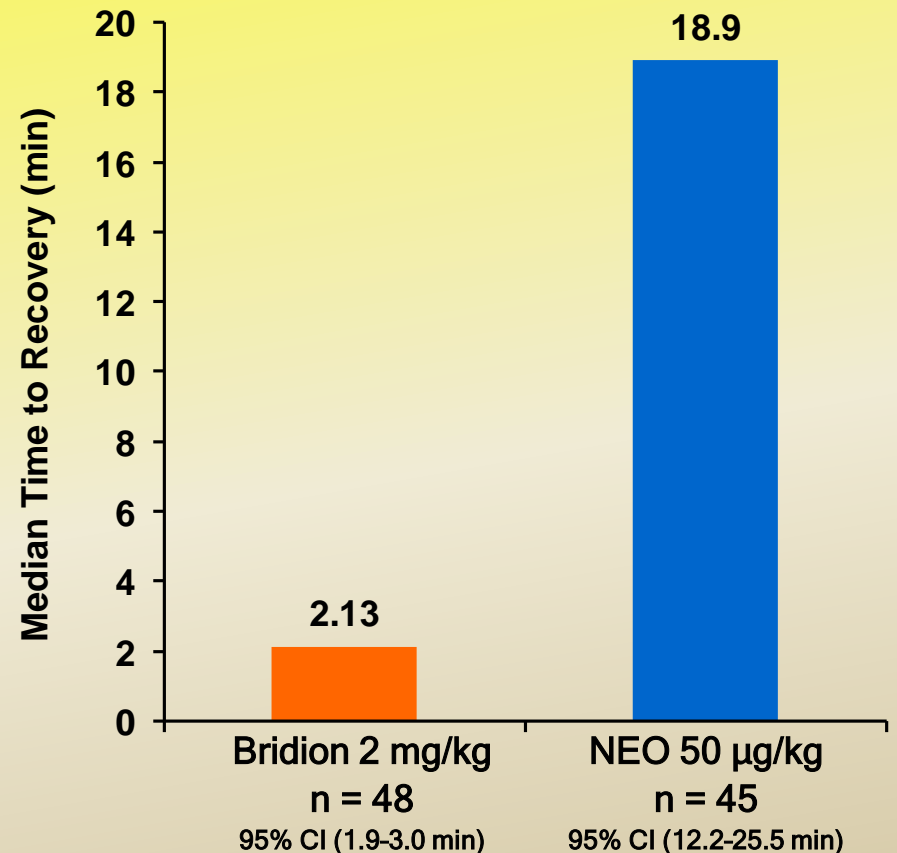
Rýchlejšia reverzia z T2 Bridionom vs Neostigminom

Zotavenie TOF na 0.9

Rokurónium 0.6 mg/kg



Vekurónium 0.1 mg/kg



Ďalšia štúdia: Zotavovanie sa nervovosvalového bloku po rekuróniu

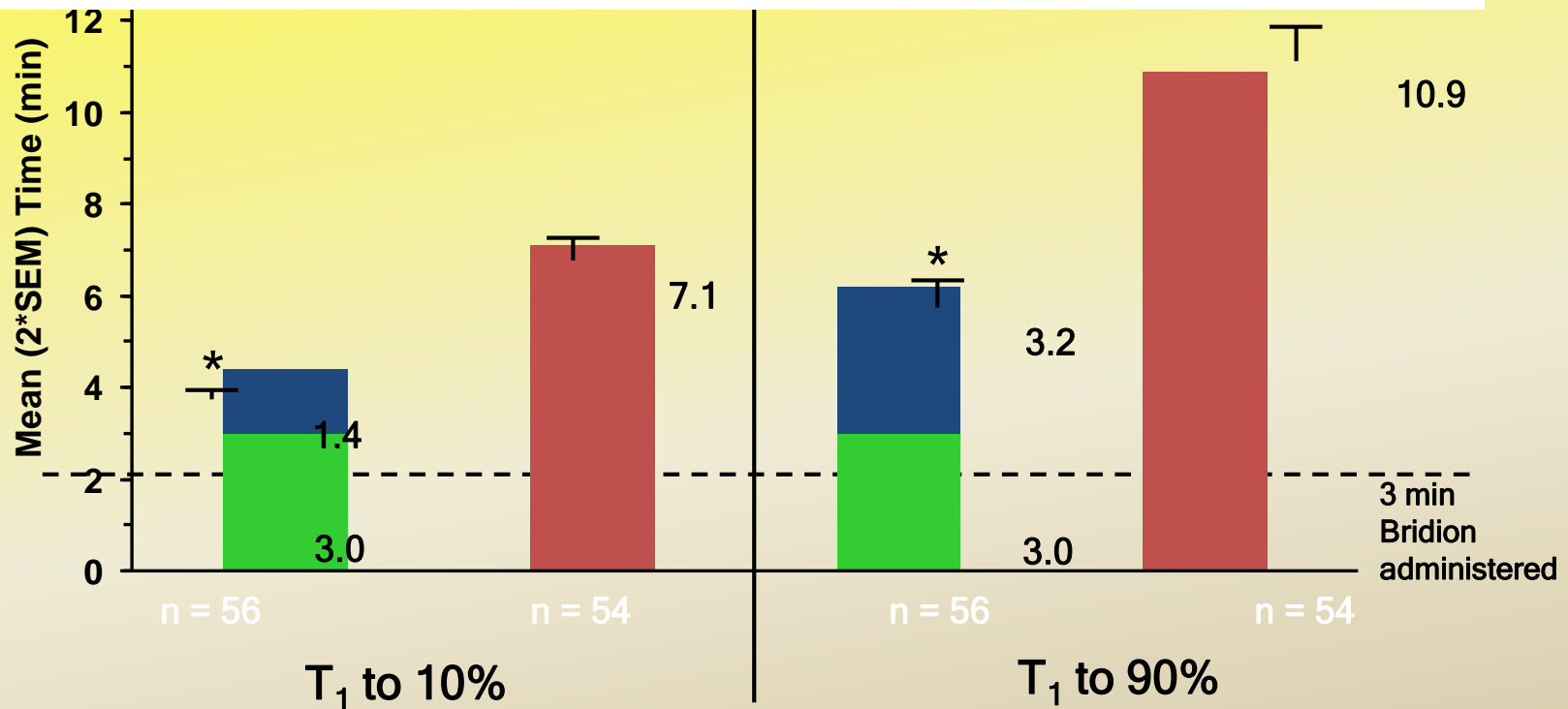
- Sledovaný čas do dosiahnutia TOF 90%
- Výsledky: Čas zotavenia bol signifikantne kratší pri použití **sugammadexu (2,7 min)** (2,2 – 3,3) v porovnaní s **neostigmínom (17,9 min)** (13,1–24,3)
- Záver: **Sugammadex spôsobuje signifikantne rýchlejšiu reverziu vekuroniom navodeného neuromuskulárneho bloku v porovnaní s neostigmínom.**

	Sugammadex	Neostigmine	<i>P</i>
Recovery of TOF ratio to 0.9			
N	46 ^a	34 ^b	< 0.0001
Geometric mean	2.7	17.9	
Median (range)	2.1 (1.2–64.2)	21.9 (2.9–76.2)	
Recovery of TOF ratio to 0.8			
N	46 ^a	42 ^c	< 0.0001
Geometric mean	1.9	10.8	
Median (range)	1.7 (1.0–4.3)	13.6 (2.2–59.1)	
Recovery of TOF ratio to 0.7			
N	46 ^a	43 ^d	< 0.0001
Geometric mean	1.6	6.4	
Median (range)	1.4 (0.7–3.4)	5.2 (1.9–54.3)	

Rocuronium v dávke 1,2 mg/kg porovnateľné podmienky na intubáciu, čo do kvality i času ako SCH

Is Succinylcholine Really Superior for RSI? <http://www.medscape.com/viewarticle/748860>

Mydhili, K. - Padma, T. - Sreenivasa Rao, S.: A comparative study in intubating conditions between rocuronium bromide and suxamethonium for intubation in general anaesthesia. In: Journal of Evidence based Medicine and Healthcare, roč. 2, 2015, č. 29, s. 4237-4247.

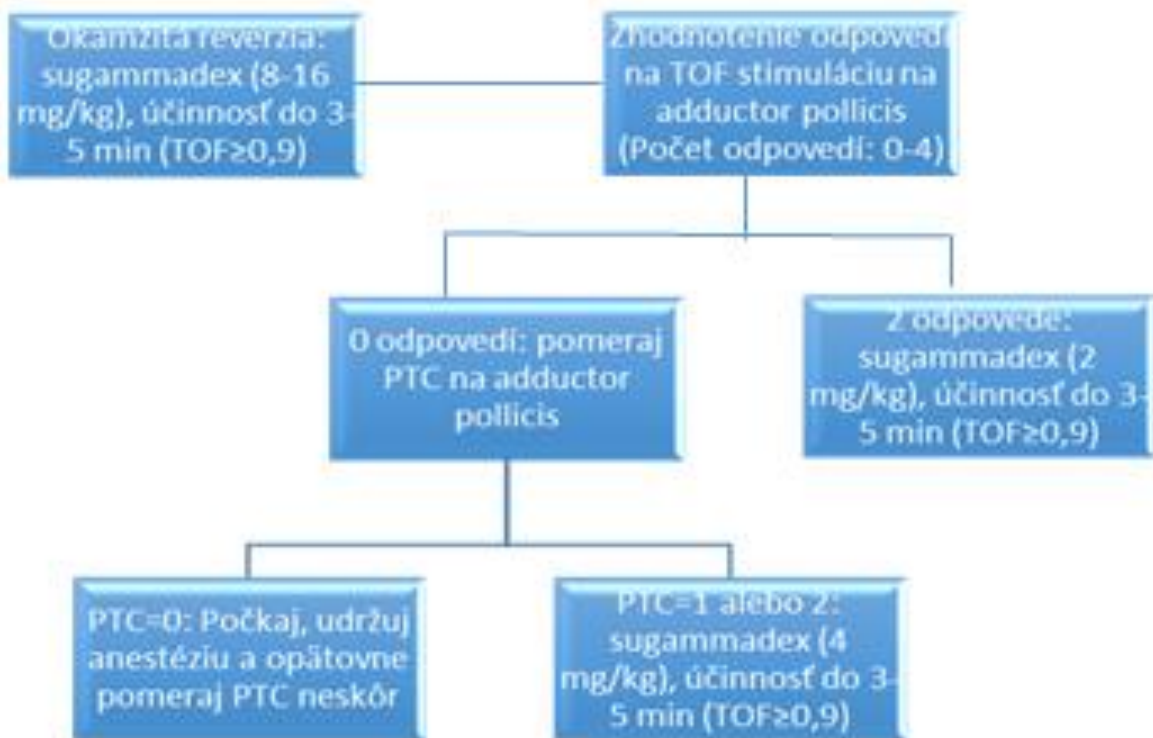


*P < 0.0001 versus succinylcholine treatment group; results based on intent-to-treat population. SEM, standard error of mean.

Data from Spectrum trial.

Odporúčania pre dekurarizáciu

Situácia, ak bolo podané vekurónium alebo rokurónium



Nedávna štúdia Popular

- **Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants.**

	Postoperative pulmonary complications		OR _{adj} (95% CI)	p values
	Key factor does not apply	Key factor applies		
Use of any NMBA	131/4001 (3.3%)	1527/17 693 (8.6%)	1.86 (1.53-2.26)	<0.0001
High dose of NMBA*	936/13 697 (6.8%)	505/3453 (14.6%)	1.03 (0.88-1.20)	0.75
NMM used	676/9927 (6.8%)	765/7223 (10.6%)	1.31 (1.15-1.49)	<0.0001
Reversal agent given	645/8223 (7.8%)	796/8927 (8.9%)	1.23 (1.07-1.41)	0.0028
Quantitative (vs qualitative) NMM	292/2686 (10.9%)	441/4182 (10.5%)	1.07 (0.90-1.29)	0.44
Extubated at TOFR \geq 0.9	157/1343 (11.7%)	284/2839 (10.0%)	1.03 (0.82-1.31)	0.78
Sugammadex (vs neostigmine)	567/6805 (8.3%)	213/1990 (10.7%)	1.03 (0.85-1.25)	0.74

Data are n/N (%), unless otherwise specified. OR_{adj}=adjusted odds ratio. NMBA=neuromuscular blocking agent. NMM= neuromuscular monitoring. TOFR=train-of-four ratio. * Defined as a dose of an expected duration of 159 min or more (5th quintile of dose).

Table 3: Incidences and ORs_{adj} of postoperative pulmonary complications according to seven key factors in neuromuscular management

ocníc z 28

ézie
3,3%).

cia, alebo

u

l

e na



Prevencia PORC



- **Objektívny monitoring** svalovej blokády, ak podávame nedepolarizujúce kurarimimetikum.
- Zvážiť vôbec **použitie NMBA**. **Relaxácia** má urobiť nemožné možným a nie obtiažne ľahkým – zvážiť prospech vs. riziko (PORC).
- Preferujeme moderné **intermediárne** pôsobiace **relaxanciá**.
- **Nevykonávať reverziu** NMB s inhibítormi cholinesterázy **skôr ako** spontánne zotavenie n-m prevodu dosiahne **TOF ≥ 3** .
- Vykonať **dekurarizáciu**, ak už nie je potrebná relaxácia svalov, **nie až pri zašívání kože**.

ET kanyla vs. laryngeálna maska



VS.



Máj 2014

Čo je potrebné dosiahnuť?

- Vhodné na jednotlivých **pracoviskách zvýšiť informovanosť** anestéziológov a sestier o **PORC**, farmakológii **NMBA** a ich **antagonistov**.
- Lokálne, či národné **guidelines**.
- **Edukácia** v ovládaní **stimulátorov**.



Záver



- Uvedomiť si **častý výskyt PORC** a závažnosť tohto stavu
- **Ostražitosť hlavne pri:**
 - brušných operáciách
 - pacientoch vo vyššom veku (>65 rokov),
 - dlhotrvajúcich operačných výkonoch
 - pacientoch s narušenou funkciou pečene a obličiek
 - pacientoch s neuromuskulárnym ochorením
- Najoptimálnejším spôsobom **identifikácie** stupňa svalovej **relaxácie** je **relaxometria** s **kvantitatívnym** vyhodnocovaním svalovej odpovede, dôležité je jej **rutinné používanie**
- **Zvážiť dekurarizáciu** pri každom výkone s použitím nedepolarizujúceho myorelaxans, **ak nemáme** možnosť **relaxometrie**
- **Je vôbec svalové relaxans potrebné?**

Ďakujem za pozornosť

