

Svalové relaxanciá, relaxometria a pooperačná reziduálna kurarizácia

Peter Firment

1 Úvod

V súčasnej klinickej praxi sa stále viac do popredia dostáva, popri diagnostickej a terapeutickú efektívite postupov, aj **bezpečnosť pacienta**. Takýto prístup je aktuálny aj v oblasti používania svalových relaxancií (neuromuscular blocking agents, ďalej len **NMBA**). Tieto látky sú každodenne využívané v rámci odboru anestéziológie pri rôznych operačných výkonoch. Práve z dôvodu, že nemajú liečebný účinok, je požiadavka na ich nízku rizikovosť o to väčšia. Svalové relaxanciá by sa mali používať iba v odôvodnených situáciách.

V roku 1942 Griffith a Johnsonová ako prví uviedli do klinickej praxe svalové relaxans d-tubokurarín. Implementácia NMBA do medicíny znamenala významné napredovanie v rámci anestéziológie a chirurgických odborov. Odštartovala modernú éru chirurgie a spôsobila rýchly rozvoj kardiotorakálnej, neurologickej, či transplantáčnej chirurgie. Tieto látky zlepšujú prístup do **operačného poľa** a umožňujú niektoré invazívne zákroky, ktoré by bez NMBA boli ťažko dostupné až neuskutočniteľné.

Z historického pohľadu si práve zavedenie svalových relaxancií, resp. kurarimimetík, vynútilo potrebu vykonávania anestézie na to školenými lekármi - anestéziológmi. Nelekári a lekári bez špeciálneho tréningu v anestéziológii už nedokázali zvládnuť situácie, v ktorých má pacient paralyzované kostrové svalstvo a je nutná umelá ventilácia. Ako v zásade každý liek majú aj svalové relaxanciá viacero nežiaducich účinkov. Spolu s latexom a antibiotikami sa podieľajú najviac na anafylaktických reakciách v operačnej sále.

Špecifickým negatívom tejto skupiny liečiv je **pretrvávajúca svalová slabosť** v pooperačnom období, čo môže mať veľmi nepriaznivé následky v každodennej rutinej praxi. Relaxanciá sa podávajú pacientom v rámci chirurgických odborov bežne a prakticky každý deň, a preto je o to dôležitejšie poznať úskalia ich využitia a voľby takých postupov, aby bolo možné v čo najväčšej miere znížiť riziko ich eventuálnej škodlivosti pre pacienta. Relaxanciá sa v súčasnosti mohutne používajú aj napriek stúpajúcemu počtu zabezpečovania dýchacích ciest supraglotickými pomôckami, čo obyčajne nevyžaduje nervovosvalovú blokádu. Celosvetovo sa svalové relaxanciá aplikujú u vyše 400 miliónov ľudí ročne. Pritom iba v USA je za uvedené obdobie nežiaducimi respiračnými príhodami v spojení s nedetegovanou pretrvávajúcou kurarizáciou ohrozených až 112 tisíc ľudí. V niektorých krajinách dokonca z hľadiska rizík spojených s použitím svalových relaxancií, musia byť striekačky s týmito látkami viditeľne označené nápisom „Paralyzujúca látka“.

2 Nervovosvalová platnička

Telá buniek motorických neurónov zásobujúcich kostrové svalstvo ležia v mieche. Každý motoneurón je spojený s väčším počtom svalových buniek. Terminálna časť axónu je špeciálna štruktúra, tzv. synapsa, kde sa produkuje a uvoľňuje **acetylcholín** (ďalej len ACh). Synapsa je oddelená od platničky svalového vlákna úzkou štrbinou, ktorá sa nazýva synaptická štrbina a má šírku približne 50 nm. Nervovosvalová platnička je teda útvar, v ktorom je ukončený motorický nerv na každom svalovom vlákne kostrového svalu. V mieste tohto „prepojenia“ je už nervové vlákno bez myelínovej pošvy a vytvára úzke spojenie so špecializovanou časťou sarkoplazmy. S použitím ACh je uskutočňovaný prenos vzruchu z nervového vlákna na vlákno svalové. Acetylcholín je prenášačom vo všetkých vegetatívnych gangliách (parasymptatikových aj sympatikových). Existujú dva základné typy receptorov pre ACh - nikotínové a muskarínové. Receptory v kostrovom svalstve sú **nikotínového typu**. Všetky preganglionárne vegetatívne nervy sú cholinergné.

Farmakologicky môže byť nervovosvalový prenos blokovaný kompetitívne antagonistom ACh receptoru (nondepolarizačný blok) alebo nekompetitívnou blokádou jeho agonistom, ktorý nie je štiepený **acetylcholinesterázou** (depolarizačný blok). Tento jav sa využíva v rámci svalovej relaxácie počas anestézie. Acetylcholinesterázu inhibujú aj organofosfáty, ktoré boli využívané ako insekticídy a chemické zbrane (napr. sarín). Transmisia môže byť narušená aj na iných miestach. Napr. latrotoxín, ktorý obsahuje jed jedného druhu pavúka, zvyšuje uvoľňovanie vezikúl s ACh, čo spôsobuje vyčerpanie jeho zásob. Botulotoxín naopak inhibuje uvoľňovanie vezikúl z nervového zakončenia.

Na nervovomotorickej jednotke je prítomná značná redundancia. Množstvo uvoľňovaného ACh i počet nikotínových receptorov majú značné rezervy. Pri blokovaní 75 % receptorov kurarimimetikom môže mať pacient normálne bežné ventilačné parametre. K pochopeniu princípov fungovania nervovosvalového prechodu významne prispelo svalové relaxans succinylcholín, ktoré sa v anestéziológii používa už 66 rokov.

Funkcia nervovosvalovej platničky môže byť narušená pri viacerých chorobných stavoch. Ide o tzv. nervovosvalové ochorenia. Tieto skutočnosti majú význam pre nervovosvalovú blokádu. Aj svalová relaxácia je vlastne dočasné iatrogénne navodenie dysfunkcie nervovo-svalového spojenia.

3 Svalové relaxanciá

Svalové relaxanciá sa štruktúrou podobajú ACh a blokujú po naviazaní sa na jeho receptor nervovosvalový prenos, čo je ich primárnou úlohou. Hlavné miesto účinku NMBA je na nikotínovom cholínernom receptore nervovosvalovej platničky. Pôsobia však v závislosti od dávky aj na nikotínové a muskarínové receptory vegetatívneho nervového systému stimuláciou alebo blokádou. Delia sa do dvoch základných skupín - depolarizujúce a nedepolarizujúce.

3.1 Depolarizujúce blokátory vyvolávajú po naviazaní na ACh receptor ešte pred samotnou blokádou depolarizáciu membrány s kontrakciou svalových vlákien, čo vyvoláva klinický efekt tzv. fascikulácií (nekoordinované svalové kontrakcie, či svalové záškľby). Zástupcom tejto skupiny je **succinylcholín** (ďalej len SCh), ktorého molekula pozostáva z dvoch molekúl ACh spojených metylacetylou skupinou. Je hydrolyzovaný plazmatickou cholinesterázou (butyrylcholinesterázou). Len cca 10 až 20 % z podaného množstva dosiahne nervovosvalovú platničku. Doba účinku je okolo 10 minút. Je to nestála substancia, prášok s kyslým pH (nesmie sa miešať so zásadami, napr. thiopentalom), v zahraničí je však dostupný aj ako roztok (tzv. Anectine alebo Celocurin). Použitie tohto lieku pri plánovaných celkových anestéziách je dnes považované za obsolentné. Jeho miesto, aj keď veľmi dôležité, je rezervované už len pri nutnosti urgentného zabezpečenia endotracheálnej intubácie pri riziku aspirácie (pre jeho rýchly nástup účinku, ide o 60 až 90 sekúnd) a pri očakávanej sťaženej intubácii (krátkodobá relaxácia s možnosťou spontánneho obnovenia dýchania). V súčasnosti sa ale aj v rámci urgentnej intubácie ukazuje vhodné použitie svalového relaxans rokurónia (nedepolarizujúce NMBA), ktoré v dávke 1,2 mg/kg umožní prijateľné intubačné pomery za porovnateľný čas (55 ± 14 sekúnd); negatívom je však výrazné predĺženie trvania relaxácie pacienta.

Komplikácie pri podávaní SCh sú dobre známe; práve kvôli nim sa od jeho používania upúšťa. Ide o uvoľnenie histamínu (prejavujúce sa ako začervenanie, hypotenzia a bronchokonstrikcia), alergické reakcie, zvýšenie vnútrolebkového, intragastrického a vnútroočného tlaku, zvýšenie hladiny kálie, myalgie, malígnu hypertermiu, tzv. duálnu blokádu (pri kontinuálnom podávaní), prechodné zvýšenie tonusu žuvacieho svalu, bradykardie a prípadne iné dysrytmie.

3.2 Nedepolarizujúce NMBA blokujú ACh receptor bez prvotnej depolarizácie. Zložením sú všetci ich zástupcovia kvartérne amóniové zlúčeniny. Dostupné nedepolarizujúce nervovosvalové blokátory možno klasifikovať podľa ich chemickej štruktúry na steroidné, benzylizochinolíny a ostatné. Klinicky významnejším je rozdelenie podľa rýchlosti nástupu, resp. dĺžky pôsobenia, na krátkodobé (napr. mivakurónium), intermediárne (napr. atrakúrium, rokurónium, vekurónium) a dlhodobé kurarimimetiká (napr. pankurónium).

Zotavenie sa zo svalovej relaxácie spôsobenej nedepolarizujúcimi svalovými relaxanciami závisí od viacerých faktorov. Primárne ide o zvýšenie koncentrácie ACh vo vzťahu k NMBA, a tým dochádza k prekonaniu kompetitívnej blokády. To môže nastať buď postupným zmetabolizovaním podaného NMBA alebo aplikáciou antidota s výsledkom zvýšenia dostupnosti ACh.

Potenciálnou alternatívou, či doplnením k vyššie uvedeným kurarimimetikám, by mohli byť aj nové testované relaxanciá nedepolarizujúceho typu, ktoré však nepatria do predchádzajúcich skupín. Sú derivátmi dekametónia a obsahujú karboránovú zlúčeninu v metylénovom reťazci medzi dvomi kvartérnymi amóniovými skupinami. Klinicky využiteľnými sa ukazujú aj enantioméry gantakúrium a tzv. CW002, ktoré sú fumaráty diesteru izochinolínu. Ich výhodou je ultrarýchla reverzia blokády pomocou podávania cysteínu a minimálne systémové hemodynamické efekty pri ich podávaní.

3.3 Ideálne kurarimimetikum má nedepolarizujúci charakter, skorý nástup, krátke trvanie účinku, rýchle zotavenie, nekumuluje sa v organizme, je bez nežiaducich kardiovaskulárnych vedľajších účinkov, neuvolňuje histamín, rýchlo sa vylučuje z tela, jeho eliminácia nezávisí od renálnej a hepatálnej funkcie, je bez aktívnych metabolitov, jeho účinok sa dá ľahko a rýchlo antagonizovať, má nízku cenu, dlhú expiráciu a je nenáročný na skladovanie. Všetky uvedené charakteristiky zatiaľ nespĺňa žiadne z dostupných NMBA, s čím treba v klinickej praxi počítať.

Dve najdôležitejšie farmakokinetické vlastnosti - nástup a dĺžka trvania účinku kurarimimetík, ako aj nervovosvalového zotavenia, sú u individuálneho pacienta iba čiastočne predvídateľné. Táto variabilita je multifaktoriálna. Okrem narušených funkcií pečene a obličiek závisí aj od pohlavia, veku, telesnej teploty, prípadnej obezity, komorbidít, anesteziologickej techniky a genetickej predispozície. Vplyv môžu mať aj rôzne liečivá, ako je horčík, vápnik, gentamycín a kortikoidy. Za rôznych patologických stavov sa môže vytvoriť rezistencia na NMBA.

V tab. 1 sú uvedené farmakokinetické vlastnosti vybraných NMBA.

Z hľadiska bezpečnosti pacienta je vzhľadom na variabilitu účinku NMBA potrebné **objektívizovať hĺbku svalovej blokády**, resp. zotavenia sa z nej, s použitím monitoru nervovosvalovej blokády.

4 Využitie svalových relaxancií

Ako všetky lieky, aj NMBA je potrebné používať v správnych indikáciách. Svalové relaxanciá môžu prekryť prípadné bdenie počas anestézie, keďže pohyb pacienta je jedným z prejavov vedomia. Svalové relaxanciá nemajú žiadne analgetické ani amnestické vlastnosti, preto sa musia aplikovať s veľkou opatrnosťou. Rizikom prolongovaného podávania NMBA, hlavne u kriticky chorých, je rozvoj myopatie. Vzhľadom na ich nežiaduce účinky, je snaha vyhnúť sa týmto látkam všade tam, kde nie sú potrebné. V súčasnosti sa objavujú techniky na ich vynechanie aj pri endotracheálnej intubácii.

Svalové relaxanciá sú potrebné pri zabezpečení dýchacích ciest technikou **endotracheálnej intubácie**. Uvádza sa, že len 38 - 60 % pacientov má dobré podmienky na intubáciu bez ich podania. Niektorí autori však pri použití nových techník toto percento výrazne zvyšujú. Zlé intubačné pomery môžu spôsobiť nárast incidencie poškodenia laryngu, manifestujúceho sa ako zachrípnutie a poranenie hlasiviek. Nie je však stanovená presná úroveň relaxácie, ktorá je nutná k intubácii pacienta. Súvisí to aj s hĺbkou anestézie, lebo jej zintenzívňovaním sa do popredia dostávajú negatívne účinky, najmä z kardiovaskulárnej oblasti. Kvalita endotracheálnej intubácie nezávisí iba od relaxácie. Ak je dostatočne hlboká anestézia, je možná intubácia aj pri nekompletnej blokáde. Za adekvátnu úroveň relaxácie sa vo všeobecnosti považuje hodnota TOF (tento pojem bude vysvetlený v ďalšom texte) okolo 2 pri nervovosvalovom monitoringu. Niektoré štúdie poukazujú na možnosť podania nižšej intubačnej dávky NMBA. Dôsledky na prípadné zníženie frekvencie výskytu pooperačného svalového bloku ale neboli zhodnotené. Na druhej strane, pri aplikácii vysokých dávok nedepolarizujúcich NMBA (za kompletnú blokádu sa považuje dvojnásobok efektívnej dávky, teda

tej, ktorá spôsobí 95 % maximálnej relaxácie) na zlepšenie kvality intubácie, treba rátať s možnosťou pretrvávania kurarizácie aj niekoľko hodín.

Tabuľka 1 Farmakokinetika svalových relaxancií

| 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 |
| Benzylisoquinoliniums | | | | | |
| 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.*

V poslednom čase sa v odbornej verejnosti stále viac hovorí o otázkach adekvátnej **hlbky relaxácie** pacienta počas **laparoskopických** zákrokov. Všeobecne bol donedávna prijímaný prístup s použitím nižšej dávky NMBA. Prehlbením svalového bloku pri laparoskopických sa ale ako prínos ukazuje zníženie pooperačnej bolesti (špeciálne typickej bolesti ramena), ako aj menej negatívnych hemodynamických a respiračných následkov pri vyšších insuflačných tlakoch. Hlboká relaxácia umožňuje aj lepšie chirurgické podmienky a znižuje riziko tvorby komplikácií, ako sú adhézie a infekcie rany (ideálny insuflačný tlak sa udáva 8 až 12 mmHg).

V **intenzívnej medicíne** sa NMBA využívajú na „znehynenie“ pacienta či na potlačenie kľúčovej aktivity pri status epilepticus. Svalové relaxanciá zlepšujú ukazovatele umelej pľúcnej ventilácie, ak podávaná sedácia a analgézia nepostačuje, napr. pri ťažkých stavoch ARDS. Zvyšujú poddajnosť hrudnej steny, zlepšujú precíznu kontrolu respiračných parametrov (ako napr. tlak v dýchacích cestách a tlak CO₂), slúžia tiež na zníženie spotreby kyslíka u ťažko hypoxemických pacientov. Ich podanie ale musí byť prísne obmedzené na nevyhnutné situácie.

Svalové relaxanciá majú svoj význam aj pri uskutočňovaní bezpečného transportu a na získanie kvalitných výsledkov zobrazovacích techník (napr. CT, MRI). Zabráňujú pohybo-

pacienta napr. pri neurochirurgických zákrokoch na hlave. Raritne sa používajú napr. na liečbu svalových spazmov pri tetane.

5 Nervovosvalový monitoring

Nervovosvalový monitoring sa používa v klinickej praxi na určenie úrovne svalovej blokády alebo jej odznievania. Stupeň reziduálnej paralýzy, resp. pooperačnej reziduálnej kurarizácie (ďalej len PORC), môže byť zhodnotený niekoľkými spôsobmi:

- klinickými testami**, ktoré si ale vyžadujú spoluprácu pacienta a môžu byť štandardne uskutočnené až po prebudení sa z anestézie
- vizuálnou a taktílnou odpoveďou na TOF alebo DBS stimuláciu (tzv. **kvalitatívne**, resp. subjektívne hodnotenie)
- meraním hodnôt TOF s použitím prístroja (tzv. **kvantitatívne**, resp. objektívne hodnotenie).

Svalovú silu teda môžeme hodnotiť prostredníctvom klinických testov alebo pomocou prístrojov a to **semikvantitatívne** (kvalitatívne) alebo **kvantitatívne**.

5.1 Klinické testy využívajú spoľahlivé a nespoľahlivé známky návratu svalovej sily, pri mnohých z nich je nutná spolupráca pacienta. Príkladom *spoľahlivých* testov je napr. dostatočná minútová ventilácia, 5-sekundové zovretie päste, maximálna inspiračná sila > 30 cm H₂O, zdvihnutie hlavy > 10 sekúnd. Medzi *nespoľahlivé* známky návratu svalovej sily patrí udržanie otvorených očí, plazenie jazyka, zdvihnutie ruky ku kontralaterálnemu ramenu, normálna vitálna kapacita, maximálny inspiračný tlak < -25 cm H₂O. Razový dychový objem nie je vhodný parameter zhodnotenia zotavenia, normálne objemy sú dosahované už pri prítomnosti funkčných 20 % svalových receptorov bránice. Tieto testy sú síce jednoduché, ale v klinickej praxi nemajú až takú relevanciu, resp. sú nesprávne interpretované. Prieskumy medzi anesteziológmi ukazujú, že vyše polovica respondentov považuje podržanie hlavy nad podložkou po dobu 5 sekúnd za dostatočný znak svalovej sily, výsledky objektívnych meraní to ale nepotvrdzujú.

5.2 Monitorov nervovosvalovej relaxácie. Tieto prístroje merajú rozsah svalovej relaxácie hodnotením svalovej reakcie na supramaximálnu stimuláciu periférneho motorického nervu. Existujú dva typy stimulácie: magnetická a elektrická. **Magnetická stimulácia** má niekoľko teoretických výhod, je menej bolestivá a nevyžaduje fyzický kontakt s telom, ale zariadenie je objemné, ťažké a nemôže byť použité pre všetky stimulačné režimy. Problémom je aj dosiahnutie supramaximálnej stimulácie. Preto sa magnetická stimulácia využíva v klinickej praxi iba zriedkavo. **Elektrická stimulácia** je najčastejšie používaná metóda v klinickej praxi.

Pri semikvantitatívnom monitoringu ide o subjektívne zhodnotenie svalovej odpovede. Je to jednoduchá metóda, no s vysokým stupňom nepresnosti. Taktílné vyšetrenie je pritom spoľahlivejšie ako vizuálne. Tieto techniky nie sú optimálne, zvlášť pri odznievaní blokády a detekcii reziduálnej kurarizácie. Jednotlivé spôsoby detekcie pooperačnej reziduálnej kurarizácie (ďalej iba PORC) a ich prínos sú uvedené v tab. 2.

5.3 Najčastejšie typy nervovej stimulácie (stimulačné režimy)

Medzi najviac používané typy elektrickej nervovej stimulácie patria TOF, PTC a DBS.

5.3.1 Train-of-four (TOF, skúška štyroch stimulov)

V tomto režime sú aplikované štyri stimuly, ktoré vedú k stimulácii cieľového motorického nervu každú pol sekundu. Stimulačná frekvencia je teda 2 sekundy, resp. 2 Hz.

Tak ako pri iných stimulačných typoch, ktoré pracujú s frekvenciou vyššou ako 0,15 Hz, aj opakovaná TOF stimulácia môže viesť k oslabeniu svalovej odpovede. Svalový blok v skutočnosti nemusí byť prítomný. Aby sme sa vyhli tomuto fenoménu a falošnej interpretácii nervovosvalovej blokády, je nutné dodržať dostatočný časový interval medzi dvoma sériami TOF stimulácie, ktorý je potrebný na nervovosvalovú regeneráciu. Minimálny časový interval je 10 sekúnd. Pri dodržaní tohto intervalu medzi dvoma sériami TOF možno iatrogénne oslabenie s určitosťou vylúčiť. Moderné kvantitatívne nervové stimulatory sú vybavené týmto objektivizujúcim intervalom medzi dvoma meraniami.

Stimulácia TOF má najširšiu využiteľnosť a je zvlášť vhodná na monitorovanie nedepolari-

zujúcich NMBA. Stimuláciou režimom TOF získavame 2 základné parametre: TOF ratio (TOF-R) a TOF count (TOF-C).

TOF ratio (TOF pomer) je index popisujúci pomer medzi štvrtou a prvou odpoveďou na podráždenie (T_4/T_1). U nerelaxovaných pacientov dochádza k identickej svalovej odpovedi, hodnota TOF-R = 1. Pre čiastočný depolarizačný blok je typický proporcionálny pokles všetkých štyroch svalových odpovedí, ale pomer T_4/T_1 ostáva zachovaný. Aj v tomto prípade hodnota TOF-R = 1. Tento jav je prítomný napr. pri použití succinylcholínu. Patogeneticky však možno pri jeho kontinuálnom podávaní vyvolať na membráne slabnúcu depolarizáciu, až sa membrána stane rezistentnou a svalová paralýza bez kontrakcií pretrváva ako pri nedepolarizujúcich relaxanciách. Tento stav sa nazýva *duálna blokáda*, resp. blok 2. fázy a má charakteristiky ako nedepolarizačný typ.

Tabuľka 2 Popis, spoľahlivosť a užitočnosť klinických a nervovosvalových testov na detekciu PORC

| Test | Spoľahlivosť a klinická relevancia |
|---|--|
| 1. Klinický | |
| <i>a. Respiračný</i> | |
| Dychový objem: zotavenie sa spontánneho dýchania | Nespoľahlivý, nezmenený aj keď sú periférne svaly úplne paralyzované |
| Vitálna kapacita: schopnosť hlbokého nádychu | Nie je dostatočne senzitívny, bez zmeny pri signifikantnom stupni reziduálnej blokády |
| Frakcia vydychovaného CO ₂ : návrat k normálnym hodnotám | Nespoľahlivý, nezmenený aj keď sú periférne svaly úplne paralyzované |
| Maximálny inspiračný tlak: schopnosť pacienta vytvoriť podtlak > 30-50 cm H ₂ O | Nie je dostatočne senzitívny, signifikantná paralýza periférnych svalov pretrváva aj pri podtlaku > 60 cm H ₂ O |
| <i>b. Rôzne</i> | |
| Zdvihnutie hlavy/nohy > 5 sekúnd: pacient je schopný udržať hlavu/nohu proti gravitácii > 5 sekúnd | Nie je dostatočne senzitívny, korešponduje s TOF-R > 0,6-0,7. Odpoveď môže byť ovplyvnená bolesťou |
| Tongue-depressor test: schopnosť udržať predmet medzi zubami pri snahe o hýbanie s ním | Pravdepodobne najspoľahlivejší klinický test, korešponduje s TOF-R > 0,8-0,9. Sťažaná rutinná implementácia |
| 2. Nervovosvalový | |
| <i>a. Kvalitatívny</i> | |
| TOF: vizuálne alebo taktilne zhodnotený počet odpovedí a príznaku únavy po TOF stimulácii ulnárneho nervu | Únava sa zvyčajne stráca pri TOF-R > 0,4. Užitočný na určenie optimálneho času na dekurarizáciu |
| DBS: hodnotenie DBS, únava na palci | Únava sa zvyčajne stráca pri TOF-R > 0,6 |
| Tetanus 50 Hz: vizuálne alebo taktilne vykonané zhodnotenie únavy pri stimulácii 50 Hz v čase 5 sekúnd | Únava sa zvyčajne stráca pri TOF-R > 0,6 |
| Tetanus 100 Hz: vizuálne alebo taktilne vykonané zhodnotenie únavy pri stimulácii 100 Hz v čase 5 sekúnd | Keď je aplikovaný neprerušovane TOF-R je > 0,8 až 0,9. Test je bolestivý, nesmie byť použitý u pacienta pri vedomí. Môže viesť k premrštenej reakcii, ak je opakovaný v intervale < 5-10 minút |
| <i>b. Kvantitatívny</i> | |
| Meranie TOF-R: najčastejšie akcelerometria | Spoľahlivý, je potrebné TOF-R 0,9 až 1,0 na definovanie absencie PORC |

Pri parciálnom nedepolarizačnom bloku dochádza k postupnému výraznému poklesu svalovej odpovede, hodnota T_4 je nižšia ako hodnota T_1 a TOF-R klesá pod hodnotu 1,0. Je prítomná tzv. **únava** (fade), ktorá je zreteľnejšia pri odznievaní bloku ako pri jeho nástupe.

TOF count (TOF počet) je pojem, ktorý bol zavedený pre hlbšie stupne blokady, kedy dôjde k vymiznutiu štvrtej odpovede a hodnota TOF-R = 0. Hodnota TOF-C môže nadobúdať veľkosť 0, 1, 2, 3, 4. Ak je svalová relaxácia slabá, TOF-C = 4 a treba použiť parameter TOF-R.

Výhodou TOF režimu je, že meranie je minimálne bolestivé a nie je nutné kontrolovať namerané hodnoty pred podaním myorelaxancia. Nevýhodou je, že ak používame len taktilnú, či palpačnú detekciu stimulov, rozlišovacia schopnosť je veľmi nízka a aj skúsený pozorovateľ nemusí odhaliť hlbšie štádia relaxácie. Za bezpečnú sa v súčasnosti udáva hodnota **TOF-R > 0,9** (90 %), kedy má pacient dostatočnú svalovú silu a je schopný suficientne odkašľať a udržať si priechodné dýchacie cesty. Extubácia pacienta je bezpečná.

5.3.2 Double - burst stimulation (DBS, stimulácia dvojitým výbojom)

Tento režim je citlivejší ako TOF v manuálnom, či vizuálnom hodnotení reziduálnej blokady, bez nutnosti prístrojového sledovania svalovej odpovede.

Stimulačnú sekvenciu tvoria dva krátke tetanické výboje (50 Hz), ktoré sú oddelené 750 ms intervalom. Každý tetanický stimul pozostáva z troch monofázických pravouhlých kmitov s trvaním 0,2 ms, interval medzi jednotlivými stimulmi je 20 ms.

V tomto režime vedie každý tetanický stimulus k splynutiu svalových odpovedí. U nerelaxovaného pacienta sú prítomné dva krátke rovnaké svalové záškľby. Počas parciálnej nedepolarizačnej blokady je prítomná únava - druhý svalový záškľb je slabší ako prvý. Pomerom jednotlivých odpovedí získame DBS ratio (DBS-R) (obdobné TOF ratio).

Taktilné vyšetrenie s režimom DBS je presnejšie a únava ľahšie detegovateľná, ak nie je k dispozícii prístroj s kvantitatívnym vyhodnotením. Režim DBS možno použiť aj pri hlbších úrovniach nervovosvalového bloku. Pre chirurgické výkony v dutine brušnej je prítomnosť prvej odpovede v režime DBS považovaná za dostatočnú hĺbku relaxácie.

5.3.3 Post-tetanic count (PTC, post-tetanický počet odpovedí)













Tento režim slúži na **monitorovanie hĺbke** nervovosvalovej blokady.

Stimulácia PTC je založená na fenoméne posttetanickej facilitácie. Stimulačná sekvencia začína päťsekundovou tetanickou stimuláciou s frekvenciou 50 Hz, potom je trojsekundová pauza a po nej nasleduje dvadsať jednotlivých stimulov v sekundových odstupoch (1 Hz). Hodnota PTC je definovaná ako počet záškľbov, ktoré sú reakciou na jednotlivé tetanické stimuly. Použitie PTC predstavuje veľkú záťaž pre nervovosvalovú platničku a platia pre ňu rovnaké pravidlá ako pre tetanickú stimuláciu. Software niektorých prístrojov dokonca zabráni spusteniu PTC do doby, kým nie je relaxácia dostatočne hlboká. Napr. pred spustením režimu PTC sa aplikuje 5 jednotlivých impulzov v sekundových intervaloch, a pokiaľ je detegovaná nejaká svalová odpoveď, režim PTC sa nespustí.

Stimulácia PTC slúži na monitorovanie nedepolarizačnej blokady vysokého stupňa. Počet jednotlivých svalových záškľbov je nepriamo úmerný hĺbke relaxácie. Je potrebné dodržiavať interval medzi jednotlivými meraniami, lebo PTC je ovplyvnený aj frekvenciou opakovania daného vyšetrenia. S odznievajúcou svalovou relaxáciou je detegovaný stále väčší počet záškľbov. Existuje lineárna závislosť medzi časovým intervalom do obnovenia sa prvej odpovede pri TOF stimulácii a štvorcom PTC. Časový interval medzi stavom, kedy je PTC rovný 1 a návratom reakcie TOF stimulácii, je podmienené farmakologickými vlastnosťami NMBA, napr. pri atrakúriu je to cca 9 minút a u vekurónia cca 16 minút. Práve kvôli už uvedenej facilitácii (aby nedošlo k nadhodnocovaniu svalovej sily) sa nemá PTC opakovať častejšie ako raz za 2 až 3 minúty.

Charakteristika odpovedí pri relaxometrii v závislosti od typu svalového relaxancia je uvedená v tab. 3.

Tabuľka 3 Typy svalových odpovedí na stimuláciu

| 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 |

5.4 Spôsoby vyhodnotenia svalovej odpovede

Ako už bolo spomenuté, reakcie na jednotlivé stimulačné režimy môžeme hodnotiť kvalitatívne, resp. semikvantitatívne, alebo kvantitatívne. V oboch prípadoch sa stimulujú nervy povrchových svalov ruky alebo tváre, najčastejšie n. ulnaris a n. facialis. Kvalitatívne sa sleduje odpoveď subjektívne zmyslami. Pri *kvantitatívnom* monitoringu existuje niekoľko metód tohto merania, a to **mechanomyografia** (priame meranie svalovej sily), **elektromyografia** (meranie akčného potenciálu svalu), **akcelerometria** (meranie zrýchlenia) a **fonomyografia** (evokovanými akustickými signálmi z kontrakcie svalov).

Najčastejšie používanou v našich podmienkach je *akcelerometria*. Meria zrýchlenie pri svalovej kontrakcii. Táto metóda je založená na druhom Newtonovom zákone, sila = hmotnosť x zrýchlenie ($E = m \times c$). Ak je hmotnosť konštantná, zrýchlenie je priamo úmerné sile. Táto metóda používa piezoelektrický keramický prevodník s elektródami na oboch stranách, ktorý vytvára napäťový signál v závislosti od pohybu. Prevodník sa upevňuje najčastejšie na palec a stimuluje sa n. ulnaris. Každý pohyb palca generuje elektrický signál, ktorý je spracovaný prístrojom. Metóda vyžaduje voľnú pohyblivosť časti tela, na ktorej je umiestnený prevodník. Medzi výsledkami získanými akcelerometriou a výsledkami získanými inými metódami existuje prijateľná zhoda, aj keď výsledky jednej metódy sa nikdy nesmú zamieňať s výsledkami inej. V porovnaní so semikvantitatívnymi metódami je akcelerometria spoľahlivejšia pri odhaľovaní reziduálnej kurarizácie.

Pre porovnanie uvedených metód merania platí, že zlatým štandardom objektívneho monitoringu je *mechanomyografia*. Diskrepancia medzi mechanomyografiou a akceleromyografiou je dôležitá najmä vtedy, ak je TOF-R v rozmedzí 0,9 - 1,0. TOF-R namerané akceleromyografiou má tendenciu nadhodnocovať, resp. zobrazovať hodnoty nad 1,0. Napr. ak je mechanomyograficky namerané TOF-R 0,9 po podaní atrakúria, korešpondujúca akceleromyografická hodnota TOF-R je medzi 0,86 a 1,0 (stredná hodnota 0,95). Preto niektorí autori považujú iba hodnotu 1,0 za známku kompletného zotavenia. Pri kalibrácii akcelerometrie (v stave ešte bez podania NMBA), na rozdiel od mechanometrie, môže byť často TOF-R do 1,2 a ojedinele až 1,4. Preto by v tomto prípade mala byť vykonaná matematická korelácia na meranie dostatočného zotavenia sa z kurarizácie na úrovni 90 % z danej prvotnej hodnoty. Niektoré prístroje sú dokonca z uvedeného dôvodu konštrukčne upravené tak, že na displeji sa nezobrazuje hodnota vyššia ako 1,0.

5.5 Fázy relaxácie počas operácie a svalový monitoring

Po podaní intubačnej dávky nedepolarizujúceho myorelaxancia prebieha blokáda typicky vo viacerých fázach a pri použití TOF môžeme priebeh relaxácie počas celkovej anestézie rozčleniť do niekoľkých štádií, ktoré sú uvedené spolu s monitorovanými parametrami v tab. 4.

Tabuľka 4 Priebeh relaxácie počas anestézie

| 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 \geq 1, TOFC = 0 | PTC \geq 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 \geq 0.9 | Cannot be determined |

Prítomnosť jediného alebo dvoch svalových zášklbov, ako odpoveď na TOF stimuláciu, predstavuje klinicky dostatočnú nervovosvalovú blokádu u väčšiny operačných výkonov. Pri nedostatočne hlbokoj anestézii sa však môžu v tomto štádiu objaviť rušivé príznaky akými sú kašeľ, napínanie svalstva alebo obranné reflexy.

5.6 Nervovosvalový monitoring - klinické dôsledky

Ako už bolo uvedené, klinické testy, ako je napr. pozitívny test „zdvihnutia hlavy“ a „tongue-depressor“ nevyklučujú pretrvávanie určitého stupňa reziduálnej paralýzy, pričom tieto testy nie je možné vykonať u pacienta v anestézii. Je dôležité si uvedomiť, že žiadny klinický test, ako aj kvalitatívny monitoring s použitím prístroja, nedokáže dostatočne detegovať zotavenie sa z reziduálnej blokády.

Zavedenie TOF **stimulácie ulnárneho nervu** vyvolalo potrebu stanovenia korelácie odpovede svalu adductor pollicis a respiračných funkcií. Bola určená hranica 0,7 a platila ako dostatočné nervovosvalové zotavenie skoro po dve dekády. V 90-tych rokoch viaceré dôkazy poukazovali na to, že aj pri tejto hodnote je stále prítomný klinicky relevantný nervovosvalový blok. U dobrovoľníkov bola hypoxická stimulácia ventilácie znížená pri podaní vekurónia dokonca pri hodnotách až do 0,9. V inej štúdií bol zase pri nižšej ako uvedenej hodnote narušený akt prehĺtania. Preto sa v 90-tych rokoch stanovila ako norma vyššie v texte uvádzaná hodnota.

Detekcia bloku pri použití akcelerometrie, nastavená od začatia operačného zákroku (teda po uskutočnenej kalibrácii), nesie so sebou až 97% úspešnosť detekcie nervovosvalovej blokády. Výhodou je, že akcelerometria môže byť použitá aj v pediatrickej populácii a u novorodencov.

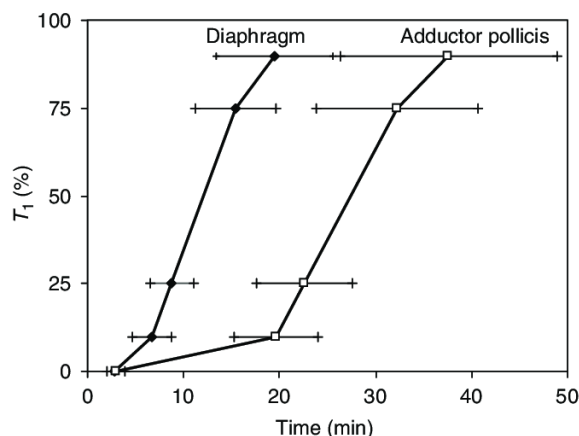
Objektívne testy môžu byť aplikované aj u pacientov pri vedomí v zotavovacej izbe, ale odpovede môžu byť ovplyvnené spontánnymi pohybmi palca, a preto nie sú také hodnoverné ako merania u pacienta, ktorý je v anestézii.

Objektívny nervovosvalový monitoring je zlatým štandardom na zistenie stavu zotavenia sa z bloku. Subjektívne taktilné a vizuálne hodnotenie odpovedí na nervovú stimuláciu nie je schopné dostatočne predpovedať hĺbku nervovosvalového bloku. Ani skúsený anestéziológ nevie vizuálne či manuálne odlišiť TOF-R nad 0,4. Stimuláciou DBS sa dá uvedená hranica posunúť na 0,6, ale je to stále pod potrebnou optimálnou úrovňou 0,9. Detekcia reziduálneho bloku uvedenými subjektívnymi metódami je nedostatočná. Špecifická týchto dvoch testov je síce dobrá (98 - 99 %), ale senzitivita je príliš nízka (11 % pre TOF a 14 % pre DBS stimuláciu).

Rôzne svaly sú rozdielne citlivé na kurarimimetiká, čo má aj klinické dôsledky. Najrezistentnejším svalom je bránica. Počas operačného výkonu teda vymiznutie odpovede na menej citlivých svaloch ešte nemusí znamenať dostatočnú relaxáciu (napr. svalov brušnej steny) pre zlepšenie podmienok na uskutočnenie zákroku. Na druhej strane, pri zotavovaní z kurarizácie ide o výhodu. Keď majú citlivé svaly, napr. končatinové, dostatočne obnovenú silu, rezistentnejšie svaly budú s vysokou pravdepodobnosťou bez obmedzenia funkcie.

Blokáda sa vytvorí rýchlejšie, trvá kratšia a rýchlejšie ustúpi u viac centrálne lokalizovaných nervovosvalových jednotiek (napr. laryngeálne adduktory a m. masseter), ako u periférnejšie uloženého svalu adductor pollicis.

Z toho vyplýva, že bránica, vzhľadom na svoje vlastnosti, 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 a jej zotavenie trvá približne o 30 % kratšie (obr. 1). Preto je často potrebná hlboká nervovo-svalová blokáda (pri stimulácii PTC je prítomných len niekoľko odpovedí), najmä pri brušných operáciách. Chirurg môže objektívne potrebovať prehĺbenie relaxácie u pacienta aj pri hodnote TOF=0.

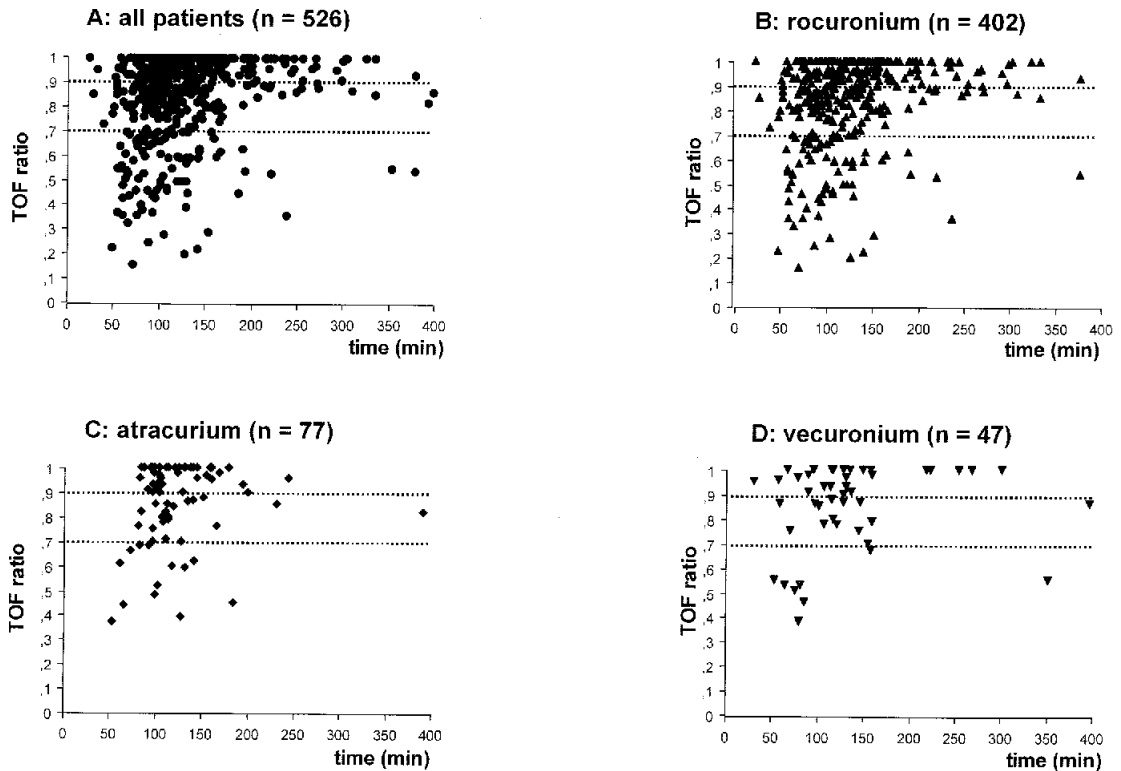


Obrázok 1 Porovnanie rýchlosti zotavenia sa bránice a m. adductor pollicis po aplikácii svalových relaxancií

Najčastejšie používaným stimulovaným nervom je práve spomínaný ulnárny nerv so sledovaním odpovedí svalstva palca ruky. Monitorovanie nervovosvalovej funkcie prostredníctvom tejto stimulácie teda úplne nekorešponduje so stavom relaxácie menších svalov laryngu. Preto sa hľadali aj iné vhodné nervovosvalové jednotky na aplikáciu monitoringu v klinickej praxi. Stále sa však najčastejšie v klinike na monitoring používa ulnárny nerv. Nerv, ktorý má byť stimulovaný, by mal byť blízko kože, mať motorickú komponentu, musí byť ľahko dostupný a vyvolávať odpoveď, ktorá umožňuje detekciu, resp. je viditeľná. Z iných dostupných svalov sa využívajú svaly v tvárovej oblasti. Ak je zvolený pre stimuláciu nervus facialis, existuje riziko, že mimovoľne nastane priama stimulácia mimických svalov. Paralýza m. orbicularis oculi má výhodu, že tento sval je paralyzovaný rovnako rýchlo ako svaly hrtanu. Musculus corrugator supercillii je rezistentnejší ako adductor pollicis, čo znamená, že čiastočná blokáda nemusí byť viditeľná, a tak je menej vhodný na monitoring. Z ďalších dostupných nervov sa môže využiť napr. nervus posterior tibialis (suralis) s odpoveďou musculus flexor hallucis brevis.

V poslednom čase sa v praxi začína objavovať nová metóda stanovenia TOF. Ide o tzv. **TOF-cuff**, kde stimulačné elektródy sú súčasťou manžety na meranie tlaku a elektricky sa dráždi plexus brachialis. Pri kontrakcii svalu sa následne snímajú zmeny tlaku. Výsledky sú klinicky porovnateľné so štandardnými relaxometrami.

Keď nie je možné objektívne monitorovanie počas anestézie, je nutná aspoň jednorazová kontrola, či hodnota parametra TOF je vyše 90 %, práve kvôli zníženiu rizika výskytu PORC. V prípade nedostupnosti monitoringu treba zväziť paušálnu dekurarizáciu. Ani dostatočne dlhá doba medzi podaním intermediárne pôsobiaceho kurarimimetika a príchodom do zotavovacej izby nie je zárukou neprítomnosti zvyškovej kurarizácie, dokonca ani po 2 hodinách (obr. 2).



Obrázok 2 Zotavovanie sa pacientov z nervosvalvej blokády po intubačnej dávke svalového relaxancia

Ďalšou výhodou používania relaxometrie je aj zistenie, že elektrickou stimuláciou akupresurického bodu P6 počas anestézie je možné signifikantne znížiť výskyt pooperačnej nauzey a vracania. Tento bod sa nachádza v strede tesne za zápästím z dlaňovej časti ruky. Pri umiestnení stimulačných elektród nad a pod uvedené miesto je funkčný monitoring a dosiahne sa aj uvedený prínos.

Nervosvalový monitoring by sa mal používať vždy, ak pacient dostáva NMBA, ale určité situácie sú náchylnejšie pre riziko vzniku PORC (tab. 5).

Tabuľka 5 Indikácie monitorovania nervosvalového prenosu počas anestézie

| |
|---|
| Abnormálna farmakokinetika kurarimimetík (ochorenie pečene, obličiek, ťažké celkové choroby, extrémne vekové skupiny) |
| Abnormálna farmakodynamika (nervosvalové ochorenia, myasthenia gravis, myastenický syndróm) |
| Potreba vyhnúť sa farmakologickej dekurarizácii parasymptomimetikami (závažná ICHS, závažná asthma bronchiale) |
| Nutnosť okamžitého pooperačného obnovenia maximálnej svalovej sily (výrazná obezita, závažné pľúcne ochorenie) |
| Dlhé operačné výkony (> 90 minút) |
| Infúzne dávkovanie kurarimimetika |
| Použitie dlhodobo účinných kurarimimetík |

6 Pooperačná reziduálna kurarizácia (PORC)

Nepřítomnosť reziduálnej paralýzy znamená, že nervosvalový prenos sa dostatočne zotavil a pacient dokáže svojpomocne normálne dýchať, odstraňovať sekrety, kašľať, zabezpečiť prevenciu aspirácie žalúdočného obsahu a udržať priechodné horné dýchacie cesty.

Reziduálna paralýza bola prvýkrát zdokumentovaná koncom 70. rokov 20. storočia, kedy sa za dostatočné zotavenie z kurarizácie považovala hodnota TOF-R = 0,7. Prvé varovanie pred účinkami svalových relaxancií sa ale objavilo už niekoľko rokov po ich uvedení do rutínnej praxe. Beecher a Todd v roku 1954 skúmali na vzorke temer 600 000 anestetizovaných pacientov incidenciu úmrtia v súvislosti s použitím svalových relaxancií. Zistili, že podávanie relaxancií bolo spojené so 6-násobným vzostupom mortality. Analýza dát z rokov 1967 až 1976 u vyše 240 tisíc anestézií odhalila, že respiračná nedostatočnosť v súvislosti s PORC bola druhou najčastejšou príčinou úmrtia po chirurgickom zákroku.

V súčasnosti nie sú pochybnosti o tom, že výskyt a závažnosť PORC klesli so širším používaním látok s intermediárnym trvaním účinku. Na druhej strane, so zvýšením bezpečnostnej hranice pomeru TOF výskyt tejto komplikácie narástol.

V súvislosti s podávaním NMBA sa používajú tri pojmy: kurarizácia, dekurarizácia a rekurarizácia. **Kurarizácia** je podanie relaxancií za účelom nervovosvalovej blokády kostrového svalstva. **Dekurarizácia** je zrušenie nervovosvalovej blokády použitím špecifického antidota. **Rekurarizáciou** je možné nazvať opätovné naviazanie svalového relaxancia na ACh receptor, čo vedie k návratu relaxácie. K tejto situácii dochádza, ak sa špecifické antidotum odbúra skôr, ako sa zmetabolizujú svalové relaxanciá.

Pooperačná reziduálna kurarizácia patrí k častým komplikáciám nervovosvalovej blokády v anestéziológii. Ide o **pretrvávanie svalovej relaxácie po ukončení celkovej anestézie**, kedy ešte nedošlo k obnoveniu svalovej sily na predoperačnú úroveň. Pacient (ale aj ošetrojúci personál) si tento stav nemusí uvedomovať. Pri závažnejšom stupni reziduálnej kurarizácie ale pacient pociťuje dychovú núdzu, slabosť, nemôže hýbať končatinami a často má diplopiu z obrny okohybných svalov. Objektívne je prítomná znížená svalová sila a zníženie obranných reflexov dýchacích svalov. Možné dôsledky PORC sú atelektázy, bronchospazmy, pneumónia, pľúcny edém a respiračné zlyhanie. Ako kritérium sa často používa nemožnosť extubácie do 48 hodín od operačného výkonu. Desaturácia, kolaps dýchacích ciest a akútne respiračné zlyhanie môžu viesť k závažnému poškodeniu mozgu až smrti.

Pacient by mal opúšťať operačnú sálu s nenarušenou svalovou silou. Hlavne respiračné svaly a svaly horných dýchacích ciest musia mať plne obnovenú činnosť, aby mohol pacient dýchať, kašľať, prehĺtať sekrety a udržať priechodné dýchacie cesty. Viacero štúdií poukazuje na to, že reziduálna nervovosvalová blokáda je nezávislým rizikovým faktorom pre vznik pooperačných pľúcnych komplikácií, môže predĺžiť čas prepustenia pacienta zo zotavovacej izby a ovplyvniť aj pacientov výsledný zdravotný stav. Narušenie funkcie horných dýchacích svalov môže viesť k tichej aspirácii a obštrukcii horných dýchacích ciest. Dôsledkom týchto nežiaducich efektov je významné navýšenie ceny hospitalizácie, morbidity a mortality pacienta.

Frekvencia reziduálnej kurarizácie, či reziduálnej paralýzy, kolíše medzi **4 až 50 %** v závislosti od diagnostických kritérií, typu NMBA, podávania reverzných látok a (ne)použitia nervovosvalového monitoringu. Napriek početnej dokumentácii reziduálnej paralýzy v literatúre je dôraz na klinické dôsledky prekvapivo obmedzený. Používanie NMBA, monitoringu a dekurarizácie sa riadi skôr tradíciami a lokálnymi zvykmi ako medicínou založenou na dôkazoch. Iné zdroje udávajú častosť tejto komplikácie medzi 5 až 85 %. Túto širokú variabilitu je možné vysvetliť aj metodologickými odlišnosťami medzi štúdiami.

Nové informácie pochádzajú z nedávno publikovanej **štúdie** s názvom **Popular** (Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants). Išlo o multicentrickú, prospektívnu observačnú štúdiu u 22 803 pacientov z 211 nemocníc v 28 európskych krajinách. Základným výstupom z nej bolo, že **použitie svalových relaxancií počas celkovej anestézie zvyšuje riziko pooperačných pľúcnych komplikácií**. Tieto komplikácie sa pozorovali u 3,3 % pacientov bez použitia relaxácie a u 8,6 % pri použití relaxácie. Tento údaj treba brať do úvahy pri porovnávaní potenciálnych prínosov relaxácie v porovnaní s rizikom pľúcnych komplikácií. Prekvapivo sa nepotvrdilo, že nervovosvalový monitoring, používanie dekurarizácie (bez rozdielu, či bol podaný sugammadex, alebo inhibítor acetylcholinesterázy), alebo extubácia pri TOF $\geq 0,9$ by boli spojené s nižšou incidenciou uvedených komplikácií. Výsledky tejto práce sú podnetné a nútia zamyslieť sa nad aktuálnou klinickou praxou. Sú

však potrebné ďalšie štúdie na vykonanie hlbších analýz.

6.1 Prevencia PORC

Primárnym krokom v prístupe k PORC je jej prevencia. V prvom rade je potrebné na tento fenomén myslieť. Respiračné komplikácie ako hypoxémia a obštrukcia dýchacích ciest pri nepoužití nervovosvalového monitoringu sa často aj v samotnej anesteziologickej odbornej verejnosti nespájajú s možnosťou pretrvávania reziduálneho bloku.

V manažmente nervovosvalovej blokády je potrebné mať stratégiu na prevenciu, diagnózu a liečbu reziduálnej paralýzy. Je to možné dosiahnuť jednoduchými postupmi aplikovanými nielen tesne pred tracheálnou extubáciou, ale aj v priebehu chirurgických procedúr. Pri ukončovaní celkovej anestézie sú v prevencii PORC možné 2 prístupy. Počkat' na **zmetabolizovanie** a spontánne zotavenie, alebo **podanie antidota**.

Manažment nervovosvalovej blokády je jednoduchý - je nutné kvantitatívne monitorovanie a uistiť sa aby hodnota TOF-R pred extubáciou bola $\geq 0,9$.

Výsledky prieskumov poukazujú na to, že väčšina anesteziológov v USA i v Európe tieto odporúčania nedodržiava. Kvantitatívne monitory sú pre vyše 70 % európskych anesteziológov k dispozícii, aj keď nie na všetkých operačných sálach. Ale aj keď kvantitatívne stimulatory dostupné sú, sú používané len polovicou Európanov, pätinou Američanov a mnoho lekárov na oboch stranách Atlantiku ich nepoužíva vôbec.

Bez nervovosvalového monitorovania si nemôžeme byť istí plným návratom svalovej sily pri zotavovaní sa z anestézie. Reziduálny blok neznižuje len koordináciu faryngeálnych svalov, ale znižuje aj citlivosť karotických chemoreceptorov na hypoxiu. Dôsledkom čoho je, že pacient aj s malou PORC nie je schopný reagovať dostatočne na pokles hladiny kyslíka v krvi.

Priamy vzťah medzi reziduálnym blokom a horšími dôsledkami pre pacientov je ťažké preukázať. Existuje aj mnoho ďalších faktorov, ktoré vplyvajú na rozvoj respiračných komplikácií po operačnom zákroku. Napr. anestetiká, typ a trvanie zákroku, či komorbidity chorého. Nepodanie dekurarizácie pri reziduálnom bloku je však spojené až s desaťnásobným nárastom rizika úmrtia a kómy.

Príčin, prečo dochádza k relatívne nižšej incidencii hlásenia reziduálnej kurarizácie je viac. Je možné, že zaneprázdnení anesteziológovia sa zaoberajú viac inými pacientami ako pacientom v zotavovacej izbe. Ďalším dôvodom môže byť skutočnosť, že pretrvávajúca svalová slabosť je hlásená ojedinele, lebo v ponímaní lekárov bronchospazmus či zvýšená sekrécia nemá nič spoločné s reziduálnou kurarizáciou. Možné je, že veľa pacientov malo nejaký problém alebo nepohodu, ale podarilo sa to kompenzovať bez zásahu. Navyše, o neskorších komplikáciách PORC sa anesteziológ mnohokrát ani nedozvie.

Je pravdepodobné, že pokiaľ by sa prísnejšie riadil manažment reziduálnej kurarizácie, viedlo by to k väčšiemu komfortu, rýchlejšiemu zotaveniu a väčšej spokojnosti prijímateľov zdravotnej starostlivosti. U všetkých pacientov s hypoxémiou, obštrukciou dýchacích ciest, alebo tých, ktorí cítia diskomfort v zotavovacej izbe, je vhodné uvažovať o PORC ako možnej príčine. No mnoho anesteziológov si neuvedomuje, že práve zvyšková reziduálna kurarizácia by mohla súvisieť s týmto stavom.

Za jeden z prístupov na prevenciu PORC je možné považovať aj vyhnutie sa použitiu nedepolarizujúcich svalových relaxancií, ak nie sú nevyhnutné. Ide o situácie, kde nie je potrebná endotracheálna intubácia alebo aplikácia NMBA nie je potrebná z dôvodu operačného prístupu. Kvôli PORC, ale aj ďalším výhodám, sa čoraz viac odporúča používať **laryngeálnu masku**, kedy svalová relaxácia nemusí byť potrebná. V posledných rokoch sa táto pomôcka na zabezpečenie dýchacích ciest objavuje aj v situáciách, kde to bolo predtým neakceptovateľné, napr. pronačná poloha. Je možné zvážiť kontinuálnu infúziu resp. opakované podávanie SCh, pre jeho krátkodobý účinok. Pri tejto technike však existuje vyššie uvádzané riziko vzniku nedepolarizačného bloku. Kontinuálne podávanie SCh sa v súčasnosti v odbornej literatúre spomína okrajovo. Barash uvádza: „Dostupnosť krátko a stredne dlho pôsobiacich nedepolarizujúcich NMBA robí succinylcholínové infúzie obsolentnými“. Pozitívnu informáciou z hľadiska bezpečnosti je, že prítomnosť únavy (fade) pri relaxometrii

(ktorá je známkou bloku 2. fázy) predchádza klinickým prejavom duálnej blokády. To znamená, že pri objavení sa uvedeného efektu sa kontinuálne podávanie SCh zastaví a v nevyhnutnom prípade sa na ďalšiu relaxáciu použije nedepolarizujúce svalové relaxans. Táto metóda sa používa napr. pri laparoskopической cholecystektómii vo všeobecnej nemocnici v štáte Massachusetts v Bostone, ktorá bola vyhlásená za najlepšiu nemocnicu v USA v rokoch 2012 až 2015. Infúzia SCh v pumpe je v USA využívaná pri krátkych operačných výkonoch (do 30 minút) s potrebou svalovej relaxácie. Za splnenia podmienky merania TOF a obmedzenej dĺžky zákroku, je teda táto metóda akceptovateľná a nejde o postup *non lege artis*.

Praktickým príkladom zmeny prístupu k nervosvalovému monitoringu a podávaniu dekurarizácie je štúdia z Dánska (Baillard a spol.), kde v priebehu 10 rokov (od 1995 do 2004) došlo k významnej zmene. Na začiatku bol kvantitatívny monitoring použitý iba v 2 % prípadov a 6 % pacientov dostalo reverzné látky. Na konci to bolo 60 %, resp. 42 %. Výskyt reziduálnej paralýzy (definovanej ako TOF-R menej ako 0,9) poklesol zo 63 % na 3 %. Tieto dáta dokazujú, že systematická aplikácia jednoduchých postupov môže zlepšiť klinické výsledky. V uvedenej štúdii išlo najmä o pacientov podstupujúcich brušnú operáciu.

6.2 Manažment PORC

Prístup k PORC závisí od jej závažnosti. Základnými prioritami sú **udržanie priechodnosti dýchacích ciest**, zabezpečenie **ventilácie** a **oxygenácie** a pri výraznom stupni PORC **vyradenie** vnímania resp. **vedomia** pacienta alebo aplikácia **dekurarizácie**.

Antidotum pre nedepolarizačné relaxanciá sú **anticholinerginázy**, ktoré patria medzi parasympatomimetiká a sú inhibítormi acetylcholinesterázy. Existujú tri druhy týchto látok, a to **neostigmín**, pyridostigmín a edrofónium. Ich účinok sa primárne prejavuje inhibíciou acetylcholinesterázy s následným zvýšením koncentrácie ACh na nervosvalovej platničke. *Neostigmín* a *pyridostigmín* sú oxydiaforetické inhibítory acetylcholinesterázy. Prenášajú karbamátovú skupinu na acetylcholinesterázu a formujú kovalentnú väzbu na strane esterovej skupiny. *Edrofónium* sa viaže na aniónovú stranu acetylcholinesterázy mechanizmom elektrostatického priťahovania na jej esterovú časť pomocou vodíka. Anticholinesterázy tiež uvoľňujú ACh z presynaptického nervového zakončenia, blokujú draslíkové kanály a majú priamy agonistický efekt.

Štandardné odporúčanie na dekurarizáciu je neostigmín v dávke 2,5 mg, resp. 0,04 µg/kg. Táto dávka sa ukazuje ako najefektívnejšia pri skracovaní času nervosvalového zotavenia sa z blokády. Na reverziu ľahšej blokády môže byť použitá aj nižšia dávka, no blokáda musí byť kvantifikovaná. Antagonizácia je možná až pri TOF 3 až 4. Niektorí autori pripúšťajú dekurarizáciu aj pri hodnotách TOF 1 až 2, no vo vyššej dávke cca 0,07 µg/kg.

Najbezpečnejším prístupom je ale počkať s podávaním neostigmínu, až kým nie sú viditeľné 4 odpovede na stimuláciu TOF; túto hodnotu uvádzajú aj najnovšie odporúčania. Ak monitoring nemáme a snažíme sa o reverziu blokády, bezpečné je podať anticholinesterázy najskôr 20 minút po poslednej dávke svalového relaxansu.

Použitie neostigmínu je spojené s rizikom bradykardie, hypotenzie, bronchokonstrikcie, hypersalivácie a možnosťou nauzey a vracania. Má relatívne pomalý nástup účinku, najmä u obéznych pacientov. Vzhľadom na 100 % inhibíciu enzýmu (ceiling efekt) nevedie zvyšovanie dávky nad 5 mg k ďalšiemu zvýšeniu účinku. Aj preto sa neodporúča jeho podanie pri príliš intenzívnom bloku. Okrem rizika neúčinnosti, je tu aj veľké nebezpečenstvo rekurarizácie. Neostigmín taktiež môže zhoršiť funkciu svalu m. genioglossus a znížiť dosahovaný objem v horných dýchacích cestách, keď je podávaný po zotavení sa z nervosvalovej blokády. Teda podanie neostigmínu tesne pred úplným zotavením sa z blokády alebo po ňom, môže mať paradoxné účinky a spôsobiť svalovú slabosť a tým zvýšiť pravdepodobnosť respiračných komplikácií. Administrácia dekurarizácie je spojená aj so zvýšenou frekvenciou arytmií.

Pre uvedené nežiaduce dôsledky jeho podávania sa neostigmín zvyčajne aplikuje s **atropínom** (štandardne v dávke 1 mg) alebo glykopyrolátom, ktoré pôsobia na muskarínové receptory v srdci (bránia vzniku bradykardie po podaní neostigmínu) a na cholinergné receptory v bronchoch (blokujú hypersekréciu v bronchoch a bránia bronchospazmu). Tieto látky majú ale aj svoje vlastné vedľajšie účinky, ako je tachykardia, rozmazané videnie, sedácia a

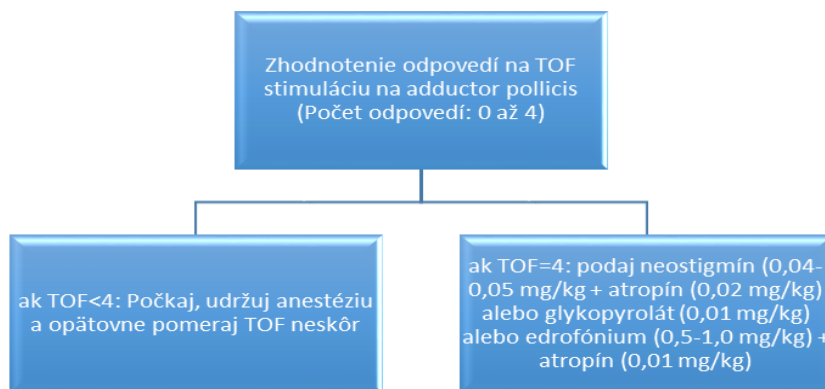
ľahká konfúzia. Mali by sa používať opatrne, najmä u starších pacientov a pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami. Napriek tomu sa objavujú názory, že riziko PORC výrazne prevažuje nad negatívnymi účinkami reverzie, a preto by mala byť používaná rutinne.

Účinok steroidných kurarimimetík (rokurónia, vekurónia a pankurónia) je možné odblokovať aj s použitím špecifického antagonistu **sugammadexu** (Bridion). Sugammadex je γ -cyclodextrín, resp. kruh zložený z cukrov, má lipofilnú kavitu a hydrofilný exteriér. Svojou štruktúrou obalí steroidné kurarimimetikum a vytvorí komplex, ktorý je vo vode rozpustný. Zapuzdrením nenaviazaného steroidného relaxancia redukuje množstvo voľných molekúl NMBA na nervosvalovom spojení. Hlavná cesta eliminácie je obličkami. 96 % dávky sa vylučuje do moču, z toho najmenej 95 % ako nezmenená molekula. Táto látka viaže preferenčne rokurónium, ale s nižšou afinitou aj vekurónium a pankurónium.

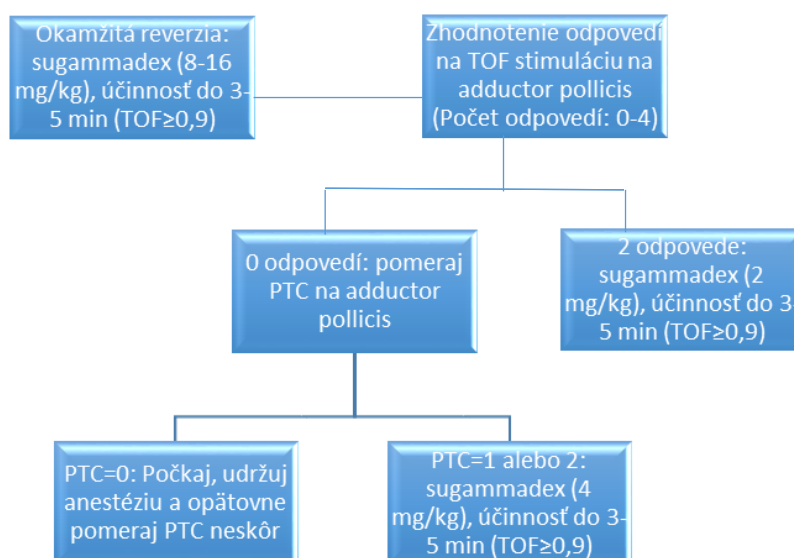
Základná dávka je 2 mg/kg, pri hodnote TOF 2. Pri bloku spôsobenom vekuróniom je dávka sugammadexu približne rovnaká ako pri použití rokurónia. Pre pankurónium v tejto otázke chýbajú relevantné dáta. Nižšia ako uvedená dávka môže mať za následok nedostatočnú dekurarizáciu. Na okamžitú akútnu dekurarizáciu plnej intubačnej dávky pri nemožnosti zabezpečenia dýchacích ciest sa odporúča dávka 16 mg/kg. Ak je potrebné použiť svalovú relaxáciu v priebehu nasledujúcich 24 (podľa iných údajov 12) hodín po podaní sugammadexu, je potrebné namiesto rokurónia alebo vekurónia podať nesteroidné svalové relaxans. Sugammadex sa neodporúča u pacientov s ťažkým poškodením obličiek ($\text{CrCl} < 30$ ml/min, t. j. 0,5 ml/s), vrátane pacientov vyžadujúcich dialýzu. Štúdie u pacientov s poškodením pečene neboli vykonané, preto pacienti s poškodením pečene by mali byť liečení s veľkou opatnosťou. Niektorí autori uvádzajú, že sugammadex by mal byť preferovaným pred neostigmínom ako liek voľby pre úspešnú liečbu pooperačných kritických respiračných príhod po reziduálnej nervosvalovej blokáde indukovanej rokuróniom, s ešte väčším dôrazom u obéznych pacientov. Vysoká cena sugammadexu bráni jeho častejšiemu používaniu. Ukazuje sa ale, že podanie polovice jeho odporúčanej dávky, v kombinácii s neostigmínom, má porovnateľné účinky na reverziu blokády ako plné množstvo, čo by čiastočne mohlo riešiť uvedený problém.

Štúdie na chirurgických pacientoch potvrdzujú rýchlu a efektívnu reverziu svalového bloku v týchto prípadoch. Ide o signifikantne rýchlejšiu reverziu v porovnaní s uvádzaným neostigmínom. Čas zotavenia bol pri použití sugammadexu v priemere 2,7 minúty (2,2 až 3,3 minúty) v porovnaní s neostigmínom - 17,9 minúty (13,1 až 24,3 minút.). Sugammadex nemá cholinergné nežiaduce účinky. Taktiež sa po ňom vyskytuje menej prípadov pooperačnej nauzey a vracania a pľúcnych komplikácií u starších pacientov s vyšším ASA v porovnaní so štandardnou dekurarizáciou alebo bez uskutočnenia reverzie. S príchodom sugammadexu do klinickej praxe sa rozšírila aj možnosť uskutočnenia tzv. rapid sequence induction a vyhnúť sa tak negatívnym účinkom succinylcholínu. V tomto prípade, ako už bolo predtým spomínané, je potrebná dvojnásobná dávka ako pri štandardnom úvode do anestézie, čo však aj predlžuje jeho účinok na 60 až 73 minút; o to dôležitejšie je použitie techniky monitorovania nervosvalovej blokády.

Príklad rozhodovacieho algoritmu pre reverziu účinkov NMBA je na obr. 3 a 4 (odporúča sa kvantitatívny monitoring).



Obrázok 3 Bolo podané nedepolarizujúce NMBA



Obrázok 4 Bolo podané vekurónium alebo rokurónium

Napriek rýchlej reverzii hlbkej nervovosvalovej blokády a vyššie uvedeným pozitívnym výsledkom, zatiaľ vo všeobecnosti nie sú relevantné dáta na to, že sugammadex je nadradený neostigmínu v manažmente PORC. V predklinických a klinických štúdiách sú nové antagonizmy, vrátane spomínaného cysteínu, ktorý degraduje relaxans CW002 a kalabidion 1, resp. 2, na antagonizáciu aminosteroidov a benzylochinolínov.

Dekurarizácia zvyšuje bezpečnosť pacientov, stáva sa štandardom aj na svetových pracoviskách a je prejavom dobrej klinickej praxe (good clinical practice). Naopak, nedostatočná kurarizácia počas zákrokov, môže mať za následok neočakávané a náhle pohyby pacienta s rizikom poškodenia a natrhnutia vnútorných orgánov pri chirurgickej intervencii, distorzie končatiny, ktorá bola fixovaná, alebo náhodné vybratie zavedených pomôcok (napr. epidurálny katéter, či intravenózna kanyla).

Kritéria, na základe ktorých sa anesteziológovia rozhodnú nedekurarizovať, sú najčastejšie dlhý čas od poslednej dávky kurarimimetika do zobudenia, resp. keď klinické testy nepoukazujú na zostatkovú slabosť. Bohužiaľ iba menšina anesteziológov má podložené svoje rozhodnutie použitím TOF stimulácie.

Do budúcnosti by bolo vhodné na jednotlivých pracoviskách zvýšiť informovanosť anesteziológov a sestier o PORC, farmakológii NMBA a ich antagonistov a o použití stimulantov.

7 Záver

Svalové relaxanciá sú nevyhnutnou súčasťou anestéziologických činností. Ako mnoho iných látok aj ich použitie má svoje riziká. Nie je nutné sa týmto liekom vyhýbať, ale je potrebné vedieť ich indikácie a poznať eventuálne nežiaduce účinky. Z dostupných dôkazov je možné sa domnievať, že výskyt pooperačnej reziduálnej kurarizácie je častý a ide o závažnú komplikáciu. Niekedy tento stav prebehne nepoznane (resp. môže ísť o nedbanlivosť) a následky sa prejavia dokonca až formou pneumónie po niekoľkých dňoch. Táto skutočnosť sa už ale nebude spájať s nedávnou anestéziou.

Keďže relaxanciá sa využívajú u veľkého množstva pacientov, je dôležité, aby bol každý anestéziológ erudovaný v ich používaní. Z možných právnych konzekvencií je dôležité si uvedomiť, že ak bol prítomný prístroj na meranie hĺbky svalovej relaxácie na danom pracovisku a lekár ho nepoužil pri podávaní nedepolarizujúcich svalových relaxancií pacientovi počas anestézie, takýto postup je možné označiť za *non lege artis*, resp. subštandardnú starostlivosť. Táto problematika má význam hlavne pri hodnotení právnej zodpovednosti takéhoto lekára v rámci možného rozvoja komplikácií v súvislosti s nervovo-svalovou blokádu u daného pacienta. Ak však nebude k relaxometrii prístup z dôvodu nevybavenia príslušného zdravotníckeho pracoviska takýmto zariadením, nebude možné hodnotiť takýto postup ako nesprávny. V tomto prípade však nastupuje otázka paušálnej dekurarizácie pacientov pri podávaní nedepolarizujúcich svalových relaxancií, okrem vymedzených indikácií.

Teda je dôležité si uvedomiť, že nerozpoznaná reziduálna paralýza pri prebúdzaní z anestézie je bežným javom a môže mať veľmi závažné klinické následky. Napriek diagnostickým a terapeutickým možnostiam, nie je tomuto problému často prikladaná dostatočná relevancia.

Najnovšie údaje poukazujú na to, že 50 % lekárov používa pri aplikácii svalových relaxancií len klinické testy a iba u 11 % z tých, ktorí využívajú nejaký monitoring je to prístroj s objektívnym hodnotením. Len 17 % anestéziológov používa monitor nervovosvalových funkcií často resp. skoro denne. Mala by preto nastať zmena v klinickom prístupe k manažmentu reziduálnej paralýzy, a tým by malo dôjsť aj k zvýšeniu bezpečnosti pacienta.

Opatrný manažment intraoperačnej nervovosvalovej blokády (obmedzenie podávania NMBA, správna reverzia a použitie kvantitatívneho nervovosvalového monitoringu), môže viesť k zníženiu výskytu reziduálnej blokády a kritických respiračných príhod v skorom pooperačnom období. V blízkej budúcnosti možno predpokladať, že nervovosvalový monitoring bude povinnou súčasťou bezpečnej a efektívnej anestézie.

Literatúra

1. Adamus M. Monitorování nervosvalového přenosu v anesteziologii. Univerzita Palackého v Olomouci, 2007, 83 s. ISBN 978-80-244-1718-9.
2. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, et al. Chapter 20, Neuromuscular Blocking Agents. In: Clinical Anesthesia. 7th Edition, Lippincott, Williams and Wilkins 2013. Electronic version.
3. Bruintjes MH, et al. Deep neuromuscular block to optimize surgical space conditions during laparoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaest 118; 2017:834-842.
4. Brull SJ, Kopman AF. Current Status of Neuromuscular Reversal and Monitoring: Challenges and Opportunities. Anesthesiology 126;2017:173-190.
5. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, et al. Residual Paralysis in the PACU after a Single Intubating Dose of Nondepolarizing Muscle Relaxant with an Intermediate Duration of Action. Anesthesiology 98;2003:1042-1048.
6. Fuchs-Buder T. Neuromuscular Monitoring in Clinical Practice and Research. Heidelberg: Springer Verlag GmbH, 2010, 209 s. ISBN 978-3-642-13476-0.
7. Fuchs-Buder T, De Robertis E, Brunaud L. Neuromuscular block in laparoscopic surgery. Minerva Anestesiol 84;2018:509-514.

8. Goswami LN, Olds TJ, Monk TG, et al. Isomeric Carborane Neuromuscular Blocking Agents. *ChemMedChem* 14;2019:1108-1114.
9. Jung KT, An T. Updated review of resistance to neuromuscular blocking agents. *Anesth Pain Med* 13;2018:122-127.
10. Kirmeier E, Eriksson LI, Lewald H, et al. Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): a multicentre, prospective observational study. *Lancet Respir Med* 7;2019:129-140.
11. Krijtenburg P, et al. Comparison of the TOF-Cuff® monitor with electromyography and acceleromyography during recovery from neuromuscular block. *Br J Anaest* 122;2019:22-24.
12. Ledowski T, Falke L, Johnston F, et al. Retrospective investigation of postoperative outcome after reversal of residual neuromuscular blockade: Sugammadex, neostigmine or no reversal. *Eur J Anaesthesiol* 31;2014:423-429.
13. Li G, Wang J. Residual Muscle Weakness after Succinylcholine Infusion: Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment. *Austin J Anesthesia and Analgesia* 2;2014:1022.
14. Lundstrøm LH, et al. Effects of avoidance or use of neuromuscular blocking agents on outcomes in tracheal intubation: a Cochrane systematic review. *Br J Anaest* 120;2018:1381-1393.
15. Meyer MJ, Bateman BT, Kurth T, et al. Neostigmine reversal doesn't improve postoperative respiratory safety. *BMJ* 346;2013:f1460.
16. Murphy GS, Kopman AF. "To Reverse or Not To Reverse?" The Answer Is Clear! *Anesthesiology* 125;2016:611-614.
17. Naguib M, Brull SJ, Kopman AF, et al. Consensus Statement on Perioperative Use of Neuromuscular Monitoring. *Anesth Analg* 127;2018:71-80.
18. Plaud B, Debaene B, Donati F, et al. Residual Paralysis after Emergence from Anesthesia. *Anesthesiology* 112;2010:1013-1022.
19. Prabhakar A, Kaye AD, Wyche MQ, et al. Novel drug development for neuromuscular blockade. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 32;2016:376-378.

Ďalšia literatúra je dostupná u autora.