

**Európska spoločnosť anestéziológie
Komisia pre európske vzdelávanie v anestéziológii**

**Slovenské centrum CEEA
I. klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny
UPJŠ LF a UNLP Košice**

Slovenská spoločnosť anestéziológie a intenzívnej medicíny

**NOVINKY V ANESTÉZIOLÓGII,
ALGEZIOLÓGII
A INTENZÍVNEJ MEDICÍNE 2013**



5. postgraduálny kurz CEEA

Košice 27. - 29. 11. 2013

Európska spoločnosť anestéziológie
Committee for European Education in Anaesthesiology

Slovenské centrum CEEA
I. klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny UPJŠ LF a UNLP Košice
Slovenská spoločnosť anestéziológie a intenzívnej medicíny

Novinky v anestéziológii, algeziológii a intenzívnej medicíne 2013

Zborník z 5. kurzu CEEA, Košice 27. - 29. 11. 2013

Usporiadateľ zborníka: MUDr. Štefan Trenkler, PhD.

Odborný posudok: doc. MUDr. Jozef Firment, PhD., MUDr. Judita Capková, PhD.

Jazyková a grafická úprava: MUDr. Monika Grochová, PhD., MUDr. Štefan Trenkler, PhD.

Vydal: Pavol Šidelský – Akcent print, Prešov

ISBN: 978-80-89295-52-4

Obsah

1. Fyziológia nervového systému prof. MUDr. B. Sániová, PhD.	5
2. Prístup k akútnej a pooperačnej bolesti MUDr. M. Kulichová, CSc.	45
3. Liečba chronickej bolesti MUDr. D. Hasarová	55
4. Fyziologie nervosvalového prenosu. Svalová relaxancia MUDr. M. Adamus, PhD.	61
5. Monitorování svalové relaxace doc. MUDr. M. Adamus, PhD.	73
6. Lieky používané pri regionálnej anestézii MUDr. J. Šimonová	79
7. Neuroaxiální blokády MUDr. D. Mach	97
8. Bloky pro horní a dolní končetiny z pohledu fasciálního konceptu MUDr. D. Nalos	103
9. Komplikácie neuroaxiálnej anestézie MUDr. Š. Trenkler, PhD.	109
10. Epidural technique for postoperative pain - gold standard no more? prof. N. Rawal, MD	129
11. Infiltrative methods and wound catheter infusions for perioperative analgesia prof. N. Rawal, MD	135
12. Perineural catheter analgesia - Gaston Labat lecture prof. N. Rawal, MD	139
13. Analgosedace v intenzivní péči MUDr. J. Štigler	149
14. Kóma, intoxikácie MUDr. V. Kollárik	163
15. Špecifiká neurochirurgickej anestézie MUDr. M. Pauliny, PhD.	175
16. Paliatívna medicína a terminálna starostlivosť MUDr. K. Križanová	183
17. Odber orgánov na transplantačné účely, smrť mozgu doc. MUDr. J. Firment, PhD.	191
18. Blokády brušnej steny MUDr. P. Merjavý, MUDr. P. Lenčేశ	210

Zoznam autorov

doc. MUDr. Milan Adamus, PhD. KARIM, FN a LF Univerzity Palackého,
I. P. Pavlova 6, Olomouc, ČR; milan.adamus@seznam.cz

doc. MUDr. Jozef Firment, PhD. I. klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny
UPJŠ LF a UNLP, Pracovisko Trieda SNP 1, 041 90 Košice; jozef.firment@upjs.sk

MUDr. Darina Hasarová. Ambulancia pre liečbu bolesti s denným stacionárom
a anestéziologická ambulancia, Hollého 14/A, 08001 Prešov; hasaroda@gmail.com

MUDr. Vladimír Kollárik. OAIM, NsP F. D. Roosevelta, Nám. L. Svobodu 1, 975 17
Banská Bystrica; kollarik@zoznam.sk

MUDr. Kristína Križanová. Oddelenie paliatívnej starostlivosti, Národný
onkologický ústav, Klenova 1, 833 10 Bratislava; kristina.krizanova@gmail.com

MUDr. Marta Kulichová, CSc. OCHB, JLF UK a UNM, Univerzitná nemocnica,
Kollárova 2, 036 59 Martin; kulichova@mfu.sk

MUDr. Dušan Mach. ARO, Nemocnice Nové Město na Moravě, Žďárská 610,
592 31 Nové Město na Moravě, ČR; dusan.mach@post.cz

MUDr. Peter Merjavý, PhD. University of East Anglia, Norwich, Craigavon Area
& Daisy Hill University Teaching Hospitals, 68 Lurgan Road, BT635QQ, Portadown,
Northern Ireland, UK; E-mail: merjavy@yahoo.com

MUDr. Daniel Nalos. ARO, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Sociální péče
3316 /12A, 401 13 Ústí nad Labem; ČR; daniel.nalos@mnul.cz

MUDr. Matúš Pauliny, PhD. KAIM SZU, Limbová 12, 833 05 Bratislava;
mpauliny@gmail.com

prof. Narinder Rawal MD, PhD, FRCA (Hon), EDRA. Department of
Anaesthesiology and Intensive Care, University Hospital, Örebro, Sweden;
narinderrawal@gmail.com

prof. MUDr. Beata Sániová, PhD. KAIM JLF UK a UNM, Kollárova 2, 036 59
Martin; beata.saniova@jfmed.uniba.sk

MUDr. Jan Štigler. ARK Fakultní nemocnice, 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-
Poruba, ČR; Jan.stigler@fno.cz

MUDr. Jana Šimonová. I. KAIM UPJŠ LF a UNLP, Trieda SNP 1, 041 90 Košice;
jana.simonova@unlp.sk

MUDr. Štefan Trenkler, PhD. I. KAIM UPJŠ LF a UNLP, Trieda SNP 1, 041 90
Košice; stefan.trenkler@upjs.sk

Fyziológia nervového systému

Beata Sániová

Úvod

Tajomný mozog - miliardy nervových buniek, tvoriacich tento neobyčajne výkonný, ale súčasne aj krehký a zraniteľný orgán, riadi, vedie a kontroluje pohyby nášho tela, chod našich myšlienok, zvraty a zmeny nálad, rozhodovacie procesy, ale aj komunikáciu s okolím čo vytvára čaro osobnosti každého samotného jedinca.

Nervový systém (NS) človeka v svojej jedinečnej najšpecifickejšej forme živej matérie je totiž časovo-priestorovo nedeliteľným celkom riadiacim súčasne ľudskú sómu a psyché, ktorý sa dá posudzovať globálne, ale zároveň umožňuje aj skúmanie komplikovaných súvislostí a vzťahov medzi jeho štruktúrami a ich funkciami. Inak povedané, s prihliadnutím k funkčnému významu úzko diferencovaných okrskov mozgovej kôry a podkôrových častí navzájom operujúcich prostredníctvom konvergujúcich a divergujúcich nervových dráh, je možné samostatne sledovať a topograficky pomerne presne lokalizovať jednotlivé prejavy nervovej činnosti, počnúc vnímaním, psychickými vlastnosťami až po motoriku a citlivosť. Keďže pri mnohých poruchách extrémne zložitých neurónových sietí ide zväčša o dôsledky organicky podmienených lézií (bez ohľadu na podstatu ich patologicko-anatomických substrátov) treba logicky rátať aj s vážnym dočasným, ale neraz aj trvalým narušením príslušných základných a niekedy aj vitálnych funkcií. Isté náznaky existujúcej plasticity centrálného nervstva prinášajú síce určité nádeje v čiastočnú reštitúciu neuronálnych výpadkov, ale náš súčasný vedomostný stupienok zatiaľ neumožňuje preklenúť neoblomný klasický problém neurológie definovaný axiómom: nervová bunka sa neobnovuje, neregeneruje. A to je výzva ku konfrontácii s kategóriou etiky.

Nervový systém predstavuje najvyššiu špecializovanú regulačnú a integračnú sústavu organizmu živočíchov. Najvyšší rozvoj tejto ojedinelej sústavy dosiahli cicavce a najmä človek. Riadenie a kontrola pomocou troch funkčných celkov – centrálné nervstvo, periférny nervový systém a autonómny (vegetatívny) systém zabezpečuje integritu ľudského jedinca a to najmä v oblasti najvyššej ľudskej funkcie – behaviorálnych prejavov. K tomuto slúži takmer 100 miliárd neurónov spojených asi o 3 rády väčším počtom spojov. Vytvárajúc takto siete okruhov je nervový systém schopný zabezpečiť svoje poslanie a poskytnúť jedincovi to, k čomu bol určený.

NS je organizovaný do dvoch častí:

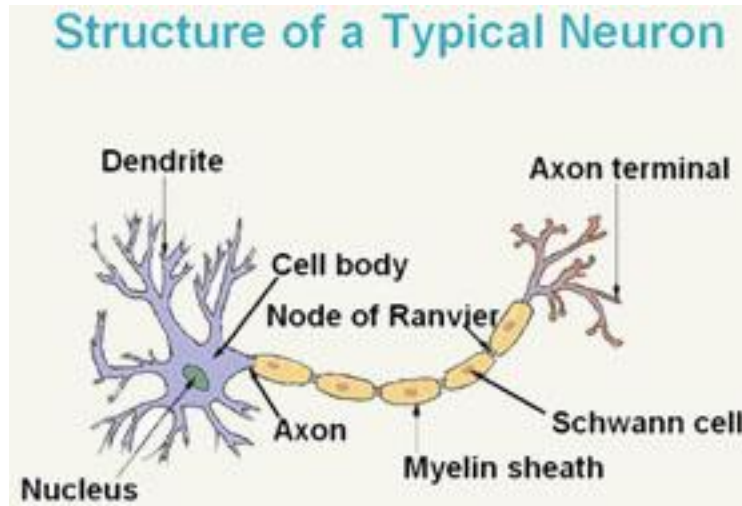
1. centrálny nervový systém (CNS) – mozgové hemisféry (neokortex a allokortex), mozog, mozgový kmeň a miecha

2. periférny nervový systém (PNS) – predné rohy miechy, motorické jadrá mozgových nervov, spinálne gangliá, gangliá mozgových nervov, miechové korene, nervové pletene, periférne nervy.

Charakteristická vlastnosť nervového tkaniva – dráždivosť (iritabilita), vodivosť (konduktibilita), a najmä schopnosť analyzovať a syntetizovať podnety prostredníctvom interneurónových väzieb vytvára základ na formovanie spätných odpovedí jedinca na podnety, ale je aj materiálnym predpokladom formovania ľudskej pamäti. Práve v tomto je ľudský jedinec neopakovateľný a jedinečný.

1. NEURÓN - ŠTRUKTÚRA, JEHO ÚLOHA A ELEKTROFYZIOLÓGIA

Nervové tkanivo sa skladá z vlastnej nervovej zložky, ktorú predstavuje nervová bunka-neurón so svojimi výbežkami (dentrity a axóny), z podporných gliových buniek a samozrejme z ciev (obr.1). Všetky tieto komponenty vytvárajú komplex sietí spojení a prepojení s použitím synáps.

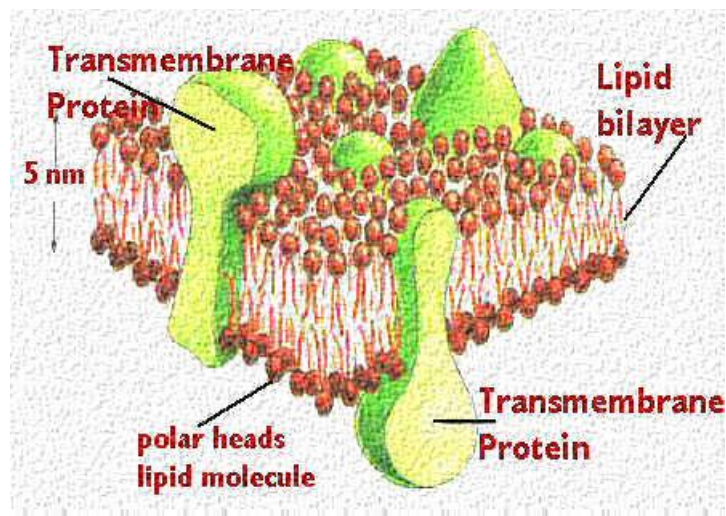


Obrázok 1. Funkčná anatómia neurocytu

Neurón (neurocyt) - predstavuje základnú morfológickú a funkčnú jednotku nervového systému spolu so svojimi dostredivými (dendrity) a odstredivým cytoplazmatickým výbežkom axómom (neurit). Integrita membrány neurocytu je základom pre udržiavanie vysoko organizovaného celulárneho prostredia. Lipidová dvojvrstva membrány neurocytu predstavuje bariéru proti transportu hydrofilných molekúl do neurocytu alebo von z neurocytu. Selektívnu priestupnosť zabezpečujú: iónové kanály a aktívne transportné systémy (obr. 2).

Iónové kanály – sú to selektívne póry na membráne neurocytu, ktoré dovoľia pohotový presun (premiestnenie) iónov na základe ich elektrochemického gradientu. Stav otvorenia/zatvorenia týchto kanálov je kontrolovaný jedným z dvoch membránových mechanizmov:

1. rozdielom potenciálov – napätím alebo stimuláciou receptorov transportnej bielkoviny na postsynaptickej membráne. Ako príklad slúžia lieky, ktoré účinkujú na iónové kanály, a to kalciové antagonisy a lokálne anestetiká.
2. Aktívne transportné systémy slúžia na prenos substancií oproti ich koncentračnému gradientu. Využívajú špeciálne nosné molekuly na membráne a k svojej práci vyžadujú metabolickú energiu, napríklad sodíková pumpa, transport noradrenalínu.



Obrázok 2. Lipidová dvojvrstva neurocytu spolu s transportnými kanálmi (transmembránové bielkoviny)

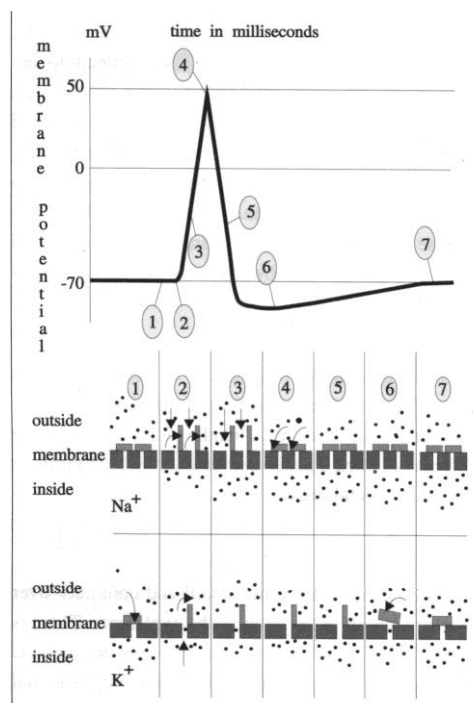
Akčný potenciál (nervový vzruch)

Bunková membrána neurocytu pokrýva celé telo nervovej bunky a pokračuje pozdĺž axónu až k jeho zakončeniu ako axolemma. Elektrický potenciál medzi vonkajšou a vnútornou časťou membrány predstavuje pokojový membránový potenciál okolo -70 mV (vo vnútri bunky je elektronegatívny). Bunková membrána je polarizovaná. Tento potenciál je stály, ak je nerv neporušený a v pokoji. Tento potenciál je výsledkom nerovnomernej distribúcie iónov medzi intracelulárnou a extracelulárnou tekutinou. Neurocyt, ale aj svalová bunka, majú schopnosť meniť konduktivitu bunkovej membrány a takto reagujú na prítomný stimul. Stimul spôsobí pokles pokojového potenciálu (približuje sa k 0 mV) a ako náhle je dosiahnutý prah, vzniká **akčný potenciál (AP)**. Táto zmena sa prejaví poklesom povrchového napätia až obrátením polarity; to znamená, že povrch sa stane o $15 - 30$ mV negatívnym oproti vnútru membrány.

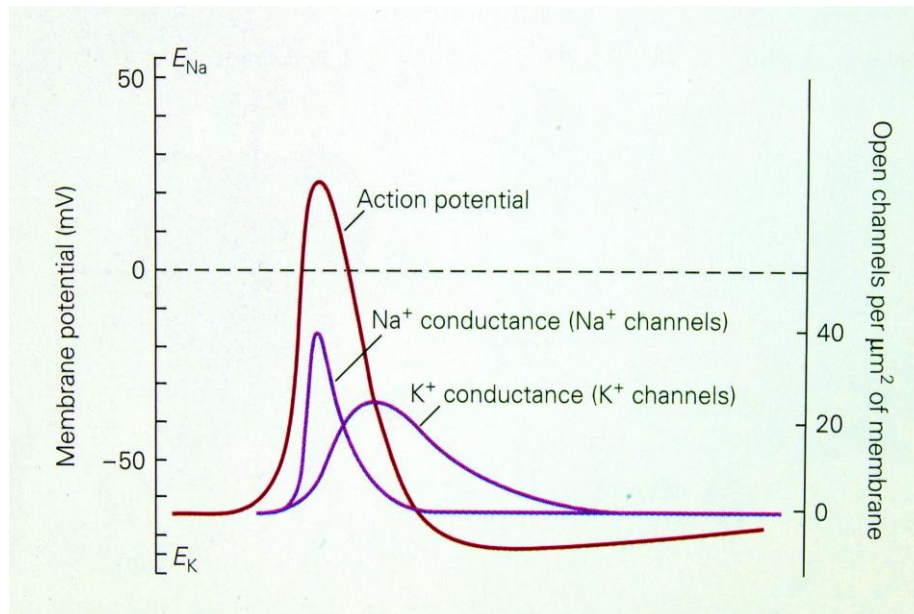
Toto závisí od sily podnetu. Ak je podnet slabý (podprahové podráždenie), vzniká iba malá depolarizácia, ktorá sa šíri do krátkej vzdialenosti. Dostatočne silný podnet (nadprahový) zmení kladný potenciál povrchu membrány bunky na negatívny. Nejedná sa iba o depolarizáciu, ale nastáva obrátenie polarity, t.j. povrch membrány bunky je negatívny vzhľadom na vnútro membrány bunky. Depolarizácia, ktorá sa šíri po celom povrchu membrány bunky, pripomína vlnu na vodnej hladine po páde kameňa do vody. Takéto šírenie depolarizačnej vlny na membráne bunky sa nazýva vzruch. Zmena membránového potenciálu, ktorá sa šíri nervom je v podstate elektrický prejav nervového impulzu.

Po prechode depolarizačnej vlny nastáva repolarizácia, ktorá sa rozšíri na celý povrch membrány bunky a membránový potenciál nadobudne pôvodnú hodnotu.

Takto všetky excitabilné bunky, či už nervové alebo svalové, udržiavajú gradient elektrického potenciálu cez bunkovú membránu (polarizácia membrány). Základ gradientu vidieť na obrázkoch 3 a 3a.



Obrázok 3. Akčný potenciál. 1. pokojové štádium. 2. Na^+ kanály sú otvorené. 3. Náhly vtok Na^+ a vznik negatívneho napätia na povrchu membrány. Membrána je depolarizovaná. 4. Uzavretie Na^+ kanálov. Návrat akčného potenciálu k pokojovému štádiu. 5. Otvorené K^+ kanály. 6. Hyperpolarizácia. 7. Uzavretie K^+ kanálov. Pokojové štádium.



Obrázok 3a. Akčný potenciál (AP) nervovej bunky a jeho komponenty generované Na^+ a K^+

Klasifikácia nervových vlákien

Hrúbka nervového vlákna predstavuje jeden z dôležitých faktorov rýchlosti šírenia sa vzruchu nervovým vláknom. Čím je nervové vlákno hrubšie, tým rýchlosť šírenia akčného potenciálu po axóne je rýchlejšia. Taktiež platí, čím je nervové vlákno hrubšie tým je ľahšie dráždené pretože má nižší prah dráždivosti a trvanie akčného potenciálu je kratšie. Zásadne platí, že dráždivosť nervu, rýchlosť priebehu akčného potenciálu a rýchlosť vedenia závisí od sily axónu a konečne od toho, či je obalený myelinovou pošvou. Rozličné vlákna sú taktiež charakteristické aj z funkčného hľadiska.

Za fyziologických okolností prebieha vzruch v nervovom systéme od tela neurónu smerom na perifériu (po axóne) k terminálnemu rozvetveniu (presynaptická membrána). Takéto šírenie vzruchu sa nazýva *ortodromné*. Šírenie opačným smerom sa nazýva *antidromné*.

Nervové vlákno spotrebuje kyslík a uvoľňuje oxid uhličitý v kľudovom štádiu, ale aj počas akčného potenciálu. V tomto prípade sa spotreba kyslíka zvyšuje dvojnásobne a výdaj oxidu uhličitého tiež. V štádiu nedostatku kyslíka klesá amplitúda akčného potenciálu. Energetickým zdrojom pre výkon akčného potenciálu je hydrolýza makroergných fosfátových väzieb. Počas vzruchu vzniká iniciálne teplo čo vyvolá následnú depolarizáciu a nie hrotový potenciál. Po prechode vzruchu sa tvorí tzv. následné teplo, ktoré je približne 30x väčšie ako iniciálne teplo. Vhodné metabolické podmienky pre činnosť axónu zabezpečia následne správny nervový transport.

Intersticiálne mozgové tkanivo

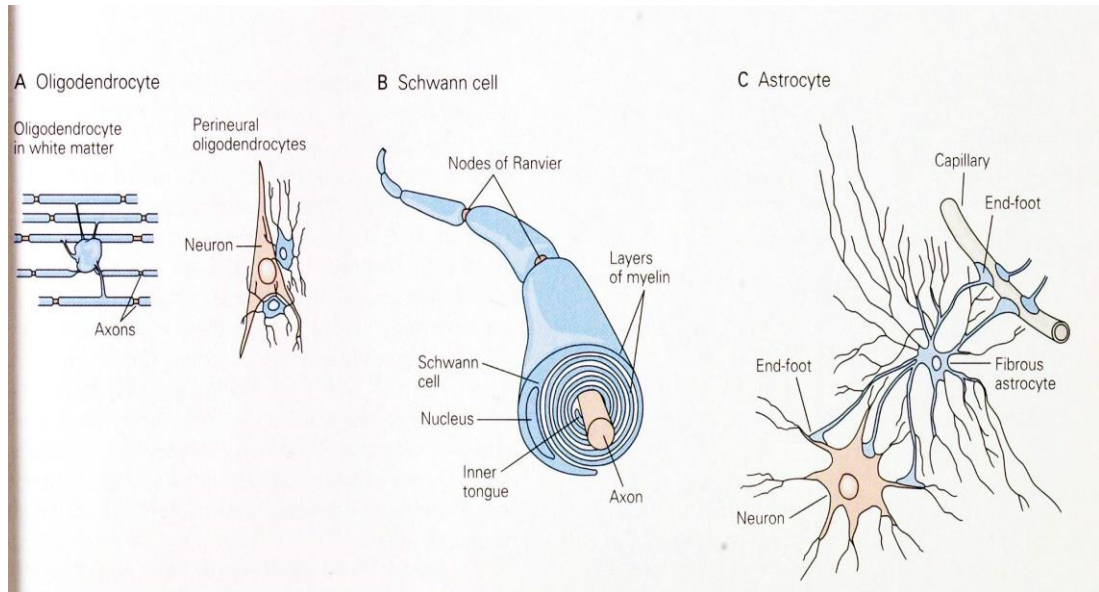
Túto zložku nervového systému tvorí neuroglia.

Úloha neuroglie:

- mechanická opora
- účasť na myelogenéze a rastových, degeneračných a regeneračných procesoch, zabezpečuje výživu neurónov, vytvára bariérové mechanizmy, udržiava homeostázu ústredného nervstva
- aktívna účasť pri elektrických prejavoch činnosti neurónov.

Neurogliu – podporný, neuroimunologický a všeobecne homeostatický komponent neuropilu tvoria (obr. 4):

- astrocyty
- oligodendrocyty
- ependýmové bunky
- mikroglia (perikapilárna a intersticiálna).



Obrázok 4. Neuroglia a Schwannova bunka (Kandel, 2000)

2. SYNAPSA - CENTRÁLNA A PERIFÉRNA. TYPY SYNÁPS

Synapsa (z gr. syn = spolu, haptein = chopiť) je miesto styku medzi neurónmi alebo medzi neurónmi a inými bunkami. Sú to vysokošpecializované miesta na povrchu neurónov, prostredníctvom ktorých sa za účasti látok (neurotransmiterov alebo mediátorov) prenáša nervové podráždenie z jedného neurónu na druhý, alebo na výkonný orgán. Mechanizmus prenosu vzruchov na synapsách sa neuskutočňuje šírením elektrického prúdu, ale chemicky, a to tak, že z presynaptickej časti neurónu sa uvoľňujú do synaptickej štrbiny špecifické látky – mediátory. Vzruch, ktorý sa dostane na presynaptickú membránu (synaptické zakončenie, synaptický gombík) spôsobí jej depolarizáciu. Počas tohto deja sa zo synaptického zakončenia uvoľňuje napríklad acetylcholín alebo iné mediátory (katecholamíny, serotón, niektoré aminokyseliny), ktoré sa zachytávajú na receptorových štruktúrach na postsynaptickej membráne. Takto vzniká v tejto časti lokálny postsynaptický potenciál, ktorý sa nešíri po celej membráne, ale je ohraničený na malú časť. Na vstup neurónu (receptora) je pripojených veľa nervových vlákien, ktoré privádzajú signály z funkčne rozličných systémov.

K prenosu vzruchu dochádza väčšinou z axónu na dendrit ďalšieho neurónu (**axodendritické synapsy**), alebo na jeho telo (**axo-somatické synapsy**). Menej časté sú spojenia **axo-axónové, somato-dendritické a somato-somatické. Dendro-dendritické synapsy** sú systémom druhého typu – **elektrických synáps** a tvoria „nervový korelát vedomia“ (NCC).

Synapsy sa skladajú z 3 základných častí:

- presynaptickej
- postsynaptickej
- synaptickej štrbiny, ktorá sa nachádza medzi nimi.

Presynaptická časť je vlastne vakovito rozšírená koncová časť axónu, ktorá pripomína gombikovitý útvar, ktorý je na povrchu pokrytý axolemmou. Táto časť je obrátená do synaptickej štrbiny, je zhrubnutá a vytvára osmofilnú presynaptickú membránu, od ktorej môžu smerom do vnútra presynaptického oddielu vyčnievať jemné tmavé výbežky.

Okrem mitochondrií a ďalších organel obsahuje predovšetkým synaptické vačky, nahromadené pri **synaptickej štrbine**. Synaptické vačky majú rozličný tvar a obsah (transmitter). Najčastejšie sú to guľaté vezikuly alebo cylindrické vezikuly. Ich obsahom je inhibičný (kyselina γ -aminomaslová alebo glycín) alebo excitačný transmitter. Potom, čo šíriaci sa vzruch dosiahne túto časť neurónu z vačkov, sa mechanizmom exocytózy uvoľňuje chemická látka – mediátor do synaptickej štrbiny. Mediátor putuje synaptickou štrbinou, až dosiahne membránu **postsynaptickej časti**. Väzbou mediátora na jej receptory v nej dochádza k spusteniu cyklu procesov, výsledkom ktorého je vznik excitačného potenciálu alebo inhibičného potenciálu a ďalšie šírenie vzruchu.

Funkčné typy synáps

Ak synapsy fungujú opísaným spôsobom, hovoríme o **chemických synapsách**. Tieto prevládajú u človeka a vyšších stavovcov. Okrem chemických existujú ešte elektrické a zmiešané synapsy.

Elektrické synapsy umožňujú neobyčajne rýchly prenos vzruchovej aktivity medzi neurónmi. Presynaptická a postsynaptická membrána sú pri tomto type prenosu veľmi blízko – gap junction (ich vzdialenosť je menšia ako 2 nm), čo umožňuje priamy prechod vzruchu iónovými presunmi.

Zmiešané synapsy predstavujú kombináciu chemickej a elektrickej synapsy. Je to zvláštny typ spojenia, kde sa na jednej a tej istej synapse uskutočňuje chemický aj elektrický prenos vzruchu. Tento typ sa vyskytuje iba u nižších stavovcov (napr. v CNS rýb, v mozočku a mieche žiab a pod.).

Bunkové receptory

Nervová bunka - neurón má na povrchu synáps bunkové receptory.

Tieto vyčnievajú z vonkajšej strany membrány čo umožňuje väzbu mediátora na aktívne väzobné miesto receptorovej membrány. Známe sú **dve základné skupiny receptorov**, ktoré sprostredkujú prenos nervového vzruchu:

1. chemicky riadené iónové kanály. Hlavným predstaviteľom je acetylcholinový nikotínový receptor, ktorý počas aktivácie vyvolá vstup Na^+ do bunky a výstup K^+ z bunky, ale aj vstup Ca^{2+} do svalových vlákien. K tejto skupine patria tiež receptory pre inhibičné kyseliny (γ -aminomaslová kyselina, glycín), ktoré zabezpečujú prestup Cl^- .

2. druhá skupina je charakteristická väzbou transmiteru pomocou bunkových druhých poslov (cyklická kyselina adenyl-fosforečná alebo guanidyfosforečná, lipidové látky a iné). Aktivácia týchto druhých poslov môže prebiehať tak, že neurotransmitter sa naviaže na neaktívnu formu adenylátcyklázy alebo guanilátcyklázy v receptore. Takto aktivovaný enzým premení makroergnú kyselinu adenosintrifosforečnú (ATP) alebo guanozintrifosforečnú (GTP) na cyklickú adenosinmonofosforečnú (cAMP) alebo guanosinmonofosforečnú (cGMP). Týmto spôsobom je zabezpečený prenos fosfátovej skupiny z ATP (GTP) na vlastný proteínový substrát.

3. INHIBIČNÝ A EXCITAČNÝ NEUROTRANSMITEROVÝ SYSTÉM

Mediátory, transmitery a ich funkčný význam priamo súvisia s prenosom nervového vzruchu v mozgu. Za posledných 10 rokov sa vyvinuli nové výskumné postupy dnes už známymi závermi o význame centrálnych mediátorov a transmiterov v mozgu. Veľmi dôležitú úlohu pri prevode vzruchu hrajú **synapsy**. Sú to miesta, v ktorých sa dotýkajú zakončenia nervového vlákna povrchu iného neurónu. Prenos vzruchu je uskutočnený v synaptickej štrbine pomocou **chemických mediátorov**. Medzi tieto mediátory patrí acetylcholín, noradrenalín,

kyselina gama aminomaslová (GABA). Po prevode vzruchu sú mediátory zo synaptickej štrbiny rýchle odstraňované pomocou príslušných špecifických enzýmov. Postsynaptická membrána neurónu obsahuje receptory- väzobné miesta pre neurotransmitery uvoľňované z presynaptického nervového zakončenia.

Neurotransmitery

Sú to chemické látky, ktoré sa uvoľňujú do synaptickej štrbiny ako odpoveď na prichádzajúci stimul (akčný potenciál) na nervovom zakončení.

Chemické látky, ktoré účinkujú ako neurotransmitery:

Acetylcholín
 Dopamín
 Noradrenalín
 Adrenalín
 Glycín
 Gamma-aminomaslová kyselina (GABA)
 Glutámová kyselina
 Substancia P
 Endorfíny
 Serotonín
 Histamín
 Vazopresín
 Oxytocín
 Prolaktín
 Cholecystokinín
 Vazoaktíva – intestinálne, peptidické
 Gastrín
 Glukagón.

Acetylcholín je excitačný neurotransmitter, ktorý sa viaže na muskarínové a nikotínové receptory v CNS. Jeho excitačný účinok na CNS je v kontraste s inhibičnými účinkami (zvýšenie permeability pre kálium vedúcej k hyperpolarizácii na postsynaptickej membráne) na periférny parasympatický nervový systém.

Dopamín predstavuje viac ako 50% obsahu katecholamínov v CNS, s vysokou koncentráciou najmä v bazálnych gangliách. Je pravdepodobné, že inhibičný neurotransmitter dopamín pôsobí prostredníctvom dopamín-senzitívnej adenylcyklázy.

Noradrenalín je prítomný vo veľkom množstve v ARAS a v hypotalame. Neuróny korešpondujúce s noradrenalínom vysielajú najmä inhibičné impulzy do rozsiahlych oblastí mozgu, ako aj do mozgovej kôry.

Adrenalín – neuróny obsahujúce adrenalín sú prítomné v ARAS. Predpokladá sa, že adrenalín v tejto štruktúre účinkuje ako inhibičný neurotransmitter.

Glycín je základný inhibičný neurotransmitter v mieche, zvyšuje vodivosť aniónov chlóru.

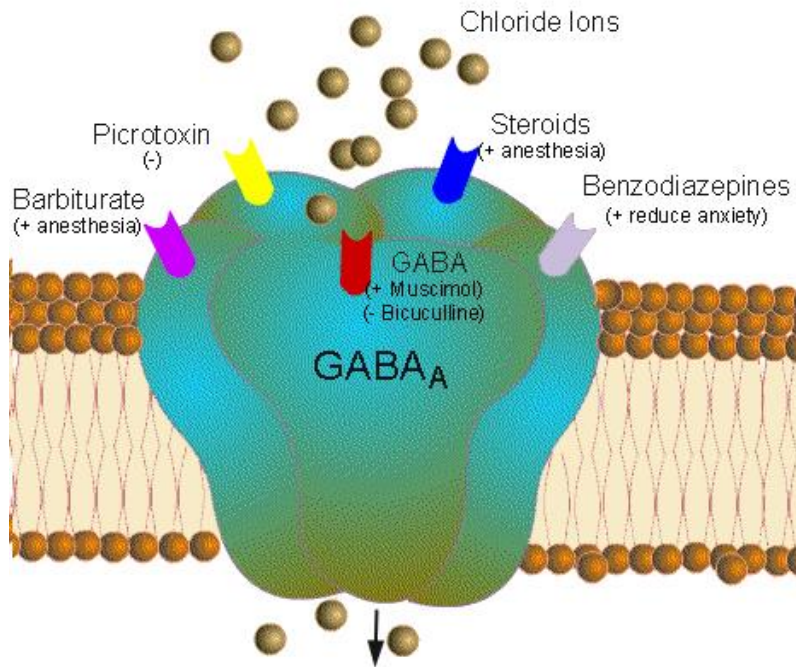
Inhibičný neurotransmiterový systém

Gama aminomaslová kyselina (GABA) je najväčším inhibičným neurotransmitterom v CNS; je prítomná v rozsiahlych oblastiach nervového systému, vrátane miechy, mozočka, bazálnych ganglií a mozgovej kôry. Predpokladá sa, že viac ako jedna tretina synáps v mozgu sú GABA-ergné. Syntetizuje a uvoľňuje sa z presynaptických terminálov GABA-ergných neurónov. Syntetizuje sa z alfa-ketoglutamátu na kyselinu glutamovú, ktorá sa potom dekarboxyluje dekarboxylázou kyseliny glutamovej (GAD) na GABA. Presynaptické uvoľňovanie GABA sa realizuje prostredníctvom Ca^{2+} závislých mechanizmov, ktoré sú regulované presy-

naptickými autoreceptormi. GABA sa po uvoľnení do synaptickej štrbiny môže uchytiť na postsynaptický:

GABA_A receptorový komplex a GABA_B receptorový komplex.

GABA_A receptor tvoria makromolekulové proteíny, ktoré obsahujú špecifické väzobné miesta pre naviazanie GABA, benzodiazepínov, barbiturátov, pikrotoxínu a neurosteroidov. Receptor sa funkčne viaže na komplex chloridových kanálov. GABA efekt je inhibičný. Zvyšuje influx negatívnych Cl⁻ iónov intracelulárne, čo spôsobí hyperpolarizáciu membrány a rýchly typ neuronálnej inhibície (obr. 5).



Obrázok 5. Inhibičný supramolekulový komplex GABA_A

GABA_B receptor tvorí sedem transmembránových proteínov, ktoré sa spájajú s kalciovými alebo draslíkovými kanálmi. Presynaptická aktivácia GABA_B receptora spôsobuje redukciiu vstupu kalciových iónov. Postsynaptická inhibícia spočíva vo zvyšovaní draslíkovej kondukcie. Výsledkom je pomalá inhibícia hyperpolarizáciou membrány. GABA_B receptor je metabotropný a viaže sa na G-proteín.

Excitačný neurotransmiterový systém

Najdôležitejší predstavitelia **excitačného neurotransmiterového systému** sú **kyselina glutamová (glutamát)** a **kyselina asparagová (aspartát)**. Obidve pôsobia ako agonisty na všetky typy iónotropných glutamátových receptorov.

Neurotransmisia kyseliny glutamovej

Kyselinu glutamovú možno považovať za hlavného reprezentanta excitačnej neurotransmisie. Kyselina glutamová sa uvoľňuje z presynaptického nervového zakončenia vďaka mechanizmu, ktorý závisí od kalciových kanálov. Po zachytení sa na postsynaptickom receptore glutamát spôsobuje excitáciu depolarizáciou postsynaptickej membrány (spôsobuje primárne depolarizáciu membrány bunky zvyšovaním permeability pre natrium).

Rozdielnosť pôsobenia excitačných aminokyselín (AK) závisí od typov glutamátových postsynaptických receptorov.

Existujú dva typy glutamátových postsynaptických receptorov:

- iónotropné
- metabotropné

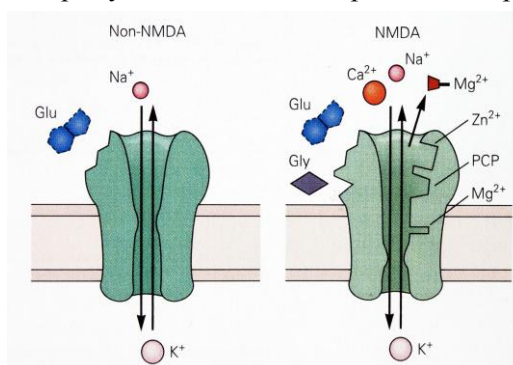
a) Iónotropné receptory (obr. 6) integrálne obsahujú špecifické kanály pre receptory, ktoré sa rozdeľujú na:

- NMDA receptory (N-metyl-D-aspartát)
- AMPA receptory (amino-3hydroxy-5metyl-4isoxazol propiónová kyselina)
- receptory kyseliny kainovej.

NMDA receptory účinkujú prostredníctvom napäťovo závislého mechanizmu. Ide o kationovo závislý kanál, ktorý je priepustný pre kalciové a sodíkové ióny. Jeho aktivácia je výrazne pomalšia ako AMPA receptora. Receptor obsahuje väzobné miesta pre glutamát a aj pre glycín. **Glycín** je nevyhnutný pre aktiváciu kanála a zvyšuje odpoveď NMDA. Pôsobí ako koagonista. Naviazanie glutamátu na receptorech NMDA spôsobí otvorenie Na^+ aj Ca^{2+} iónových kanálov.

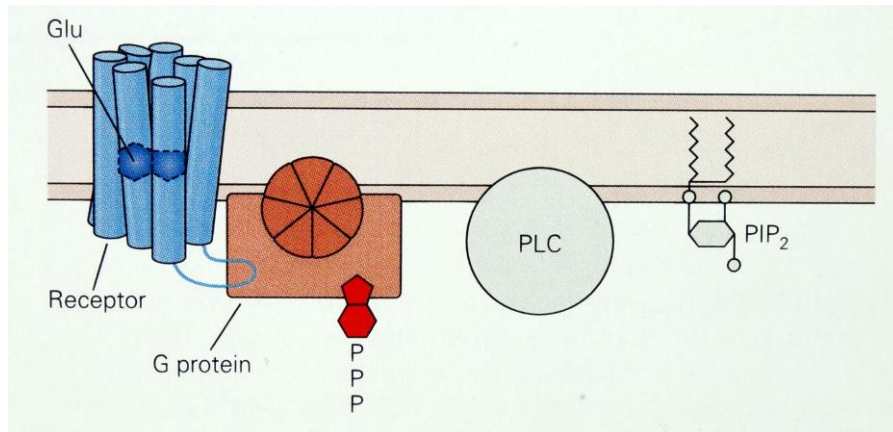
Aktiváciu NMDA receptorov modulujú Mg^{2+} , Zn, polyamíny aj steroidy. Existujú aj antagonizujúce polyamínových receptných miest. Najdôležitejšia blokáda napäťovo závislých kanálov je **blokáda prostredníctvom Mg^{2+}** . Ióny magnézia blokujú kanál mechanizmom napäťovej závislosti aj v prípade, keď glycín a glutamát sú už naviazané. Závislosť od napätia znamená, že pri znižujúcej sa polarizácii membrány dochádza aj k redukcii schopnosti blokády magnézia. Mg^{2+} preventívne zabraňuje excitácii. Gradáciou depolarizácie membrány sa zvyšuje influx Ca^{2+} iónov. Nadmerný influx Ca^{2+} iónov intracelulárne môže zapríčiniť „excitotoxický“ účinok glutamátu. Nadmerný influx Ca^{2+} iónov po glutamátovej receptorovej aktivácii môže aktivovať množstvo Ca^{2+} závislých enzýmov (proteínkináza-C, fosfolipáza A_2 , kalmódulín, endonukleázy). Takýto mechanizmus môže byť zodpovedný za ireverzibilné porušenie neurónov. Excitačné postsynaptické potenciály, ktoré sú sprostredkované AMPA receptormi, musia dosiahnuť prahovú aktivitu pred otvorením NMDA receptorov. Predpokladá sa, že NMDA receptorový komplex je vyhradený pre „špeciálne“ aktivity ako sú dlhotrvajúca potenciácia po repetitívnej elektrickej stimulácii, neuronálna plasticita, kódovanie pamäti a epileptogéza po chemickej alebo elektrickej stimulácii. NMDA, aj „non-NMDA“ receptory sú na tej istej synapse.

AMPA receptory spôsobujú veľmi rýchlu excitačnú transmisu v CNS. Pridružené kanály sa rýchlo aktivujú a deaktivujú. Väzba glutamátu na AMPA receptor spôsobí influx Na^+ intracelulárne. Otvorenie kanála spôsobí depolarizáciu membrány. Permeabilita receptorov je rozdielna pre Na^+ a K^+ . Receptory sú len veľmi málo permeabilné pre Ca^{2+} ióny.



Obrázok 6. NMDA receptorový komplex (iónotropný receptor)

b) Metabotropné receptory (obr. 7) sú tie receptory, ktoré nepôsobia na iónové kanály priamo, ale prostredníctvom liganda. V danom prípade sa jedná o G-proteín. Výsledkom takého spojenia sú rôzne biochemické kaskády, ktoré modulujú rad celulárnych funkcií vrátane prietoku cez napäťovo viazané iónové kanály. Funkciu metabotropných receptorov sa doposiaľ nepodarilo dobre definovať a nie sú známe ani antagonistické receptory. Morfologicky v súčasnosti poznáme tri typy a osem podtypov metabotropných receptorov.



Obrázok 7. Metabotropný receptor

Synaptický potenciál pozostáva z dvoch súčastí:

1. rýchla – cestou non-NMDA receptorov
2. pomalá – cestou NMDA receptorov.

Prolongovaný efekt po iniciálnej aktivácii sa dá skrátiť magnéziom, ktoré blokuje tok iónov cez NMDA kanály.

Kainátový receptor tiež rýchlo aktivuje oba typy receptorov. Tieto sa stávajú permeabilnými pre monovalentné katióny. Fyziologický rozdiel medzi AMPA a kainátovými receptormi nie je jasný, ale anatomicky ide o odlišné štruktúry.

Substancia P je excitačný neurotransmitter, predovšetkým uvoľňovaný na zakončení synapsy v substantia gelatinosa v spinálnej mieche.

Endorfíny sa uvoľňujú z nervového zakončenia v mieche, v mozgovom kmeni, v talame a v hypotalame.

Serotonín je prítomný vo vysokej koncentrácii v nucleii raphae kmeňa mozgu, účinkuje ako inhibičný neurotransmitter.

Histamín je prítomný vo vysokej koncentrácii v hypotalame a ARAS, kde účinkuje ako inhibičný neurotransmitter. Cyklický adenosínmonofosfát môže slúžiť ako second messenger na sprostredkovanie účinkov histamínu na CNS.

NO - mediátor prenosu v CNS

NO pôsobí ako prenášač nervového vzruchu v mozgu a nervovom systéme. Prostredníctvom tzv. "**druhého posla**" - cyklickeho guanozinmonofosfatu (cGMP) vyvoláva celú kaskádu reakcií, meniacich metabolizmus bunky. Predpokladá sa významná úloha NO v procese učenia a pamäti. Ak sa potkanom zablokuje v mozgu tvorba NO, stratia schopnosť zapamätať si orientáciu v bludisku. NO je univerzálny mediátor biologického účinku na mozog. Tento neuromediátor je súčasťou patogenézy neuronálneho poškodenia pri cerebrálnej ischémii.

4. INTRAKRANIÁLNY PRIESTOR – všeobecné princípy

Štruktúra a funkcia intrakraniálneho priestoru je súčasťou riadenia a kontroly špecializovanej regulačnej nervovej sústavy človeka.

Zmeny tlaku v intrakraniálnom priestore môžu viesť k bezprostrednému ohrozeniu života pacienta. Preto nás život často stavia pred úlohu znížiť intrakraniálny tlak neinvazívnymi alebo invazívnymi postupmi. Ak sa lekár rozhodne vykonať úkon smerujúci ku zníženiu intrakraniálneho tlaku, musí poznať mechanizmy, ktoré vznik intrakraniálnej hypertenzie spôsobili.

Časti intrakraniálneho priestoru a ich vzájomné vzťahy.

Mozog uzaviera kosti kalvy v intrakraniálnom priestore, ktorého objem je konštantný – nemení sa. Jediný veľký výstup z tohto priestoru – foramen occipitale magnum – smeruje rovnako do objemovo nemeniaceho sa kanála chrbtice.

Intrakraniálny priestor (1700 ml) má tri ohraničené definované priestory:

- mozog (objem mozgu V_M je priemerne 1400 ml, t.j. 80 % intrakraniálneho priestoru)
- krv v cievach ($V_K = 150$ ml, 10 %)
- likvor ($V_L = 150$ ml, 10 %).

Pre uzavretý priestor intrakrania platí (**doktrína Monro-Kellie-Burrowwa**):

$$V_M + V_K + V_L = \text{konšt.}$$

Znamená to, že zväčšenie objemu ktorejkoľvek ohraničenej zložky musí byť kompenzované zmenšením objemu zostávajúcich ohraničených zložiek. Všetky ohraničené zložky vyplňujúce vnútorný priestor lebky majú vysoký obsah vody, a tým sú nestlačiteľné. Preto sú kompenzačné mechanizmy obmedzené. Ak dôjde k zväčšeniu objemu niektorej ohraničenej zložky (napr. edémom mozgu, zmnnožením krvnej náplne poruchou autoregulácie – hemodynamickým zdurením, alebo nahromadením likvoru obštrukciou likvorových ciest), prejaví sa to po vyčerpaní limitovaných kompenzačných možností zvýšením intrakraniálneho tlaku. Analogicky dôjde k zvýšeniu intrakraniálneho tlaku aj vtedy, ak do intrakrania pribudne nový objem patologického substrátu (hematóm, nádor).

Významnú úlohu má dynamika procesu, teda rýchlosť, s akou dôjde k patologickej udalosti: epidurálny hematóm (ktorý vznikne v priebehu desiatok minút) s objemom 150 ml je smrteľný, zatiaľ čo meningeom s rovnakým objemom (ktorý rastie desiatky mesiacov až rokov ev. celý život) ešte nemusí svojho nositeľa bezprostredne ohrozovať. Vysvetlenie je treba hľadať v kompenzačných možnostiach limitovaných aj časovým intervalom obsadzovania intrakraniálneho priestoru.

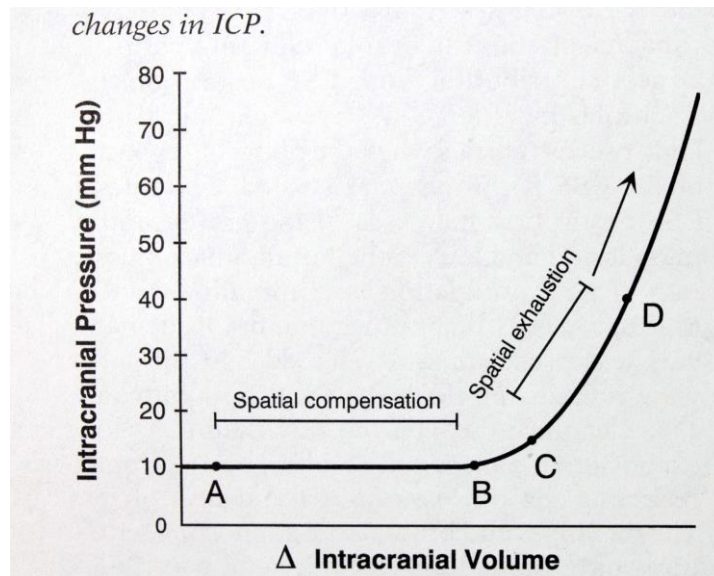
Pri rýchlo prebiehajúcich udalostiach je k dispozícii len obmedzený objem dvoch tekutých ohraničených zložiek:

1. **redukcia likvorového priestoru vytesnením moku, ktorý sa vstrebáva (hlavný mechanizmus)**
2. **zmenšenie objemu vytlačením krvi zo žíl (menej významné).**

Nestlačiteľný neuropil nemôže v priebehu desiatok minút alebo hodín zmenšiť svoj objem. Oproti tomu pri pomaly narastajúcom patologickom procese sa najviac uplatňuje tretia kompenzačná možnosť – lokálna alebo difúzna atrofia mozgu, ktorá „ustupuje“ pred pomaly rastúcim nádorom. Iným príkladom kompenzácie je pomalý rozvoj hydrocefalu: vrstva mozgu okolo hydrocefalicky rozšírených komôr sa stenčuje (úlohu tu hrá aj funkčná kompenzácia – transependymálny prestup likvoru z komôr do bielej hmoty a možno aj zníženie sekrécie moku).

Ďalším významným činiteľom, ktorý ovplyvňuje prah vzniku intrakraniálnej hypertenzie je východzí pomer jednotlivých intrakraniálnych ohraničených zložiek pred vznikom patologickej situácie. Rozhodujúci je stupeň atrofie mozgu. Mozog človeka bez vzniku mozgovej atrofie kompenzuje („rezerva“) objem 70 - 100 ml, potom dôjde k zvýšeniu intrakraniálneho tlaku (obr. 8). Pri atrofii mozgu (starci, alkoholicy) je rezervný objem zvýšený; úbytok mozgového

tkaniva je nahradený likvorom, ktorý predstavuje hlavnú kompenzačnú možnosť. Tým je možné vysvetliť, prečo pri chronickom subdurálnom hematóme východzie množstvo vyliatej krvi nespôsobí žiadne akútne príznaky a uplatní sa až po zväčšení objemu opúzdreného hematómu sekréciou tekutín a opakovaným krvácaním z novotvorených ciev do vnútra púzdra.

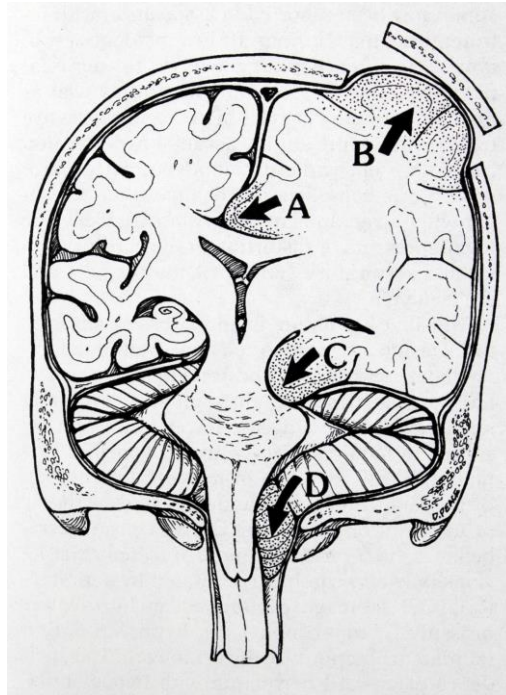


Obrázok 8. Vzťah medzi hodnotami intrakraniálneho tlaku a intrakraniálneho objemu je vyjadrený krivkou exponenciálneho tvaru

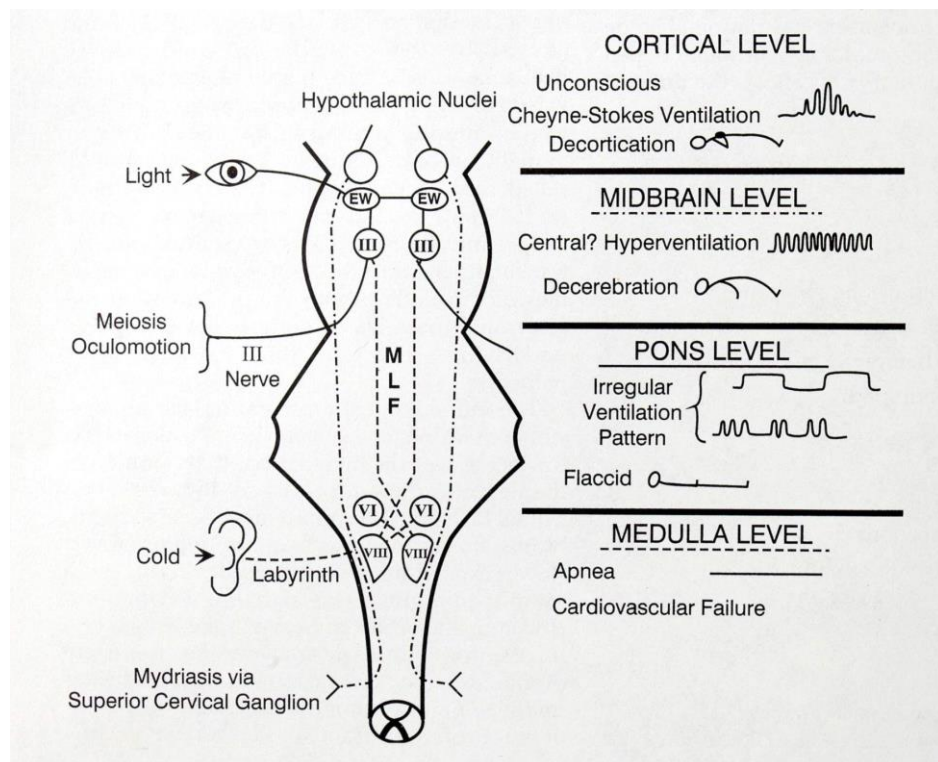
Pri malom celkovom objeme patologického procesu V – v ľavej časti krivky – je jej strmnosť malá, malý prírastok objemu (napr. hematómu) dV spôsobí len malú zmenu vnútrolebkového tlaku dP_1 . S rastúcim celkovým objemom hematómu sa dostávame za ohyb krivky, kde rovnaký prírastok objemu dV vedie k prudkému zvýšeniu vnútrolebkového tlaku dP_2 a dôjde k náhlemu klinickému zhoršeniu stavu; objem, ktorý možno kompenzovať bol vyčerpaný. Krivka samozrejme platí aj v opačnom smere – pri vnútrolebkovej hypertenzii môže aj relatívne malá redukcia objemu dV (chirurgicky alebo protiedémovou liečbou) znamenať podstatné zníženie vnútrolebkového tlaku. To je treba vziať do úvahy napríklad pri rozhodovaní o resekcii kontúzneho ložiska: vnútrolebkovú hypertenziu spôsobuje objem kontúzneho ložiska s objemom edému mozgu. K normalizácii vnútrolebkového tlaku však obyčajne stačí len odstránenie kontúzneho ložiska, nie je potreba vždy resekovať edematózne neuropil a zväčšovať tak rozsah trvalých následkov. Krivka vyjadruje situáciu pri atrofickom mozgu. Tu je možnosť kompenzácie väčšia, ku vzostupu ICP dôjde až pri väčšom objeme patologického procesu, preto je ohyb krivky posunutý doprava.

Následky **intrakraniálnej hypertenzie** ohrozujú život pacienta dvoma základnými mechanizmami: **zhoršením mozgovej perfúzie a posunmi mozgu s následnými herniáciami (vedú ku kompresii mozgového kmeňa)** (obr. 9).

Schématické znázornenie klinických obrazov pri jednotlivých typoch herniácií mozgového tkaniva, prerušujúcich definované kmeňové štrukturálne úrovne ukazuje obr. 10.



Obrázok 9. Miesta najčastejších presunov hmoty mozgu: A – subfalková herniácia, B-herniácia cez kalvu, C- transtentoriálna herniácia uncus gyri hipocampi, D- tonzilárna transforaminová herniácia (Cucchiara a spol.1998)



Obrázok 10. Mozgový kmeň - postupujúca rostro-kaudálna deteriorácia a jej klinický obraz (Shapiro 1975)

Vplyv intrakraniálneho tlaku na perfúziu mozgu

Medzi strednými hodnotami perfúzneho cerebrálneho tlaku (CPP) a intrakraniálneho tlaku (ICP) platí vzťah:

$$\text{CPP} = \text{MAP} - \text{ICP} \text{ alebo } \text{CVP}$$

(MAP – Mean arterial pressure = stredný artériový tlak, CVP- central venous pressure)

CPP je rozdiel medzi stredným artériovým tlakom a intrakraniálnym tlakom alebo centrálnym venóznym tlakom.

Osmotický tlak je hydrostatická sila účinkujúca na vyrovnanie koncentrácie vody na oboch častiach membrány, ktorá je nepriechodná pre substancie rozpustné vo vode.

Intrakraniálny tlak dospelého človeka je za fyziologických okolností 10 - 15 mmHg. K zaisteniu dostatočnej perfúzie mozgu (CBF) priemerne 55 - 60 ml/min/100g mozgového tkaniva, v sivej hmote 75 ml/100g/min., v bielej hmote 45 ml/100 g/min je potrebný perfúzny tlak najmenej 50 mmHg. Fyziologická hodnota pre perfúzny tlak mozgu (CPP) je 70 - 75 mmHg; fyziologická rezerva je teda 20 - 25 mmHg.

Ak vzrastie ICP, táto rezerva sa podľa rovnice znižuje, až pri poklese CPP pod 50 mmHg začne klesať CBF a mozog trpí ischémiou z hypoperfúzie. Pokiaľ je zachovaná integrita regulačných funkcií mozgového kmeňa, zvýši sa systémový krvný tlak (a tým samozrejme MAP), ako prejav kompenzácie udržania dostatočnej perfúzie mozgu. Tlak krvi potom začne „kopírovať“ narastajúci intrakraniálny tlak, pokiaľ sa regulačné možnosti nevyčerpajú. Opísaný dej je v klinike známy ako Cushingov reflex: pri intrakraniálnej hypertenzii zisťujeme zvýšený tlak krvi. Prítomná je bradykardia, ktorá sa vysvetľuje drážením n.vagus. Ak sú prítomné aj poruchy dýchania, hovoríme o Cushingovom syndróme. Takéto poruchy dýchania sú špecifické najmä pre herniáciu tonzíl cerebella do foramen occipitale magnum.

Pri monitorovaní ICP sa zistilo, že k vzostupu krvného tlaku nedôjde vždy, pri každej elevácii ICP. Preto je potrebné zdôrazniť, že zistenie vysokého TK pri odôvodnenom podozrení na vnútrolebkovú hypertenziu je neskorým a alarmujúcim príznakom; každú minútu hrozí fatálny zvrät. Vrcholové hodnoty TK pred dekompenzáciou dosahujú v systole 220 - 240 mm Hg. Trvalá hodnota ICP nezlúčiteľná so životom je pritom „len“ 25 - 30 mm Hg. To len dokazuje, že na dekompenzáciu sa podieľajú ďalšie mechanizmy, nielen pokles mozgovej perfúzie.

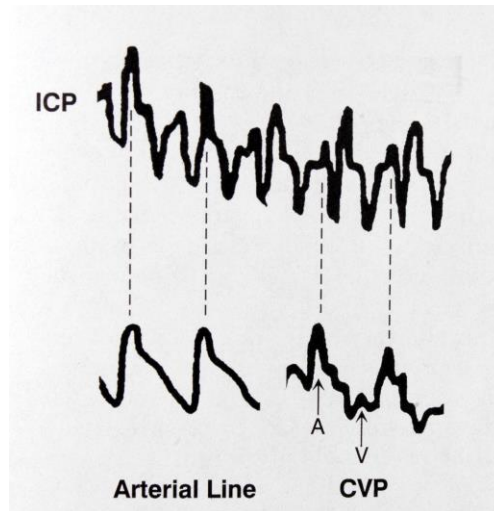
Pokiaľ sa terapeutickým zásahom nezastaví rast vnútrolebkového tlaku, klesne CPP pod 50mm Hg a vznikne edém mozgu z hypoxie spôsobenej hypoperfúziou. Takto ďalej stúpa ICP a klesá CBF, až nakoniec dôjde k zastaveniu mozgovej cirkulácie. Ireverzibilné poškodenie mozgu však nastáva ešte pred úplným zastavením mozgového obehu, pretože „vitálne“ minimum prietoku pre prežitie neurónov je 15 až 20 ml/min/100 g mozgového neuropilu.

Intrakraniálny tlak a jeho vlny

Ku morfológii fyziologických vln ICP patria malé pulzácie, ktoré korešponujú s vlnou systémového artériového tlaku a centrálna venózna A vlna, ktorá je ovplyvnená normálnym respiračným vzorcom (obr. 11). Pulzácie ICP vln korelujú so zložkami artériového a centrálného venózneho tlaku. Vrcholový hrot ICP vlny korešponduje so systolickou zložkou systémovej artériovej vlny. Následný hrot koreluje s centrálnou venóznou A vlnou z pravej predsieňe.

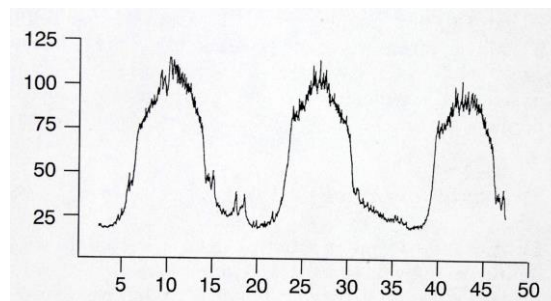
Pulzácia ICP vlny odráža vplyv systémového krvného tlaku na intrakraniálne ohraničenú zložku krvi. Na začiatku najvyšší vrchol (peak) alebo pulzácia ICP vlny je 1 - 2 mmHg v šírke s malým dikrotickým zárezom, čo koreluje so systémovou artériovou vlnou a zvyšuje amplitúdu s eleváciou v systolickej zložke systémového artériového tlaku. Malé vrcholy nasledujú po dikrotickom záreze, ich význam nepoznáme. Malé, odlišné vrcholy nasledujú po začiatkových vrcholoch ICP vln a pomenovali ich ako centrálna venózne A vlny, pochádzajúce z pravej predsieňe. Keď tieto A vlny nemožno zistiť pri meraní CVT, vtedy ICP vlny menia tvar a pripomínajú skôr venózne vlny. Pulzácií vln ICP sa veľmi podobajú sinusové vlny na

pozadí pochádzajúcom z normálnej inspirácie a expirácie. ICP sa zvyšuje s expiráciou počas spontánnej ventilácie a opačný účinok pozorovať pri pacientoch s UPV vtedy, keď sa registruje tlak CSF v lumbálnom subarachnoidálnom priestore, ktorý je ovplyvnený tlakom z vena cava inferior. Ak ICP stúpa na 20-30 mmHg, pulzácie venózneho pôvodu sa stratia a morfológia vln ICP nadobudne artériovú podobu. Je známe, že cerebrovaskulárny tonus a pružnosť intrakraniálnych zložiek ovplyvňuje morfológiu ICP vln počas intrakraniálnej hypertenzie. Cerebrálna vazodilatácia dovolí systémovému artériovému tlaku pohotovejšie sa preniesť do intrakraniálneho priestoru. Počas hypoxémie vlny ICP majú artériový vzhľad následkom cerebrálnej vazodilatácie; vlny pozorované pri hypoxémii na modeloch pomáhajú objaviť intrakraniálnu hypertenziu.



Obrázok 11. Morfológia intrakraniálnych vln a ich vzťah k arteriálnemu tlaku a vlny A (CVP) (Cucchiara, 1998)

Patologické tlakové vlny prvý raz opísal Lundberg v roku 1960 (Lundberg, 1960) u pacientov s tumorom mozgu a pridruženou intrakraniálnou hypertenziou. Tieto vlny Lundberg pomenoval ako A (plateau), B, C vlny (obr. 12).



Obrázok 12. Strmý, prudký vzostup plošiny (plató) vlny u pacientov s intrakraniálnou hypertenziou (krvácenie, opuch, tumor) (Cucchiara, 1998)

Plateau alebo A vlny a ich usporiadanie majú najväčšiu klinickú závažnosť pri intrakraniálnej hypertenzii, ale zriedkavo ich vidieť pri agresívnej liečbe zvýšeného ICP. Náhle, prudké objavenie sa vln plateau (A) možno zistiť u pacienta s tumorom mozgu a s intrakraniálnou hypertenziou. Pre plateau vlny je typický prudký nárast amplitúdy o 50 - 100 mmHg nad základňu a trvanie od 5 - 20 minút, alebo dlhšie. **Výskyt plateau vln** je osudný

nález a ak ICP nie je agresívne liečený, nastane dekompenzácia a smrť mozgu. Je všeobecne známe, že plateau vlny sa nevyskytnú, pokiaľ sa neuskutoční vyčerpanie priestoru. Plateau vlny často sprevádzajú bolesti hlavy, nauzea, alterácia vedomia, prehĺbené dýchanie alebo decerebračná rigidita. Systémová hypertenzia, hoci nie stále prítomná, môže sprevádzať plateau vlny.

Klinický význam Lundbergových B a C vln zostáva nejasný. B vlny alebo 1 minútové vlny sa vyskytujú vo frekvencii 0,5 - 2/min s amplitúdou v nepatrnom rozsahu do 50 mmHg a spájajú sa s abnormálnymi respiračnými vzormi. Newell a kol. (1992) stanovili, že B vlny sú výsledkom vazomotorických vln vyvolaných prechodnou alteráciou obsahu krvi v mozgu (CBV a CBF) rozšírených v ICP vlnách, a to vtedy, keď je zvýšená intrakraniálna pružnosť. Vazomotorické vlny vytvára konštrukcia a dilatácia malých mozgových artérií pomocou neznámeho centrálného regulačného mechanizmu, spôsobeného kolísaním-prúdením V_{mca} – nie je to v skratkách - (alebo CBF). Môžu sa vyskytnúť za normálnych okolností pri frekvencii 0,5 - 2/min. B vlny boli prítomné počas umelej pľúcnej ventilácie. Existujú protichodné názory, že CO_2 môže hrať úlohu pri ich vzniku.

Lundbergove C vlny majú frekvenciu od 4 - 8/min s nízkou amplitúdou (obyčajne < 30 mmHg) a môžu mať vzťah ku Traube-Hering-Mayerovmu kolísaniu systémového krvného tlaku. C vlny pozorovali v plateau vlne a ich prítomnosť označuje terminálnu udalosť.

Použité skratky

ICP – intracranial cerebral pressure – vnútrolebkový tlak

CBF – cerebral blood flow – prietok krvi cez mozog

MAP – mean arterial pressure - stredný artériový tlak

CVP – central venous pressure – centrálny venózný tlak

CPP – cerebral perfusion pressure – perfúzný tlak mozgu

CBV – cerebral blood volume – objem krvi v mozgu

CSF – cerebrospinal fluid - mozgomiešna tekutina

Použitá literatúra

1. Kandel ER (Nobel Prize in Medicine), Schwartz JH, Jessell TM: Principles of Neural Science. Forth Edition, McGraw-Hill Companies. 2000, ISBN 0-07-11200-9, 1321.
2. Newell DW et al.: The relationship of blood flow velocity fluctuations to intracranial pressure B waves. J Neurosurg. 1992, 76, 415.
3. Cucchiara RF, Black S, Michenfelder JD: Clinical Neuroanesthesia, Second Edition, Churchill Livingstone Inc. 1998, 667 s.
4. Shapiro HM.: Intracranial hypertension: therapeutic and anesthetic considerations. Anesthesiology (review article), 1975, 43, 445.
5. Lundberg N: Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. Acta Psych Neurol Scand, suppl., 1960, 149, 1.

5. METABOLIZMUS NEUROPILU

Ludský mozog tvorí 2 % celkovej váhy tela. V pokojovom stave spotrebuje kyslík rýchlosťou 3,4 ml /100g/min. Spotrebuje teda za minútu 40 ml kyslíka, čo predstavuje 15 % z celkového minútového objemu srdca (MOS). Za normálnych okolností 40 - 50 % kyslíka konzumovaného mozgom sa spotrebuje na udržanie integrity neurocytu, zatiaľ čo zbytok sa používa k elektrofyziologickej práci. Podobne za fyziologického stavu sa 35 % obsahu kyslíka v artériovej krvi extrahuje počas prechodu cez mozgové riečisko, čo spôsobuje, že venózna krv v bulbus v. jugularis je iba na 65 % saturovaná kyslíkom. Mozog je teda prevodníkom, ktorý konzumuje a udržuje energiu na zabezpečenie fyziologických funkcií. Mozgom spotrebovaná energia zaisťuje základnú funkciu bunky a aktiváciu metabolizmu. Funkcie neurónov sú založené na udržiavaní transmembránového elektrického gradientu, iónových gradientov a cyto-

plazmatickej integrity. Funkciu membrány a homeostázu cytoplazmy udržiava syntéza proteínov, aminov, lipidov a uhlíhydrátov, ako aj intracelulárny transport molekúl.

Za fyziologických okolností mozgové bunky sa zdajú byť zásobované nadbytočne glukózou a kyslíkom, a tak rýchlosť produkcie ATP je nezávislá od rýchlosti zásobovania O₂ a krvným obehom. Ak je to pravda, rýchlosť metabolizmu mozgu (CMRO₂) meria aj rýchlosť využitia energie.

Energia potrebná k udržaniu integrity neurocytu má priamy vzťah k teplote mozgu. Pokles teploty o 10° C je spojený s poklesom CMRO₂ o 50 %. Aj keď globálna CMRO₂ je relatívne stabilná, regionálne zmeny v CMRO₂ sú kontinuálne a vyskytujú sa v bdelom mozgu. Mozog konvertuje glukózu poskytovanú pomocou glykogenolýzy v pečeni a vo svaloch na ATP, čo predstavuje priamo dostupný zdroj energie.

Nepriame zdroje substrátov glykogénu a glukózy sú k dispozícii ako rezervy. Zo svojich tkanivových rezervoárov sa uvoľňujú fosforyláciou počas anaeróbnej glykolýzy. Pri takomto metabolizme každá molekula glukózy poskytuje 2 molekuly ATP, zatiaľ čo glykogén okolo 2.9 molekúl. Oxidáciou jednej molekuly glukózy sa generuje 38 molekúl ATP procesom glykolýzy cez kyselinu citrónovú a pomocou reťazca elektrónového transportu. ATP sa môže vytvárať aj z kreatínkinázy pomocou adenylátkinázy.

Anaeróbna konverzia molekuly glukózy cez pyruvát na laktát poskytne 2 molekuly ATP. Okrem toho mozog môže metabolizovať ketónové látky, glycerol, mastné kyseliny a aminokyseliny. V prípade aktivácie mozgu aminokyseliny stimulujú aerobnú glykolýzu v astrocytoch a uvoľnený laktát vychytávajú neuróny, pričom slúži ako energetický substrát. Neurón má svoj energetický stav, ktorý je vyjadrený rovnováhou medzi spotrebou a produkciou energie. Väčšina kyslíka, ktorý spotrebuje mozog, je použitá pre príjem elektrónov z terminálneho respiračného reťazca, t.j. z cytochrómoxidázy. Keďže transport elektrónov je napojený na produkciu ATP, možno porovnávať produkciu energie s rýchlosťou konzumpcie kyslíka. Dá sa teda povedať, že **rýchlosť mozgového metabolizmu pre kyslík (CMRO₂)** možno vypočítať z prietoku krvi cez mozog (CBF) a z arteriovenózneho rozdielu obsahu kyslíka (AVDO₂), čo zodpovedá rovnici:

$$\text{CMRO}_2 = \text{CBF} \times \text{AVDO}_2$$

a čo je proporcionálne rýchlosti produkcie ATP z ADP a P_i, alebo $\text{ADP} + \text{P}_i = \text{ATP} + \text{H}_2\text{O}$.

V porovnaní s neurónmi, gliové bunky nie sú len podpornou štruktúrou v CNS, ale priamo sa zúčastňujú metabolizmu neurocytov pomocou špecifických energeticko-konzumpčných procesov, ako je dodávka substancií, iónová homeostáza a tlmenie neurotransmiterov.

Vysoká konzumpcia kyslíka mozgu v porovnaní s inými tkanivami predpokladá vyšší CBF a vyššiu využitia kyslíka.

Takýmto mechanizmom mozog má obmedzenú schopnosťou hromadiť kyslík čo prispieva k jeho extrémnej vulnerabilite počas hypoxických alebo ischemických inzultov. Schopnosť mozgu uchovávať energiu spočíva v dvoch mechanizmoch: prispôbenie prietoku krvi metabolickej aktivite, vzájomné rozdelenie na funkčnú a bazálnu aktivitu. Za fyziologických okolností dodávka energetických substrátov sa rovná energetickému výdaju, čo sa odráža v konzumpcii glukózy a kyslíka. Metabolickú reguláciu prietoku krvi mozgom zabezpečujú dva regulačné faktory: chemický a neurogénny.

Chemické vazodilatačné látky predstavujú CO₂, kyslík, adenosin, NO, vodíkový ión a káliový ión.

Neurogénna kontrola pozostáva z vonkajších a vnútorných regulácií zodpovedných za vazoaktívne účinky a cerebrovaskulárny tonus, čo je modulácia cerebrovaskulárneho napätia.

Rovnováha medzi CBF a CMRO₂ bola dokázaná na regionálnej úrovni počas aktivácie jednotlivých špecifických mozgových oblastí. Schopnosť mozgu uchovávať energiu je preukázaná aj tou skutočnosťou, že v kritických situáciách nedostatku dostupnej energie dôjde

k pozastaveniu funkčnej aktivity bunky, čím sa zabezpečí pre neurocyt dostatočná ponuka energie pre následné prežívanie.

V klinickej praxi pokles metabolizmu mozgu spôsobený hypotermiou poskytne ochranu mozgu skupine pacientov s akútnym poškodením mozgu. Podobné zmeny na úrovni elektrickej aktivity ovplyvnia $CMRO_2$. Pokles aktivity mozgu vyvolaný dávkami barbiturátov preto vyplýva z redukcie $CMRO_2$ takmer o polovicu. Naopak, **záchvatovitá aktivita, t.j. extrémna forma generalizovanej aktivity mozgu bude výrazne zvyšovať $CMRO_2$.**

Možno teda povedať, že redukcia rýchlosti metabolizmu mozgu spojená s barbiturátmi poskytne ochranu proti ischémii, zatiaľ čo záchvatovitá aktivita mozgu urýchli ischémiu pacienta, ak nemôže stúpnuť CBF tak, aby sa vyhovelo zvýšenej metabolickej požiadavke.

Hodnotenie cerebrálneho metabolizmu pozostáva z hodnotenia dostupnosti energetických substrátov a z hodnotenia ich využitia.

V klinike sa používajú nasledovné techniky monitorovania:

- odber krvi z jugulárneho venózneho bulbu
- mikrodialýza
- spektroskopia
- magnetická rezonancia
- pozitronová emisná tomografia.

Katetrizácia jugulárneho bulbu umožňuje meranie niekoľkých parametrov, ako sú saturácia oxyhemoglobínu, hemoglobínu a hladina laktátu. Môže sa stanoviť hodnota indexov ako výsledok porovnania s arteriálnymi hodnotami.

Mikrodialýza je neurochemická monitorovacia technika, ktorá meria biochemické substráty, ako je glukóza, laktát, pyruvát, glutamát a glycerol v extracelulárnych tekutinách mozgu. Takéto merania môžu poskytnúť základný pohľad do vnútra neurocytu pri takých udalostiach, ako je ischemické alebo traumatické poškodenie.

Infračervená spektroskopia je neinvazívna technika, ktorá umožní kontinuálne sledovanie regionálneho okysličenia mozgu. Bola už použitá v klinických podmienkach pri cerebrálnej hypoxii.

Pozitronová emisná tomografia (PET) je neinvazívna technika, ktorá umožní priame meranie regionálneho cerebrálneho metabolizmu a krvného prietoku.

Magnetická rezonancia taktiež patrí medzi neinvazívne techniky. Umožňuje chemickú a priestorovú informáciu.

Funkčná magnetická rezonancia (Functional Magnetic Resonance Imaging - fMRI) deteguje zmeny v prietoku okysličenej a neokysličenej krvi. Poskytuje aj anatomický a funkčný obraz štruktúry (oxyhemoglobín – diamagnetický, deoxyhemoglobín – paramagnetický). Umožní tiež funkčné vyšetrenie meraním variácií intenzity signálu v závislosti od aktivácie mozgu.

Možno uzavrieť, že metabolizmus mozgu možno vyšetriť rozličnými spôsobmi, invazívnymi a neinvazívnymi technikami, na globálnej alebo regionálnej úrovni, za fyziologických alebo patofyziologických podmienok, v pokoji, alebo počas špecifickej aktivácie mozgu.

Literatúra

1. Kandel ER (Nobel Prize in Medicine), Schwartz JH, Jessell TM: Principles of Neural Science. Forth Edition, McGraw-Hill Companies. 2000, ISBN 0-07-11200-9, 1321.
2. Nordström CH: Cell Phone Activation and Brain Glucose Metabolism JAMA 2011; 305:2066-68.

6. NERVOVÝ A ENDOKRINNÝ SYSTÉM

Nervový a endokrinný systém ovládajú jednotlivé funkcie tela. Žľazy endokrinného systému reguluje hypotalamus produkciou elektrických stimulov a neuroendokrinnými sekrétmi, a tieto sa zúčastňujú na regulácii rozličných metabolických funkcií v tele. Endokrinné žľazy uvoľňujú hormóny do krvi, a tieto následne roznáša krvný obeh na vzdialené miesta, kde evokujú príslušnú špecifickú odpoveď.

Tvorba hormónu je typicky regulovaná negatívnou spätnou **väzbou feedback systému**, pomocou ktorého zvýšená koncentrácia hormónov cirkulujúcich v plazme znižuje ich uvoľňovanie z materskej žľazy. Avšak nádory, ktoré produkujú hormóny obvykle unikajú z tejto negatívnej feedback kontroly, a takto sa v plazme vyskytuje nadbytok hormónu. Nespoznaná endokrinná dysfunkcia je nepravdepodobná a pred operáciou ju nemožno stanoviť preto, že:

- hmotnosť je nezmenená
- frekvencia srdca a krvný tlak sú normálne
- glykozúria je neprítomná
- sexuálne funkcie sú normálne
- nie je údaj o užívaní potrebných liekov.

Mechanizmus účinku hormónov

Hormóny presne vykonávajú svoje špecifické fyziologické účinky, a to s použitím dotyku s receptormi bunkovej membrány špecifickými pre tieto hormóny. Kombináciou a spojením hormónu a receptora sa aktivuje adenylátcykláza, ktorá spôsobí konverziu adenosíntrifosfátu (ATP) na cyklický adenosínmonofosfát (cAMP). Výsledkom zvýšenej intracelulárnej koncentrácie cAMP je schopnosť začať celulárnu odpoveď a vyvolať jednotlivé účinky hormónov na bunku. Príkladom hormónov, ktoré vedú k produkcii cAMP sú hormóny predného a zadného laloka hypofýzy a hypotalamické uvoľňujúce hormóny. Napríklad mechanizmus účinku hormónov ilustrovaný pomocou kortikosteroidov pôsobí tak, že stimuluje gény v bunkách, a tieto vytvárajú špecifické intracelulárne proteíny (tzv. lipokortíny). Tieto proteíny potom fungujú ako enzýmy alebo nosiče proteínov a spôsobujú aktiváciu ďalších funkcií bunky.

Hypotalamus

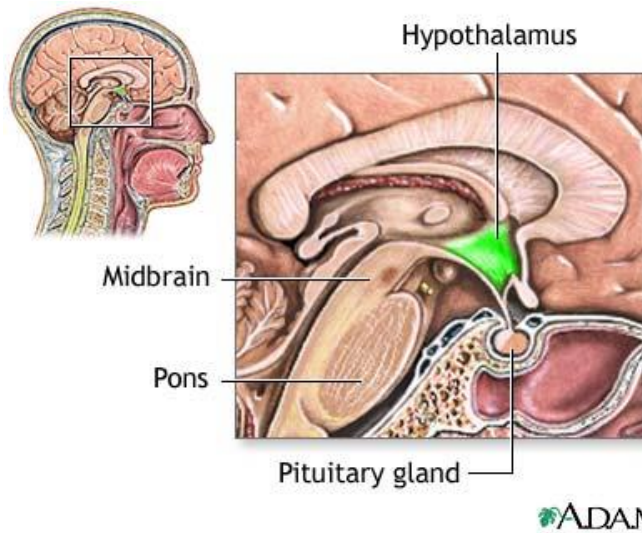
Hypotalamus je štruktúra mozgu, ktorá kontroluje mnohé vnútorné procesy tela a je v reťazi týchto mechanizmov nezastupiteľný. Hypotalamus slúži ako „ganglion hlavy“ pre obidva nervové systémy - autonómny a endokrinný nervový systém.

Obidva sú absolútne spojené do celku v limbickom mozgu. Hypotalamus je súčasťou diencephala. Tvorí prednú stenu a dno tretej komory mozgu. Od talamu je oddelený pomocou sulcus hypothalamicus. Táto malá časť diencephala váži asi 4 g a je dôležitá ako spojovací uzol v dráhach týkajúcich sa autonómnych, endokrinných, emocionálnych a senzorických (čuch, chuť) funkcií. Napríklad stimulácia určitej hypothalamickej oblasti môže spôsobiť vasodilatáciu, zúrivosť, stravovacie správanie, zmeniť funkciu hypofýzy (obr. 13).

Spojenia hypotalamu sú rozsiahle a komplexné, ale patria do **troch základných kategórií**:

1. spojenia s limbickým systémom (LS)
2. výstup, ktorý ovplyvňuje hypofýzu
3. vzájomné spojenia s rozličnými viscerálnymi a somatickými jadrami, ako sú senzitivne a motorické jadrá mozgového kmeňa a miechy.

Hypotalamus možno rozdeliť do množstva jadier a oblastí. Každé z týchto rozličných jadier a oblastí má nekonštantný počet viac alebo menej určitých spojení, a preto sa o týchto spojeniach diskutuje ako o uniformnej štruktúre. Okrem toho hypotalamus nepriamo ovplyvňuje mozgové funkcie, ako sú behaviorálne prejavy, a to aktiváciou alebo inhibíciou retikulárneho aktivačného systému.

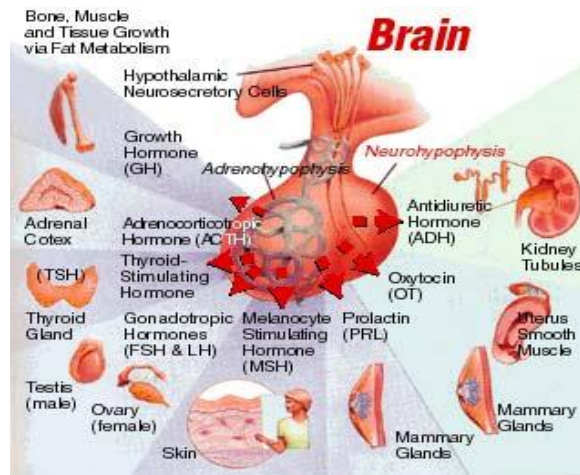


Obrázok 13. Hypotalamus a okolité štruktúry apps.uwhealth.org/health/adam/hie/2/19239.htm)

Hypotalamus je nadriadeným koordinačným centrom vegetatívnych funkcií.

Účasť hypotalamu na niektorých funkciách:

- hlad a príjem potravy
- sexuálne funkcie
- sekrécia vasopresínu (ADH), oxytocínu
- riadenie funkcie vegetatívneho nervstva (stimulácia predného hypotalamu vyvolá „parasympatický efekt“ – zrýchlené dýchanie, potenie, vasodilatácia)
- termoregulácia.



Obrázok 14. Hypotalamus-hypofýza. Hormóny adeno a neurohypofýzy a ich cieľové orgány. (www.themagicisbac.com/page4-15.html)

Primitive brain= jednoduchý mozog (LS, hypothalamus, brain stem) = mozog ktorý nerozmýšľa.

Hypofýza

Hypofýza leží v sella turcica na spodine mozgu a je spojená s hypotalamom pomocou hypofyzárnej stopky (obr.14). Fyziologicky je táto žľaza mimo mozgovej bariéry a je rozdelená na prednú hypofýzu (**adenohypofýzu**) a zadnú hypofýzu (**neurohypofýzu**).

Adenohypofýza syntetizuje, ukladá a vylučuje 6 hormónov, ktoré ovplyvňujú činnosť jednotlivých subordinovaných endokrinných žliaz. Adrenocorticotropný hormón (ACTH), prolaktín a rastový hormón sú polypeptidy. Štítnu žľazu stimulujúci, luteinizujúci hormón a folikulostimulujúci hormón sú glykoproteíny.

Okrem toho adenohypofýza secernuje betalipotropin, ktorý obsahuje sekvenciu aminokyselín mnohých endorfínov, viažúcich sa na opioidné receptory.

Neurohypofýza ukladá a uvoľňuje 2 hormóny (antidiuretický hormón a oxytocín), ktoré sú primárne syntetizované v hypotalame a následne transportované do neurohypofýzy.

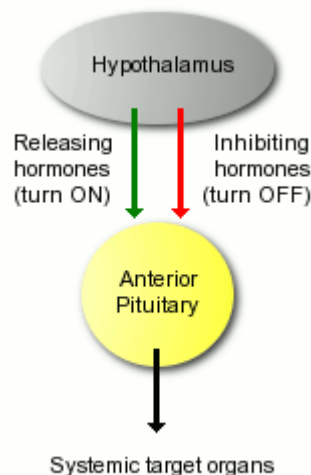
Hormóny označené ako hypotalamo-releasing hormóny a hypotalamicko-inhibičné hormóny vznikajú v hypotalame a kontrolujú sekréciu v adenohypofýze. Tieto hormóny prechádzajú cez hypotalamo-hypofyzárne portálne veny, reagujú s receptormi bunkovej membrány v adenohypofýze, vyvolávajú zvýšenie intracelulárnej koncentrácie kalciového iónu a cyklického AMP.

Syntézu a uvoľňovanie spúšťajúcich hormónov a inhibičných hormónov kontrolujú mnohé faktory, vrátane adrenergných a dopaminergných receptorov, nociceptívnych signálov, emócií a čuchových vnemov.

Hypotalamus takto predstavuje „zberné“ centrum pre informácie a poskytuje spojenie medzi CNS a endokrinným systémom a odpoveďou na prostredie.

Hypotalamus a hypofýza

Počas fylogenetického vývoja sa vytvoril zložitý funkčný, ale aj morfológický vzťah medzi hypotalamom a hypofýzou ako je znázornené na obr. 15.



Obrázok 15. Funkčný a anatomický vzťah hypotalamus- hypofýza (adenohypofýza) (apps.uwhealth.org/health/adam/hie/2/19239.htm)

Pri algických stimuláciách sa uvoľňujú opioidné substancie (beta-endorfín, dynorfín, met-enkefalín), ktoré modulujú nocicepciu na rôznych úrovniach CNS. Beta-endorfinové projekcie smerujú hlavne do periaqueductálnej sivej hmoty a do noradrenergných jadier mozgového kmeňa.

1. Periventrikulárna a periaqueduktálna sivá hmota (PAG)

Ide o cytoarchitektonicky a chemicky heterogénnu oblasť. Predstavuje kľúčové miesto endogénneho, nocicepciu regulujúceho systému. Najväčší aferentný zdroj pre túto hmotu predstavuje hypotalamus, potom frontoorbitálny inzulárny kortex, hipokampus a amygdala, locus coeruleus a substantia nigra. Hlavná eferentná dráha z tejto sivej hmoty sa projikuje do nucleus raphae magnus.

Nucleus raphae magnus a príslušná oblasť retikulárnej formácie (nc.reticularis medialis, dorsalis) je ďalší uzlový bod endogénneho antinociceptívneho systému. Dostáva aferentné vlákna s obsahom met-enkefalínu, leu-enkefalínu, serotonínu, substancie P, somatostatínu z rôznych kmeňových a subkortikálnych štruktúr; najvýraznejšie sú projekcie z periaqueduktálnej sivej hmoty. Predstavuje najväčší zdroj serotonergných neurónov mozgového kmeňa, ktoré sa projikujú cez posteriorný a laterálny miechový funiculus a končia v povrchových vrstvách zadných rohov miechy.

2. Locus coeruleus (A) a noradrenergná skupina A

Dôležitý článok v modulácii nociceptívneho systému predstavuje aj noradrenergný nervový systém. Noradrenergné neuróny sa nachádzajú hlavne v mozgovom kmeni, odkiaľ vedú viaceré ascendentné a descendentné projekcie. Neuróny locus coeruleus svojimi projekciami do viacerých oblastí participujú na analgetickej reakcii a neuróny tohto jadra patria k noradrenergným neurónom. Skupiny neurónov, ktoré syntetizujú noradrenalín (celkovo 7 skupín) označených A₁ – A₇ majú svoje topografické miesta ale aj vzťahy. Dokázané sú projekcie do PAG a do hypotalamu. Elektrická stimulácia tohto jadra vyvoláva inhibíciu nociceptívnej transmisie na spinálnej a trigeminovej úrovni. Je však možné, že efekt na miechové štruktúry je sprostredkovaný predovšetkým bunkovým zoskupením jadier A₇, ktoré je pre zadné miechové rohy výraznejším zdrojom noradrenergných aferencií ako locus coeruleus.

Použitá literatúra.

1. www.themagicisbac.com/page4-15.html dostupné 18.9.2013
2. Tokuyama S, Zhu H, Wakabayashi H, Feng YZ, Ho IK: The Role of Glutamate in the Locus Coeruleus during Opioid Withdrawal and Effects of H-7, a Protein Kinase Inhibitor, on the Action of Glutamate in Rats. *J Biomed Sci* 1998, 5,45-53.
3. Yeomans JS, Cochrane KA: Collision-like interactions between acoustic and electrical signals that produce startle reflexes in reticular formation sites. *Brain Res.*, 1993,617, 320–328.
4. Yeomans JS, Hempel CM & Chapman CA: (1993) Axons and synapses mediating startle-like responses evoked by electrical stimulation of the reticular formation in rats: symmetric and asymmetric collision effects. *Brain Res.*, 1993, 617, 309–319.
5. Kandel ER (Nobel Prize in Medicine), Schwartz JH, Jessell TM: Principles of Neural Science. Forth Edition, McGraw-Hill Companies, ISBN 0-07-11200-9, 2000, p.1321.
6. Maršala J: Systematická a funkčná neuroanatómia. Vydavateľstvo Osveta, 1985, 782s.

7. MOZOG AKO NEUROIMUNOLOGICKÝ ORGÁN

Za fyziologických podmienok je expresia adhezívnych molekúl na endotelových bunkách veľmi nízka. Zvyšuje sa najmä po stimulácii cytokínmi tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF α), interleukin 1 (IL-1), chemokíny, histamín, trombín. Následkom tejto stimulácie sa endotel aktivuje a získava schopnosť adherovať neutrofile, monocyty a lymfocyty v mikrocirkulácii mozgu.

Cievny endotel v mozgu sa od ostatného endotelu odlišuje prítomnosťou osobitného proteínu – neutrotelínu, ako aj tým, že za fyziologických podmienok lymfocyty naň vôbec neadherujú, kým v iných anatomických miestach do určitej miery áno. Z uvedeného vyplýva, že T-lymfocyty stimulované špecifickým antigénom môžu vstupovať do mozgového tkaniva. Všetky bunky nachádzajúce sa v CNS sú za určitých okolností terčami pre pôsobenie cytotoxických T-lymfocytov. Expresia HLA systému je najvýraznejšia na mikrogliových a perivaskulárnych bunkách a iných makrofágoch, prítomných v CNS. Ak T-lymfocyt po migrácii do

mozgového tkaniva rozpozná svoj špecifický antigén, začne sa imunitná odpoveď. Tie lymfocyty, ktoré sa s takýmto antigénom nestretnú (alebo ho nemajú predložený v rozpoznateľnej forme) podľahnú rýchlej apoptóze.

Cytokíny v CNS a ich funkcia

Cytokíny sú glykoproteíny s funkciou lokálnych hormónov, ktoré majú zásadnú funkciu pri iniciácii, propagácii, regulácii a supresii imunitných zápalových odpovedí. Syntetizujú a secerujú ich predovšetkým bunky imunitného systému, ale aj viaceré bunky patriace do iných systémov. Do CNS sa dostávajú z dvoch zdrojov: z infiltrujúcich leukocytov alebo z vlastných buniek. Okrem toho cytokíny môžu z cirkulácie do CNS prechádzať cez krvno-mozgovú bariéru aj priamo pomocou nosiča. Pôsobia tiež nepriamo tak, že odovzdávajú svoj signál prostredníctvom eikosanoidov alebo iných sekundárnych poslov.

V roku 1997 sa v mozgu dokázala prítomnosť neurotaktínu, ktorý možno považovať za nový typ chemokínu uplatňujúceho sa osobitne v CNS. Exprimujú ho mikroglie bunky. Predpokladá sa, že sa uplatňuje v patogenéze akútnych bakteriálnych infekcií, pri mozgovej ischémii, apoplexií a pri traumatických poraneniach, kedy sa v mozgovom tkanive už za 4-8 hodín pozoruje infiltrácia neutrofilov.

Z toho vyplýva, že imunitný systém a gliové bunky CNS využívajú tie isté cytokíny ako komunikačné, regulačné a výkonné signály. Hlavnými producentmi cytokínov v CNS sú aktivované astrocyty a mikroglia, čiastočne aj oligodendrocyty. Ich sekrécia v účinných množstvách sa však uskutočňuje až po aktivácii týchto buniek podobne, ako je to v prípade pomocných T-lymfocytov, makrofágov alebo neutrofilov.

Gliové bunky odpovedajú na signály cytokínov:

- a) reguláciou proliferácie a diferenciácie
- b) zvýšením expresie molekúl MHC (HLA antigénov človeka) a adhezívnych molekúl na svojom povrchu
- c) stimuláciou sekrécie iných cytokínov
- d) zvýšenou fagocytovou a cytotoxickou schopnosťou.

Aktivácia astrocytov a mikroglie prispieva k rozvoju intracerebrálnych imunitných a zápalových odpovedí iniciovaných bunkami imunitného systému alebo ich sekrečnými produktami. To, či zápalová alebo imunitná odpoveď iniciovaná uvedenými faktormi sa bude v CNS ďalej rozvíjať alebo sa utlmí, závisí od viacerých okolností. Predstavuje to smer regulácie cytokínovej siete pôsobiacej v CNS v danom čase a v danej lokalite, osobitne pomer medzi prozápalovými a protizápalovými cytokínmi a inými pôsobkami, stupeň expresie cytokínových receptorov na povrchu buniek CNS a buniek imunitného systému, expresia adhezívnych molekúl uľahčujúcich kontakt rôznych zúčastnených buniek, účasť chemokínov a iných chemotaktických faktorov, stav cievneho endotelu v mikrocirkulácii mozgu a miestna koncentrácia reaktívnych foriem kyslíka a dusíka.

Cytokíny sú však nielen faktormi regulujúcimi priebeh imunitných a zápalových odpovedí v mozgu, ale ich funkcia je podstatne širšia. Majú významné modulačné úlohy v neuroendokrinných mechanizmoch regulujúcich odpovedí na stres, rôzne druhy správania sa a vedomia u normálnych zdravých jedincov.

Hoci je zápal základnou odpoveďou na poškodenie, mnoho rokov sa považoval mozog za výnimku z tohto pravidla. V posledných rokoch sa ukázalo, že zápalová odpoveď mozgu na také procesy ako je trauma, ischémia je výrazná a prispieva k sekundárnemu poškodeniu. Naopak protizápalová liečba môže zlepšiť výstup, pretože potláča sekundárne poškodenie.

Použité skratky.

ACM – arteria cerebri media

CMP – cievna mozgová príhoda

β APP – beta-amyloid precursor protein
aFGF – kyslý polypeptidový faktor
FOR – voľne radikály kyslíka (free oxygen radicals)
HLA – histokompatibilný antigén
ICAM – intercelulárne adhezívne molekuly
IL 1 β – interleukín 1 β
IL 1 – interleukín 1 – cytokín regulujúci prirodzenú imunitu
IL 6 – interleukín 6 - cytokín regulujúci prirodzenú imunitu
LPS – lipopolysacharid
MHC – skupina génov, ktorých produktami sú membránové glykoproteíny (major histocompatibility complex)
MIP 1 – cytokín zápalovej reakcie – prozápalový (CC chemokíny)
NFkB – nukleárny faktor kappa B
PGE₂ – prostaglandín E₂
T-lymfocyty – bunky vytvárané v týmuse
TNF α – kachektín – endogenný pyrogén, spúšťač zápalovej reakcie

8. FYZIOLOGIA NEUROMUSKULÁRNEHO PRENOSU

Neuromuskulárny prenos začína príchodom akčného nervového potenciálu na nervové zakončenie a končí depolarizáciou postsynaptickej membrány.

Počas tohoto deja sa uvoľní asi 5-10 tisíc molekúl acetylcholínu (Ach). Väzbu synaptických Ach vezikúl k membráne nervového zakončenia a uvoľnenie Ach podporujú ióny kalcia. Po depolarizácii vstupuje kalcium z extracelulárnej tekutiny do terminálnej časti neurónu a indikuje uvoľnenie neurotransmiteru. To znamená, že množstvo uvoľnených vezikúl a teda Ach je proporcionálne k influxu kalcia a k množstvu Ach v pohotovostnej zásobe.

Typy neuromuskulárnych blokád

A. Prejunktčná blokáda. Tento typ blokády môžu vyvolať aminoglykozidy (STM, neomycín, gentamycín a kanamycín). Účinok aminoglykozidov je na prejunktčnej blokáde vyvolaný obsadzovaním napätovo-závislých kalciových kanálov. Preto najviac účinným prostriedkom sa zdá podanie kalcia na zrušenie tejto blokády.

Ide tu o presynaptickú abnormitu s defektom uvoľňovania kvánt Ach, kde naopak na postsynaptickej membráne dochádza k zmnoženiu záhybov až k zväčšeniu plochy. Štúdie s tetracyklínmi ukázali, že aj tieto antibiotiká vytvárajú presynaptickú blokádu. Ďalšie klinické používanie látky, ako sú kortikoidy, antikonvulzíva, antiarytmiká, lítium, anaciditá, cheláty a diuretiká, modifikujú kalémiu, kalcémiu a magneziémiu, z čoho vyplývajú zmenené odpovede na podané svalové relaxanciá. Podobne aj celkové anestetiká môžu ovplyvňovať uvoľňovanie Ach.

B. Postjunktčná blokáda. Lieky s účinkom na postjunktčnej membráne ovplyvňujú účinnosť Ach na postjunktčnej membráne. Tieto blokujúce látky sa vyznačujú tým, že neblokujú Ach receptory, ale ich iónové kanály. Takýto typ postjunktčnej blokády bol nazvaný ako

1. „otvorený kanálový blok“
2. blokáda otvoreného kanála
3. blokáda zatvoreného kanála.

Mechanizmy, ktoré bránia otvoreniu iónových kanálov, sú teda založené na:

- väzbe kompetitívneho inhibítora na presne určenom mieste, aby zabránil aktivácii Ach receptora, desenzibilizácii vyvolanej dlhodobou expozíciou agonistu na Ach receptore
- väzbe molekúl lieku na iónovom kanále v jeho uzavretej konfirmácii, ktorá bráni jeho otvoreniu (napr. ketamin)

- zmene lipidového prostredia Ach receptora a tým zmene vlastností kanála (alkohol).

Možno teda zhrnúť, že lieky môžu vstupovať do interakcie s myorelaxanciami a/alebo celkovými anestetikami na neuromuskulárnom spojení a to:

- redukciou uvoľnených kvánt Ach
- blokádou postjunktčných Ach receptorov
- blokádou postjunktčných Ach aktivovaných iónových kanálov
- znižovaním svalovej kontraktility, alebo
- mechanizmom lokálnej anestézie.

Literatúra

1. Molina PE, Abumrad NN: Central Sympathetic Modulation of Tissue Cytokine Response to Hemorrhage. *Neuroimmunomodulation* 1999;6:193-200.
2. Molina PE: Noradrenergic Inhibition of TNF Upregulation in Hemorrhagic Shock. *Neuroimmunomodulation* 2001;9:125-133.
3. Shohami E, Bass R, Wallach D, Yamin A, Gallily R: Inhibition of tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) activity in rat brain is associated with cerebroprotection after closed head injury.
4. J Cereb Blood Flow Metab. 1996;16:378-84.

9. MOZGOVÉ NERVY

Mozgové nervy rozdeľujeme na *motorické, senzitivne-senzorické a zmiešané*.

Niektoré mozgové nervy obsahujú aj vegetatívne vlákna. Výnimku tvorí n. I a n. II, ktoré sú anatomicky a funkčne analogické miechovým nervom. Ich jadrá sú uložené v mozgovom kmeni a tvoria vlastne pokračovanie predných alebo zadných miechových rohov. Senzitivne a senzorické mozgové nervy obsahujú gangliá, ktoré odpovedajú spinálnym gangliám senzitivných miechových nervov (obr.16).

N. XII – nervus hypoglossus

Je to motorický nerv, inervuje svalstvo jazyka. Jadro tohto nervu je uložené na dolnom okraji predĺženej miechy. Nerv vystupuje z oblongaty cez canalis hypoglossi. Obidve jadrá n. XII sú inervované z obidvoch mozgových hemisfér. Lézia n. XII vyvolá obrnu svalstva jazyka na postihnutej strane.

N. XI – nervus accessorius

Začína v predĺženej mieche, ale aj v horných 5-6 segmentoch krčnej miechy. Je to hlavový a z časti miechový nerv. Je to čistý motorický nerv, jeho vlákna začínajú v nucleus ambiguus, spoločne s vláknami n. X a n. IX. Po výstupe z lebky sa n. XI delí na vnútornú a vonkajšiu vetvu. Vnútorná vetva sa spája s n. vagus a inervuje svalstvo mäkkého podnebia, faryngu a laryngu. Vonkajšia vetva inervuje m. sternocleidomastoideus a m. trapezius. Paréza vnútornej vetvy n. XI sa prejaví obrnou mäkkého podnebia na postihnutej strane. Následkom parézy je porušená fonácia, hlas je zmenený. Pri prehĺtaní potrava, najmä tekutá, zateká do nosa. Paréza vonkajšej vetvy n. XI vyvolá ochrnutie m. sternocleidomastoideus a hornej časti m. trapezii.

N. X – nervus vagus

Je to zmiešaný nerv, obsahuje senzitivne, vegetatívne a motorické vlákna. Motorické vlákna vychádzajú z nucleus ambiguus spoločne s vláknami n. XI a n. IX. Senzitivne vlákna n. vagi prichádzajú z periférie do ganglion inferius a superius n. X, odkiaľ postupujú do predĺženej miechy.

Parasympatické vlákna n. X vychádzajú z nucleus dorsalis nervi vagi. Z kmeňa n. X vystupuje z lebky cez foramen jugulare spoločne s n. IX a n. XI.

N. vagus inervuje motoricky spoločne s vnútornou vetvou n. XI svalstvo mäkkého podnebia faryngu a laryngu. Samostatne inervuje motoricky hladké svalstvo gastrointestinálneho traktu až po flexura colli sin. Prostredníctvom n. laryngeus superior a n. laryngeus recurrens inervuje všetky svaly hlasiviek a inervuje motorické svalstvo trachey a bronchov.

Senzitívne inervuje n. vagus štruktúry faryngu, ezofagu a ďalšie časti gastrointestinálneho traktu. Inervuje ďalej tracheu, bronchy a pľúca, v zadnej mozgovej jame duru mater a zadnú časť vonkajšieho zvukovodu.

Dôležité parasymptické vlákna vychádzajú z dorzálneho motorického jadra, smerujú k vnútorným orgánom, kde tlmia sekréciu nadobličky, spomaľujú srdcovú činnosť a stimulujú peristaltiku tráviaceho traktu, vylučovanie tráviacich štiav a činnosť pečene.

Obojstranná obrna n. vagus spôsobí výpadok funkcií, ktoré sú prostredníctvom tohto nervu riadené s následnou rýchlou smrťou. Jednostranná paralýza postihne svalstvo horných dýchacích ciest, zhoršuje hlas, dýchanie a hltanie. Takéto spazmy tráviacej trubice môžu byť teda vagového pôvodu, podobne ako aj zmeny srdcového rytmu.

Jadrá n. Xv oblongate tvoria reflexné centrum pre vracanie.

N. IX – nervus glossopharyngeus

Primárny neurón tvorí nucleus ambiguus v predĺženej mieche spoločne s vláknami n. X a n. XI. Je to zmiešaný nerv. Obsahuje vlákna motorické, senzitívne, senzorické a parasymptické.

N. VIII – nervus statoacusticus

Vychádza z dvoch periférnych zmyslových orgánov, uložených vo vnútornom uchu ako dve samostatné vetvy.

N. VII – nervus facialis

Skladá sa z dvoch častí: n. facialis a n. intermedius. N. facialis je čisto motorický nerv, kdežto n. intermedius je nerv zmiešaný.

Motorické jadro n. facialis je uložené v ponte. Z mozgu vystupuje na rozhraní pontu a oblongaty. Spoločne s n. intermedius a n. statoacusticus vstupuje s nimi do vnútorného zvukovodu. Poškodenie n. facialis spôsobuje rôzne poruchy podľa miesta uplatnenia. Periférne vzniká obvykle len obrna svalstva.

N. intermedius – jeho senzorické chuťové vlákna inervujú predné dve tretiny jazyka. Parasymptické sekréčné vlákna tohto nervu začínajú v nucleus salivatorius na rozhraní pontu a oblongaty.

Senzitívne vlákna inervujú bubienok, vonkajšiu časť zvukovodu a ušnicu.

N. VI – nervus abducens

Patrí medzi okohybné nervy, ovláda pohyby oka. Je to čisto motorický nerv. Jadro n. abducens je uložené v ponte. Priebeh tohto nervu je relatívne dlhý v lebečnej dutine, a tak je častá jeho vulnerabilita pri rôznych intrakraniálnych príhodách. Inervuje jediný sval musculus rectus bulbi lateralis, ktorého kontrakcia vyvolá pohyb bulbu laterálnym smerom. Pri lézii n. VI dochádza k paréze abducentu, čo sa prejaví neprítomnou vonkajšou rotáciou príslušného bulbu.

Pri poruchách okohybných svalov vznikajú paralýzy, ktorých príčina môže byť periférna, ale aj centrálna. Priebeh býva rôzny, akútny, chronický a progredujúci.

N. V – nervus trigeminus

Je to zmiešaný nerv, senzitívny a motorický. Vo svojej periférnej časti obsahuje vlákna senzorické a vegetatívne, ktoré pochádzajú z iných mozgových nervov. N. trigeminus má tri jadrá (dve senzitívne a jedno motorické), uložené prevažne v ponte.

Senzitívna časť n. V má tri vetvy.

Motorická časť n. V vychádza z motorického jadra n. V. Inervuje žuvacie svalstvo.

Senzorické vlákna n. V prinášajú senzorickú informáciu prostredníctvom vetvy n. ophtalmicus z prednej časti hlavy, očí, nosa, z paranazálnych sínov a z mozgového obalu.

Vegetatívne vlákna n. V pochádzajú z kraniálnej časti parasymptatika (n. III, n. VII, n. IX.) a z periarteriálnych pletení krčného sympatika.

N.IV – nervus trochlearis

Jeho hlavnou funkciou je zabezpečiť pohyb očného bulbu. Primárny neurón tvorí nucleus trochlearis. Inervuje musculus superior oblicus. N. IV pochádza z dorzálnej časti mozgového kmeňa. Je to motorický nerv a podobne ako n. III a n. VI inervuje extraokulárne svaly.

N.III – nervus oculomotorius

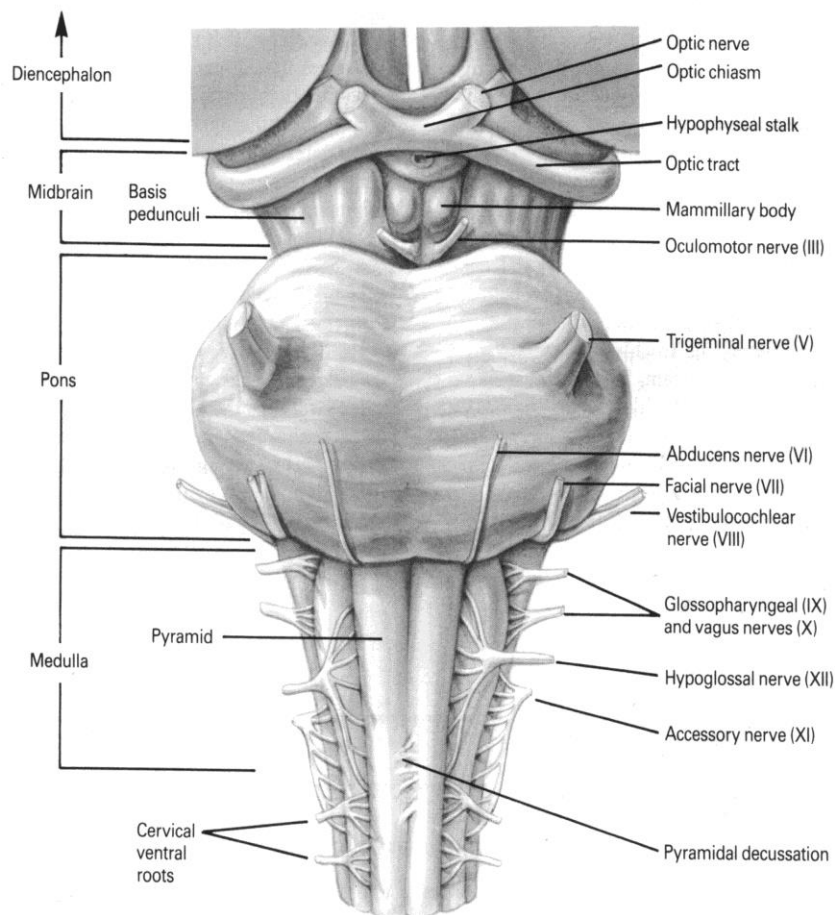
Je to motorický a parasymptický nerv. Jeho funkcia zabezpečuje pohyb bulbov. Inervuje všetky extraokulárne svaly, okrem musculus superior obliquus a musculus rectus lateralis. Obsahuje autonómne vlákna, ktoré sprostredkujú konstrikciju zreničky a akomodáciu šošovky pre blízke videnie. Inervuje priečne svaly očného viečka. Okulomotorický nerv obsahuje parasymptické vlákna z Edinger-Westphalovho jadra, ktoré smerujú do ganglion ciliare, kde pôsobia na m.sfinκτη zreničky. N. III vystupuje z mozgového kmeňa na mediálnej strane pedunkulu, prechádza spodinou mozgu a vstupuje do orbity cez fissura orbitalis superior.

N. II – nervus opticus

Primárny neurón tvoria gangliové bunky sietnice. Je to vlastne optický analyzátor.

N. I – nervus olfactorius

Nie je pravým nervom. Je súčasťou čuchovej dráhy.



Obrázok 16. Výstupy kraniálnych nervov

10. ĽUDSKÉ VEDOMIE

Výnimočná pozícia centrálného nervového systému (CNS) v prizme zdravia a choroby evokuje mnohé špecifické otázky nie len pre neurológa, psychiatra a výskumníkov v neurovedách, ale aj lekárov – intenzivistov, ktorí sa takmer denne stretávajú s pacientom s poruchou vedomia. Bezvedomie nie je len následkom neurologického infarktu, ale niekedy aj vo forme delíria ako nepriaznivého stavu po celkovej anestézii.

Vedomie človeka je najvyššia úroveň psychického odrazu skutočnosti vlastná iba človeku ako spoločensko-historickej bytosti a predstavuje najvyššiu s rečou spojenú funkciu mozgu, ktorá spočíva v odraze skutočnosti a v regulovaní vhodnej plánovitej činnosti človeka na základe tohto odrazu.

Keďže vedomie nemožno priamo merať a pozorovať, treba hľadať systémy funkčnej organizácie a aktivity, o ktorých vieme, že korelujú s vedomím, teda: **nervový korelát vedomia (NCC)**.

Nervový korelát vedomia (NCC)

Ak máme stanoviť NCC, treba vedieť, ako sa v NCC alebo vďaka NCC produkuje vedomie.

Funkčné rámce pre vedomie metaforicky stanovil v 17 storočí francúzsky filozof René Descartes a nazval ich „Divadlo vedomia“, teda karteziánske divadlo v systéme pravouhlých súradníc a rovín. Mimo osvetleného miesta – vedomia, existujú rozsiahle nevedomé obsahy nášho vnútorného – privátneho duševného života. **Kognitívny vedec Bernard Baars opísal túto myšlienku nasledovne: „.... vedomie účinkuje ako „žiarivá škvvrna“ na javisku, nasmerovaná tam výberovým reflektorom pozornosti...“**. Ale existuje niekoľko nezodpovedaných otázok: Kto a čo je publikum a kto alebo čo riadi reflektor pozornosti? Tieto však neznehodnocujú metaforické karteziánske vysvetlenie rámcov vedomia. Mozgoví teoretici kombinovali metaforické karteziánske divadlo a anatomický dôkaz o vedomí nasmerovali k teórii globálneho pracovného priestoru. Javisko, čierna doska alebo pracovný priestor sa spájajú so široko rozloženou – „globálnou“ kortiko-kortikálnou sieťou neurónov a (v niektorých verziách) talamo – kortikálne siete reprezentujú perceptive systémy a pamäť.

Jednotlivé obsahy „na javisku vedomia“ alebo na pracovnom mieste osvetľuje alebo vyberá pozornosť, ktorá sa sústreďuje cestou „zapnutia“ talamických alebo limbických vstupov a „exekutívnych eferentných – descendentných“ aktivít prefrontálnej kôry. Reflektorické siete sa menia na NCC, ktorý sa plynule mení pomocou dynamického posunu v rytme 40-70Hz, dočasným vytváraním spojení pracovných sietí neurónov, teda modelmi pracovných priestorov a tak ukazujú dynamickú funkčnú architektúru pre NCC.

Teoreticky povedané, vedomie môže vznikáť v tom, čo sa nazýva **globálny pracovný priestor** (t.j. pre všeobecné okolie, plánovanie, spracovávanie – kortiko-kortikálne a talamo-kortikálne siete), ale môže vznikáť v lokalizovanejších a menovite oddelených oblastiach; vedomie prevládajúcich farieb pri západe slnka (area V4), hlboké emocionálne pocity (mozgový kmeň, limbický systém, orbito-frontálny neokortex).

NCC gama synchronia

Techniky znázorňujúce metabolizmus mozgu (PET) ukazujú, že indukcia anestézie – strata vedomia – koreluje s redukciou metabolickej a perfúzne aktivity v kmeni mozgu, v talame, ale aj v rôznych oblastiach kôry, vrátane talamo-kortikálnej a kortiko-kortikálnej siete. Avšak metabolické a perfúzne poklesy sú oneskorené, skôr sekundárne účinky straty vedomia ako jej príčiny. Elektrofyziológia poskytuje lepší korelát.

Zložitú EEG analýzu indukcie anestézie a straty vedomia vykonali John a Pritchep (2004). Pri použití rôznych anestetík a techník zistili, že strata vedomia je takmer náhla premena (uskutoční sa za menej ako 20ms) a patrí ku nej prerušenie gama synchronie medzi frontálnymi a zadnými kôrovými oblasťami. Podobne Imas a spol (2005) ukázali, že inhalačné anestetiká prerušia zadnú frontálnu kôrovú gama synchroniu.

Experimenty ukazujú, že gama synchronia je zreteľná prostredníctvom „zero-phase-lag coherence – nulovo-fázového chýbania celistvosti“ (John, 2001; Roelfsema a spol, 1997),

precízne synchronizované fluktuácie napätia prebiehajúce medzi rôznymi oblasťami kortexu a talamu, ale aj miechy (Schoffelen, 2005). Takú plynulú celistvosť - koherenciu nemožno ľahko vysvetliť neuronálnymi sieťami vrátane talamo-kortikálneho udávania tempa – pacing, rekurentného feedback-u, recipročných spojení, propagácií akčných potenciálov, a/alebo synaptických prenosov, ktoré sa všetky prenášajú s výrazným oneskorením alebo defázovaním (John, 2001; Freeman, 2003). Nejaký spoločný účinok poľa musí byť v hre, ale elektromagnetickým poľom sprostredkovaná synchronia nie je vhodná pre vysvetlenie tohto javu (Koch, 2004; Freeman, 1989). Mnohí experti uzatvárajú, že nejaký typ kvantového poľa sprostredkuje gama synchroniu (Schoffele, 2005; Freeman, 2006). Gama synchronia je vbudovaná aj do zviazanosti vedomých obsahov. V akomkoľvek danom čase existuje iba jeden NCC. Anestéziológ George Mashour (2004) predpokladal, že anestézia zabráni inštalácii vedomia pomocou nezviazaných neuronálnych aktivít primárne rozrušením gama synchronie. Tento predpoklad znamená, že existujú väzby vedomia a prechody z nevedomia do vedomia cez gama synchroniu.

Kľúčovou otázkou je presun z nevedomých procesov do vedomia. Väčšina autorov súhlasí s tým, že iba malá frakcia zo 100 miliárd nervových buniek mozgu sa prejavuje ako NCC v akomkoľvek danom čase, hoci oveľa viac ich je v aktivite (Baars, 1997). Ale tie isté neuróny a neuronálne siete nie sú vždy vo vedomí – signály a informácie vždy neprechádzajú k určitej časti mozgu, kde sa uskutočňuje vedomie. Zatiaľ nemožno vysvetliť, prečo gama synchronizovaná neuronálna aktivita má subjektívny (privátny) charakter skúsenostného uvedomenia. Preto vedomie sa zdá byť nejakým procesom, nejakou sekvenciou presunov z nevedomej aktivity do skúsenostného obsahu, t.j. rámce alebo scény presúvajúce sa približne 40 - krát za sekundu v gama synchronii (Freeman, 2005).

Avšak zreteľne nie všetky aktivity mozgu sa môžu stať vedomými. Napríklad aktivity regulujúce vegetatívne funkcie sa takmer nikdy nestanú vedomými a počas anestézie nevedomé evokované senzitivne potenciály a niektoré EEG aktivity pokračujú aj v neprítomnosti vedomia. Je možné, že presunu nevedomých procesov, schopných stať sa vedomými, zabráni anestézia. Preto anestézia by mala jednoducho inhibovať potrebných predchodcov vedomého uvedomovania. Ale potom túto špecifickú podstatu potrebných predchodcov – nevedomých procesov schopných stať sa vedomými – musíme identifikovať a odlíšiť ich od tých nevedomých procesov, ktoré nemajú tento potenciál stať sa vedomými a sú rezistentné voči anestézii.

Predpokladá sa, že aktivity mozgu všetkých typov používajú siete neurónov ako funkčné jednotky. V mozgu operujú dva typy neurónových sietí a jeden z nich platí pre gama synchroniu:

A) Neurónová sieť klasická – s axo-dendritovým, axo-somatickým, axo-axonálnym zapojením pomocou mediátorových synapsí. Táto sieť sa uplatňuje hrotovými signálmi-povelmi. Tvoria ju preformované dráhy – trakty, spájajúce vzdialené miesta CNS, pracujúce s oneskorením signálu. Sieť prenáša signál jednosmerne.

B) Neurónová sieť dendriticko-dendritická, dendriticko - astrocytová, čo je sieť elektrických zápojov, prenášajúca signál dvojsmerne pomocou elektrickej a elektromagnetickej emisie. Sieť pracuje rýchlo, bez zdržania signálu, ak sa generuje v dipólovej reťazi alebo so zdržaním signálu, vyvedeného z dendriticko-dendritického okruhu B axónom do okruhu A neurónov v oblastiach, určených ku generovaniu vedomia (NCC). Tieto okruhy pracujú bez zdržania signálu – generovanie signálu dipólovým mechanizmom pomocou emisie kvánt energie v kruhoch (reťaziach) dipólov (van der Waalove vnútorné londýnske sily).

V závislosti od neurotransmitterov vzniká v neurónových sieťach **depolarizácia** (excitačné postsynaptické potenciály - EPSPs) a **hyperpolarizácia** (inhibičné postsynaptické potenciály – IPSP); tieto sú integrované a dosahujú depolarizačný prah, ale spúšťajú aj akčné potenciály (výboje, alebo hroty) cez jediný axón neurónu.

Donald Hebb (1949) dokázal, že opakovaná aktivita synaptického prepojenia znižuje prah pre nasledujúce výboje, že synaptická plasticita, t.j. dynamické zmeny v synaptickom napätí

stvárnili a posilnili špecifické dráhy – zapojenia cez sieť neurónov, ktoré sú ľahšie spúšťané jednotlivým stimulom - facilitáciou. Hebbove súbory neurocytov by mohli byť potom ľahšie roznečované jednotlivými vstupmi a mohli by zotrvať v aktivite stovky ms, po ktorých iné, príbuzné zoskupenia neurocytov by sa roznieťili neskôr, a neskôr zasa iné a tak ďalej, vo fázovej sekvencii. Všeobecne prijatým názorom je, že v akomkoľvek danom čase jediný izolovaný Hebbiansky neuronálny súbor súhlasí s NCC.

Ale axonálne – dendritické Hebbianske siete/zoskupenia sú inkompatibilné s gama synchroniou v EEG. Sprostredkujú ju lokálne potenciálové polia alebo povrchové polia generované dendritickou EPSP/IPSP aktivitou (t.j. dendrity by mohli byť synchronizovanými, ale axonálne hroty nie sú). Hoci presná „zero-phase-lag coherence“ ostáva nevysvetlená, koordinácia dendritických EPSP/IPSP, vedúca ku gama synchronii sa odvodzuje od druhého typu neuronálnej siete, čo sú neuróny spojené dendriticko-dendritickými štrbinovými spojeniami, a tieto s inhibičnými synapsami sprostredkovanými receptormi pre gama-amino-maslovú kyselinu (GABA).

Štrbinové spojenia – elektrické synapsy sú priamo otvorené okná medzi susednými bunkami formovanými párom golierov, pozostávajúcich z proteínu zvaného connexin (Bennet, Zukin, 2004). Depolarizácie membrán prenášajú dvojsmerne cez štrbinové spojenia, takže neuronálne procesy zapojené štrbinovou synapsou sú elektricky zdvojené a synchronne depolarizujú (Kandel a spol., 2000). Štrbinové zápoje sa otvárajú, zatvárajú alebo menia miesto, a toto kontroluje cytoskelet neuronálnych dendritov. Teda, siete dendriticko-dendritických štrbinových zápojov sa môžu uspošobiť podobne ako Hebbovské zoskupenia, rozšíriť sa doširoka cez kôru a prispieť ku gama synchronii.

Hoci axonálne hroty sa obvykle považujú za primárnu hodnotu mozgovej informácie, dendrity spracovávajú informáciu oveľa aktívnejšie a môžu, napríklad, zmeniť prah axonálneho hrotu v danom neurocyte (Poirazi, Mel, 2001). Niektoré kortikálne neuróny nemajú axóny a rozsiahla dendritická aktivita by mohla vzniknúť bez toho, aby spôsobila hroty (Sassoe-Pognetto, Ottersen, 2000). EPSPs pod prahom (šum) oscilujú plynule v gama frekvenčnom rozsahu cez rozsiahle oblasti mozgu (Ferster, 1992). Dendrity nemusia nevyhnutne generovať hrotovú aktivitu. Neurovedec Sir John Eccles (1992), Karl Pribram (1991) a iní navrhli, že aktivity vo vnútri dendriticko-dendritických sietí vytvárajú vedomie.

Dendritické spracovanie nie je limitované na membránové potenciály. Mnohé postsynaptické receptory (vrátane excitačných glutamátových a inhibičných GABA_B receptorov) sú metabotropné a vysielajú signály dovnútra do dendritického cytoskeletu, aktivujú enzýmy, a spôsobujú konformačné signalizovanie a toky iónov pozdĺž aktinových vlákien a mikrotubulov.

Kvantové oscilácie dipólov v hydrofóbných kapsách po prvý raz predpokladal Frohlich (1968) a tvrdil, že regulujú konformáciu proteínov a vstupujú do makroskopickej koherencie a Conrad (1994) naznačil kvantovú superpozíciu rôznych možných konformácií proteínov, z ktorých jeden je selektovaný. Roitberg a spol. (1995) ukázal vibrácie funkčných proteínov, ktoré závisia od kvantových účinkov zameraných na dva hydrofóbne fenylalaninové zvyšky a Tejada a spol. (1996) dokázal, že kvantové koherentné stavy existujú vo ferritine.

Jemná podstata NCC: Londýnske sily (LF) v hydrofóbných kapsách dendritových proteínov

Najlepší elektrofyziologický korelát vedomia - gama synchronia sa odvodzuje od plynulých aktivít dendritických postsynaptických receptorov, s inhibičnými GABA_A receptormi v duálnych synaptických interneurónoch (t.j. so štrbinovými synapsami). Tieto hrajú kľúčové úlohy pri tvorbe gama synchronie. Hoci spoločný mechanizmus vedúci ku „zero-phase-lag koherencii“ zostáva zatiaľ neznámy, gama-synchronizované aktivity proteínov v dendritoch regulujúce EPSPs/IPSPs sú zjavne esenciálne koreláty vedomia na molekulovej úrovni: Proteíny fungujú prostredníctvom zmeny tvaru alebo konformácie, prepínajúc a presmerujú

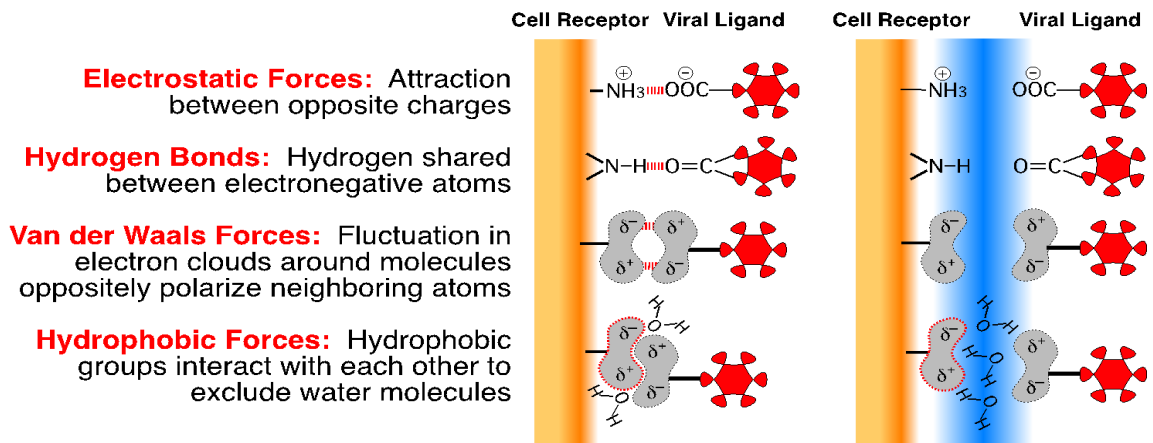
energetické minimá. Napríklad iónové kanály sa otvárajú a zatvárajú, receptory a enzýmy „schvatnú“ ligandy a substráty a pod.. Mnoho takýchto zmien alebo ich prevencia vznikajú ako odpoveď na väzbu liganda na mieste, z ktorého je štrukturálne odstránený proteín (s približne 3 – 4 nm) od konformačného efektu. Väčšina funkčných presunov proteínov sa uskutočňuje v rozsahu od 10^{-6} až 10^{-11} s (Karplus, McCammon, 1983), avšak ich regulácie ostávajú nejasné. Proteíny majú veľké energie so stovkami kJ/mol, dostupné z interakcií vedľajších skupín aminokyselín, ale proteíny sú iba zanedbateľne stabilné voči denaturácii s približne 40kJ/mol. Výsledkom čohosi je konformácia proteínov delikátnou rovnováhou medzi mocnými protichodnými silami (Voet G, Voet JG, 1995). Čím vyššia energia, tým dlhšia časová škála chemických a iónových väzieb preruší slabé, ale rýchle sily (van der Waalsove sily).

Van der Walsove sily sú dipólové zdvojenia medzi susednými atómami alebo molekulami a existujú tri typy (obr.17):

1. Prvý vzniká medzi permanentnými dipólmi v polárnych molekulách ako malinké tyčkové magnety, priťahujúce sa navzájom opačnými pólmi.

2. Druhý typ van der Walsovych síl je medzi permanentným dipólom a neutrálnym atómom alebo molekulou s nepolarizovaným (ale schopným byť polarizovaný) elektrónovým obláčikom. Tento permanentný dipól indukuje dočasný dipól v nepolárnom elektrónovom obláčiku (polarizuje). Permanentný a dočasný dipól sa potom navzájom priťahujú.

3. Tretí typ van der Walsovych síl je Londýnska sila, ktorá vzniká medzi dvomi neutrálnymi nepolárnymi atómami alebo molekulami. Priľahlé nepolárne elektrónové obláčiky sa navzájom polarizujú, indukujú vzájomne fluktuujúce dočasné (nestále) dipóly, ktoré sa potom navzájom priťahujú, ako oscilujúce tyčkovité magnety (Voet, Voet, 1995). Schopnosť Londýnskych síl priťahovať kriticky závisí od presnej vzdialenosti medzi elektrónovými obláčikmi a sú extrémne slabé. Ak sa elektrónový obláčik príliš priblíži, uplatnia sa odpudivé sily. Avšak slabé individuálne Londýnske sily účinkujú kolektívne/spojito a sú potom dostatočne silné, aby regulovali konformácie proteínov. Splývanie Londýnskych síl, ktoré vzniká vo vnútri niektorých proteínov v nepolárnych oblastiach nazvaných hydrofóbne kapsy, môžu vyvolávať takéto účinky.



Obrázok 17. Van der Walsove sily

Individuálne proteíny sú lineárne reťaze aminokyselín, ktoré sa zvršujú do trojrozmerných konformácií. Konformácie riadia splývajúce skupiny nepolárnych aminokyselín - bez nábojov, ktoré odpudili vodu (hydrofóbny efekt). Ak sa tieto nepolárne skupiny nachádzajú v blízkosti, (t.j. aromatické kruhy fenylalanínu – tryptofanu – tyrozínu, ale aj vedľajšie skupiny leucínu- isoleucínu-valínu) priťahujú sa navzájom a van der Waalsove sily odpudzujú vodu, navzájom

sa pochovávajú v interiéroch proteínov a vytvárajú hydrofóbne kapsy (Voet, Voet, 1995). V mnohých bielkovinách dva alebo viac aromatických kruhov tvoria skupiny alebo kopy vo vnútrajšku káps, a tieto stabilizujú a regulujú proteínové štruktúry (Burley, Petsko, 1985). Hydrofóbne kapsičky môžu byť na druhej strane zhruba $0,3 \text{ nm}^3$, teda jednou stotinou objemu jedného proteínu (Jenkins a spol., 2001).

Vo vnútri hydrofóbnych káps slabé Londýnske sily – okamžité elektrónové pohyby dipólov – sú schopné nakloniť rovnováhu v proteínovej konformačnej dynamike, účinkujúc kolektívne a plynule (Voet, 1995). Tisíciky interakcií Londýnských síl existujú medzi mnohými atómami a skupinami atómov v aminokyselinách, ktoré obsahuje nejaký proteín, ale iba v proteínoch so významnými hydrofóbnymi kapsami sú Londýnske sily zjednocujúce a zjavne schopné účinkovať kooperatívne, aby kolektívne kontrolovali iné Londýnske sily v proteíne.

Endogénne Londýnske sily sú kriticky dôležité pri skladaní proteínov a pri konformačných dynamikách v proteínoch s významnými hydrofóbnymi kapsami – a možno pri kolektívnej kvantovej koherencii medzi priestorovo distribuovanými proteínmi. Proteíny mozgu ovládané Londýnskymi silami hydrofóbnej kapsy, t.j. gama synchronizované proteíny dendritov sú presne tie miesta/spôsoby, pomocou ktorých anestetické plyny účinkujú s relatívnou selektivitou, aby zabránili vedomiu. Hydrofóbne kapsy Londýnskych síl v týchto proteínoch sú pravdepodobne neuro-molekulové koreláty – jemné zrná vedomia.

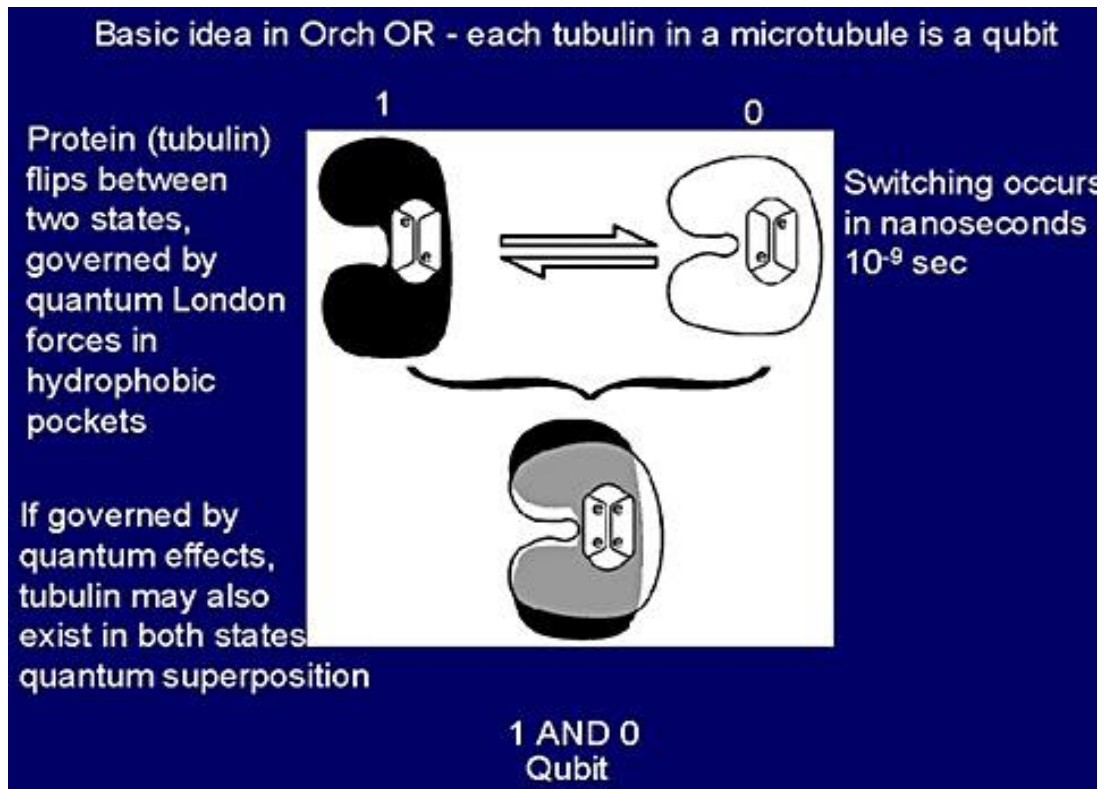
Kvantové polia, mozog a vedomie

Kvantum predstavuje najmenšie jednotky hmoty a energie, ale na úrovni kvanta. Fyzikálne zákony „kvanta“ sa zvláštnym spôsobom odlišujú od nášho každodenného „klasického“ sveta. Kvantové častice: **1.** sa môžu navzájom spájať nielen miestne a korelovať okamžite na vzdialenosť (kvantová zápleтка, veľko-priestorové dipólové korelácie, napríklad medzi frontálnymi a okcipitálnymi lalokmi), **2.** môžu sa zjednocovať do jednotlivých celkov (kvantová koherencia, kondenzácia) a **3.** môžu sa prejavovať ako vlny a pritom existovať vo dvoch alebo viacerých stavoch, dvoch alebo viacerých miestach súčasne (kvantová superpozícia). Keď sa superponované častice merajú alebo inak pozorujú, hneď sa redukujú na jednotný definovaný stav alebo miesto, známe ako redukcia kvantového stavu alebo „kolaps funkcie vlny“. Superpozícia a redukcia kvantového stavu sa používajú v kvantových počítačoch, v ktorých informácia (t.j. bity 1 alebo 0) by mohli byť dočasne reprezentované ako kvantum informácií (t.j. ako kvantum obidvoch bitov, alebo qubits oboch 1 a 0), čo sa redukuje na klasickú informáciu ako výstup (Penrose, 1994) (obr. 18).

Všeobecne možno zhrnúť, že kvantové sily sú obmedzené na atómové stupnice, ale hranicu medzi kvantom a klasickými doménami ťažko definovať a kvantové vplyvy môžu prebiehať v makroskopických rozmeroch.

Psychiater Ian Marshall (1989) navrhol, že zjednotenie vedomia je dôsledkom kvantovej koherencie medzi receptormi bielkovín mozgu pumpovanými biofyzikálnymi mechanizmami podobnými laseru, ktoré navrhol Fröhlich. V týchto úvahách o kvante Londýnskych síl v hydrofóbnych proteínových kapsách sú základom dipóly, „jemné zrno“, ktoré sprostredkuje kolektívnu jednotu.

Iným záhadným obrazom je presun medzi nevedomým a vedomým procesom, čo je taktiež vysvetľované kvantovou teóriou. Slávni fyzici Roger Penrose (1994) a Henry Stapp (1993) navrhli nezávisle na sebe, že presun z bezvedomia do vedomia zahrňuje kvantový stav redukcie/vln, funkčný kolaps v mozgu, t.j., že bezvedomé-predvedomé procesy prebiehajú ako kvantum – superpozícia/kvanta – informácií. Následne Penrose a Hameroff (1998) navrhli, že nevedomé spracovanie zahrňuje kvantovú komputáciu (spočítavanie kvant) v mikrotubuloch dendritov a v receptoroch neurónov mozgu.



Obrázok 18. Konformácia tubulínu

Záver

Komputerová teória vedomia je založená na neurobiológii a kvantových mechanizmoch. Nervový korelát vedomia (NCC) vychádza z: funkčnej organizácie mozgu, spojení dendritov (webová sieť) a axónov, nervovej synchronie (kontinuálna depolarizácia membrány dendritov). NCC je definovaný ako minimálny neuronálny mechanizmus, ktorý je schopný vykonať špecifickú vedomú percepciu. Vedomie koreluje s gama synchronizovanými konformačnými aktivitami proteínov v nervových dendritoch mozgovej kôry a iných oblastiach mozgu. V každom proteíne konformačné stavy regulujú „endogénne Londýnske sily“ hydrofóbných káps. Nulovo-fázový nedostatok gama synchronie naznačuje, že vedomie by mohli vyvolávať kolektívne polia, ktoré sprostredkujú dlho priestorové dipólové korelácie medzi týmito endogénnymi Londýnskymi silami – veľkopriestorový dipól medzi frontálnymi a okcipitálnymi lalokmi.

Kvantová teória Penrose-Hameroffa klasickým komputačným postupom a kvantovo-komputačne interpretuje túto funkciu. Zdanlivo je komplikovaná, ale vysvetľuje zložitú hru mozgového neuropilu pri generovaní vedomia.

11. PAMÄŤ, UČENIE, AMNÉZIA – ZÁKLADNÉ MECHANIZMY

Naše exkluzívne ľudské schopnosti sú produktom mozgu a súčasne prejavmi mysle. „Bez pamäte sme ako bez minulosti...“

Posledné desaťročia výskumu v neurovedách sú charakterizované spoluprácou medzi neurobiológiou, psychológiou a najmä komputerovou neurovedou pri hľadaní mechanizmu ľudskej pamäti. Pamäť je odrazom predošlej skúsenosti vo vedomí človeka, ktorý spočíva v zapamätaní, uchovaní a následnom vybavení alebo znovu poznaní toho, čo už prv vnímal, prežíval, robil, alebo, čo sa naučil. Ľudská pamäť nie je izolovaná, je súčasťou nášho myslenia. Pamäť je činnosť, ktorá je charakterizovaná mnohotvárnosťou. Každý prežitok, nech ho

zaznamenávame ako zmyslový vnem alebo nech vznikol vo svete našich predstáv, zanechá v našom vnútri stopu, ktorú je možné neskôr vyhľadať. Pamäť človeka na rozdiel od jeho iných mentálnych funkcií (myslenie, predstavivosť, jazyk, reč) je výnimočná a neopakovateľná tým, že je možné túto kognitívnu funkciu študovať a to už u veľmi jednoduchých živočíchov.

Zo všetkých ľudských kognitívnych vlastností pamäť zaujíma centrálné postavenie a dôležitosť. Pamäť má v duševnom živote človeka veľmi dôležitú funkciu. Pomocou pamäti sa zachováva kontinuita v psychickom živote človeka, zachováva sa kontinuita skúseností. Všetky ďalšie kognitívne funkcie nemajú zmysel, alebo nemôžu existovať bez schopnosti zaznamenať alebo vyvolať predchádzajúci zážitok. Preto štúdium pamäti a faktorov, ktoré ju môžu ovplyvniť, je veľmi dôležité. Nositeľ pamäti a učenia v oblasti verbálne-sémantickej - človek, je neustále predmetom záujmu neuroológov, psychológov, psychiatrov, ale aj niektorých experimentálnych disciplín neurovied, ktoré sústredili svoj záujem na výskum pamäti a učenia. Koniec minulého milénia sa v neurovedách zameral a sústredil na výskum vyšších funkcií mozgu, menovite na pamäť a učenie. Výsledkom sú stovky odborných prác so závermi štúdií na túto významnú oblasť ľudského mozgu.

Oblasťou tohto záujmu sú aj výskumné práce z anestéziologických pracovísk. Posledné roky sa zaujímajú o pamäť nielen uvedení odborníci, ale intenzívne sa ňou zaoberajú aj anestéziológovia a intenzivisti, ktorí pracujú na resuscitačných a intenzívnych jednotkách.

Anestéziológovia musia byť informovaní o pamäti a účinkoch liekov, ktoré na ňu pôsobia.

Amnézia je jednou z hlavných zložiek celkovej anestézie a jej prerušenie je považované za nedbalosť. Výskumy o pamäti počas celkovej anestézie sú v popredí výskumu neurovied za posledných 10 rokov. V súvislosti s celkovou anestéziou je ťažké definovať vedomie, lebo väčšinou sa tento pojem dáva do súvislosti so stavom vedomého zaznamenávania pamäťových stôp. Na druhej strane musí existovať niečo, pomocou čoho sú pacienti schopní plniť príkazy intraoperačne (model izolovanej končatiny), aj keď sa to do vedomej pamäti priamo nezaznamenáva.

Pamäť – základné princípy funkcie pamäti

Pamäť je vysvetľovaná posilnením synaptických spojení medzi jednotlivými neurónmi mozgu a je chápaná ako rodina rozličných funkcií alebo procesov. Predovšetkým treba uvažovať o dvoch subsystémoch: **o učení a pamäti**. Vedomé stavy sú dôležité, pretože výrazne podporujú učenie, t.j. **aktualizáciu dlhodobej pamäti**. Toto tvrdenie nie je v konflikte s poznatkami o implicitnom učení, ktoré nastáva pri vedomí, ale bez prítomnosti úmyslu (intencie) učiť sa. To napovedá o mechanizmoch učenia aj bez prítomnosti vedomia.

Učenie môže byť definované ako prijímanie informácií pre produkciu modulovanej odpovede. Závisí od motivácie, od výsledkov predchádzajúceho učenia, od vlastností jedinca a jeho aktuálneho stavu, od vonkajších podmienok a od vzájomného pôsobenia vonkajších a vnútorných činiteľov. Učenie treba chápať ako proces, ktorým sa nové informácie kódujú a upevňujú v podobe nových programov činností a nových kognitívnych štruktúr.

Druhy pamäti súvisiace s rozličnými oblasťami mozgu

Všeobecne sa akceptuje klasifikácia rôznych druhov pamäti spolu s miestom ich lokalizácie v nervovom systéme človeka.

Explicitná a implicitná forma pamäti

Explicitná (**deklaratívna**) pamäť- vyžaduje špecifickú pozornosť v čase učenia a týmto spôsobom sa tvoria nové asociácie a nová pamäť. Je pamäťou pre fakty (sémantická zložka – „kto, čo?“) a udalosti (epizodická zložka – „kedy, kde?“). Príkladom epizodickej zložky deklaratívnej pamäti môže byť živá spomienka na návštevu mamy v jej byte v Dolnej vode minulý víkend. K sémantickej zložke patrí faktická informácia bez časovej a priestorovej organizácie o tom, že existuje mama a miesto Dolná voda. Vyvolanie týchto informácií z pamäti si vyžaduje vedomé úsilie a je možné ich verbálne vyjadriť. Skutočnosť, že amnestickí pacienti s léziami hipokampu si pamätajú staršie zážitky a údaje z detstva, svedčí o tom, že

hipokampus je síce dôležitou, ale len dočasnou prechodnou stanicou pri ukladaní informácií do dlhodobej pamäti.

Súčasná predstava o procese ukladania do explicitnej pamäti je nasledovná: informácie z prostredia prúdia do mozgu cez senzorické (vizuálne, sluchové, somatosenzitívne) orgány a dráhy do primárnych a sekundárnych (unimodálnych) senzorických kôrových oblastí.

Hipokampálny systém sprostredkuje ukladanie dlhodobej explicitnej pamäti do asociačných oblastí neokortexu. Konsolidácia dlhodobých spomienok pravdepodobne prebieha vďaka neustálemu dialógu medzi kôrovými a podkôrovými (hipokampálnymi) neurónovými sieťami. Hipokampálna oblasť temporálneho laloka možno slúži na dočasné vzájomné spájanie (binding) kortikálnych reprezentácií viacerých aspektov jedného pojmu alebo jednej udalosti počas ukladania alebo vyvolávania z pamäti.

Dlhodobá sémantická pamäť týkajúca sa mnohých aspektov rôznych faktov, pojmov a objektov nie je uložená na jednom mieste, ale je distribuovaná vo viacerých neokortikálnych oblastiach. Vyvolávanie nejakého slova z pamäti (napr. slovo žaba) teda pozostáva z integrácie početných informácií (rozličných vlastností žaby), uložených v rozličných miestach mozgovej kôry, do jednotnej predstavy (obraz žaby).

Pre začleňovanie faktov do časovo-priestorových súvislostí (epizodická pamäť) je dôležitá činnosť asociačných oblastí prefrontálnej kôry. Naznačuje to skutočnosť, že prefrontálna kôra má spojenia s hipokampálnou oblasťou a že lézie v prefrontálnej oblasti spôsobujú tzv. amnéziu na zdroje (source amnesia), ktorá sa vyznačuje stratou pamäti na to, kedy a kde k udalosti došlo.

Implicitná (nedeklaratívna) pamäť slúži na ukladanie percepčných a pohybových zručností („ako?“) a podmienených reakcií. Informácie v nej uložené si vybavujeme bez vedomého úsilia alebo úmyslu (automaticky) a nevyjadrujeme ich verbálne. Implicitná pamäť má viacero podtypov, ktoré súvisia s rôznymi neurálnymi podsystemami. Pri získavaní motorických návykov a zručností (vyžadujúcich správny sled a súvislosť pohybov) a pohybových vzorcov hlavnú úlohu zohrávajú bazálne gangliá a mozoček.

Hipokampus a okolité štruktúry hrajú dôležitú úlohu v prvostupňovom spracovaní a uchovávaní nových informácií. Miestom trvalejších spomienok však musí byť iná oblasť mozgu.

Druhy pamäti - podľa dĺžky retenčného intervalu kognitívni psychológovia rozdeľujú štruktúru pamäti na krátkodobú (STM) a dlhodobú pamäť (LTM).

Krátkodobá pamäť (STM) sa tiež nazýva pamäť pracovná alebo operačná. Je to preto, lebo pracuje s informáciami zo senzorickej a aj z dlhodobej pamäti. Aby sa niečo dostalo zo senzorického registra sem, potrebujeme tomu venovať pozornosť - naučený materiál sa zabudne po krátkom čase (hodiny, dni, týždne). Model STM je dočasný a slúži ako **pracujúca pamäť**. Pracovná krátkodobá pamäť je oddelený proces od dlhodobej pamäti a nie je lokalizovaná v strednej časti temporálneho laloka (pracovná pamäť sa skladá z troch podprocesov a súvisí najmä s činnosťou prefrontálnej kôry). Predstavuje dočasné uskladnenie symboliky a vizuálne priestorových informácií. V tejto pamäti dokážeme uchovať 7±2 informácie za sekundu. Pokiaľ si máme informáciu zapamätať na dlhšie, tak si ju potrebujeme zopakovať a zakódovať. Vtedy prejde do dlhodobej pamäte. **Senzorická pamäť** je veľmi labilný druh pamäte, uchováva sa v nej informácia na niekoľko milisekúnd a pokiaľ neprejde do krátkodobej pamäti, tak vymizne.

Dlhodobá pamäť (LTM) - v tejto pamäti sú uskladnené informácie, ktoré nemajú taktický, ale strategický význam pre dosiahnutie životne dôležitých cieľov človeka. Táto pamäť je relatívne permanentná, má neobmedzenú kapacitu a predpokladá sa, že keď sa do nej niečo uloží, už to tam zostane navždy. Pokiaľ si to osoba nevie vybaviť, je to chyba vyhľadávania alebo nedostatočného uloženia. Syntéza proteínov je základný proces pri formovaní LTM. Tento typ pamäti sa nazýva aj sekundárna pamäť. Je často porovnávaná s knižnicou, obsahujúcou neobmedzené množstvo informácií, prežívaných bez aktívneho úsilia. Aby sa vyvolala informácia z

LTM, musí to byť prinesené nazad do vedomia v bdelosti (STM- short term memory). Dlhodobá pamäť sa vyznačuje uložením naučeného materiálu na dlhú dobu, obvykle na celý život. Mechanizmy učenia zahrnuté do explicitnej a implicitnej pamäti sú odlišné, hoci obidva prebiehajú paralelne v LTM. Implicitná pamäť – je v podstate skôr automatický proces posilňovania existujúcich asociácií v LTM ako tvorba novej pamäti. Tento proces nepotrebuje pozornosť. Za subsystém dlhodobej pamäti je považovaná **autobiografická pamäť** a predstavuje deklaratívny pamäťový systém. Autobiografická pamäť združuje nielen epizodické spomienky, ale aj sémantické fakty. Nie je teda totožná s epizodickou pamäťou. Je explicitne vyjadrovaná a uvedomovaná. Autobiografická pamäť predstavuje súhrn osobne prežívaných udalostí v živote človeka.

Funkčná architektúra pamäti

Od úrovne anatómie k molekulárnym štruktúram sú nasledovné častice CNS zahrnuté do pamäti: špecifické oblasti, neuróny a molekuly (neurotransmitery, receptory, sekundárni poslovia a intracelulárne bielkoviny). Základné oblasti mozgu zahrnuté do pamäti obsahujú mozgovú kôru, limbický lalok, bazálny predný mozog. Základným médiom ľudskej chronologickej pamäti, označovanej obvykle LTM (long term memory) je amygdalo-hipokampálny komplex, ktorý je súčasťou filogeneticky starších štruktúr tzv. limbického systému (LS). Časť LTM je uložená v motorických alebo senzitivných kôrových oblastiach, čo sú veľmi staré pamäťové funkcie. Retrográdne spojenia prechádzajú z hlavných kortikálnych a limbických oblastí k senzitivným areám, ktoré sa zúčastňujú istým spôsobom pri tvorbe pamäti. Za organizátora pamäťovej funkcie sa považuje frontálny lalok a jeho spojenia so základnými subsystémami limbických oblastí. Možno teda zhrnúť, že hipokampus, amygdala a frontálna kôra pôsobia ako koordinátori pri rozličných typoch pamäti, pri generovaní behaviorálnych CNS produkcií, alebo odpovedí, vrátane pamäťových funkcií. Narušenie spojení vyššie menovaných oblastí s hypotalamom alebo inými limbickými oblasťami vedie k zmenám v emocionálnych prejavoch a k poruchám afektívnej pamäti. Mozgový kmeň a cerebellum tvoria podpornú sieť pre mnohé procedurálne pamäti, preto lézie, ktoré postihujú jadrá a dráhy tejto oblasti spôsobujú poruchy pamäti.

Molekulárne a celulórne mechanizmy pamäti – zmeny v synaptických spojeniach, neurotransmisia a syntéza proteínov

Klinické a experimentálne pozorovania ukazujú, že pamäť nie je jednotný proces. Predpokladá sa, že má najmenej dve formy, z ktorých každá zabezpečuje zoskupenie časových priebehov: krátkodobá forma pamäti, trvajúca sekundy, minúty a hodiny a dlhodobá forma pamäti, ktorá môže trvať dni, týždne alebo roky. Štúdie na niektorých vertebrátoch ukázali, že príjem a uchovanie informácie pre krátkodobú pamäť trvá minúty až hodiny a nepotrebuje syntézu nových proteínov. Závisí skôr od sekundárnych poslov sprostredkovaných kovalentnými modifikáciami predtým syntetizovaných proteínov, ktoré modelujú vlastnosti nervových buniek a ich synaptických spojení. Prijímanie zahŕňa aktiváciu neurotransmitterov viazanými enzýmami na receptory a zodpovednými za syntézu intracelulárnych poslov. Títo sekundárni poslovia aktivujú proteínkinázy, ktoré fosforylujú proteínový substrát potrebný pre plastické neuronálne modifikácie.

V roku 1980 Ramón y Cajal, uviedol, že učenie by mohlo viesť k zmenám a to najmä k novotvorbe synaptických spojov. Takáto novotvorba synáps prebieha v niekoľkých pochodoch, ktoré sú dnes dostatočne preskúmané. Na základe tejto koncepcie **anatomický základ pre tvorbu pamäti** bol tak prvý raz navrhnutý v r. 1984 Ramón y Cajalom, ktorý predpokladal, že učenie by mohlo vytvoriť morfológické zmeny a tieto by mohli viesť k účinnosti synaptického spojenia medzi nervovými bunkami.

Hebbovo pravidlo učenia - prvá umelá neurónová sieť

V roku 1949 psychológ **Donald Hebb** navrhol univerzálne pravidlo synaptických zmien, ku ktorým dochádza pri učení: „Keď má axón bunky A excitačný účinok na bunku B, a opakovane alebo vytrvalo sa zúčastňuje na jej aktivácii, v jednej alebo oboch bunkách prebehne istý rastový proces alebo metabolická zmena, takže účinnosť bunky A ako jednej z buniek, ktoré aktivujú B, vzrastie.“ Inými slovami, opakovaná aktivácia jedného neurónu iným, prostredníctvom určitej synapsy, zvyšuje jej silu. Ukázalo sa, že Hebb vyslovil prorockú vetu, ktorá neskôr našla biologický korelát v reálne existujúcich neurofyziologických fenoménoch. Hebbove teoretické úvahy a neurokomputačné modely priniesli myšlienku, že **pamäť môže byť zakódovaná v neurónových sieťach prostredníctvom zmien synaptických váh. Hebbovská modifikácia účinnosti synaptických spojení, ktorá závisí od výnimočných vlastností NMDA – receptora ako detektora koincidencie, je esenciálnou podmienkou pre vytváranie a stabilitu vzorcov aktivity v biologických neuronálnych sieťach.**

Synaptická plasticita – základné pojmy

Synaptická plasticita je proces, v ktorom synaptické spojenia menia svoju účinnosť v dôsledku predchádzajúcej aktivity. Synaptická činnosť (váha, sila) môže byť definovaná ako veľkosť transmembránového napätia na membráne somy postsynaptického neurónu (alebo na postsynaptickej membráne v samotnej synapse) ako dôsledok definovanej jednotkovej stimulácie presynaptického terminálu synapsy. Získavanie neurobiologických údajov korešpondujúcich s touto hypotézou začalo v roku 1973, keď Bliss a Lomo objavili jav dlhodobého posilnenia synaptických váh v hipokampe.

Zmena týchto synaptických vlastností vedie k zmene synaptickej činnosti - váhy. Táto zmena môže byť krátko – alebo dlhotrvajúca, pozitívna alebo negatívna.

Synaptická činnosť - váha (PSP po jednotkovej stimulácii synapsy) závisí od dvoch skupín faktorov :

A. **Presynaptické faktory:** uvoľnené množstvo prenášača

B. **Postsynaptické faktory:** počet receptorov, typ a vlastnosti receptorov a vstupná elektrická impedancia (odpor - závisí od morfológie dendritického trňa a jeho elektrických vlastností).

Zmena týchto synaptických vlastností vedie k zmene synaptickej váhy. Táto zmena môže byť krátko – alebo dlhotrvajúca, pozitívna alebo negatívna.

Explicitná pamäť u cicavcov je spojená s dlhodobou potenciáciou synáps v hipokampe

Zatiaľ čo synaptické membránové komponenty sú prechodné, naopak pamäťová stopa môže pretrvávať. Táto navrhnutá synaptická informácia je kódovaná a niekde „pevne zdrôtovaná“, t.j. na molekulárnej úrovni vo vnútri postsynaptického neurónu. V LTP – long term potentiation, celulárny a molekulárny model pre pamäť, postsynaptický kalciový tok aktivuje hexagonálny Ca^{2+} -calmodulin dependent kinase II (CaMKII), holoenzým zložený z 2 hexagonálnych miest, radov na 6 kinázových domén. Každá kinázová doména môže alebo nie ďalej fosforylovať substrát bielkovín (t.j. kódovať jeden bit). V mnohých oblastiach mozgu a predovšetkým v hipokampe, ktorý súvisí s explicitnou pamäťou, je možné prostredníctvom vysokofrekvenčnej stimulácie prírodných axónov vyvolať dlhodobé zvýšenie synaptickej účinnosti (vo forme zväčšenej amplitúdy excitačného postsynaptického potenciálu – EPSP) – tzv. **dlhodobú synaptickú potenciáciu** (long – term potentiation – LTP) v cieľových neurónoch. Nizkofrekvenčnou stimuláciou je možné vyvolať dlhodobé zníženie sily synaptického prenosu – tzv. **dlhodobú synaptickú depresiu** (long-term depression – LTD). Väčšina synáps v mnohých oblastiach mozgu a u rôznych druhov živočíchov, na ktorých sa pozoruje (umelo alebo prirodzene navodená) LTP, vykazujú aj LTD. Regulácia sily **synaptických spojení je teda obojsmerná** (tzv. bidirectional plasticity). Aké molekulárne mechanizmy stoja v pozadí asociačnej LTP/LTD? Asociačnú LTP možno vyvolať stimuláciou axónov, ktoré sú vyslané

bunkami entorinálnej oblasti k dendritom granulárnych buniek v gyrus dentatus (perforujúca dráha) alebo stimuláciou axónov buniek z oblasti CA3, ktoré synapticky komunikujú s pyramídovými bunkami v oblasti CA1. Počas (prirodzenej alebo stimuláciou navodenej) aktivácie axónu presynaptického neurónu dochádza k uvoľneniu glutamátového neurotransmitera, ktorý sa viaže na **tri typy receptorov**:

AMPA, **NMDA** (ionotropné receptory – kanály) a **metabotropný** (spriahnutý s G-proteínom a so sekundárnymi poslami) **glutamátový receptor** (mGluR).

Hebbovská modifikácia účinnosti synaptických spojení, ktorá závisí od výnimočných vlastností NMDA receptora ako detektora koincidencie, je esenciálnou podmienkou pre vytváranie a stabilitu vzorcov aktivity v biologických neurálnych sieťach. Hebb navrhoval špecificky celulárny mechanizmus, v ktorom by pre- a postsynaptické elementy – synapsy mali viesť k zosilneniu synaptického spojenia a k tvorbe pamäti. Táto hypotéza bola opakovane potvrdená. **Synaptické elementy, ktoré sa zúčastňujú na tomto procese, sú NMDA a non-NMDA receptory.** Štruktúra NMDA receptora, ktorý zaisťuje synaptický prenos v nervovom systéme cicavcov so špeciálnymi vlastnosťami, dovoľuje tejto dôležitej receptorovej štruktúre hrať zásadnú úlohu v plasticite počas vývoja a učenia. Táto špeciálna vlastnosť sa nazýva **dlhodobá potenciácia (LTP)**, ktorá je v podstate dlhotrvajúcim zvýšením synaptickej účinnosti, nasledujúcej po krátkej reťazi stimulov. LTP je dokázaná v hipokampe a táto oblasť je intímne angažovaná do pamäťového uskladňovania.

LTP z tohto dôvodu bola navrhnutá ako mechanizmus uskladňovania pamäťových stôp.

Keďže tieto receptorové štruktúry (NMDA receptory) sú rozhodujúce pri vývoji LTP, na druhej strane môžu byť antagonizované rozličnými substanciami ako sú phencyclidíny, ketamín, D-amino-phosphovalerová kyselina.

Biochemické mechanizmy pamäti

Lynch a Baudry založili svoju teóriu na predpoklade, že hipokampus sa zúčastňuje na prijímaní pamäti a že pamäťové skladište potrebuje chemické a fyzikálne zmeny v synaptickej ultraštruktúre telencefalických častí mozgu. Intenzívna aktivita hipokampálnych dráh môže produkovať dlhotrvajúcu potenciáciu (LTP) postsynaptických potenciálov.

Neurofyziologický výskum potvrdil, že tvorba pamäti a jej obnovovanie zahŕňujú nasledovné mechanizmy:

A) Kalcium aktivované zmeny v synaptických membránach

Biochémia pamäťových stôp podľa Lyncha a Baudra

Tvorba pamäti začína hipokampálnou aktivitou spojenou s LTP postsynaptických membránových potenciálov. V spojitosti s tvorbou LTP excitačný neurotransmitter glutamát sa viaže na synaptické membrány.

Intracelulárne uvoľňovanie kalciových iónov prebieha s tvorbou LTP a s väzbou glutamátu.

Voľné kalcium aktivuje proteínázu nazývanú calpain v synaptických zakončeníach.

Aktivovaný calpain degraduje štruktúru proteínu (fodrin) v synaptickej membráne.

Zmeny fodrinu vedú k ultraštruktúrálnej zmene membrány, ktorá umožňuje dokonca väčšiu väzbu glutamátu.

Konečným výsledkom týchto dejov je chemická a štruktúrálna (t.j. permanentná) zmena synaptických membrán a následné premodelovanie receptorov na membránovom povrchu.

B) Cholinergné mechanizmy zapojené do pamäti a amnézie

Najstaršia – cholinergická hypotéza vychádza z poruchy syntézy neurotransmitera acetylcholínu. Strata pamäti spojená so starobou pacientov a ich zvýšená senzitivita na benzodiazepíny je dobre známa. Bartus a spol. vytvorili elegantnú „cholinergickú hypotézu“ pre základ geriatrickej straty pamäti, ktorá je nasledovná:

1. **Enzým cholín-acetyl-transferáza**, ktorý katalyzuje syntézu acetylcholínu, má výrazne redukovanú aktivitu v tkanive mozgu pacientov s Alzheimerovou chorobou, keď ich prirod-

náme k aktivite vekovo primeraných kontrol. Fyziologicky starnúca populácia sa vyznačuje poklesnutou hustotou postsynaptických cholinergických receptorov.

Existuje dobrý farmakologický dôkaz pre cholinergické mechanizmy straty pamäti. Napríklad scopolamin je cholinergická látka, ktorá spôsobuje amnéziu. Účinky scopolaminu môžu byť odstránené fysostigminom, inhibítorom acetylcholinesterázy, ktorý prechádza cez hematoencefalickú bariéru.

Prechodná reverzibilná amnézia, ktorú navodí lekár anesteziológ počas celkovej anestézie vyplýva z manipulácie navodenej liekmi, ktoré postihujú najjemnejšie biologické funkcie, ako je vedomá myseľ.

Etiológia amnestického syndrómu má rozličné možné príčiny:

- deficit thiamínu pri alkoholovom abuse, ťažkej malnutícii, alebo maloabsorbcií
- poranenia hlavy, ktoré vedú k poškodeniu predných častí temporálnych lalokov
- postherpetické encefalitídy
- amnézie po ťažkých opakovaných hypoxiách
- vaskulárne lézie.

Schopnosť mozgu učiť sa ukladať do pamäti sa chápe ako zmeny v synaptických spojeniach medzi neurónmi - synaptická plasticita (Hebb, 1949). Tento názor podporuje paradigma LTP, pri ktorej repetitívna presynaptická stimulácia zvyšuje post-synaptickú senzitivitu a posilňuje synapsy (t.j. platí pravidlo: **“Neuróny, ktoré pália spolu, navzájom sa spoja!”**).

LTP podporili mnohé “in vitro” pokusy a uplatňuje sa v mnohých oblastiach mozgu ako obecný rys excitačných synáps.

Pod úrovňou synáps LTP zahŕňa kompletnú expresiu génov, syntézu proteínov, nábor nových receptorov a dokonca celých synáps. Všeobecne plasticita synaps sa prejavuje v zmenách funkcií, v lokalizácii a/alebo v počte postsynaptických receptorov a iónových kanálov.

„Táto práca bola podporená projektom „Identifikácia nových markerov v diagnostickom paneli neurologických ochorení”, ITMS kód projektu: 26220220114 spolufinancovaným zo zdrojov EÚ a Európskeho fondu regionálneho rozvoja.“

Prístup k akútnej a pooperačnej bolesti

Servis akútnej bolesti v UNM

Marta Kulichová

Definícia a význam

Pooperačná bolesť je definovaná ako „neprijemný pocit alebo emocionálny zážitok, spojený s aktuálnym poškodením tkaniva v dôsledku niektorých typov chirurgických zákrokov a dôvodne sa predpokladá jej ohraničené trvanie“.

Akútna bolesť je vo svojej podstate ochranný signál, ktorý upozorňuje na poškodenie tkaniva s cieľom hojenia; hoci je neprijemná, umožňuje prežiť. Tento signál je komplikovaný senzibilizáciou v periférnom i centrálnom nervovom systéme, zosilňujú ho zápalové procesy, či pohyb, fyziologickou odpoveďou je aktivácia autonómneho nervového systému a zvýšená humorálna aktivita. Podľa kontrolovaných štúdií, ani pooperačná, ani procedurálna bolesť, neslúžia žiadnej ochrane organizmu, naopak škodia.¹

Najrozsiahlšie údaje sú z USA; ročne tu absolvuje operácie 46 miliónov pacientov v nemocniciach a 53 miliónov pacientov ambulantne. Vyše 80 % pacientov má po operácii bolesti, 86 % z nich má bolesti strednej až silnej intenzity. Akútna bolesť je zároveň najčastejšou príčinou návštevy urgentných oddelení, je to vyše 70 % návštev. Napriek tomu, neadekvátna kontrola bolesti je skôr pravidlom ako výnimkou. Dôsledkom je nielen diskomfort a nespokojnosť pacientov, nesprávne liečená akútna bolesť má škodlivé účinky aj na liečbu vyvolávajúcich ochorení, predstavuje riziko pre pacienta a zvyšuje náklady na zdravotnú starostlivosť (tab. 1). Pritom poznáme možnosti kontroly akútnej bolesti a máme k dispozícii riešenia.

Možnosti kontroly akútnej pooperačnej bolesti

Prolongovaná perioperačná a pooperačná epidurálna analgézia (EDA), blokády veľkých periférnych nervov a pacientom kontrolovaná analgézia (PCA) významne znižujú riziko takých komplikácií, ako je ischemia myokardu, pľúcne atelektázy a infekcie u vysoko rizikových pacientov po veľkých chirurgických výkonoch. Tieto techniky dokážu tiež redukovať dynamickú bolesť pri pohybe pacienta, kašli, hlbokom dýchaní, čím znižujú incidenciu pooperačnej morbidity a mortality.

Aj tradičné postupy (i.m. a p.o. aplikované analgetiká) môžu významne skvalitniť kontrolu pooperačnej bolesti, ak venujeme náležitú pozornosť súčasným pokrokom v liečbe bolesti, t.j. vhodnému výberu analgetík, pozitívnym liekovým interakciám, aplikačnej ceste, správne mu časovaniu a dávkovaniu analgetík.^{2,3}

Servis akútnej bolesti (SAB) – ako to funguje v Univerzitetnej nemocnici (UNM) v Martine, výsledky a vyhodnotenie

Naše pracovisko už deväť rokov úspešne riadi a zabezpečuje SAB v UNM v Martine. Keďže na Slovensku nie sú relevantné skúsenosti, uvádzame náš postup pri jeho iniciácii a organizácii.

V rokoch 2002 - 2003 sme urobili analýzu dovtedajšieho stavu liečby pooperačnej bolesti. Zistili sme, že liečba pooperačnej bolesti bola ponechaná na individuálnu voľbu anesteziológa, ošetrojúceho chirurga, či sestry. Neexistovala koncepcia, štandardizácia, jej úroveň nebola hodnotiteľná. Rovnako nezohľadňovala aktuálne pokroky a možnosti pooperačnej analgézie, čo viedlo k nespokojnosti pacientov a predlžovaniu morbidity.

Na začiatku sme vypracovali štandardné postupy ohľadne indikácie vhodnej techniky, monitorovania intenzity bolesti, kontroly úľavy od bolesti a vedľajších účinkov. Vzdelávali sme anesteziológov, chirurgov a stredný zdravotný personál JIS a chirurgických oddelení.

Tabuľka 1. Dôsledky nekontrolovanej pooperačnej akútnej bolesti

Aspekt	Morbidita
Klinický	Oddialenie hojenia vyvolané zvýšenou sympatikotóniou
	↑incidencia insuficiencie anastomóz
	↑ incidencia pľúcnych komplikácií, vrátane pneumónií, pri šetrení dýchania, vyvolanom bolesťou
	↑ riziko trombotických komplikácií
	↑ mortalita
	Pretrvávajúca hyperadrenergna odpoveď s hypertenziou
Pacienta	Zbytočné utrpenie
	Poruchy spánku
	Retencia moča
	Obmedzená mobilita, dýchanie, ↓ autonómia
	Strach a obavy
	Zbytočná čiastočná alebo úplná neschopnosť so stratou produktivity práce
	Pomalšia rekonvalescencia normálnych funkcií a životného štýlu
	↓ kvalita života počas rekonvalescencie
Perspektívny	Predĺžený pobyt na JIS alebo v nemocnici
	↑ riziko komplikácií a nákladov za starostlivosť
	↑ riziko chronickej bolesti a následných nákladov za starostlivosť
	Dôsledkom nedostatočnej kontroly akútnej bolesti je zlá úroveň zdravotníckej starostlivosti

Výber vhodnej techniky závisí od typu operácie a zdravotného stavu pacienta:

1. Kontinuálna epidurálna analgézia (KEA) je indikovaná u pacientov so zvýšeným rizikom kardiopulmonálnych komplikácií po veľkých hrudných, brušných a ortopedických operáciách. Je to 5 - 15 % operovaných pacientov.

2. Intravenózna aplikácia opioidov ako pacientom kontrolovaná analgézia (PCA) či sestrou kontrolovaná analgézia, je určená pre pacientov s nižším rizikom kardiopulmonálnych komplikácií po operáciách, kde je na kontrolu pooperačnej bolesti najmenej dva dni potrebné aplikovať opioidy. Je to 10 - 30 % operovaných pacientov.

3. Tzv. tradičný postup, to sú neopioidné analgetiká +/- opioidy p.o., p.r. alebo i.m./s.c. pre zostávajúcich 50 % operovaných pacientov.

Samotná organizáciu SAB v UNM je nasledovná: anesteziológ alebo algeziológ zavedie predoperačne alebo po úraze epidurálny katéter (EK), naordinuje analgéziu a nahlási pacienta do SAB. Službukonajúci anesteziológ robí večernú vizitu. Algeziologická sestra zabezpečuje každodennú kontrolu: pacienta, techniky, aplikovaných liekov, riešenia nežiaducich účinkov a ukončenia analgézie. Zruší EK a robí následnú kontrolu po 24 hodinách. Zabezpečuje tiež elektronickú dispenzarizáciu a štatistické vyhodnotenie. Intravenózne techniky kontrolujú službukonajúci anesteziológovia, tradičný postup je v kompetencii ošetrojúcich lekárov a sestier. Pri akýchkoľvek problémoch je tu možnosť konzultácie v SAB. Používame nasledovné štandardné techniky (tab. 2).

Detailne sme vyhodnotili súbor 485 pacientov s KEA, ktorí boli prospektívne sledovaní v SAB v UNM v rokoch 2004 - 2008 (tab. 3). Indikácie sú uvedené v grafe 1.

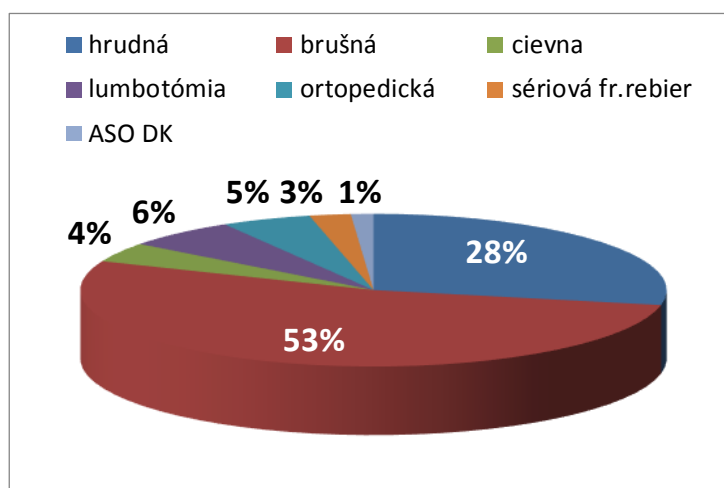
Tabuľka 2. Štandardné postupy liečby pooperačnej bolesti v SAB UNM

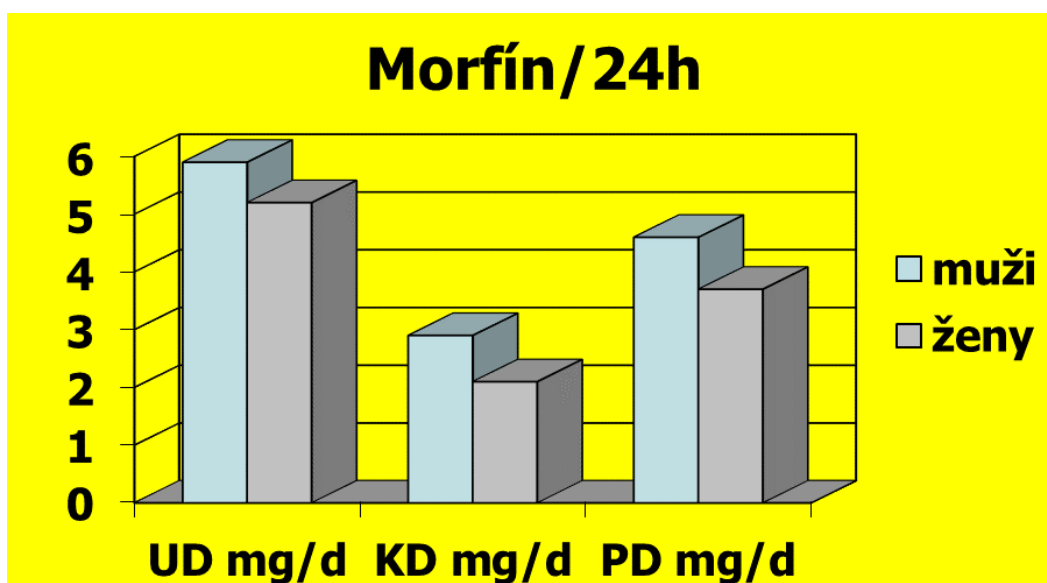
KEA	bupivakain/chirokain 0,5% 10 ml, morfín 5 mg, adrenalín 50 µg a F1/1 do 50 ml, aplikovaný perfuzorom 4-2 ml/h, s možnosťou bolusov 2 ml/h.
+ bazálna analgézia	metamizol 1 g vo F1/1 250 ml á 8-6h, alebo paracetamol 1g á 8-6 h
Intravenózne opioidy	morfín 5/10 mg (podľa hmotnosti <70kg<) a metamizol 1 g vo F1/1 250 ml á 8-6 h, alebo ako denná dávka v perfuzore, metódou PCA alebo sestrou kontrolovaná analgézia
Tradičný postup	Tramadol 50-100 mg á 8-6 h i.m. + bazálna analgézia

Intenzitu bolesti sme hodnotili numerickou 11-stupňovou stupnicou (0-10), úľavu od bolesti považujeme za vyhovujúcu pri hodnote 0-1 v kľude, 2-4 pri pohybe. Vzhľadom k tomu sme vyhodnotili potrebné počiatočné, konečné a priemerné dávky epidurálne aplikovaných liekov (graf 2, 3, 4).

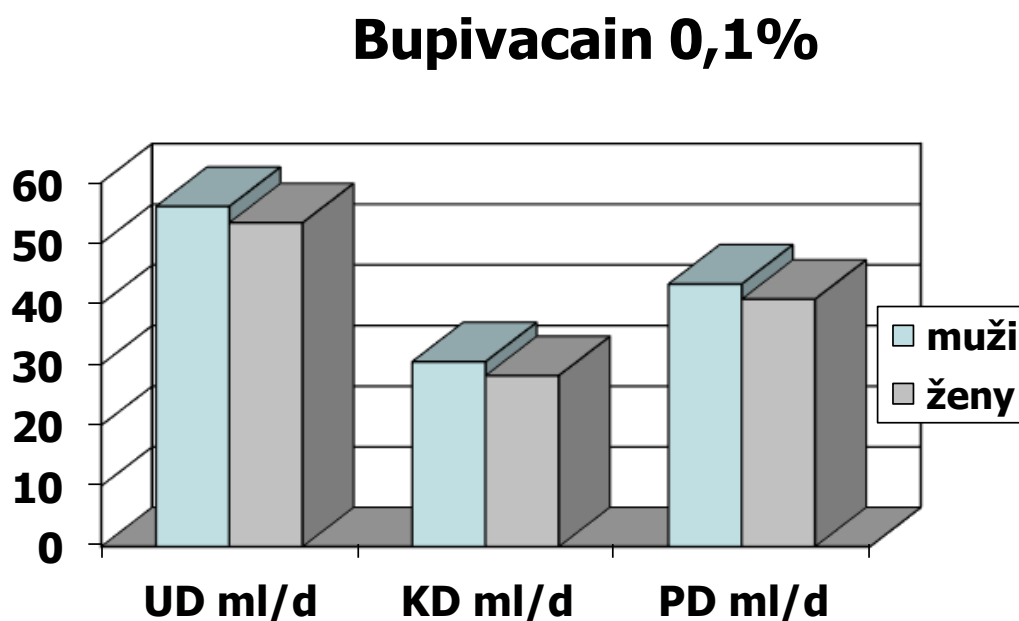
Tabuľka 3. Súbor 485 pacientov s KEA liečených SAB v UNM v rokoch 2004-2008

Pohlavie	Muži	Ženy
Počet	299	186
Vek min-max (priemer)	7-82 (56)	19-79 (56)
Th-EDA	256	159
L-EDA	43	27
EK (priemer - dni)	5	5

**Graf 1.** Indikácie KEA u 485 pacientov liečených v UNM v rokoch 2004-2008



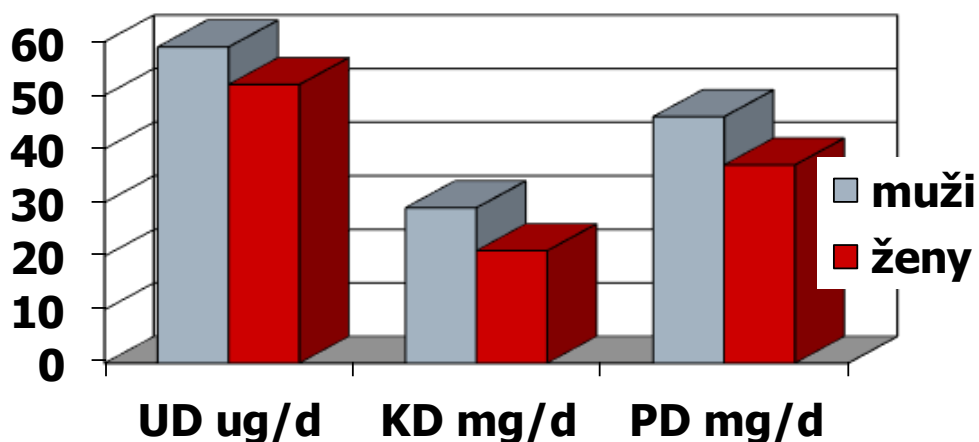
Graf 2. KEA - úvodná, konečná a priemerná dávka morfínu



Graf 3. KEA - úvodná, konečná a priemerná dávka bupivacainu/24 h

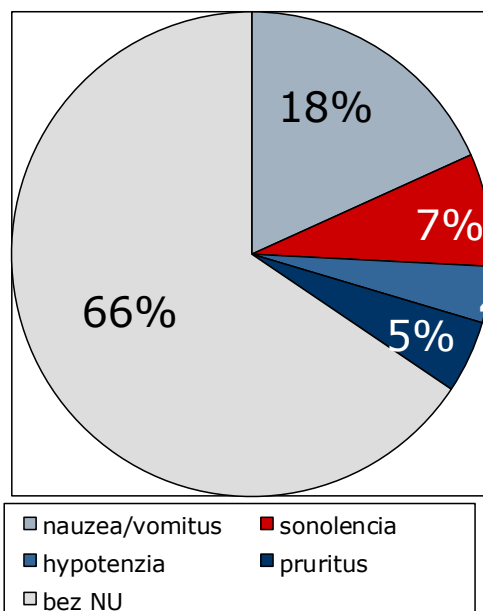
V súlade s publikovanými prácami⁴ sme zistili, že efektívne epidurálne dávky morfínu a bupivacainu možno podstatne znížiť pridaním adrenalínu epidurálne a tiež kombináciou s bazálnou analgéziou neopoidmi.

Adrenalín

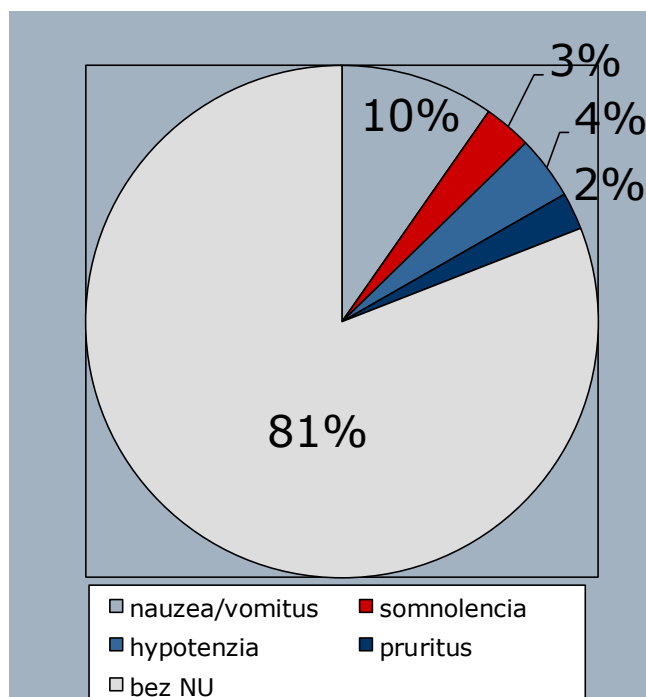


Graf 4. KEA - úvodná, konečná a priemerná dávka adrenalínu/24 h

Efektívne epidurálne dávky morfinu a bupivakainu sa tiež znižujú vekom, ženy potrebovali nižšie dávky a mali vyššiu incidenciu nežiadúcich účinkov. Spektrum zaznamenaných vedľajších účinkov je na obrázku (graf 5, 6), dominovala nauzea a vomitus u 18 % žien a 10 % mužov, somnolencia u 8 % žien a 3 % mužov, hypotenzia u 4 % žien i mužov, pruritus u 5 % žien a 2 % mužov. U 81% mužov a 65% žien to bolo bez vedľajších účinkov. Keďže vedľajšie účinky boli včas zaznamenané a liečené, úpravou dávky a/alebo použitých liekov, napr. vylúčením morfinu, neboli dôvodom k zrušeniu analgézie.



Graf 5. KEA - vedľajšie účinky u žien



Graf 6. KEA - vedľajšie účinky u mužov

Vyhodnotenie

Podľa odporúčania expertov je bezpečná a účinná liečba akútnej pooperačnej bolesti viac výsledkom správnej edukácie a organizácie zdravotníckych štruktúr, ktoré liečbu akútnej pooperačnej bolesti zabezpečujú, ako výberu analgetických techník samotných.⁵

Aj na základe našich skúseností môžeme potvrdiť, že kvalitu pooperačnej liečby bolesti nezaručuje zvolená technika. Ani metódy tzv. „high technology,“ používané v našej nemocnici pred zriadením SAB, nezlepšili pooperačnú analgéziu ani nepriniesli požadované výsledky. Naopak, bez pravidelnej kontroly boli buď nedostatočné alebo ich ošetrojúci lekári vysadili pre intoleranciu vedľajších účinkov. V najhoršom prípade boli pacienti utlmení, spali, čo bolo považované za prijateľný stav po operácii. Takže ani techniky, ktorých cieľom bolo adekvátnou kontrolou bolesti umožniť pacientom včasnú rehabilitáciu, a tak prevenciu závažných pooperačných komplikácií a skrátenie morbiditu, tento svoj cieľ nespĺnili.

Požadované výsledky sa dostavili až po zriadení SAB, aj to postupne, so získaním skúseností, ich prehodnocovaním a sústavnou edukáciou všetkých zúčastnených.

Dnes možno povedať, že model z nášho pracoviska je dobrým príkladom toho, že predpokladom úspešnosti fungujúceho Servisu akútnej bolesti je dobre organizovaný interdisciplinárny tím. Vedúci lekár pracoviska pre liečbu bolesti je garantom, vypracuje štandardné postupy, metodicky SAB riadi. Algeziologické sestry zabezpečujú denný monitoring pacientov, kontrolujú intenzitu bolesti a aktuálne riešia nežiaduce účinky, zabezpečujú tiež elektronickú dispenzarizáciu. To umožní priebežné vyhodnocovanie a prehodnocovanie používaných postupov s cieľom skvalitnenia liečby. Nemenej významnou úlohou algeziologických sestier je aj výchova pacientov a zdravotníckych pracovníkov, ktorí zabezpečujú starostlivosť o chirurgických pacientov. Anestéziológovia zavádzajú KEA, eventuálne periférne anestetické blokády, ordinujú pooperačnú analgéziu v súlade s dohodnutým protokolom. Spolupráca s SAB im zaisťuje bezpečnosť a tiež lepšiu sebareflexiu a spokojnosť s vykonanou prácou. Nevyhnutnou

súčasťou tímu sú ošetrojúci lekári, sestry a fyzioterapeuti, ktorí sú priamo zodpovední za úspešný pooperačný priebeh.

Aj preto je veľmi dôležitý priebežný edukačný program pre oddielenské sestry a lekárov chirurgických disciplín; je ich potrebné sústavne učiť monitorovať, zaznamenávať a kontrolovať bolesť; zaznamenávať vedľajšie účinky minimálne každé 4 hodiny, urobiť bolesť "viditeľnou", t.j. sústrediť pozornosť na nedostatočnú liečbu bolesti, a tým zlepšiť kvalitu úľavy od bolesti. Nevyhnutnosťou je aj primerané materiálne, prístrojové, priestorové a personálne zabezpečenie.

SAB v UNM v Martine zabezpečuje aj ďalšie aktivity: metodicky spolupracuje s pediatrickými anesteziológmi, kde sme sa rovnako podieľali na vypracovaní štandardných postupov liečby pooperačnej bolesti, prakticky sa zúčastňujeme 24 hod servisu pôrodnickej analgézie, vypracovali sme a zabezpečujeme postupy prevencie chronickej pooperačnej a poúrazovej bolesti.⁶

Prevenia chronickej bolesti

Akútna pooperačná bolesť často prechádza do chronickej pooperačnej bolesti. Pretrvávajúcu akútnu pooperačnú bolesť má 10 - 50 % pacientov po operáciách, u 2 - 20 % z nich sa vyvinie bolesť chronická, hlavnou príčinou je nesprávne liečená akútna pooperačná bolesť.¹

Dnes je jednoznačne akceptované, že mnohé chronické bolestivé syndrómy začínajú ako akútne bolesti, pooperačné či postraumatické. Chronická bolesť, keď raz vznikne, je nezničiteľná, vráti sa dokonca aj po deštrukčných procesoch v kôrových centrách.

Väčšina z týchto akútnych bolestí má vo svojej podstate neuropatický element. Z tohto aspektu je najdôležitejšie identifikovať rizikové faktory prechodu akútnej bolesti v chronickú, tiež poznať a včas aplikovať preventívne postupy.

Kedy a prečo sa akútna bolesť mení v chronickú? Odpoveď na túto otázku možno zhrnúť do troch bodov:⁷

1. Rozsiahlejšie poškodenie tkaniva vyvoláva väčšiu akútnu bolesť
2. Väčšia akútna bolesť vo vyššej miere ovplyvňuje proces hojenia poškodeného tkaniva. Rozsah poškodenia tkaniva a intenzita bolesti sú najdôležitejšie pre prechod z akútnej do chronickej bolesti.
3. Pridružené psychosociálne faktory sa môžu spolupodieľať, ale určite udržiavajú či spúšťajú chronickú bolesť (obr.1).

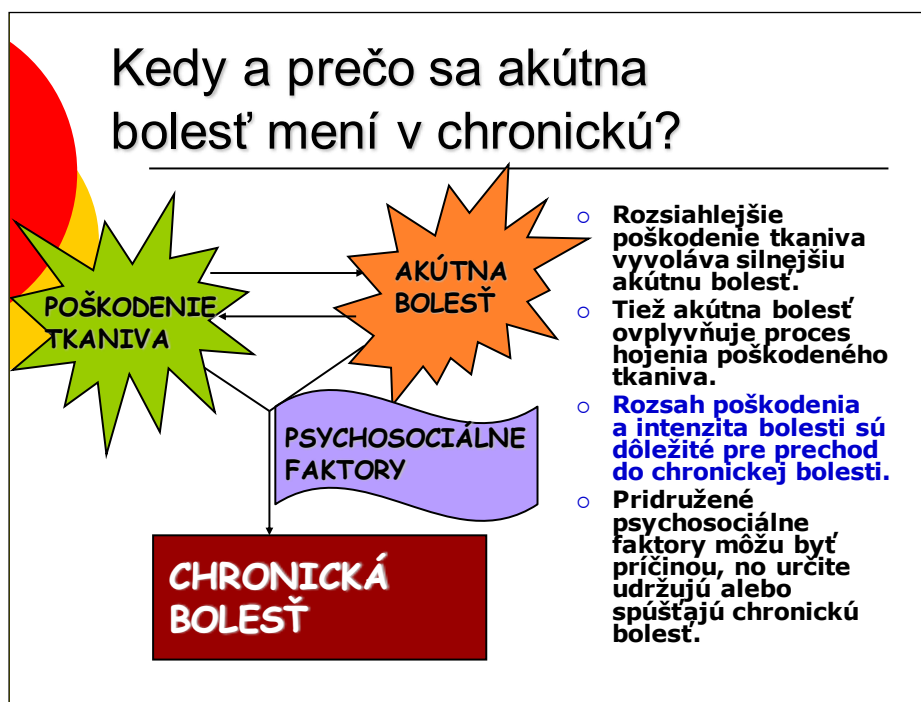
Anesteziológovia môžu svojim postupom ovplyvniť dve nozologické jednotky: chronické pooperačné bolesti a fantómovú bolesť. Majú k dispozícii preventívne postupy, ktoré majú na základe „evidence based“ rôznu úroveň významnosti I-V (tab. 4) a niektoré sú uvádzané ako odporúčaný postup expertov.⁵

Chronické pooperačné bolesti

Operácia je druhou najčastejšou príčinou chronickej bolesti, podieľa sa na nej až v 22 %. Bolesť v jazve pretrvávajúce rok po operácii udáva až 67 % pacientov po operácii hrudníka, 57 % pacientiek po ablácii prsníka, 56 % pacientov po cholecystektómii, 63 % pacientov po operácii inguinálnej hernie. Táto bolesť môže mať neuropatický charakter, ktorý je väčšinou prítomný už vo včasnom pooperačnom období. Akútna neuropatická bolesť je v tomto prípade hlavným prediktorom chronickej pooperačnej bolesti.

KEA zahájená pred operáciou hrudníka a pokračujúca pooperačne signifikantne znižuje incidenciu chronickej bolesti po 6 mesiacoch v porovnaní s i.v. PCA (pacientom kontrolovaná analgézia) aplikovanými opioidmi, pomer je 78 % ku 45 % (LII). Epidurálna aplikácia opioidu a lokálneho anestetika zvyšuje analgetickú účinnosť a redukuje dávky oboch liekov – LI.⁵ Pri hrudnej epidurálnej analgézii s fentanylom a ropivacainom alebo bupivacainom pridanie adre-

nalínu zlepšuje analgéziu (LII). NMDA antagonisti majú preventívne analgetické účinky (LI). Ketamín môže byť užitočným adjuvans pri bolestiach s existujúcou allodynou, hyperalgiou a toleranciou na opioidy, je to odporúčaný postup expertov.⁵



Obrázok 1. Prediktory vzniku chronickej bolesti

Tabuľka 4. Úroveň významnosti na základe NHMRC* odporúčaní

Stupeň	Definícia
I	systematické prehľadov a relevantné randomizované kontrolné štúdie
II	správne definované kontrolované randomizované štúdie
III-1	dobre definované pseudo-randomizované kontrolované štúdie
III-2	porovnávacie štúdie s kontrolou, nerandomizované (cohort štúdie)
III-3	porovnávacie štúdie s historickou kontrolou, 2 alebo viac jednoramenných štúdií, bez kontrolnej skupiny
IV	na základe kazuistík
<input checked="" type="checkbox"/>	odporúčaný názor expertov na základe klinických skúseností

*National Health and Medical Research Council, r.1999⁵

Naše skúsenosti

Analyzovali sme súbor 111 pacientov dispenzarizovaných v našom SAB, ktorým sme prospektívne pri hrudných operáciách z rôznych dôvodov (malignómy pľúc 68, MTS pľúc 28 a iné 15), aplikovali kontinuálnu epidurálnu analgéziu, zahájenú predoperačne a pokračovali pooperačne v priemernom trvaní 4 dni. Kontinuálna epidurálna analgézia: morfín 5 mg + adrenalín 50 µg + bupivacain 0,5% 10 ml + F1/1 do 50 ml, aplikovaná v perfuzore v priemernej dávke 1,5 - 2 ml/deň, so súčasťou bazálnou analgéziou paracetamol alebo metamizol 3 g/die i.v.

Incidenca chronickej pooperačnej bolesti z jazvy, bola 3 %, bez akéhokoľvek korelátu k úľave bolesti či vedľajším účinkom. Tieto výsledky, aj keď štatisticky nehodnotené, sú neporovnateľné s vyššie uvádzanými 67 %.

Po operácii hrudníka v KEA bola incidencia chronickej pooperačnej bolesti 3 %.

Fantómová bolesť

Je definovaná ako bolesť pociťovaná v chýbajúcej končatine alebo orgáne. Po strate končatiny je jej incidencia až 30 - 85 %. Objavuje sa okamžite alebo po niekoľkých dňoch. Je intermitentná, časom sa zmierňuje. Ak bola predamputačná bolesť prítomná, fantómová bolesť má rovnaký charakter a lokalizáciu. Špecifickým prediktorom je trvanie bolesti pred amputáciou dlhšie ako jeden mesiac, eventuálne či bola absolvovaná chemoterapia.

Perioperačná (pre-, intra- a pooperačná) epidurálna analgézia redukuje incidenciu silnej fantómovej bolesti (NNT 5,8) (LIII-2). Perioperačný ketamín (bolus pred amputáciou, následná 72 h infúzia) môže robiť prevenciu silnej fantómovej bolesti (odporúčaný postup expertov). Ketamín a lidocain redukujú bolesť pahýľa (LII). Kontinuálna regionálna nervová blokáda zabezpečuje efektívnu postamputačnú analgéziu, ale nemá žiaden benefit v prevencii fantómovej bolesti (LI).

Naše skúsenosti

Prospektívne sme sledovali súbor 32 pacientov, ktorí podstúpili chirurgickú amputáciu diabetickej nohy v celkovej anestézii. Pacienti boli rozdelení do troch skupín. Prvé dve skupiny dostali po uvedení do celkovej anestézie, 2 minúty pred kožným rezom, bolus ketamínu v analgetickej dávke 0,5 mg/kg. Bezprostredne po ukončení chirurgického výkonu dostávali pacienti 48 hodín kontinuálne intravenózne ketamín v dávke 0,1 mg/kg/h (1. skupina, n1=12) alebo 0,05 mg/kg/h (2. skupina, n2=13). Kontrolná 3. skupina (n3=7) dostávala 48 hodín kontinuálne MgSO₄ v dávke 1,68 g/deň.

Z hľadiska prevencie výskytu fantómovej bolesti sa ukázal ako najvýhodnejší model použitý v 1. skupine, kde po troch mesiacoch od amputácie bol výskyt fantómovej bolesti 0% (štatistická významnosť p = 0,02). Model použitý v 2. skupine s výskytom fantómovej bolesti 15,4% bol na hranici štatistickej významnosti (p = 0,07). V placebovej skupine trpelo na fantómovú bolesť po 3 mesiacoch od amputácie 66,6 % pacientov. Po 3 rokoch od amputácie bol výskyt fantómovej bolesti obdobný. V prvej skupine 0 % a v druhej 14,3 %. Tretia, placebová skupina nebola vyhodnotená vzhľadom na to, že 6 pacienti zo 7 zomreli. Zároveň, pacienti bez ketamínu mali v priebehu prvého týždňa od amputácie vyššiu spotrebu analgetík.^{10,11}

Literatúra

1. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ.: Persistent surgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618-25.
2. Hinrichs-Rocker A, Schulz K, Järvinen I, Lefering R, Simanski C, Neugebauer EA.: Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP): a systematic review *Eur. J Pain* 2009;13:719-30.
3. Breivik H.: High-Tech Versus Low-Tech Approaches to Postoperative Pain Management. *Proceedings of the 9th World Congress on Pain. Progress in Pain Research and Management, Vol. 16*, ed: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z. Seattle: IASP Press 2000: p. 787-807.
4. Breivik H. Postoperative pain: toward optimal pharmacological and epidural analgesia. *Pain 2002 – An Updated Review: Refresher Course Syllabus*, ed. by Giamberardino MA. Seattle: IASP Press 2002: 337-349.
5. Australian and New Zealand College of Anesthetists and Faculty of Pain Medicine: Acute pain management: scientific evidence. Second edition 2005. ISBN Print: 0-9585208-6-0.
6. Kulichova M. Prevencia chronickej bolesti. *Paliat. med. liec.boles.* 2010; 3(2): 48-50.
7. Kalso E.: Prevention of chronicity. *Proceedings of the 8th World Congress on Pain*. ed. By Jensen T.S., Turner J.A. and Wiesenfeld-Hallin, IASP Press, Seattle, 1997, s. 215-230.

8. Macrae W.A.: Chronic pain after surgery. *Br.J.Anaesth.* 2001, 87: 88-98.
9. Senturk M., Ozcan P.E., Talu G.K. et al.: The effects of three different analgesia techniques on longterm postthoracotomy pain. *Anesth. Analg.* 2002, 94: 11-15.
10. Galová M.: Problémy analgérie a anestézie u pacienta s diabetickou nohou, Dizertačná práca 2010, s.61,85.
11. Galová M., Kulichová M.: Phantom limb pain prevention with the application of Ketamine, 4th Neuropathic Pain Conference in Toronto, May 2013.

Liečba chronickej bolesti

Darina Hasarová

Je jednoduchšie bolesť cítiť ako ju definovať

Úvod

Taxonomická komisia Medzinárodnej spoločnosti pre štúdium a liečbu bolesti (IASP) definovala bolesť ako: **nepríjemný zmyslový a emocionálny zážitok, spojený so skutočným alebo potencionálnym poškodením tkaniva, alebo je výrazom takéhoto poškodenia popisovaný. Bolesť je vždy subjektívna.** Definícia je zdanlivo zložitá, ale poukazuje na významné aspekty bolesti: V definícii je obsiahnutá zložka zmyslová a emocionálna. Zmyslová zložka podáva informáciu o lokalizácii, intenzite a kvalite bolesti, emocionálna o dopade na psychiku pacienta. U rôznych typov bolesti sa líši pomer ich zastúpenia. U niektorých algických syndrómov je v popredí zložka zmyslová, u iných emočná alebo afektívna. Subjektivitou je vyjadrená skutočnosť, že popisovanie a prežívanie pacientov sa líši od pacienta k pacientovi a lekár musí akceptovať, že bolesť je to čo udáva a popisuje pacient.¹

Neurofyziológia bolesti

Pochopiť neurofyziológiu bolesti nie je možné bez dôkladnej znalosti anatómie prenosu nociceptívneho signálu z periférie až do najvyšších štruktúr mozgu. Nociceptívny signál z periférie do mozgu prechádza dvoma synaptickými prestupmi. A-delta a C vlákna ako primárne neuróny vytvárajú v zadných rohoch miechy synaptické spojenia s druhými neurónmi, ktoré vedú stimuly do jadier thalamu. V thalame je miesto druhého synaptického prepojenia na tretie neuróny, ktorých časť pokračuje do somatosenzorickej kôry S1, S2. Tu sa uskutočňuje sensoricko-diskriminačný proces, t. j. miesto, charakter a intenzita bolesti. Časť tretích neurónov pokračuje do limbických štruktúr, kde sa uskutočňuje motivačno-afektívny komponent bolesti (obr. 1).

Bolesť je dynamický fenomén. Nociceptívny signál je modulovaný na všetkých úrovniach periférneho a centrálného nervového systému a výsledný bolestivý pocit nie je podmienený len intenzitou nociceptívneho stimulu z periférie, ale závisí od ďalších vplyvov zvýšenia alebo redukcie inhibičných alebo excitačných mechanizmov. Sú známe viaceré endogénne excitačné a inhibičné mechanizmy na troch hlavných úrovniach. 1. spinálne inhibičné mechanizmy, 2. descendntné inhibičné mechanizmy z mozgového kmeňa, 3. descendntné inhibičné mechanizmy z vyšších centier (obr. 2).

V posledných rokoch boli identifikované početné endogénne excitačné a inhibičné mechanizmy, ktoré majú rozhodujúci vplyv na vnímanie akútnej bolesti aj na proces chronifikácie bolesti. V oblasti prvého synaptického prepojenia v zadných rohoch miechy modulujú nociceptívny prenos **inhibičné interneuróny** a to tak presynapticky ako aj postsynapticky. Do procesu sú zapojené početné neurotransmitery ako glycín, adenosin, enkefalin. Najdôležitejšiu úlohu má GABA, ktorá sa pokladá za najsilnejší inhibičný neurotransmitter. Na druhej strane pri poškodení nervového tkaniva a uvoľnení neurotransmiteru cholecystokinínu sa GABA mení z inhibičného na excitačný neurotransmitter. Ďalším príkladom dynamických interakcií medzi inhibičnými a excitačnými mechanizmami je opioidmi indukovaná hyperalgézia. Opioidy ako zlatý štandard liečby bolesti môžu za určitých okolností viesť k zhoršeniu vnímania bolesti. Jedno z možných vysvetlení tohto paradoxu je senzitivácia receptorov aktiváciou NMDA a cholecystokinínových receptorov a blokáda endogénnych inhibičných mechanizmov.

Úloha **mikroglie a astrocytov** je v posledných rokoch dobre dokumentovaná vo vývoji a perzistencii neuropatickej bolesti. Za normálnych okolností nemajú bunky glie vplyv na bolesť. Po poranení dochádza k aktivácii mikroglie v zadných rohoch miechy a k uvoľneniu

pronociceptívnych cytokinínov. Na základe týchto poznatkov nie je možné dosiahnuť primeranú liečbu bolesti bez zohľadnenia úlohy glie a astrocytov v modulácii bolesti.

Jednou z príčin chronifikácie bolesti je **centrálna senzitivácia** (obr. 3). Je to fenomén, pri ktorom sa mení permeabilita membrány druhého neurónu v zadných rohoch miechy. Dochádza k vzostupu dráždivosti aj k spontánnej aktivite v zadných rohoch miechy prostredníctvom uvoľnených peptidov (substancia P, calcitonin gene-related peptid - CGRP a glutamát) Prolongované dráždenie nabudí NMDA receptor s následnou senzitiváciou sekundárneho neurónu.

Thalamus má rozhodujúcu úlohu v mnohých chronických bolestivých stavoch tvorbou pamäťových stôp resp. fixáciou predchádzajúcich bolestivých zážitkov. Ischémiou v oblasti thalamu dochádza často k narušeniu inhibičných mechanizmov v thalame a k vzniku intenzívnej thalamickej bolesti.

Descendentné inhibičné mechanizmy z mozgového kmeňa ovplyvňujú prenos stimulov z prvého neurónu na druhý na spinálnej úrovni. Serotonergné a noradrenergné descendentné inhibičné dráhy vytvárajú synapsy s enkefalinovými interneurónmi a pôsobia antinociceptívne. Tak napr. pri poruche descendentných dráh, pri nízkej koncentrácii serotonínu a noradrenalínu dochádza k redukcii endogénnej inhibície u pacientov s fibromyalgiou.

Inhibičné mechanizmy vyšších kôrových centier. Zobrazovacími technikami mozgu bolo dokázané, že bolestivý stimul je prenášaný do mnohých kôrových centier, predovšetkým do somatosenzorickej kôry S1 a S2. Použitím pozitronovej emisnej tomografie (PET) je možné dokázať, že aktivita v primárnej somatosenzorickej oblasti kôry je proporcionálna intenzite bolesti.

Vychádzajúc z poznatkov o neuroplasticite prenosu a modulácii bolestivého stimulu rozširujú sa aj terapeutické možnosti. Farmakologickú liečbu môžeme viac prispôbiť buď tlmením excitačných mechanizmov alebo podporou inhibičných mechanizmov. Prvým cieľom by mala byť identifikácia mechanizmu pacientovej bolesti.

Súčasný vedecký koncept mechanizmov bolesti zahŕňa početné genetické a enviromentálne faktory, ktoré podmieňujú finálny pocit – bolesť. Včasnú rozpoznávanie rizikových faktorov pre chronifikáciu je neoddeliteľnou súčasťou liečby bolesti už v akútnom štádiu.

Rizikové faktory pre vznik chronickej bolesti

1. Individuálna predispozícia
2. Enviromentálne faktory
3. Psychologické faktory.

Individuálna predispozícia

Pohlavie: ženy trpia častejšie chronickými bolestivými syndrómami. Príčina tejto predispozície je multifaktoriálna, najčastejšie sa uvádzajú pohlavné hormóny.

Vek: s vyšším vekom stúpa incidencia chronickej bolesti. Príčinou je nielen nárast muskuloskeletálnej degenerácie, ale aj pokles endogénnych inhibičných mechanizmov.

Genetická predispozícia sa prejavuje nielen vo vyššej incidencii prechodu akútnej bolesti do chronickej u vybraných jedincov, ale aj v odlišnej individuálnej reakcii na analgetickú liečbu a výskyt nežiaducich účinkov.

Enviromentálne faktory: excesívny stres, intenzívna bolesť v anamnéze a abúzus sú významné prediktory. Aj predčasne narodené deti, ktoré sa podrobili bolestivým intervenciám sú v pozdejšom období viac citlivé na bolestivé stimuly. Ako príčina sa uvádza deficit inhibičných mechanizmov.

Psychologické faktory: anxieta, depresia a katastrofický typ predstavujú rizikové faktory nielen pre chronifikáciu, ale determinujú aj schopnosť aktívne sa spolupodieľať na tlmení bolesti – pasívni pacienti.

Na bolesť sa neumiera

Všeobecne používaný argument na upokojenie pacienta a často aj na ospravedlnenie vlastnej neschopnosti. Je to skutočne pravda?

Prvú štúdiu s objavom skracovania telomerov v leukocytoch pri fibromyalgickej bolesti predstavil Afton L. Hassett, PsyD. z Centra chronickej bolesti a univerzity v Michigane. Skracovanie telomerov sa pokladá za marker starnutia a apoptózy buniek. Vedci zistili, že ku skracovaniu dochádzalo v priamej naväznosti na bolestivé stimuly u pacientov s fibromyalgickým syndrómom. Súčasne v priebehu bolestivého stimulu boli pozorované aj zmeny v mozgových štruktúrach. Skracovanie telomerov bolo dokázané vplyvom rôznych faktorov – fajčenie, stres, nadváha, depresia a pod. Toto je prvá štúdia, ktorá dokázala priame ovplyvnenie skracovania telomerov bolestivými stimulmi. Sledovali telomery leukocytov u 66 pacientiek s fibromyalgickým syndrómom a u 22 zdravých žien. Ženy, ktoré udávali intenzitu bolesti viac ako VAS 5 mali kratšie telomery. Medzi dĺžkou telomerov a citlivosťou na bolesť bola významná korelácia. Nielenže bolestivé stimuly evokovali skracovanie telomerov, ale aj pacientky s krátkymi telomermi mali vyššiu citlivosť na bolestivé stimuly. Zobrazovacími metódami vedci zistili, že dĺžka telomerov korelovala s objemom sivej hmoty. Ženy s fibromyalgickým syndrómom, s krátkymi telomermi mali menší objem sivej hmoty v projekčných oblastiach mozgu. Je teda predpoklad, že bolesť akceleruje starnutie buniek. A prečo je to tak? Oplyvní adekvátna liečba bolesti skracovanie telomerov? Odpoveď dajú ďalšie štúdie na väčších súboroch pacientov s odlišnými typmi bolesti.

Je bolesť reálna alebo je prejavom psychického ochorenia alebo je to účelové správanie pacienta?

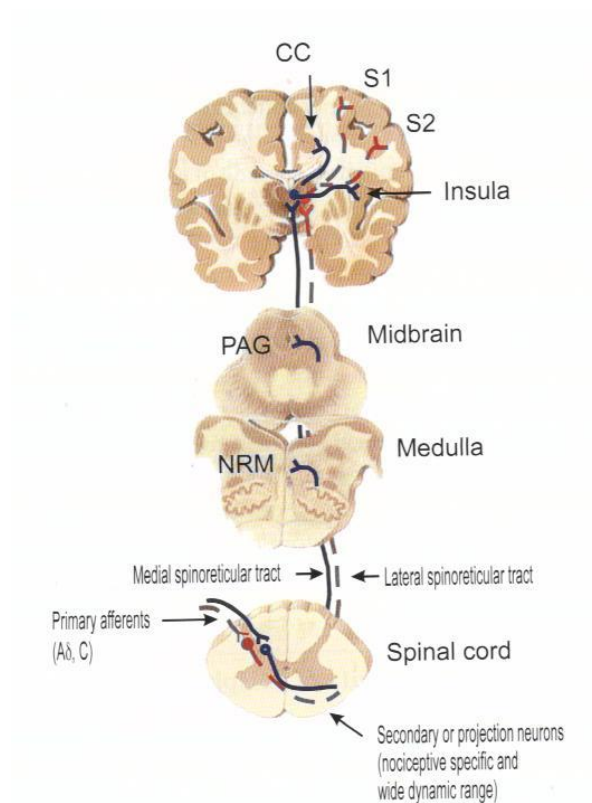
V lekárskej praxi sa stretávame s pacientmi, ktorí udávajú fyzickú bolesť alebo diskomfort, pričom nie je identifikovaná organická príčina bolesti. Takéto stavy sú nazývané ako funkčné bolestivé syndrómy. Milióny ľudí trpí funkčnými bolesťami, podrobuje sa opakovaným drahým vyšetrovacím metódam, podstupuje často závažné chirurgické zákroky v snahe nájsť príčinu bolesti a zbaviť sa bolesti. Je preto ťažké vysvetliť pacientovi, že bolesť nemusí mať zjavnú príčinu, keďže ani mnohí lekári príčinu nepoznajú. V konečnom dôsledku ostávajú nespokojní pacienti putujúci medzi ambulanciami rôznych špecialistov aj liečiteľov, a frustrujúci lekár. Objasniť procesy od nepatrného akútneho stimulu k pretrvávajúcej mnohočetnej bolesti je dôležité pri pochopení pacientových ťažkostí a súčasne umožňuje voľiť ciele terapeutické postupy.

K funkčným bolestivým syndrómom radíme syndróm dráždivého čreva, fibromyalgiu, poruchu temporomandibulárneho kĺbu, vulvodýniu, dráždivý močový mechúr, bolesti chrbta, chronickú bolesť na hrudníku a chronický kardiálny bolestivý syndróm – senzitivne srdce.

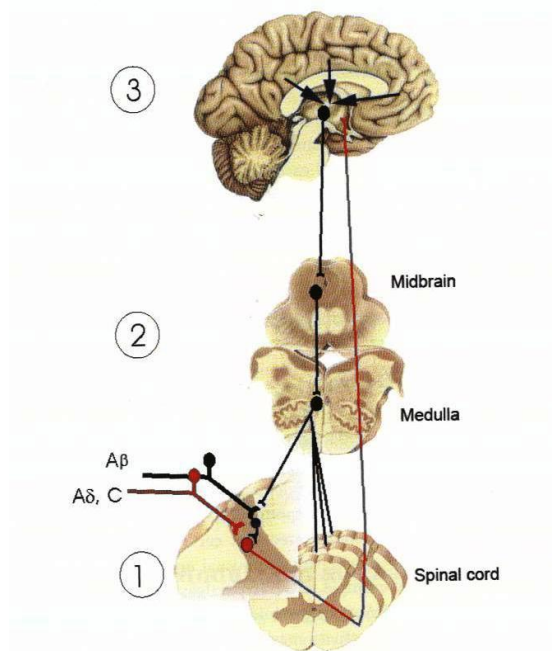
Na jednej strane bežné vyšetrovacie metódy, ktoré neodhalia organickú príčinu bolesti, na druhej strane experimentálne metódy, ktoré potvrdzujú realnosť bolesti dávajú týmto stavom nový rozmer. Funkčnou magnetickou rezonanciou a pozitronovou emisnou tomografiou sú dokazované morfológické aj funkčné zmeny v kôrových somatosenzorických aj podkôrových oblastiach mozgu, podieľajúcich sa na prenose a modulácii bolesti.

Zoznam literatúry

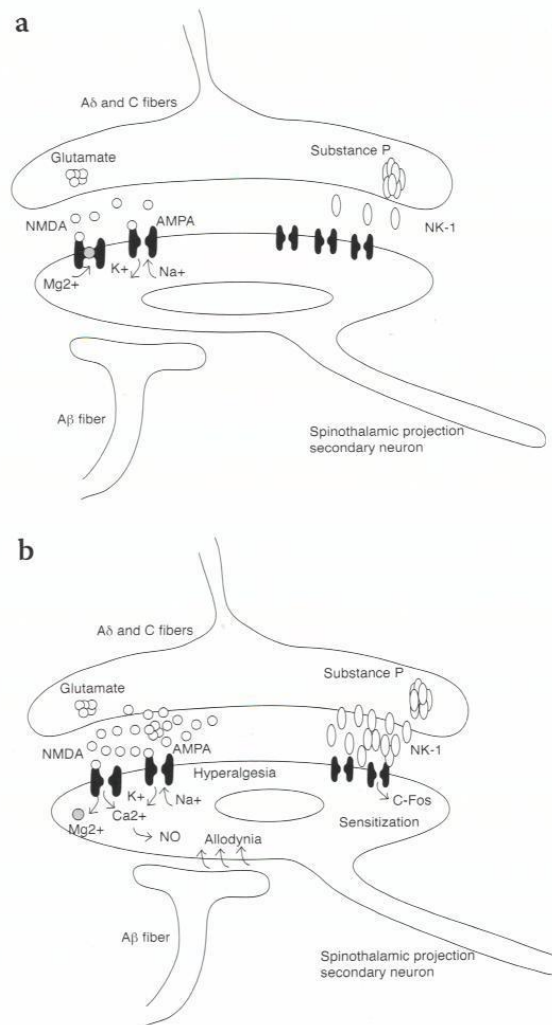
1. Opavský J.: Bolest v ambulanti praxi. Maxdorf 2011.
2. Beulieu et al.: Pharmacology of Pain, IASP Press, Seattle, 2010, 3-27.
3. Michael Vlessides.: Pain Medicine News, September 2013, vol. 11.
4. Mogil. J.S.: Pharmacogenetics of Pain in Beulieu et all. Pharmacology of Pain. IASP Press, Seattle, 2010, 431-451.



Obrázok 1. Dráha bolesti



Obrázok 2. Endogénne mechanizmy modulácie bolesti



Obrázok 3. Schéma centrálnej senzitivácie

Fyziologie nervosvalového přenosu Svalová relaxancia v anesteziologii

Milan Adamus

Obsah

1. Terminologie
2. Anatomie a fyziologie NS přenosu, nikotinový receptor NS ploténky
3. Klasifikace svalových relaxancií
 - 3.1 podle mechanismu účinku
 - 3.2 podle chemické struktury
 - 3.3 podle farmakodynamických parametrů
4. Rok uvedení svalových relaxancií do praxe
5. Ideální svalové relaxans
6. Způsoby aplikace svalových relaxancií
 - 6.1 intravenózní
 - 6.1.1 samotné suxamethonium (SUX)
 - 6.1.2 SUX + nedepolarizující NMBA
 - 6.1.3 samotné nedepolarizující NMBA
 - 6.2 intramuskulární
7. Alternativní postupy při relaxaci
 - 7.1 Priming
 - 7.2 Timing
 - 7.3 Prekurarizace
8. Ideální reverzní látka
9. Současný pohled na reverzi NS bloku
10. Hot topics
11. Literatura.

Svalová relaxancia jsou v dnešní době neodmyslitelnou součástí anesteziologické praxe. Jejich podání je vyhrazeno lékařům, kteří jsou schopni zajistit umělou plicní ventilaci. Nemají analgetický efekt, neovlivňují významnou měrou vědomí a nejsou kauzálními antikonvulzivy.

1 Terminologie

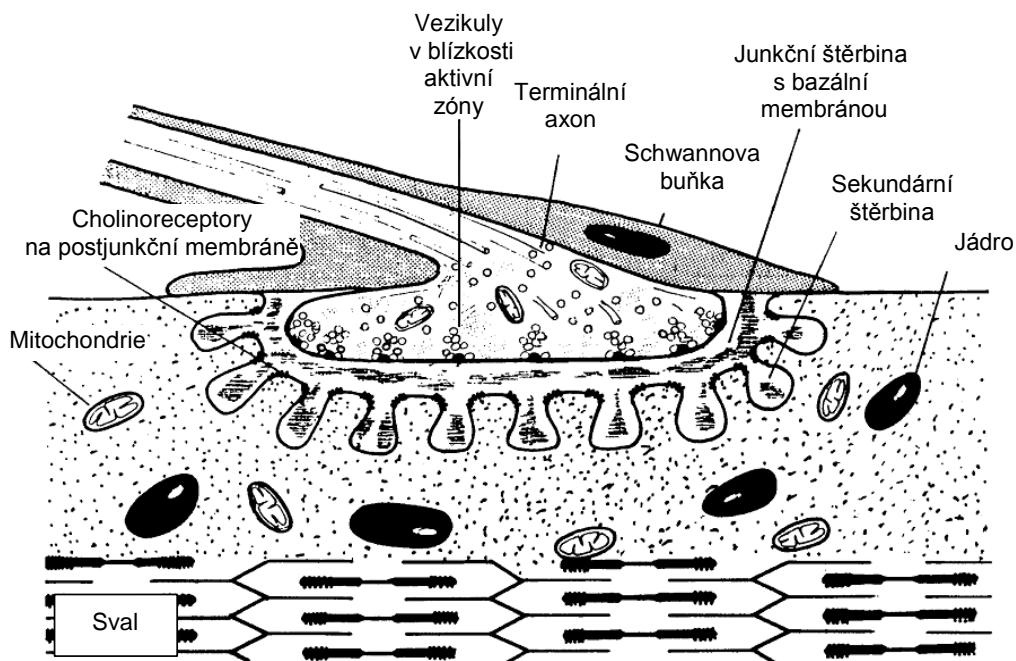
V současnosti je nejčastěji používán pojem **NMBA** (*neuromuscular blocking agent*) nebo **svalové relaxans**, popř. **periferní svalové relaxans** (periferní pro odlišení od centrálních myorelaxancií - např. baklofenu). Pojmy kurarimimetikum nebo paralytikum jsou dnes daleko řidší, stejně jako pojem kurare, leptokurare nebo pachykurare. Pro aktivní zrušení účinku svalových relaxancií je používán pojem **reverze** nebo **farmakologická antagonizace**, méně často dekurarizace - tento pojem je přijatelný zpravidla ve spojení (např. PORC = postoperativní residual curarization, nebo rekurarizace).

2 Anatomie a fyziologie NS přenosu, nikotinový receptor NS ploténky¹

Nervosvalová ploténka patří k nejlépe probádaným synapsím v organismu. Klasická koncepce nervosvalového přenosu je poměrně jednoduchá a základní děje na nervosvalovém spojení jsou známy pět desetiletí.

Příčně pruhované svaly jsou inervovány motorickými nervy (obr. 1). Ty v blízkosti svalu ztrácejí myelinovou pochvu a větví se do velkého množství nervových filament, která inervují jednotlivá svalová vlákna. Motoneuron s příslušnými svalovými vlákny tvoří motorickou

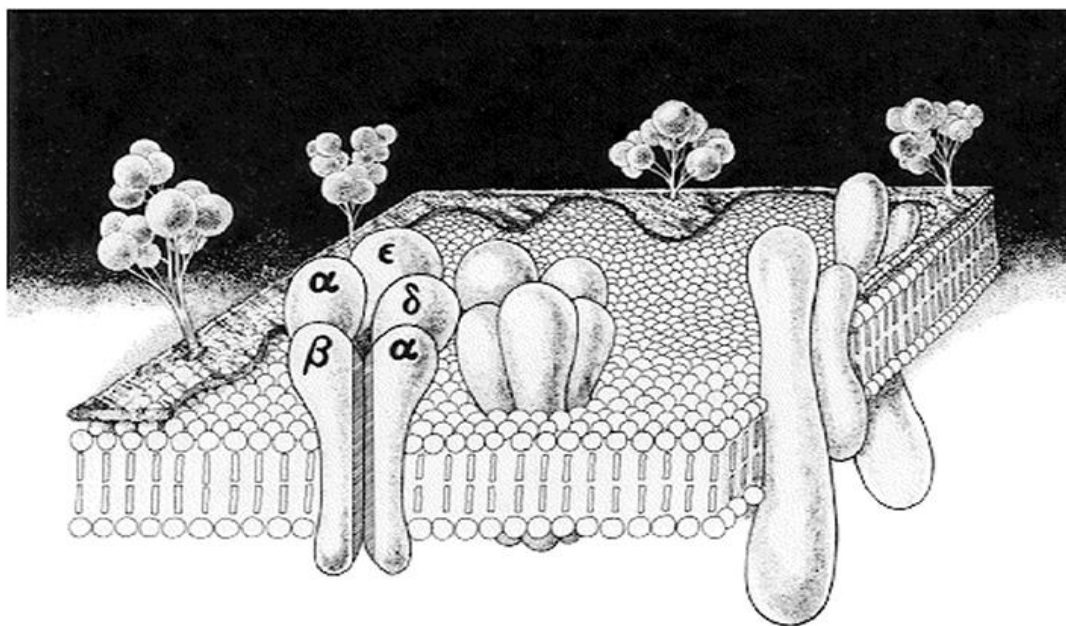
jednotku. Počet svalových vláken v motorické jednotce se liší podle funkce příslušného svalu. Nejméně svalových fibril (méně než 10) je v motorických jednotkách okohybných svalů, nejvíce (více než 1 700) pak v jednotkách posturálního svalstva. Nervosvalovou ploténku tvoří dvě struktury: zakončení motorického nervu (terminální buton) a postjunktční oblast svalové membrány. Obě struktury jsou odděleny synaptickou štěrbinou (60 nm), která obsahuje acetylcholinesterázu odpovědnou za rychlý rozklad acetylcholinu. Tento enzym je přítomen rovněž v záhybech postsynaptické membrány.



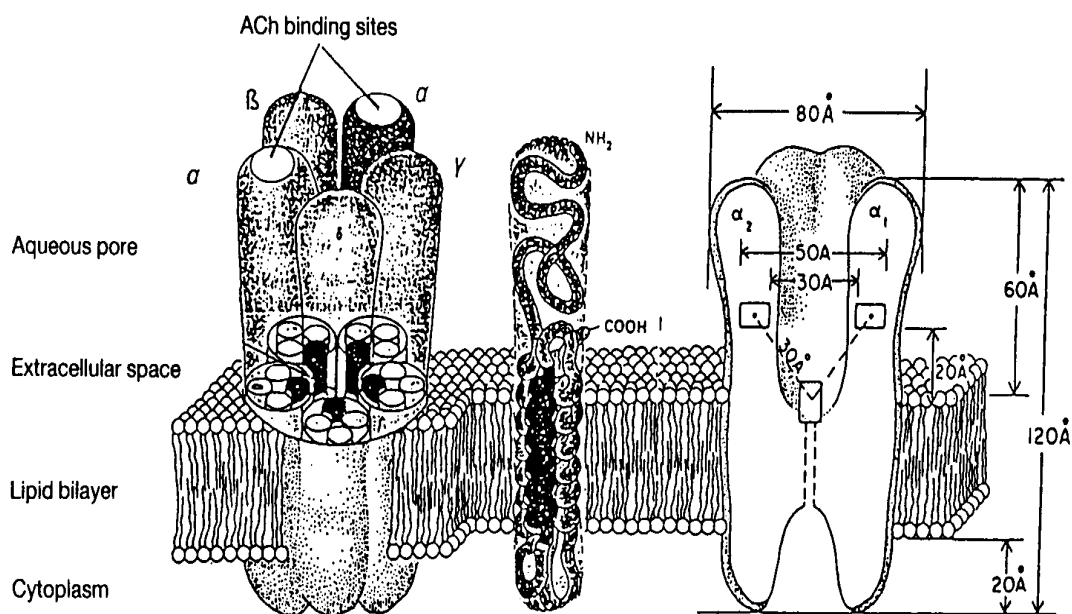
Obrázek 1. Nervosvalová ploténka (volně podle Bowmana et al)

Mediátorem přenosu mezi nervovým zakončením a svalem je acetylcholin. Acetylcholin je syntetizován z cholinu a acetylkoenzymu A enzymem cholinacetyltransferázou a ve formě vezikul uskladněn v nervovém zakončení. Každá vezikula obsahuje kolem 10 000 molekul acetylcholinu. Při absenci stimulace se acetylcholin trvale spontánně a nahodile uvolňuje v neúčinném množství. Korelátom tohoto jevu na postsynaptické svalové membráně je *MEPP* (*miniature end-plate potential*), který odpovídá spontánnímu uvolnění acetylcholinu z jedné vezikuly. Je natolik malý a nahodilý, že jeho velikost (0,5 až 1,5 mV) nedostačuje k vyvolání akčního potenciálu, který je sledován svalovou kontrakcí. Kvalitativně i kvantitativně odlišný děj nastává příchodem impulzu do nervového zakončení v nervosvalové ploténce. Při něm se acetylcholinový obsah velkého množství vezikul (200 až 300) náhle uvolní do synaptické štěrbinu, kde reaguje s nikotinovými receptory postjunktční části nervosvalové ploténky.

Nikotinové receptory jsou koncentrovány ve shlukích (průměr 0,1 μm) především na zvrásněných postjunktční části, které leží naproti aktivním oblastem nervového zakončení. Receptory jsou uloženy transmembranózně, mají velikost 250 000 daltonů a u dospělých savců je tvoří pět glykoproteinových podjednotek ($2 \times \alpha, \beta, \epsilon, \delta$) seřazených do rozety kolem centrálního iontového kanálu (obr. 2, 3).



Obrázek 2. Struktura nikotinového recepturu (pentamer) (volně podle Bowmana et al)²



Obrázek 3. Zakotvení nikotinového recepturu v buněčné membráně (volně podle Bowmana et al)²

Každá z α podjednotek obsahuje na svém extracelulárním povrchu vazebné místo pro acetylcholin. Pokud se dvě molekuly acetylcholinu naváží na obě podjednotky α , kanál se na krátkou dobu (1 ms) otvírá – je tak umožněn transmembranózní pohyb kationtů (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} a Mg^{2+}) ve směru jejich koncentračních gradientů. Rozhodující je influx Na^+ a eflux K^+ – tyto iontové

proudy vytvářejí *EPP* (*end-plate potential*). Pokud sumace těchto proudů sníží transmembranózní potenciál postjunktční oblasti natolik, že dojde k její depolarizaci, vytváří se svalový akční potenciál, který je sledován svalovou kontrakcí.

Klidový transmembranózní potenciál je -90 mV s intracelulární negativitou. Pokud výše popsaným depolarizačním mechanismem klesne transmembranózní potenciál o 40 mV (z -90 na -50 mV), spustí se akční potenciál, který se šíří sarkolemmou a v součinnosti s uvolněním Ca^{2+} iontů z endoplazmatického retikula aktivuje svalovou kontrakci. Šíření svalového akčního potenciálu je mnohem pomalejší ($1\text{--}5\text{ m s}^{-1}$), než je tomu u nervu ($50\text{--}100\text{ m s}^{-1}$).

Současně s aktivací postsynaptických receptorů je acetylcholin enzymaticky štěpen acetylcholinesterázou, která je lokalizována v blízkosti receptorů. Důsledkem tohoto neméně důležitého procesu je repolarizace a znovunabytá schopnost postjunktční membrány reagovat na další vyplavení acetylcholinu.

Acetylcholinové receptory jsou za fyziologických okolností kromě postjunktční lokalizace umístěny i na nervovém zakončení (presynapticky). Po příchodu impulzu a uvolnění malého množství acetylcholinu jsou tyto presynaptické receptory aktivovány. Mechanismem pozitivní zpětné vazby jsou pak vezikuly acetylcholinu mobilizovány do aktivní zóny, kde jsou připraveny k uvolnění po příchodu dalšího impulzu.

Výše uvedené mechanismy se uplatňují za fyziologických podmínek. Některé stavy (např. denervace svalů, popáleniny) jsou spojeny s vytvořením populace tzv. extrajunktčních receptorů, které jsou biologickými vlastnostmi odlišné. Jsou umístěny na povrchu svalů (tedy mimo NS ploténku), mají kratší životnost (20 hod), jsou zvýšeně citlivé k účinku SUX, a více rezistentní k účinku nedepolarizujících NMBA.

Stále více je věnována pozornost detailní analýze struktury různých nikotinových acetylcholinových receptorů (nAChR).³ Bylo identifikováno nejméně 10 různých subtypů podjednotek α ($\alpha 1\text{--}\alpha 10$) a 4 subtypy podjednotek β ($\beta 1\text{--}\beta 4$), které jsou součástí nAChR různých tkání (kosterní sval: $2\alpha 1\beta 1\delta\epsilon$, prejunktční část nervosvalové ploténky: $\alpha 3\beta 2$, gangliová zakončení: $\alpha 3\beta 4$, CNS: $\alpha 4\beta 2$ a $\alpha 7$).^{3,4} Svalové nAChR jsou lokalizovány na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky, zatímco neuronální nAChR byly nalezeny pre- i postsynapticky v centrálním i periferním nervovém systému a rovněž extraneurálně. SUX podané v běžné dávce vyvolá nejprve aktivaci a poté desenzitizaci svalových nAChR ($2\alpha 1\beta 1\delta\epsilon$) – klinicky tomu odpovídají fascikulace a následné svalové uvolnění. Běžná dávka nemá vliv na prejunktční neurální ($\alpha 3\beta 2$) ani gangliový receptor ($\alpha 3\beta 4$), vysvětluje se tak absence únavy (*fade*) při tetanické stimulaci. Vyšší, resp. opakovaná dávka SUX pak vede k blokádě presynaptického $\alpha 3\beta 2$ receptoru s detekovatelnou únavou (*fade*).

Acetylcholinové receptory jsou přítomny i v **buňkách karotického sinu**, v nichž nikotinový cholinergní přenos hraje klíčovou úlohu v monitorování oxygenace.^{3,4} Interakcí s těmito chemoreceptory snižují nedepolarizující NMBA reaktivitu na hypoxii. Deprese ventilační odpovědi tak může být podmíněna nejen vlastním myorelaxačním účinkem relaxancia, ale podílí se na ní i přímý vliv na karotické receptory.

3 Klasifikace svalových relaxancií

Klasifikace NMBA se ustálila do tří schémat. I když je klasifikace poměrně letitá, stále platí, protože je výstižná a z didaktického pohledu instruktivní.^{1,5-7}

- 3.1 podle mechanismu účinku
 - 3.1.1 depolarizující (dnes prakticky pouze SUX)
 - 3.1.2 nedepolarizující (všechna ostatní NMBA)
- 3.2 podle chemické struktury
 - 3.2.1 benzylzochinoliny: ATR, MIV, CIS
 - 3.2.2 aminosteroidy: PANC, VEC, PIP, ROC
- 3.3 podle farmakodynamických parametrů

Látky jsou klasifikovány tak, aby jejich zařazení bylo jednoznačné. Zároveň je nutno počítat s variabilitou uvnitř jednotlivých kategorií v rozsahu jejich vymezení (např. podáním ROC v dávce vhodné pro Rapid sequence induction (RSI) - stává se toto relaxans látkou dlouhodobě účinnou).

3.3.1 podle rychlosti nástupu účinku (ONSET TIME)

3.3.1.1 ultrarychlý nástup (< 1 min): SUX

3.3.1.2 rychlý nástup (1–2 min): ROC

3.3.1.3 intermediární nástup (2–4 min): ATR, MIV, VEC, PANC, PIP

3.3.1.4 pomalý nástup (> 4 min): CIS

3.3.2 podle délky klinického účinku (DUR 25)

3.3.2.1 (ultra)krátkodobá (< 8 min): SUX

3.3.2.2 krátkodobá (8–20 min): MIV

3.3.2.3 intermediární (20–50 min): ATR, CIS, ROC, VEC

3.3.2.4 dlouhodobá (> 50 min): PANC, PIP

ATR = atrakurium, CIS = cisatrakurium, MIV = mivakurium, PANC = pankuronium, PIP = pipekuronium, ROC = rokuronium, SUX = suxamethonium, VEC = vekuronium.

Základní vlastnosti NMBA (chemická struktura, farmakodynamika, dávkování, metabolismus) shrnuje tab. 1.

Tabulka 1. V dnešní době používaná NMBA⁸

	PANC	VEC	ROC	ATR	CIS	SUX
typ	A	A	A	B	B	D
účinek	dlouho	interm	interm	interm	interm	krátco
onset (min)	2–3	3–4	1–2	3–5	2–3	<1
CD (min)	60–100	20–35	20–35 *60–80*	20–35	30–60	5–10
bolus dávka (mg kg ⁻¹)	0,05–0,10	0,08–0,10	0,6 *0,9–1,2*	0,4–0,6	0,1–0,2	1
kontin. dávka (µg kg ⁻¹ min ⁻¹)	0,8–1,7	0,8–1,7	8–12	5–20	1–3	nedopor.
eliminace (%)	ren 45–70 hep 15	ren 10–50 hep 35–50	ren 33 hep < 75	ren 5–10 Hoffman	ren 5–10 Hoffman	pChE
aktivní metabolit	3-OH a 17-OH PANC	3-desacetyl-VEC	0	0 laudanosin	0	0

PANC = pankuronium, VEC = vekuronium, ROC = rokuronium, ATR = atrakurium, CIS = cisatrakurium, SUX = suxamethonium, typ: A = aminosteroid, B = benzylocholin, D = depolarizující, účinek: dlouho = dlouhodobý, interm = intermediární, (u)krátco = (ultra)krátkodobý, onset = rychlost nástupu účinku, CD = délka klinického účinku, ren = renální, hep = hepatální, Hoffman = Hoffmanova eliminace, pChE = plazmatická cholinesteráza, 3-OH a 17-OH PANC = 3-hydroxy- a 17-hydroxypankuronium

4 Rok uvedení svalových relaxancií do praxe

V současnosti neexistují nová klinicky používaná NMBA, poslední uvedenou látkou je cisatrakurium (téměř před 20 lety) (tab. 2). Jiná svalová relaxancia nespĺnila očekávání (rapakuronium, gantakurium) a nejsou k dispozici.

Tabulka 2. Rok uvedení NMBA do praxe^{1,9}

NMBA	Rok uvedení do praxe
suxamethonium	1951
pankuronium	1967
vekuronium	1979
atrakurium	1980
pipekuronium	1980
mivakurium	1985
rokuronium	1990
cisatrakurium	1995

5 Ideální svalové relaxans^{1,5-7}

- nedepolarizující mechanismus účinku
- rychlý nástup
- krátké trvání účinku
- rychlé zotavení
- nekumulativní
- bez nežádoucích kardiovaskulárních vedlejších účinků
- bez uvolňování histaminu
- rychlé vylučování z těla
- eliminace nezávislá na renálních a hepatálních funkcích
- bez aktivních metabolitů
- účinek snadno a rychle antagonistizovatelný (neostigminem, sugammadexem?)
- levné, v roztoku, dlouhá exspirace, nenáročné na skladování.

6 Způsoby aplikace svalových relaxancií

6.1 intravenózní

6.1.1 samotné SUX

6.1.1.1 jedna dávka

6.1.1.2 více dávek?

6.1.1.3 kontinuálně - NE

6.1.2 SUX + nedepolarizující NMBA

6.1.2.1 SUX + bolus(y) NMBA

6.1.2.2 SUX + NMBA kontinuálně

6.1.2.3 SUX + bolus(y) NMBA + kontinuálně NMBA

6.1.3 samotné nedepolarizující NMBA

6.1.3.1 bolus(y)

6.1.3.2 bolus(y) + kontinuálně

6.1.3.3 kontinuálně

6.2 intramuskulární - *in extremis*?, SUX?, ROC? (dávka? místo? objem?).

7 Alternativní postupy při relaxaci

Alternativní postupy mají dvojí cíl - urychlení nástupu účinku nedepolarizujícího NMBA (priming, timing) nebo potlačení nežádoucích účinků SUX (prekurarizace). V době zavedení nedepolarizujících NMBA s rychlým nástupem účinku a příklonem k omezení suxamethonia je význam alternativních postupů zatlačen do pozadí.

7.1 Priming, priming dose, priming principle¹⁰⁻¹²

- malá dávka non-dep NMBA přibližně 3 minuty před podáním zbývajících plného množství NMBA k intubaci
- aplikována před úvodem do anestezie
- slouží k obsazení 75 % nikotinových receptorů NS ploténky
- intubační dávka = zvrát obsazení receptorů ze 75 % na 95 - 100 %
- problémy: velikost dávky – většinou 10 - 30 % ED₉₅
- načasování – většinou 3 minuty
- riziko: aspirace, u jednoho nemocného je postup efektivní a bezpečný, u jiného naopak může vyvolat symptomatickou svalovou slabost se všemi nežádoucími účinky.

7.2 Timing, timing principle¹³

- intravenózní premedikace (benzodiazepin, opioid)
- celá dávka non-dep NMBA iv
- intravenózní indukce anestezie při prvních známkách NS bloku
- výhody:
 - zkrácení intervalu mezi úvodem do CA a hlubokou relaxací
 - sladění okamžiku maximálního účinku NMBA a iv anestetika
- nevýhody: podobné jako u priming.

7.3 Prekurarizace¹²

- podání malé dávky nondep NMBA před aplikací SUX k potlačení jeho nežádoucích účinků (především fascikulací, hyperkalémie a myalgii)
- prekurarizační dávka empiricky:
 - ROC 0,05 mg kg⁻¹
 - VEC 0,01 mg kg⁻¹
 - ATR 0,05 mg kg⁻¹
 - MIV 0,02 mg kg⁻¹
- doporučený časový odstup před SUX: 30 sek - 4 min
- nevýhody: podobné jako priming
- SUX podané samostatně:
 - výskyt pooperačních myalgii: 5 – 83 %
- ROC nejefektivnější non-dep NMBA pro prekurarizaci:
 - snižuje výskyt fascikulací
 - omezuje myalgie
 - zabraňuje hyperkalémii.

8 Ideální reverzní látka¹⁴

- adekvátní reverze bloku
- rychlý a konzistentní nástup účinku
- efektivita nezávislá na hloubce bloku
- jednotné dávkování při dané hloubce bloku
- bez nutnosti podat jinou látku (např. parasympatolytikum)
- bez rizika rekurarizace

- použitelnost u všech věkových a hmotnostních skupin pacientů
- bez nežádoucích vedlejších účinků, bez interakcí, netoxická
- eliminace nezávislá na parenchymatózních orgánech
- nezávislost na enzymatickém vybavení
- bez aktivních metabolitů
- levná, nenáročná na skladování, s dlouhou expirační dobou.

9 Současný pohled na reverzi NS bloku¹⁴

Pooperační reziduální kurarizace (PORC, *postoperative residual curarization*) patří mezi nežádoucí účinky použití NMBA a znamená nedostatečné zotavení v účinku svalového relaxancia na konci operace. Je dostatek evidence, že je spojena s vyšší morbiditou (a potenciálně i mortalitou) operovaných nemocných. Ke zrušení účinku svalových relaxancií (a odstranění PORC) jsou na konci anestezie podávána farmaka, která nervosvalový blok antagonizují.

Tradiční reverzní látkou je neostigmin; byl syntetizován v roce 1931 a k dokumentované antagonizaci *d-tubocurarinu* při anestezii byl použit již v roce 1942. Jeho efekt není zcela spolehlivý, má četné, potenciálně závažné nežádoucí účinky a nelze jím antagonizovat hluboký blok. Na druhou stranu funguje jak u aminosteroidních NMBA, tak u benzylisocholinů a je levný.

Sugammadex byl uveden na trh v roce 2008, v České a Slovenské republice o rok později. Sugammadex je látka označovaná jako SRBA (selective relaxant-binding agent). Chemicky se jedná o gama-cyklohextrin, který specificky antagonizuje myorelaxační efekt rokuronium (méně vekuronium), pro reverzi bloku po podání benzylisocholinů nebo suxamethonium je neúčinný.

Účinek sugammadexu je založen na chemické interakci s relaxanciem, není podmíněn funkcí enzymatických systémů ani interakcí s receptory. Po intravenózním podání sugammadex váže rokuronium pevně do lipofilní dutiny ve své molekule mechanismem enkapsulace. Takto vzniklý komplex je extrémně stabilní bez rizika opětovného uvolnění rokuronium z vazby a následně rekurarizace. Navázáním rokuronium na sugammadex vzniká koncentrační gradient mezi biofází a centrálním kompartmentem a NMBA se z biofáze uvolňuje do centrálního kompartmentu. Nikotinové receptory se tak stávají opět dostupné pro acetylcholin a dochází k obnovení nervosvalového přenosu. Hydrofilní komplexy rokuronium a sugammadexu nepodléhají metabolismu a jsou vylučovány ledvinami. Reverze bloku sugammadexem není ovlivněna typem podané anestezie – sugammadex je stejně účinný během inhalační i totální intravenózní anestezie (TIVA), lze ho použít u seniorů, obézních pacientů i dětí starších 2 let. Srovnání neostigminu a sugammadexu shrnuje tab. 3.

Při správném dávkování lze sugammadexem zvrátit rokuronium navozený blok jakékoli hloubky, což pomocí neostigminu není možné. Sugammadex je však látkou velmi drahou a jeho podání je spojeno s náklady, které často převyšují náklady celé anestezie. Nelze ho proto podávat paušálně z několika důvodů:

- je extrémně drahý
- jeho efekt je omezen na ROC a VEC
- jeho podání bez měření svalové relaxace není racionální, může vést k poddávkování se všemi důsledky přetrvávající PORC.¹⁵

Tabulka 3. Srovnání vlastností neostigminu a sugammadexu

	neostigmin	sugammadex
mechanismus účinku	nepřímý	přímý
závislost na enzymech (AChE)	ano	ne
nežádoucí účinky	četné	raritní
nutnost podat jiné látky (PASY-lytika)	ano	ne
efektivní u hlubokého bloku	ne	ano
variabilita účinku (+ stropový efekt)	značná	minimální
riziko rekurarizace	ano	ne
rychlost nástupu maximálního účinku	nad 10 min	do 1-3 min
použitelný k antagonizaci	non-dep NMBA	ROC, VEC

Současné indikace pro podání sugammadexu jsou výběrové. K možným patří:¹⁴

- operace, kdy je vyžadován hluboký blok do konce výkonu (laparoskopie, robotická chirurgie)
- operace, kdy je požadavek na rychlé zotavení spontánní ventilace (resekce trachey)
- závažná obezita, bariatrická chirurgie
- operace typu „open-close“
- COPD, kardiální onemocnění
- RSI (kombinace rokuronium + sugammadex jako alternativa suxamethonia)
- myasthenia gravis a další neurologická onemocnění
- selhání reverze neostigminem
- stavy, kdy je podání neostigminu kontraindikováno
- úspora času?, potenciální zvýšení průchodnosti op. sály, dospávacího pokoje a JIP?

Doporučené dávkování

Racionální dávkování je možné pouze a jen na základě kvantitativního (objektivního) měření nervosvalového přenosu.

Tabulka 4. Dávkování sugammadexu

hloubka bloku	monitorování	dávka sugammadexu	rychlost zotavení
mělký	TOF-count ≥ 2	2 mg kg ⁻¹	1,5 min
hluboký	PTC $\geq 1-2$ (TOF-count = 0)	4 mg kg ⁻¹	2,5 min
extrémně hluboký	PTC = 0 (TOF-count = 0)	16 mg kg ⁻¹	3,0 min

10 Hot topics

10.1 Suxamethonium - ano či ne?

Zatím nelze vyřadit z našeho vybavení (i když kombinace ROC + sugammadex má ambice suxamethonium nahradit). Filosofie „always have, never use it!“

- výhody SUX:
 - rychlý nástup
 - krátké trvání (není dostatečně krátké u stavů cannot intubate, cannot ventilate)
 - cena?
 - možnost i.m. aplikace?
- nevýhody SUX:
 - arytmie
 - hyperkalemie
 - fascikulace
 - myalgie
 - spasmus masseterů
 - trigger maligní hypertermie
 - zvýšení vnitroočního tlaku
 - zvýšení intragastrického tlaku
 - zvýšení intrakraniálního tlaku
 - alergie
 - farmakogenetické vlivy
 - fáze II blokády
 - cena?

10.2 PORC

Stále živé téma, i přes důkazy, že zbytkovou relaxaci nelze prokázat klinickými testy, jediná objektivní metoda (= kvantitativní monitorování) stále není rutinním postupem, a to ani přes dostupnost adekvátní monitorovací techniky.

10.3 Zdůrazňování faktorů, které ovlivňují účinek NMBA

- dávka, načasování
- věk, pohlaví, BMI, teplota
- oběhové parametry - např. nástup účinku ROC je zrychlen efedrinem nebo atropinem, zpomalen betablokátory
- magnézium - po i.v. podání je schopno obnovit dlouhodobý blok po ROC.¹⁶

10.4 Anafylaxe - závažný a trvalý problém, NMBA jsou nejčastějšími vyvolávajícími látkami (69 %) během anesteziologické péče (nejčastěji SUX - 23 % a ROC - 29 %). Anafylaktické reakce mohou být velmi závažného stupně, včetně zástavy oběhu.

10.5 IPWM - *injection pain or withdrawal movement*

Bolestivost při intravenózní aplikaci ROC sledovaná úhybným manévrem končetiny.¹⁷

- metody prevence:
 - předléčení i.v.
 - + venózní okluze
 - přídavek k ROC
- efektivní látky: opioidy, lidokain, ketamin, bikarbonát.

10.6 Dávkování sugammadexu

- vždy na celkovou tělesnou hmotnost (i u obézních)
- existují studie s nižší než doporučenou dávkou,¹⁸ dle SPC je dávkování 2 - 4 - 16 mg kg⁻¹
- podání „naslepo“ bez objektivní znalosti hloubky bloku je spojeno s výskytem PORC.

Při absenci monitorování je po podání sugammadexu k antagonizaci bloku po ROC riziko nedokonalého zotavení (TOF-ratio pod 0,9) 9,4 %!¹⁵

10.7 Změna názoru na možnost snížení výskytu PORC?

Použití intermediárních NMBA může zvyšovat riziko klinicky významných pooperačních respiračních komplikací, doporučena změna strategie prevence PORC.¹⁹

11 Literatura

1. Adamus M. Fyziológia nervosvalového prenosu, myorelaxancia. In: Trenkler Š (editor). *Novinky v anestéziologii, algeziologii a intenzívnej medicíne 2007*. Prešov: A-media, Regionální centrum Evropské nadace pro kontinuální vzdělávání v anesteziologii (FEEA); 2007, 49–64.
2. Bowman WC, Rand MJ. *Textbook of pharmacology*. 2nd edition. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1980.
3. Herold I. Myorelaxancia po 65 letech – kam směřuje další výzkum? In: Cvachovec K, Černý V, eds. *Novinky v anesteziologii, intenzivní medicíně a léčbě bolesti 2007*. 1. vydání. Praha: Galén; 2007:141–144.
4. Jonsson M, Dabrowski M, Gurley DA, Larsson O, Johnson EC, Fredholm BB, Eriksson LI. Activation and inhibition of human muscular and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by succinylcholine. *Anesthesiology*. 2006;104:724–733.
5. Ali HH, Shorten GD. The maintenance of neuromuscular blockade. In: Pollard, BJ, ed. *Applied neuromuscular pharmacology*. 1st edition. Oxford: Oxford University Press; 1994:85–106.
6. Bevan DR. Fifty years of muscle relaxants. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39,S106:2–6.
7. Mirakhor RK. Newer neuromuscular blocking drugs. An overview of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs*. 1992;44:182–199.
8. Greenberg SB, Vender J. The use of neuromuscular blocking agents in the ICU: where are we now? *Crit Care Med*. 2013 May;41:1332-1344. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828ce07c.
9. Foldes FF. The impact of neuromuscular blocking agents on the development of anesthesia and surgery. In: Agoston S, Bowman WC, eds. *Monographs in anesthesiology: Muscle relaxants*. Amsterdam: Elsevier; 1990:9.
10. Glass PS A, Wilson W, Mace JA, Wagoner R. Is the priming principle both effective and safe? *Anesth Analg* 1989; 68:127–134.
11. Jones RM. The priming principle: how does it work and should we be using it? *Br J Anaesth*. 1989; 63:1–3.
12. Mak PH, Irwin MG. The effect of cisatracurium and rocuronium on cisatracurium precurarization and the priming principle. *J Clin Anesth*. 2004;16:83–87.
13. Sieber TJ, Zbinden AM, Curatolo M, Shorten GD. Tracheal intubation with rocuronium using the „timing principle“. *Anesth Analg*. 1998;86:1137–1140.
14. Adamus M, Herold I. Sugammadex z pohledu medicíny založené na důkazech. *Anest. intenziv. Med*. 2012; 23:237–241.
15. Kotake Y, Ochiai R, Suzuki T, Ogawa S, Takagi S, Ozaki M, Nakatsuka I, Takeda J. Reversal with sugammadex in the absence of monitoring did not preclude residual neuromuscular block. *Anesth Analg*. 2013;117:345–351.
16. Hans GA, Bosenge B, Bonhomme VL, Brichant JF, Venneman IM, Hans PC. Intravenous magnesium re-establishes neuromuscular block after spontaneous recovery from an intubating dose of rocuronium: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2012;29:95–99.
17. Kwak HJ, Kim JY, Kim YB, Min SK, Moon BK, Kim JY. Pharmacological prevention of rocuronium-induced injection pain or withdrawal movements: a meta-analysis. *J Anesth*. 2013;27:742–749.

18. Pongrácz A, Szatmári S, Nemes R, Fülesdi B, Tassonyi E. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex at the reappearance of four twitches to train-of-four stimulation. *Anesthesiology*. 2013; 119:36–42.
19. Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, Bateman BT, Uribe JV, Nguyen NT, Ehrenfeld JM, Martinez EA, Kurth T, Eikermann M. Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. *BMJ* 2012 Oct 15;345:e6329. doi: 10.1136/bmj.e6329.

Monitorování svalové relaxace

Milan Adamus

Obsah

1. Proč monitorovat NS přenos během anestezie?
2. Jak monitorovat NS přenos během anestezie?
3. Novinky v monitorování NS přenosu
4. Literatura

1 Proč monitorovat NS přenos během anestezie?

Použití svalových relaxancií periferního typu (NMBA, *neuromuscular blocking agent*) je doménou anesteziologů, popř. intenzivistů. Lékaři jiných specializací s NMBA nepracují a zpravidla mají jen mlhavé tušení, co tato farmaka umí.

Jde o látky, které svým účinkem připomínají dvousečnou šavli. Na jednu stranu přinášejí jednoznačný benefit pro nemocného, chirurga i anesteziologa, na druhou stranu je lze považovat za potenciálně smrtící zbraň. Snadnost jejich intravenózní aplikace výrazně kontrastuje se závažnými konsekvencemi při jejich nesprávném použití.

Pokud podáme jakýkoli lék, je správné a logické sledovat a lépe měřit (objektivně) jeho účinek, a to tím spíše, pokud jde o látku se silným biologickým efektem.

Základními východisky pro monitorování účinku svalových relaxancií jsou následující fakta, podporovaná medicínou založenou na důkazech (EBM, Evidence-based medicine):

- Podáním svalového relaxancia v dostatečně vysoké dávce vyvoláváme cíleně selhání jedné z vitálních funkcí (dýchání).
- Efekt NMBA nelze spolehlivě předpovědět z důvodu obrovské interindividuální variability citlivosti nemocných k danému relaxansu.
- Uplynutí dostatečně dlouhé doby od podání jediné dávky nedepolarizujícího NMBA negarantuje adekvátní zotavení plné svalové síly.
- Hloubku bloku a především okamžik, kdy došlo k adekvátnímu zotavení z blokády, nelze s dostatečnou spolehlivostí určit ani klinickým vyšetřením, ani měřením jednoduchým stimulatorem se subjektivním vyhodnocením evokované svalové odpovědi.

Náhled na monitorování účinku svalových relaxancií během anestezie z pohledu logistiky:

- k dispozici je exaktní přístrojová metoda k určení hloubky bloku
 - hardware: plus: metoda a přístroje existují
minus: přístroj se musí koupit
 - know-how: plus: existuje a je relativně dobře propracováno
minus: „investice do sebe“ - nejen znalosti, ale i zkušenosti „learning curve“ s individuální strmostí.

2 Jak monitorovat NS přenos během anestezie?^{1,2}

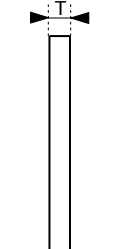
Princip monitorování hloubky bloku je velmi jednoduchý a přímočarý. Monitoruje se zpravidla účinek nedepolarizujících svalových relaxancií (nikoli suxamethonia).

- Stimulátor vytvoří elektrický impulz nebo sérii impulzů (stimulační vzorce), které jsou dodány transkutánně přes nalepovací elektrody do motorického nervu.
- Ke stimulaci se používá stejnosměrný proud supramaximální intenzity. Supramaximální znamená, že při nerelaxovaném svalu zvyšování proudu nad zvolenou hodnotu síla svalové kontrakce neroste.

- Každý typ stimulačního vzorce má své použití pro různé hloubky bloku.
- Sleduje se motorická odpověď svalu/svalů, které jsou stimulovaným nervem inervovány.
 - Bez podání svalového relaxancia je svalová odpověď silná s přesně definovanou odpovědí na impuls nebo sérii impulsů.
 - S nastupující blokádou svalová odpověď slábne, podle použitého stimulačního vzorce různým způsobem. Ze snížení svalové odpovědi při setrvalé intenzitě stimulačního proudu lze usuzovat na hloubku bloku.
 - Při velmi hluboké NS blokádě odpověď na stimulaci chybí.
- Sílu evokované svalové odpovědi lze hodnotit dvěma způsoby:
 - subjektivně (pohledem nebo palpací)
 - objektivně – měřením.

2.1 Typy stimulačních vzorců

2.1.1 Jednotlivý impuls (Single twitch)

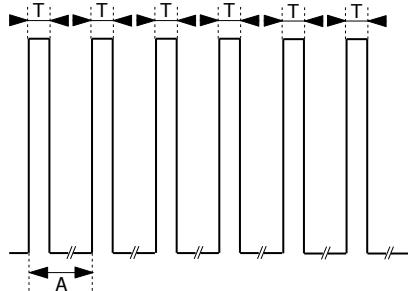


Jednotlivý elektrický monofázický impuls supramaximální intenzity, obdélníkový tvar, délka trvání impulsu $T = 0,2$ ms. Často se používá opakovaně s frekvencí opakování mezi 1,0 Hz (impuls každou sekundu) přes 0,1 Hz (impuls každých deset sekund) po 0,05 Hz (impuls každých 20 sekund). Jednotlivý impuls je základní morfologickou jednotkou, ostatní vzorce se skládají vždy z jednotlivých impulsů, které jsou dodávány v určitém sledu. Velikost svalové odpovědi na jednotlivý impuls se dle konvence označuje T_1 . Vyšetření svalové odpovědi na jednotlivý impuls má význam pouze tehdy, pokud jsme stanovili referenční hodnotu T_1 před podáním NMBA.

2.1.2 Tetanická stimulace

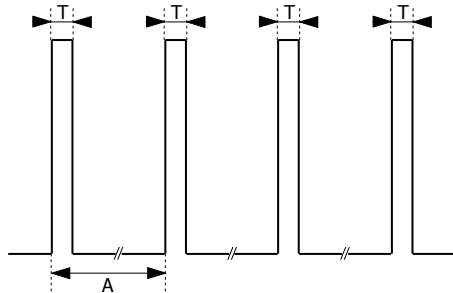
Série jednotlivých elektrických impulsů ($T = 0,2$ ms) vysoké frekvence (většinou 50 Hz, $A = 20$ ms), nejčastěji v trvání pěti sekund. Tetanické podráždění během částečného depolarizačního bloku (a rovněž bez podání svalových relaxancií) vede ke stále svalové odpovědi (*sustained response*), jejíž velikost je při nepřítomnosti kurarimimetika až pětkrát větší, než u stimulace jedním impulsem stejné proudové intenzity.

Při parciální blokádě nedepolarizačního typu se ozřejmí během tetanické stimulace „únava“ (*fade*). Je charakteristická tím, že při konstantní intenzitě stimulujícího proudu klesá při setrvalém tetanickém dráždění s časem síla kontrakce. Po tetanické stimulaci během



částečné nedepolarizační blokady vzniká, na rozdíl od depolarizačního bloku, i tzv. *posttetanická facilitace*. Projevuje se tím, že svalová odpověď na elektrické dráždění následující po tetanickém podnětu je větší, než tomu bylo před jeho aplikací. Z dnešního pohledu je význam tetanické stimulace zatlačen do pozadí, zůstává však součástí jiných stimulačních sekvencí, především post-tetanic count (PTC).

2.1.3 Train-of-four (TOF, série čtyř)



V současnosti je považován za “zlatý standard” monitorování NMT a pravděpodobně jde o nejrozšířenější metodu při sledování hloubky nedepolarizační blokády. Čtyři jednotlivé supramaximální impulzy šířky $T = 0,2$ ms jsou aplikovány frekvencí 2 Hz ($A = 0,5$ s). Celá sekvence se používá zpravidla opakovaně v desetisekundových až minutových odstupech. Při vyšetření pomocí vzorce TOF získáváme tři základní parametry: T_1 , TOF-ratio a TOF-count.

2.1.3.1 T_1

Velikost T_1 popisuje procentuální snížení svalové odpovědi na první stimul série čtyř ve srovnání s reakcí stanovenou před podáním svalového relaxancia. Informace takto získaná odpovídá přibližně hodnotě T_1 , kterou dostaneme při vyšetření jednotlivým impulzem.

2.1.3.2 TOF-ratio

Parametr TOF-ratio je index, který vyjadřuje poměr mezi velikostmi svalových odpovědí na poslední a první impulz série čtyř (T_4/T_1). Pokud hodnotíme hloubku blokády pomocí stimulačního vzorce TOF, není zcela nezbytné stanovovat výchozí hodnotu nervosvalového přenosu před podáním relaxancia.

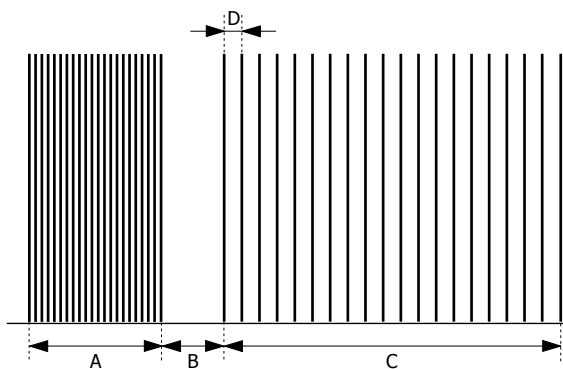
- U nerelaxovaného svalu každý ze čtyř stimulů série vyvolá identickou svalovou kontrakci, poměr mezi svalovou odpovědí na poslední (T_4) a první (T_1) impulz (TOF-ratio = T_4/T_1) je 1,0.
- Pro částečnou depolarizační blokádu je charakteristické proporcionální snížení všech čtyř odpovědí. V průběhu bloku se sice sníží svalová odpověď na elektrické podráždění, ale zůstává zachován poměr mezi velikostí posledního a prvního svalového záškubu (TOF-ratio = 1,0).
- Při parciální nedepolarizační blokáde nastává progresivní pokles odpovědi, poslední svalová odpověď je nižší, než záškuby vyvolané předchozími impulzy série čtyř (TOF-ratio klesá pod 1,0).

2.1.3.3 TOF-count

Při prohlubování nedepolarizační blokády postupně mizí svalová reakce na čtvrtý, třetí, druhý a naposledy i první svalový záškub. Při vymizení čtvrté odpovědi nabývá hodnota čitatele ve zlomku (T_4/T_1) nuly, od tohoto okamžiku tedy nelze stanovit hodnotu TOF-ratio, resp. jeho hodnotou je nula. Při hlubších stupních blokády byl proto zaveden pojem TOF-count, který označuje počet detekovatelných svalových odpovědí při stimulaci TOF. TOF-count může nabývat hodnot 0, 1, 2, 3 a 4. Pokud je hloubka svalové relaxace natolik mělká, že máme k dispozici TOF-ratio, pak je hodnota TOF-count vždy 4.

2.1.4 Post-tetanic count (PTC, post-tetanický počet)

Během velmi hluboké relaxace nedepolarizačního typu chybí svalová odpověď na jednotlivý stimul (T_1), TOF i tetanický podnět a rovněž hodnota parametru TOF-count je nulová. Metoda PTC (*post-tetanic count*), která umožní blíže odstupňovat tento hluboký stupeň NS bloku, využívá fenoménu posttetanické facilitace.

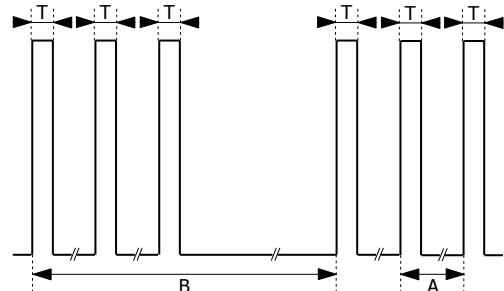


Stimulační sekvence začíná pětisekundovou tetanickou stimulací (A) o frekvenci 50 Hz. Následuje třísekundová pauza (B) a po ní dvacet jednotlivých impulzů (C) v sekundových odstupech (D, 1 Hz). Jako hodnota PTC je označen počet zjistitelných záškubů, které následují jako odezva na jednotlivé impulzy po tetanickém dráždění. Během intenzivního bloku není během režimu PTC detekovatelná odpověď na tetanický podnět, ale mechanismem post-tetanické facilitace se ozřejmí reakce na

následující jednotlivé stimuly. Jedná se o stimulační vzorec pro monitorování nedepolarizační blokády vysokého stupně. Počet zjistitelných jednotlivých svalových záškubů (PTC) je nepřímo úměrný hloubce relaxace.

2.1.5 Double burst stimulation (DBS, stimulace dvojím výbojem)

Je výsledkem snah poskytnout uživateli postup, který umožní spolehlivé taktilní nebo vizuální vyhodnocení dozívající kurarizace bez nutnosti přístrojového sledování svalové odpovědi. Stimulační sekvenci tvoří dva velmi krátké tetanické výboje, které jsou odděleny pauzou v délce 750 ms (B). Každý tetanický výboj sestává ze tří monofázických pravoúhlých kmitů (DBS_{3,3}) délky $T = 0,2$ ms, interval mezi jednotlivými výboji je $A = 20$ ms (frekvence této tetanické stimulace je tedy 50 Hz).



Každý krátký tetanický výboj v režimu DBS_{3,3} vede ke splynutí kontrakčních odpovědí, u nerelaxovaného svalu jsou výsledkem dva krátké

svalové záškuby stejné intenzity. Během parciální nedepolarizační blokády je druhý splynutý záškub slabší než první, je tedy vyznačena únava (*fade*). Poměr mezi velikostmi odpovědí lze vyjádřit jako DBS-ratio (analogie indexu TOF-ratio). Sekvence DBS je schopna ozřejmit stupeň únavy podobně jako režim TOF. Pokud však nemáme k dispozici přístroj pro kvantitativní vyhodnocení, taktilní vyšetření svalové odpovědi při DBS je přesnější a únava spolehlivěji zjistitelná.

2.2 Volba stimulačního režimu

Volba stimulačního režimu je dnes jednodušší, než tomu bylo dříve.

Jednotlivý impulz slouží ke stanovení hodnoty supramaximálního proudu a je používán ve farmakodynamických studiích. Pro klinickou anesteziologii mají největší význam 2 stimulační vzorce. Nejuniverzálnější je **TOF**, který má dobrou vypovídací hodnotu ve všech fázích bloku, kromě nejhlubšího. Zde má své místo **PTC**.

2.3 Vyhodnocení svalové odpovědi

2.3.1 subjektivní (palpační, vizuální) - není doporučováno, zatíženo velkou nepřesností

2.3.2 objektivní

- 2.3.2.1 mechanomyografie - přímé měření svalové síly (zvýšení tenze svalu)
- 2.3.2.2 akcelerometrie - měření zrychlení vzniklé pohybem vyvolaným stimulací³
- 2.3.2.3 elektromyografie - snímání elektrické aktivity svalu
- 2.3.2.4 kinemyografie - vyhodnocuje deformaci piezoelektrického čidla
- 2.3.2.5 fonomyografie - sleduje zvuk kontrahujícího se svalu

2.3.2.6 metody sledující změny tlaku v balonku (hrtan, dlaň)

2.3.2.7 TOF-Cuff⁴ - aktivní stimulační elektroda je inkorporována do manžety na měření NIBP, druhou manžetou jsou registrovány svalové kontrakce.



Obrázek 1. Akcelerometrie s Hand adaptor³



Obrázek 2. TOF-Cuff⁴

3 Novinky v monitorování

Výše uvedené postupy měření NS přenosu nejsou nové, ale jejich metodika byla dopracována tak, že se z měření stal spolehlivý klinický nástroj. Východiska:

- Hloubku relaxace nelze určit klinickými testy ani jednoduchým stimulatorem se subjektivním vyhodnocením svalové odpovědi
- Doporučené stimulační vzorce: TOF, PTC
- Doporučená metoda vyhodnocení svalové odpovědi: akcelerometrie, novější postupy (např. TOF-Cuff⁴) nejsou obecně přijímány
- Za dostatečné zotavení je považován návrat TOF-ratio na nejméně 0,9
- **Preload** při akcelerometrii (Hand adaptor)³ - Obr. 1
- **Normalizace**^{3,5} - při akcelerometrii se při vyšetření TOF-ratio u nerelaxovaného svalu může objevit TOF ratio nad 1,0. Podstata tohoto jevu není známa. Jaký to má praktický dopad? Jestliže byla základní hodnota TOF-ratio před podáním NMBA např. 1,20, pak dosažení TOF-ratio 0,9 při odeznívání bloku nemusí dokazovat adekvátní zotavení. Naměřenou hodnotu je proto vhodné korigovat („normalizovat“) na TOF-ratio zjištěné bez svalové relaxace (v tomto případě 1,20). Po normalizaci v tomto případě je skutečné TOF-ratio při naměřeném 0,9 rovno $0,9/1,2 = 0,75$. Tuto hodnotu však podle dnešních znalostí nelze považovat za známku dostatečného zotavení. Proto podle výše uvedené úvahy musíme naměřit TOF-ratio nejméně $1,2 \times 0,9 = 1,08$, abychom mohli tvrdit, že je zotavení adekvátní.
- Má monitorování NS význam v době, kdy je k dispozici **sugammadex**? Nepochybně ano. Sugammadex je extrémně drahý a jeho paušální podání bez měření svalové relaxace není racionální, protože může vést k poddávkování se všemi důsledky přetrvávající pooperační reziduální kurarizace (PORC). Při absenci monitorování je po podání sugammadexu k antagonizaci bloku po rocuroniu (ROC) riziko nedokonalého zotavení (TOF-ratio pod 0,9) 9,4 %!⁶ Existují studie, které dokazují, že při antagonizaci

mělkého bloku lze použít sugammadex⁷ nebo neostigmin⁸ v menší než doporučené dávce. Tento postup však v současnosti doporučit nelze.

- Pravděpodobně se blíží doba, kdy bude nutno přehodnotit **strategii prevence PORC**, kterou nelze vyloučit bez objektivního monitorování NS přenosu.⁹

4 Literatura

1. Adamus M. Monitorovanie svalovej relaxácie. In: Trenkler Š (editor). *Novinky v anestéziológii, algeziológii a intenzívnej medicíne 2007*. Prešov: A-media, Regionální centrum Evropské nadace pro kontinuální vzdělávání v anesteziologii (FEEA); 2007, 65–78.
2. Adamus M. Monitorování svalové relaxace. Předatestační příprava. *Anest. intenz. Med.* 2012;23:156–162.
3. Claudius C, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J. Is the performance of acceleromyography improved with preload and normalization? A comparison with mechanomyography. *Anesthesiology* 2009;110:1261–1270.
4. Rodiera J, Serradell A, Alvarez-Gómez JA, Aliaga L. The cuff method: a pilot study of a new method of monitoring neuromuscular function. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49:1552–1558.
5. Suzuki T, Fukano N, Kitajima O, Saeki S, Ogawa S: Normalization of acceleromyographic train-of-four ratio by baseline value for detecting residual neuromuscular block. *Br J Anaesth.* 2006;96:44–47.
6. Kotake Y, Ochiai R, Suzuki T, Ogawa S, Takagi S, Ozaki M, Nakatsuka I, Takeda J. Reversal with sugammadex in the absence of monitoring did not preclude residual neuromuscular block. *Anesth Analg.* 2013;117:345–351.
7. Pongrácz A, Szatmári S, Nemes R, Fülesdi B, Tassonyi E. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex at the reappearance of four twitches to train-of-four stimulation. *Anesthesiology.* 2013; 119:36–42.
8. Fuchs-Buder T, Baumann C, De Guis J, Guerci P, Meistelman C. Low-dose neostigmine to antagonise shallow atracurium neuromuscular block during inhalational anaesthesia: A prospective randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2013 Jun 25. [Epub ahead of print].
9. Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, Bateman BT, Uribe JV, Nguyen NT, Ehrenfeld JM, Martinez EA, Kurth T, Eikermann M. Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. *BMJ.* 2012 Oct 15;345:e6329.

Lieky používané pri regionálnej anestézii

Jana Šimonová

I. Lokálne anestetiká

Úvod

Lokálne anestetiká (LA) môžeme definovať ako lieky, ktoré reverzibilne blokujú tvorbu a šírenie vzruchov vo všetkých excitovateľných tkanivách. To znamená, že ovplyvňujú nielen periférne nervy, miechové korene a miechu – čo je pri regionálnej anestézii dôvodom ich aplikácie, ale tiež mozog, hladký, priečne pruhovaný a srdcový sval (po vstrebaní z miesta podania do krvného obehu) – pôsobenie na tieto orgány má zásadný vplyv pre celkovú toxicitu LA.

Všetky v súčasnosti používané LA patria buď do skupiny aminoesterov alebo aminoamidov. Anestéziu alebo analgéziu rôznych častí ľudského tela môžeme zabezpečiť rôznymi spôsobmi aplikácie LA – topicky, k periférnym nervom, subarachnoidálne, epidurálne a regionálne intravenózne.

Schopnosť blokovat' vznik a vedenie vzruchu v excitovateľných tkanivách majú okrem LA aj ďalšie látky – metoxyfluran, petidín, antiarytmiká triedy I podľa Vaughan-Williamsovej klasifikácie, niektoré betablokátory (acebutol, labetalol, pindolol, propranolol) i určité rastlinné a živočíšne toxíny (tetrodotoxín, saxitoxín).

História

Príbeh lokálnych anestetík začína niekde v lesoch Južnej Ameriky, kde obyvatelia územia dnešnej Nikaraguy, Venezuely, Bolívie a Peru poznali znecitlivujúce účinky listov stromu *Erythroxolon coca*, ktorý v svojich listoch obsahuje najvyššie koncentrácie alkaloidu kokaín. Florentínsky zemepisec Amerigo Vespucci (1451-1512) bol prvým európanom, ktorý dokumentoval používanie listov coca týmito obyvateľmi. Po dobytí Južnej Ameriky Španielmi patrili kňazi, ktorí prinášali katolícku vieru na územie Inkov, k prvým, ktorí opisali anestetické účinky listov coca. Bernabé Cobo v roku 1653 opísal anestetické účinky pri bolestiach zubov.

Kultúrny, sociálny a ekonomický rast v západnej Európe v 17. storočí vytvoril priaznivú atmosféru pre rozšírenie používania kokaínu a následný objav nových LA.

Hoci boli anestetické účinky coca známe mnoho rokov, izolovať alkaloid kokaín sa podarilo až Albertovi Niemannovi – PhD študentovi Univerzity v Göttingene. Jeho dizertačná práca „On a New Organic Base in the Coca Leaves“, publikovaná v roku 1860 bola dôležitým medzníkom rozvoja lokálnej anestézie.

Najdôležitejší krok pri uvedení kokaínu do klinickej praxe pripisujeme viedenskému oftalmológovi Karlovi Kollerovi (1857-1944). Bol priateľom Sigmunda Freuda - psychiatra, ktorý chcel vedieť viac o stimulačných účinkoch kokaínu na centrálny nervový systém a jeho využití v liečbe morfínovej závislosti. V júli 1884 Freud publikoval review o svojich experimentoch s kokaínom avšak bez toho, aby sa zmienil o znecitlivujúcom účinku kokaínu na slizniciach. Bol to práve Koller, ktorý sa upriamil na tento smer výskumu. Ako očný lekár si veľmi dobre uvedomoval nežiaduce účinky celkovej anestézie - v tom čase vedenej chloroformom maskou - v očnej chirurgii. Mnoho chirurgických incízií v čase, keď neboli dostupné tenké a jemné šicie materiály ostávali otvorené, nezošité. Pacienti po celkovej anestézii vracali, kašľali a dochádzalo k častej extrúzií operovaného očného bulbu, čo viedlo k permanentnej slepote.

Freud dal Kollerovi obálku s niekoľkými zrnkami kokaínu do vrečka. Keď sa obálka poškodila, niekoľko zrnčiek sa dostalo na Kollerov prst, ktorý si oblizol. Zistil, že jeho jazyk ostal necitlivý. Okamžite v svojom laboratóriu vytváral suspenzie z kokaínových kryštálikov a zahájil experimenty na psoch a iných malých zvieratkách, ktorým s úspechom na rohovku

aplikoval roztoky 2 - 5% kokaínu. V septembri 1884 vykonal prvú úspešnú očnú operáciu pacienta s glaukómom v lokálnej anestézii, čo v októbri 1884 verejne prezentoval.

Nasledovalo obdobie rozšíreného úspešného používania kokaínu nielen v medicíne. Kokaín sa stal ingredienciou pridávanou do vína, figuroval aj v originálnom recepte Coca-Coly (1866), pridával sa do zubnej pasty, rôznych tonikov, fajčili sa kokaínové cigarety a podobne, čo si bohužiaľ vyžiadalo krutú daň. V tom čase mnoho lekárskeho časopisov uverejnilo stovky prípadov tzv. kokainizmu a mnoho najmä lekárov sa stalo závislými z používania kokaínu. Preto v ďalšom období sa najmä v Nemecku (Carl Ludwig Schleich a iní) zamerali na efektívne používanie nízkych koncentrácií kokaínu a maximálna bezpečná dávka pre infiltračnú anestéziu bola stanovená na 50 mg.

Po tom, čo Albert Niemann identifikoval aktívnu časť molekuly kokaínu, nasledoval vývoj nových, bezpečnejších LA. Amylocaine (stovaine) bol objavený v roku 1903, používaný najmä pre spinálnu anestéziu, kým sa nepreukázal jeho iritačný účinok. Prvým aminoesterovým LA bol prokain objavený v roku 1904 nemeckým chemikom Alfredom Einhornom (1856-1917), ktorý si patentoval aj objav kyseliny para-aminobenzoovej. Toto nové anestetikum nazval Novocain. Bola to bezpečnejšia náhrada kokaínu. Jeho krátkotrvajúci účinok a silný alergický potenciál limitoval jeho klinickú účinnosť na poli anestéziológie. Nasledoval objav dibucainu (1925) a tetrakainu (1928). Obe anestetiká poskytovali efektívnu a dostatočne dlhú anestéziu, ale systémové toxické účinky limitovali ich širšie použitie. Lidokain, prvý zo skupiny aminoamidov bol uvedený do praxe v roku 1944, následne prišli ďalšie: mepivakain (1956), bupivakain (1957), prilokain (1959), etidokain (1971). Jednou z nevýhod bupivakainu je značné riziko toxicity (kardio a neurotoxicity), čo po sérii úmrtí v 70-tych rokoch 20. storočia podnietilo skúmanie mechanizmov vzniku toxických reakcií a vyústilo do objavu tretej generácie LA nazvaných „chirálné – kaíny“. Keďže toxicita bupivakainu je spájaná s jeho R(+)-izomérom (1972), do praxe sa v roku 1996 uviedol ropivakain a v roku 2000 levobupivakain – čisté S (-) enantioméry.

Mechanizmus účinku lokálnych anestetík

Existuje niekoľko teórií vysvetľujúcich účinok LA (teória o súťažení LA s iónmi vápnika, teória o kritickom objeme bunkovej membrány, teória o zmene povrchového napätia membrány a pod.)

Dnes najviac citovanou je teória predpokladajúca interakciu LA so sodíkovými kanálmi, ktoré existujú v troch stavoch: „pokojovom, otvorenom a inaktivovanom“, čo prvý krát popísali Hodgkin a Huxley.

Sodíkové kanály sú glykoproteíny – heterotriméry – zložené z veľkej podjednotky alfa s molekulovou hmotnosťou 260 kDa (asi 1950 aminokyselín) a z dvoch menších podjednotiek beta₁ a beta₂ s molekulovou hmotnosťou 36 a 33 kDa. Podjednotka alfa sa skladá zo štyroch homológnych domén I - IV, pričom každá z domén pozostáva z polypeptidového reťazca prechádzajúceho šesťkrát bunkovou membránou. Steny kanála, ktorým prúdia sodíkové ióny sú vytvorené zo segmentov S5 a S6 všetkých štyroch domén, oblasť medzi nimi funguje ako filter zaisťujúci selektivitu. Segmenty S4 majú funkciu napätového senzora riadiaceho otváranie kanálu, po ktorom prenikajú sodíkové ióny podľa koncentračného a elektrického gradientu do intracelulárneho priestoru. Každým kanálom pritom môže prúdiť 10⁶-10⁸ iónov/s. Vzniká tak sodíkový prúd (I_{Na}), ktorý je podkladom depolarizácie. Kanál je otvorený len niekoľko milisekúnd, potom sa uzatvárajú inaktivačné vrátky na jeho vnútornej strane, ktoré sú tvorené intracelulárnou polypeptidovou slučkou spájajúcou domény III. a IV. Kanál tým prejde z otvoreného do inaktivovaného stavu, v ktorom nemôže prepúšťať ďalšie ióny sodíka a nemôže sa otvoriť (refraktérna perióda).

Tabuľka 1. Použitie lokálnych anestetík v klinickej praxi

Generický názov	Hlavný spôsob použitia	Komerčný prípravok
AMINOESTERY		
Chlorprokain	infiltrácia, periférne bloky, subarachnoidálne	10 mg/ml 10 a 20 mg/ml 20 a 30 mg/ml
Prokain	infiltrácia, subarachnoidálne	10 a 20 mg/ml 100 mg/ml
Tetracain	subarachnoidálne	10 mg/ml
AMINOAMIDY		
Lidokain	infiltrácia, periférne bloky, subarachnoidálne, epidurálne, topicky	5 a 10 mg/ml 10,15 a 20 mg/ml 20 a 50 mg/ml 10, 15 a 20 mg/ml 2,5% gél, 2,5% a 5% roztok
Prilokain	infiltrácia, periférne bloky, epidurálne topicky	10 a 20 mg/ml 10, 20 a 30 mg/ml 10, 20 a 30 mg/ml 2,5% gél
Etidokain	infiltrácia, periférne bloky, epidurálne	2,5 a 5 mg/ml 5 a 10 mg/ml 5 a 10 mg/ml
Bupivakain	infiltrácia, periférne bloky, subarachnoidálne, epidurálne	2,5 mg/ml 2,5 a 5 mg/ml 5 a 7,5 mg/ml 2,5, 5 a 7,5 mg/ml
Mepivakain	infiltrácia, periférne bloky, epidurálne	10 mg/ml 10 a 20 mg/ml 10, 15 a 20 mg/ml
Ropivakain	infiltrácia, periférne bloky, epidurálne, subarachnoidálne	7,5 mg/ml 7,5 mg/ml 7,5 a 5 mg/ml 5 mg/ml
Levobupivakain	infiltrácia, periférne bloky, epidurálne, subarachnoidálne	2,5 a 5 mg/ml 5 mg/ml 5 a 7,5 mg/ml 5 mg/ml

Podaním LA k nervu sa ovplyvnením sodíkových kanálov zníži vtok katiónov sodíka z extracelulárneho priestoru intracelulárne, čím sa zvýši prah dráždivosti nervovej membrány. To zhoršuje podmienky pre vznik a šírenie akčného potenciálu, spomaľuje šírenie impulzov a ak je podávané LA v dostatočne vysokej koncentrácii, môže dôjsť k úplnému zablokovaniu šírenia nervových vzruchov.

Väzbové miesto pre LA sa nachádza v segmente S6 v doméne IV. Je tvorené tromi aminokyselinami, z ktorých dve – fenylalanín v pozícii 1764 a tyrozín v pozícii 1771 – viažu molekulu LA a tretia aminokyselina – izoleucín v pozícii 1760 – tvorí vonkajšiu hranicu väzbového miesta a bráni prieniku LA k receptoru z vonkajšej strany kanála.

LA so môžu k väzbovému miestu dostať dvomi cestami – hydrofilnou a hydrofóbnou. Na hydrofilnej ceste LA difundujú v neionizovanej, elektroneutralnej forme bunkovou membránou do vnútra bunky, kde sa ionizujú, t. j. prijímajú protón a potom v ionizovanej forme

s kladným nábojom prestupujú z cytoplazmy do vnútra kanálu k svojmu receptoru a viažu sa na neho slabými elektrickými hydrofóbnymi silami. Na hydrofóbnej ceste sa LA dostávajú k svojmu receptoru priamo z membrány, pričom tejto ceste dávajú prednosť najmä neutrálne látky, ako napr. benzokain.

Prítomnosť LA znižuje pravdepodobnosť, že sa sodíkový kanál otvorí ako odpoveď na depolarizujúci podnet. Kanál je tak stabilizovaný v nevodivom stave. Okrem toho sa znižuje aj sodíkový prúd pri depolarizácii a predlžuje sa refraktérna fáza. Ak je ovplyvnený dostatočný počet sodíkových kanálov, zabráni to vzniku akčného potenciálu a vedeniu vzruchu. Ak je nervové vlákno v pokoji, alebo ak vedie vzruchy len s malou frekvenciou (asi do 1 Hz, t. j. menej ako 1 impulz/s), vznikne tonický blok. Vyššia frekvencia vzruchov zvýši frekvenciu otvárania sodíkových kanálov, čím sa uľahčí prienik ďalších molekúl LA k receptorom, takže sa blok prehĺbi. Táto nová rovnováha predstavuje fázický, teda frekvenčne závislý blok, ktorý pri spomalení stimulácie opäť odznieva. Niektoré štúdie naozaj popisujú intenzívnejší a rýchlejší vznik bloku, ak je príslušná oblasť súčasne stimulovaná.

Sodíkové kanály sa dajú zablokovať aj na ich vonkajšom ústí účinkom toxínu zvaného tetrodotoxín (TTX). Podľa koncentrácie TTX nutnej k inhibícii sodíkových kanálov sa rozlišujú TTX-rezistentné a TTX-senzitívne kanály. Väčšina sodíkových kanálov v nervovom tkanive je TTX-senzitívnych, ale v telách neurónov uložených v gangliách zadných miechových koreňov a spojených hlavne s vláknami typu A_{delta} a C, ktoré vedú bolesť, a na terminálnych zakončeníach týchto nervových vlákien sa nachádzajú TTX-rezistentné kanály. Vzhľadom k ich lokalizácii je jasné, že sa tieto kanály podieľajú na vedení bolestivých impulzov. LA ich síce tiež dokážu blokovať, ale ich afinita voči nim je 2-6 krát nižšia, než voči TTX-senzitívnym kanálom.

Okrem sodíkových kanálov ovplyvňujú LA aj ďalšie iónové kanály – draslíkové – zúčastňujúce sa najmä procesu repolarizácie a vápnikové – LA napr. blokuje aktiváciu presynaptických vápnikových kanálov s dôsledkom zníženia dostupnosti vápnika v cytosole po prechode akčného potenciálu, čím sa zníži množstvo prenášačov uvoľňovaných na synapse. To obmedzuje prenos vzruchu na nervových dráhach.

Ďalšou intracelulárnou štruktúrou, na ktorú pôsobia LA sú mitochondrie. V nich rozpájajú spotrebu kyslíka a tvorbu ATP, takže znižujú účinnosť tvorby energie v bunke.

Vplyv LA sa zreteľne prejavuje aj na polymorfonukleárnych leukocytoch, ktoré sodíkové kanály nemajú. LA znižujú ich adhezivitu, chemotaxiu, tzv. respiračné vzplanutie (t.j. tvorbu voľných kyslíkových radikálov) i sekréciu mediátorov a inhibujú tak zápalovú odpoveď. To sa niekedy využíva pri liečbe zápalových ochorení čriev podaním klyzmy s LA.

LA pôsobia aj na krvné doštičky a znižujú ich agregáciu a uvoľňovanie alfa granúl, znižujú preto riziko perioperačnej žilovej trombózy a následnej pľúcnej embólie.

LA reagujú taktiež s mnohými typmi receptorov, ku ktorým patrí napr. muskarínový a nikotínový receptor pre acetylcholín, beta-adrenergický receptor sympatiku, receptor pre neurokinín 1 (cieľ substancie P, ktorá je jednou z látok modulujúcich prenos na dráhe bolesti), dihydropyridínový receptor zúčastňujúci sa riadenia transmembránového toku vápnika. Predpokladá sa, že u receptorov spriahnutých s G proteínom by LA mohli inhibovať najmä G proteín typu G_q alfa. Ďalší výskum týchto interakcií bude pravdepodobne smerovať k vytvoreniu novej liekovej skupiny, a to inhibítorov G_q alfa proteínov. LA ovplyvňujú tiež niektoré enzýmy, ako sú napr. adenylátcykláza, guanylátcykláza, fosfolipáza A2, fosfolipáza C a Na⁺/K⁺-ATP-áza, Ca²⁺/Mg²⁺-ATP-áza.

Kinetika nervovej blokády

Z klinickej praxe je zjavné, že funkcie jednotlivých typov nervových vlákien periférneho nervu nie sú po podaní LA blokované súčasne. Najprv dochádza k strate sympatikotónie, následne k strate citlivosti pre dotyk, tlak a teplotné zmeny a najneskôr sú ovplyvnené motorické funkcie. Tento fenomén sa nazýva diferencovaná blokáda.

Citlivosť jednotlivých typov nervových vlákien k LA závisí od ich anatomických a funkčných vlastností (A vlákna, B vlákna, C vlákna).

Eferentné A vlákna vedú motorické impulzy, ich subtypy sú A_{alfa} , A_{beta} a A_{gamma} vlákna. Sú to myelinizované vlákna, ako aj vlákna A_{delta} , ktoré sú senzitívne a zabezpečujú vnímanie tlaku.

B vlákna sú zložené z vegetatívnych preganglionárnych vlákien, kým C vlákna obsahujú len nemyelinizované vlákna vedúce bolestivé impulzy z periférie do oblasti zadných rohov miechy ako aj postgangliové vegetatívne vlákna.

Vedenie vzruchu a teda aj blokáda jeho vedenia podaním LA je odlišná v myelinizovaných a nemyelinizovaných nervových vláknach. V myelinizovaných vláknach je akčný potenciál vedený rýchlo – saltatoricky (skokom) z jedného Ranvierovho zárezu do ďalšieho. Ak je hrúbka nervových vlákien proporcionálna vzdialenosti medzi jednotlivými Ranvierovými zárezmi, rýchlosť šírenia akčného potenciálu sa zvyšuje aj s hrúbkou nervových vlákien. Ak je zablokovaných aspoň 80 % sodíkových kanálov v určitej dĺžke nervového vlákna (> 3 Ranvierove zárezy u myelinizovaných vlákien), nedokáže vzruch tento úsek „preskočiť“ a to sa klinicky prejaví ako nervový blok. Podľa Rasbanda pre zablokovanie vedenia nervového vzruchu myelinizovaným nervovým vláknom je potrebné blokovat' sodíkové kanály v troch po sebe idúcich Ranvierových zárezoch. Nemyelinizované vlákna sú relatívne rezistentné k lokálnym anestetikám napriek svojmu menšiemu priemeru, kvôli rozptýleniu sodíkových kanálov v plazmatickej membráne. Tieto rozdiely medzi nervovými vláknami vyplývajú z poznatku, že sodíkové kanály sa začínajú v myelinizovaných vláknach zhlukovať v oblasti Ranvierových zárezov. Toto zhlukovanie je v periférnych nervoch zahájené Schwanovými bunkami a v centrálnom nervovom systéme oligodendrocytmi.

Všeobecne, čím je hrubšie nervové vlákno, tým väčšie množstvo LA je potrebné na zablokovanie vedenia vzruchu týmto vláknom. To vysvetľuje, prečo nastane blokáda sympatikových vlákien skôr ako blokáda ostatných nervových vlákien. V klinickej praxi teda môžeme očakávať po nervovej blokáde najskôr nástup analgézie, potom anestézie, neskôr parézy až paralýzy.

Ak podáme LA do blízkosti akejkoľvek nervovej štruktúry, musí difundovať k nervovým vláknam cez nervové obaly – endoneurium, epineurium a perineurium. Nervové vlákna lokalizované vo vonkajšej časti nervového zväzku sú blokované ako prvé, a preto nástup anestézie je pri blokáde plexus brachialis od proximálnych častí hornej končatiny k distálnej. Motorické nervy sú obvykle lokalizované na periférii nervového zväzku, následkom čoho nástup motorickej blokády pokračuje nástupom senzorickeho bloku. Podobné účinky nemôžeme očakávať pri subarachnoidálnej anestézii, kde sú minimálne bariéry pre difúziu LA k cieľovým nervovým štruktúram.

Základná a klinická farmakológia LA

Typická molekula LA má veľkosť 1,5 nm a skladá sa z troch častí: z lipofilnej časti, spojovacieho reťazca a hydrofilnej časti. Podľa toho, či spojovacia časť obsahuje amidovú skupinu (-CO-NH-), alebo esterovú skupinu (-CO-OC-) sa LA delia do 2 základných skupín: amino-estery a amino-amidy. Výnimku tvorí cinchokain (dibukain), čo je najtoxickéjšie LA – má v spojovacom reťazci karbamoylovú väzbu (NH-CO – obrátená amidová väzba). Lipofilnú časť molekuly tvorí aromatické jadro, hydrofilná časť je pre svoju schopnosť prijat' protón väčšinou terciárny alifatický alebo aromatický amín.

Lipofilné vlastnosti molekuly LA priamo súvisia so silou jeho účinku. Rozpustnosť v tukoch sa môže zvýšiť nahradením alkylovej skupiny benzénovým kruhom alebo inými substituentmi. Tieto LA sú najsilnejšie a vytvárajú najdlhšie trvajúcu blokádu. Lipofília urýchľuje väzbu LA s membránovými lipidmi a prestup cez axonálnu membránu do axoplazmy nervu k sodíkovým kanálom. Účinnosť (potencia) LA je teda priamo úmerná rozpustnosti v tukoch. Zároveň však s rastúcou potenciou rastie aj toxicita LA.

Hydrofilné vlastnosti ovplyvňujú ionizáciu molekuly LA. Hydrofilnú časť tvorí obvykle terciárny amín, na ktorého dusík sa viažu postranné, väčšinou alifatické reťazce, niekedy (mepivakain, ropivakain a bupivakain) sa však aj cyklické štruktúry môžu ionizovať do kationickej formy pripojením katiónu vodíka. Koexistencia dvoch foriem – kationickej a neionizovanej je dôležitá pre prienik LA (neionizovaná forma) nervovou membránou do axoplazmy; tu je schopná prijať katión vodíka a stať sa ionizovanou (kationickou) formou a takto ovplyvniť činnosť sodíkového kanála.

Typ väzby medzi lipofilnou a hydrofilnou časťou molekuly ovplyvňuje odolnosť molekuly voči hydrolyze: aminoamidy sú odolnejšie ako aminoestery, preto je ich farmakologický účinok dlhší.

Tabuľka 2. Chemické a fyzikálne vlastnosti najpoužívanejších LA

Vlastnosti	Lidokain	Mepivakain	Bupivakain	Ropivakain	Levobupivakain
Molekulová hmotnosť	234	246	288	274	288
pKa	7,7	7,6	8,1	8,1	8,1
Liposolubilita	4	1	30	2,8	30
Väzba na proteíny	65 %	75 %	96 %	94 %	95 %
Ekvipotentná koncentrácia	2 %	1,5 %	0,5 %	0,75 %	0,5 %

Nástup účinku LA

Nástup blokády vedenia nervového vzruchu v izolovaných nervoch závisí od fyzikálno-chemických vlastností LA. Nástup účinku priamo závisí od podielu neionizovanej formy LA a ten je nepriamo úmerný pKa daného LA. Hodnoty disociačných konštánt LA sa pohybujú u esterov v rozmedzí 8,5 - 9,1 a u amidov 7,6 - 8,2 – sú teda vždy vyššie než je pH telesných tekutín a preto sa väčšina podanej dávky nachádza vo forme ionizovanej. Aby LA mohlo preniknúť membránou tvorenou prevažne lipidmi do vnútra nervového vlákna, musí sa ionizovaná forma najprv odštiepením protónu zmeniť na formu neionizovanú. K tomu dochádza tým pomalšie, čím vyšší je rozdiel medzi hodnotami pKa LA a pH tkaniva, teda čím vyššia je hodnota disociačnej konštanty LA a čím nižšia je hodnota pH prostredia (napr. pri zápale), tým nastupuje účinok LA pomalšie. Alkalizáciou je možné zvýšiť podiel LA v liposolubilnej forme.

Klinické štúdie dokázali zvýšenie účinku alkalizovaných LA iba v prítomnosti adrenalínu, čo môže znamenať, že alkalizácia zvyšuje účinok LA aktivovaním vazokonstrikčného účinku adrenalínu. Samotná alkalizácia LA môže spôsobovať zvýšenie špičkových sérových hladín LA.

Trvanie účinku LA

Trvanie účinku LA výrazne ovplyvňujú najmä liposolubilita a väzba na plazmatické bielkoviny. Liposolubilnejšie LA majú mohutnejší účinok, sú potentnejšie a trvanie ich účinku je dlhšie. To je spôsobené pevnejšou asociáciou LA s receptorom v mieste účinku.

Rozsah väzby na plazmatické bielkoviny sa pohybuje od 5% (prokain) do 96% (bupivakain); čím je hodnota vyššia, tým je účinok LA dlhší.

Trvanie účinku súvisí aj s ovplyvnením periférnych ciev v mieste podania LA. Mnoho LA vykazuje tzv. bifázický efekt na hladkú svalovinu cievnej steny; pri nízkych koncentráciách pôsobia vazokonstrikčne, ale klinicky používané koncentrácie LA pôsobia vazodilatačne, pričom stupeň vazodilatácie sa líši v závislosti od použitého LA.

Pridanie adrenalínu k LA môže predĺžiť trvanie bloku, zvýšiť jeho intenzitu a znížiť systémovú resorpciu LA. Podanie LA s adrenalínom musí byť starostlivo zvažované u pacientov s nestabilnou angínou pectoris, malígnymi arytmiami, nedostatočne kontrolovanou artériovou

hypertenziou – u týchto pacientov môže byť prídanie adrenalínu rizikové, ale objavujú sa klinické štúdie popierajúce toto tvrdenie. Prídanie adrenalínu k lokálnemu anestetiku môže byť rizikové aj u pacientiek s nedostatočnou uteroplacentárnou perfúziou u hroziaceho fetal distress syndrómu. Podobná situácia - nebezpečenstvo vazokonstrikcie, nastáva pri periférnych blokádach oblastí, kde nie je zabezpečená dostatočná kolaterálna cirkulácia. Rovnako treba zväžiť použitie LA s adrenalinom u pacientov užívajúcich lieky s potenciálnymi farmakologickými interakciami.

Tabuľka 3. Relatívna in vitro sila blokády vedenia nervového vzruchu a fyzikálnochemické vlastnosti lokálnych anestetík

Lokálne anestetikum	Relatívna sila bloku vedenia nervového vzruchu	Fyzikálnochemické vlastnosti	
		pKA	hydrofobicita
Nízka sila účinku			
Prokain	1	8,9	100
Stredná sila účinku			
Mepivakain	1,5	7,7	130
Prilokain	1,8	8,0	129
Chlorprokain	3	9,1	810
Lidokain	2	7,8	366
Vysoká sila účinku			
Tetrakain	8	8,4	5,822
Bupivakain	8	8,1	3,420
Etidokain	8	7,9	7,320
Ropivakain	8	8,1	medzi lido a bupi
Levobupivakain	8	8,1	3,420

Použitie LA s postupným uvoľňovaním z lipozómov (mikrokapsúl) sľubuje ďalšiu možnosť predĺženia účinku LA. Lipozómy sú mikroskopické častice veľké 0,03 - 10 µm, skladajú sa z vnútornej vodnej fázy a vonkajšej fosfolipidovej dvojvrstvy, pričom hydrofilné lieky sa rozpúšťajú vo vodnej fáze, ale liposolubné lieky v lipidovej membráne. Trvanie účinku LA možno týmto spôsobom predĺžiť na dvoj- až trojnásobok, ale rýchlosť nástupu účinku sa nemení. Predpokladá sa, že si nervové vlákno s lipozómom vymenia časti membrán (flip-flop mechanizmus), takže sa účinná látka ľahko dostane do ich vnútra. Zatiaľ sa však jednoznačne nedá vylúčiť neurotoxicita lipozómov.

Farmakokinetika

Farmakokinetika popisuje pohyb aplikovaného LA v našom tele. Koncentrácia LA v krvi závisí od množstva podaného LA, miesta aplikácie, rýchlosti resorpcie, od rýchlosti a spôsobu distribúcie LA v tkanivách, od rýchlosti metabolizácie a vylučovania. Komorbidita pacienta – ochorenia kardiovaskulárneho systému, pečene a obličiek sú ďalšie faktory, ktoré významne ovplyvňujú výslednú sérovú koncentráciu LA. Poznanie farmakokinetiky jednotlivých LA umožní predpokladať ich účinok.

Absorpcia

Absorpciu LA z miesta podania do krvného obehu ovplyvňuje mnoho faktorov:

a. miesto podania LA (prekrvenie, podiel tukového tkaniva) – čím je tkanivo prekrvnejšie, tým je vstrebávanie rýchlejšie, prítomnosť tukového tkaniva v mieste podania naopak vstrebávanie najmä liposolubných LA spomalí

intrapleurálne > interkostálne > kaudálne > epidurálne > pl. brachialis > n. ischiadicus/

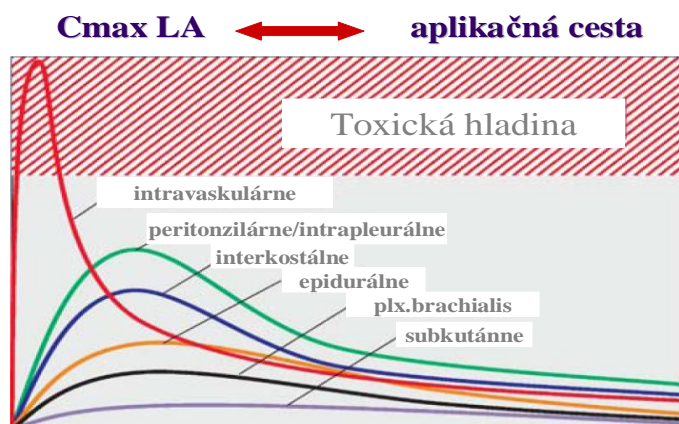
n. femoralis > subkutánne > intraartikulárne > subarachnoidálne

b. celková dávka (objem a koncentrácia, jednorazové podanie, opakované podanie bolusov, kontinuálne podanie)

c. prímes vazokonstriktorov

d. fyzikálnochemické vlastnosti jednotlivých LA (ionizácia, liposolubilita, väzba na plazmatické bielkoviny, vazoaktívne pôsobenie) - zdá sa, že bupivakain a etidokain vykazujú väčší stupeň vazodilatácie ako lidokain a mepivakain a teda sa aj rýchlejšie resorbujú.

Z uvedeného vyplýva, že ak podáme rovnakú dávku LA (napr. 200 mg bupivacainu) v rôznych anatomických lokalizáciách, plazmatická koncentrácia bude rôzna.



Rýchlosť systémovej resorpcie je dôležitým faktorom pre výslednú špičkovú koncentráciu LA (C_{max}), čo priamo súvisí s prejavmi systémovej toxicity LA.

Systémové toxické reakcie nastanú len v 0,1 - 0,4 % pacientov a predstavujú najzávažnejšie vedľajšie účinky LA. Závažnosť týchto reakcií je priamo úmerná dosiahnutým maximálnym plazmatickým koncentráciám a tie sú priamo úmerné veľkosti podanej dávky LA.

Použitie ultrazvukovej navigácie umožní významne znížiť celkovú dávku podávaného LA, a teda významne zvyšuje bezpečnosť regionálnej anestézie; predsa však existuje skupina tzv. objemových blokov, kedy pomocou USG verifikujeme priestor, do ktorého podávame bolusovú dávku LA (napr. TAPP blok, interpleurálny blok, PECS blok pri operáciách prsníka a podobne).

Rovnako je dôležité uvedomiť si, či dochádza k nechcenej aplikácii LA intravenózne, alebo intraarteriálne, či ide o bloky pod alebo nad úrovňou srdca (najnebezpečnejšie) – viac v samostatnej kapitole o toxických účinkoch LA.

Systémové toxické reakcie po podaní LA vyplývajú z utlmujúcich účinkov na všetky excitabilné tkanivá – zahŕňajúc aj centrálny nervový systém (CNS) a kardiovaskulárny systém (KVS). Toxický potenciál LA je jasne spojený s jeho lipofilnosťou: bupivakain je najlipofilnejší aminoamid a je teda aj najtoxickejším LA tejto skupiny.

Pri toxických prejavoch po podaní bupivacainu sa uvádza úspešné podanie 20% tukovej emulzie. Odporúčaná dávka je 20 mg/kg v priebehu 1 minúty počas kardiopulmonálnej resuscitácie. Túto dávku je možné opakovať po každých 3-5 minútach do maximálnej dávky 60 mg/kg, kým sa nedosiahne sínusový rytmus. Inou možnosťou je podávanie 0,5 ml/kg/min 20% roztoku emulzie do hemodynamickej stabilizácie postihnutého. Všetky pracovníci majú mať z toho dôvodu vaky s tukovou emulziou na miestach, kde sa nervové blokády realizujú.

Distribúcia, biotransformácia a vylučovanie

Lokálne anestetiká sú krvným obehom distribuované do všetkých tkanív v závislosti od ich prekrvenia a relatívnej rozpustnosti LA v krvi a tkanivách. Rýchlo sú vychytávané z krvného obehu pľúcny tkanivom, takže ich sérová koncentrácia rýchlo klesne po prechode pľúcny cievny riečiskom vzhľadom k vysokému rozdeľovaciemu koeficientu pľúca/krv – to pomôže

ochrániť ďalšie orgány pred toxicitou (srdce, mozog). U pacientov s pravo-ľavým skratom tento protektívny efekt pľúcneho tkaniva chýba. Vysoký podiel podaného LA nájdeme v kostrovom svalstve - tvorí jeho najväčší rezervoár.

Tabuľka 4. Špičkové sérové koncentrácie (C_{max}) LA po rôznych miestach aplikácie.
(T_{max} = čas do dosiahnutia C_{max})

	Technika blokády	Dávka (mg)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (min)	Toxická plazmatická koncentrácia ($\mu\text{g/ml}$)
Bupivakain	Plx. brachialis	150,0	1,0	20	3
	Plx. coeliacus	100,0	1,50	17	
	Epidurál	150,0	1,26	20	
	Interkostál	140,0	0,90	30	
	Lumbárny sympaticus	52,5	0,49	24	
	N. ischiadicus/femoralis	400,0	1,89	15	
Lidokain	Pl. brachialis	400,0	4,0	25	5
	Epidurál	400,0	4,27	20	
	Interkostál	400,0	6,8	15	
Mepivakain	Plx. brachialis	500,0	3,68	24	5
	Epidurál	500,0	4,95	16	
	Interkostál	500,0	8,06	9	
	N. ischiadicus/femoralis	500,0	3,59	31	
Ropivakain	Plx. brachialis	190,0	1,3	53	3
	Epidurál	150,0	1,07	40	
	Interkostál	140,0	1,10	21	

Tabuľka 5. Prahová dávka pre toxicitu LA a toxické plazmatické koncentrácie

LA	Dávka (mg/kg)	KVS:CNS pomer	Toxická plazmatická koncentrácia ($\mu\text{g/ml}$)
Bupivakain	1,6	2,0	3
Lidokain	6,4	7,1	5
Mepivakain	9,8	7,1	5
Ropivakain	2,4	2,2	3

Po vstrebaní sa LA v krvi viažu na bielkoviny a erytrocyty. Farmakologicky účinná je voľná, nenaviazaná časť LA – tá sa výrazne líši u každého LA:

bupivakain/etidokain/lovobupivakain > ropivakain > mepivakain > lidokain > prokain > chlorprokain. Zvýšením koncentrácie LA znížime podiel viazaný na plazmatické bielkoviny, pravdepodobne ako dôsledok ich nasaturovania.

Medzi väzbové bielkoviny patria najmä alfa-1-kyslý glykoproteín (AAG), ktorý má vysokú afinitu, ale nízku kapacitu a albumín (má nízku afinitu, ale veľkú kapacitu).

AAG má molekulovú hmotnosť 38 - 48 kDa, patrí medzi proteíny akútnej fázy, je syntetizovaný v pečeni ale aj v leukocytoch, alveoloch, v endotele, jeho polčas je okolo 5 dní. Vyskytuje sa aj v iných telesných tekutinách – napr. v mozgovomiechovom moku. Jeho koncentrácia je vyššia u mužov a stúpa aj v priebehu reakcie akútnej fázy. Jeho fyziologické funkcie v organizme nie sú jasné, pravdepodobne moduluje imunitnú a zápalovú odpoveď, pričom má prozápalové aj protizápalové účinky. Prenáša neutrálne a bázické lieky – okrem LA napríklad aj fentanyl.

Albumín je pre väzbu LA menej dôležitý, je syntetizovaný v pečeni, jeho polčas je 21 dní. Pri malnutriícii, v seapse, urémii a u onkologických pacientov môže byť jeho plazmatická koncentrácia znížená.

Rozsah väzby na plazmatické bielkoviny ovplyvňujú aj:

- pH – s poklesom pH sa znižuje aj podiel viazaného LA
- koncentrácie iónov, voľných mastných kyselín, hormónov (v gravidite a v období pôrodu je väzba nižšia).

Aminoamidy sú primárne metabolizované v pečeni – systémom cytochrómu P 450, iba prilokain má významný extrahepatálny metabolizmus. Rýchlosť metabolizácie ovplyvňuje adekvátnosť krvného prietoku v pečeni (najmä u lidokainu a etidokainu, ktoré majú vysoký extrakčný pomer – 70 %) a funkčnosť jej enzymatických systémov (bupivakain a ropivakain – ich extrakčný pomer je nízky – 40 %). Schopnosť pečene metabolizovať LA je ovplyvnená mnohými induktormi/inhibítormi systému cytochrómu P-450. Renálne vylučovanie nemetabolizovaných LA je minoritnou cestou vylučovania (3 - 10 %). Hoci je rýchlosť vylučovania amidových LA podobná, dĺžka trvania anestézie sa výrazne líši – lidokain a mepivakain majú výraznejšiu tendenciu ku kumulácii najmä počas kontinuálnych techník, kým bupivakain sa kumuluje minimálne.

Tabuľka 6. Farmakokinetické vlastnosti LA. Vd = distribučný objem, T_{1/2} = polčas vylučovania, Cl = systémová clearance

LA	Vd (litre)	T _{1/2} (hodiny)	Cl (l/min)
Prilokain	191	1,6	2,37
Lidokain	91	1,6	0,95
Mepivakain	84	1,9	0,78
Bupivakain	73	2,7	0,58
Etidokain	134	2,7	1,11

Aminoestery sú metabolizované primárne plazmatickou cholinesterázou a esterázami erytrocytov ale aj pečňovou cholinesterázou, pričom u zdravých pacientov prebiehajú tieto reakcie rýchlo (v prípade 2-chlórprokainu je polčas 45sekúnd -1 minúta). Rýchlosť ich hydrolyzy závisí aj od typu a umiestnenia substituenta v aromatickom kruhu – napr. 2-chlórprokain je metabolizovaný 4x rýchlejšie ako prokain, a ten je hydrolyzovaný 4x rýchlejšie ako tetrakain. U pacientov s deficitom cholinesterázy, alebo s prítomnosťou jej abnormálnej formy môžu už bežne používané dávky LA spôsobiť príznaky toxických reakcií.⁸

Tabuľka 7. Niektoré faktory ovplyvňujúce toxicitu LA

Vysoká liposolubilita a nízka väzba na plazmatické bielkoviny	etidokain > bupivakain > lidokain > mepivakain
Poradie systémovej absorpcie	interkostál > kaudál > epidurál > pl. brachialis > s.c.
Väčší distribučný objem alebo rýchlejšia clearance	etidokain > lidokain > mepivakain > bupivakain

Hydrolyzou všetkých esterových LA vzniká kyselina paraaminobenzoová (PABA) a jej deriváty, ktoré môžu byť zdrojom alergických reakcií.

Metabolity niektorých LA sú farmakologicky aktívne – monoethylglycinexylidide (MEGX) vznikajúci N-de-etyláciou lidokainu je takmer ekvipotentný. Naopak metabolit bupivakainu a ropivakainu pipecolylxylidide (PPX) je menej farmakologicky aktívny ako pôvodné zlúčeniny.

Farmakokinetiku LA ovplyvňuje vek a pridružené ochorenia pacienta. U starých pacientov je dokázateľne predĺžený účinok lidokaínu. Novorodenci majú zasa nedostatočne vyvinutý enzymatický systém pečene, v dôsledku čoho sa predlžuje účinok lidokainu a bupivakainu.

U pacientov s poškodenými pečevnými funkciami alebo u pacientov s nízkym krvným prietokom pečene sú dokázateľne vyššie sérové hladiny amidových LA. Taktiež nízky minútový objem srdca znižuje distribučný objem a plazmatickú clearance LA.

Aktivita cholinesterázy je znížená u novorodencov, počas gravidity ako aj u pacientov s ochorením pečene. Zmena jej aktivity môže však byť podmienená aj geneticky.

Dôležitým faktorom je aj súčasné užívanie liekov, ktoré môžu ovplyvniť väzbu LA na plazmatické bielkoviny.

Individuálne látky – stručné charakteristiky

ESTERY

Prokain

Prokain bol prvým objaveným lokálnym anestetikom. Má pomalý nástup a krátke trvanie účinku, ktorý je popisovaný ako stredne silný. Pre nízku potenciú a rýchlu metabolizáciu plazmatickou cholinesterázou má nízky potenciál pre systémovú toxicitu, o to väčšie je riziko vzniku alergických reakcií.

2-Chlórprokain

Toto LA má veľmi rýchly nástup účinku a krátke trvanie (30 - 60 minút), pretože je extrémne rýchlo metabolizovaný a jeho systémová toxicita je vzácna. Používaný je v ambulantnej praxi. V niektorých štátoch je registrovaný 1% chlorprokain pre subarachnoidálnu anestéziu.

Tetrakain

Je to butyl – aminoderivát prokainu, ktorý má pomalý nástup účinku a dlhé trvanie (1,5 – 2,5 hodiny).

AMIDY

Lidokain

Lidokain bol prvým do praxe uvedeným amidovým LA a je pravdepodobne doteraz najpoužívanejším LA. Má rýchly nástup a stredne dlho trvajúci účinok (1-2 hodiny).

Je vhodným anestetikom pre všetky regionálne techniky. Maximálna dávka je 3(4) mg/kg bez adrenalínu a 6(7) mg/kg s adrenalínom.

Mepivakain

Mepivakain je svojou anestetickou aktivitou i mierou toxicity veľmi podobný lidokainu. Má rýchly nástup účinku i podobné trvanie anestézie. Vyvoláva významnú motorickú blokádu.

Bupivakain

Bupivakain bol prvým klinicky používaným amidovým LA s dobrou diferenciaciou senzorickeho a motorickeho bloku. Nástup anestézie je stredne rýchly až pomalý, trvanie účinku je dlhé. Má úzku terapeutickú šírku najmä pre elektrofyziologické toxické účinky na kardiovaskulárny systém. Maximálna jednotlivá dávka je 2 mg/kg – pozor na miesto aplikácie.

Ropivakain

Ropivakain je amidové anestetikum uvedené na trh ako S-izomér propylového analógu mepivakainu a bupivakainu. Pri periférnych blokoch a epidurálnom podaní je v ekvivalentných dávkach účinnosť senzorickeho bloku porovnateľná s bupivakainom. Tým, že je ropivakain 2 až 3 krát menej liposolubilný, je približne o 40 % menej účinný ako bupivakain, najmä ak ide o motorickú blokádu.^{1,13,14,15,16} Motorický blok má po podaní ropivakainu pomalší nástup, kratšie trvanie a je menej intenzívny ako po ekvipotentných dávkach bupivakainu. To spolu s jeho nižšou toxicitou v porovnaní s bupivakainom je dôvodom pre použitie vyšších

koncentrácií (do 1%) pre dosiahnutie chirurgickej anestézie. Je tiež vhodný pre kontinuálne techniky regionálnej anestézie. Maximálna jednotlivá dávka sa uvádza 3 mg/kg.

Pri subarachnoidálnej anestézii 0,75% ropivakain produkuje menej intenzívny sensorický a motorický blok ako 0,5% bupivakain. Randomizované, dvojito zaslepené štúdie ukázali, že ropivakain je ekvipotentný ako bupivakain pri lumbálnej pôrodnickej epidurálnej analgézií i pri cisárskom reze.

Levobupivakain

Levobupivakain je jednoduchým S-enantiomérom bupivakainu. Jeho farmakologické vlastnosti sú podobné, je teda rovnako účinný, ale menej toxický voči CNS i KVS. Je účinnejší ako ropivakain, čím sa jeho terapeutický index rozširuje. Spôsobuje menej intenzívnu motorickú blokádu ako bupivakain. Maximálna dávka 2 mg/kg, resp. 150 mg/1 podanie.

Ďalšie klinicky významné účinky lokálnych anestetík

Okrem toho, že LA pôsobením na sodíkové kanály blokujú tvorbu a šírenie akčného potenciálu, majú niekoľko ďalších klinicky významných účinkov.

Protizápalový účinok - zabraňujú nadmernej stimulácii neutrofilov a makrofágov (selektívna inhibícia „primingu“ neutrofilov) – esterové LA významnejšie ako amidové LA, znižujú tvorbu voľných kyslíkových radikálov v makrofágoch, znižujú uvoľňovanie leukotriénov (LTB-4) a znižujú sekréciu IL-1 α , znižujú vyplavovanie histamínu z bazofilov a mastocytov. Preukázaný je aj antimikrobiálny a vo vysokých koncentráciách aj antivírusový účinok – tento účinok je závislý od koncentrácie, teploty a dĺžky expozície. Lidokaín a bupivakain inhibujú rast baktérií viac ako ropivakain (porušenie permeability bunkovej steny a lýza bakteriálnych buniek) – toto všetko je ďalším dôvodom, prečo realizovať lokálne infiltračné analgetické techniky operačnej rany.

Antitrombotický účinok - LA tlmia agregáciu trombocytov (znížením prieniku vápnika z extracelulárnych zásob – mobilizácia z intracelulárnych zásob – signalizácia prostredníctvom TXA₂), podporujú zvýšenie fibrinolýzy (inhibíciou uvoľnenia PAI -1 plazminogen activator inhibitor) a podporujú uvoľnenie aktivátoru plazminogénu v endotele. Majú teda význam v prevencii tromboembolickej choroby, aj keď samozrejme regionálne anestetické techniky nenahradia postavenie nízkomolekulových heparínov.

Protinádorový účinok – v posledných rokoch pribúdajú publikované práce – zatiaľ retrospektívne štúdie, ktoré dokumentujú, že onkologickí pacienti, u ktorých bola v perioperačnom období aplikovaná regionálna anestetická technika s podaním lokálnych anestetík prežívajú dlhšie bez recidívy ochorenia v porovnaní s pacientmi, ktorým boli systémovo aplikované opioidy. Ide o štúdie s pacientmi, ktorí boli operovaní pre nádory prsníka, prostaty, pľúc, kolorektálne karcinómy a tumory hlavy a krku. Presný mechanizmus účinku nie je celkom jasný. Predpokladá sa, že nedostatočne tlmená neuroendokrinná stresová reakcia ako odpoveď na poškodenie tkaniva operačným výkonom, celková anestézia, systémové podanie opioidov, krvné straty a transfúzie, hypotermia, nedostatočne kontrolovaná bolesť po operácii môžu navodiť stav imunosupresie, čo podporí progresiu nádoru. Podanie LA tlmí okrem šírenia bolestivého vzruchu aj retrográdnym axonálnym transportom receptorov pre TNF α . Výskum v tejto oblasti intenzívne pokračuje, čakáme na výsledky v súčasnosti realizovaných prospektívnych štúdií.

Prevenia chronickej bolesti po operácii – nedostatočne tlmená akútna bolesť po operácii je jedným z rizikových faktorov, ktorý prispieva k tzv. chronifikácii bolesti. Udáva sa, že napriek tomu, že operačná rana je dobre zhojená, pretrvávajú bolesť v mieste operácie po viac ako 2 mesiacoch približne u 20 % operovaných pacientov. Táto incidencia sa líši podľa typov jednotlivých operačných výkonov. Regionálne anestetické techniky významne prispievajú k zvýšeniu kvality pooperačnej analgézie a tým znižujú incidencia jej vzniku.

B. OPIOIDY

Podstatou analgetického účinku opioidov je blokáda prenosu bolestivého impulzu z periférie (miesta postihnutia) do mozgu. Hlavnými miestami účinku opioidov sú zadné rohy miechy (lamina I substantiae gelatinosae Rolandi), kde stimuláciou opioidných receptorov vytvárajú hyperpolarizáciu presynaptickej membrány a blokujú tak vyplavenie glutamínu a substancie P. V zadných rohoch miechy sa nachádza 70 % μ -receptorov, 24 % delta-receptorov a 6 % kappa-receptorov. Postsynapticky lokalizované opioidné receptory sú spriahnuté s draslíkovými kanálmi a ich stimulácia vedie k otvoreniu kanálov a stabilizácii membrány, ktorá je potom menej vnímavá k nociceptívnym stimulom. Niektoré práce poukazujú aj na existenciu opioidných receptorov aj v oblasti periférnych zakončení C vlákien.

V indikácii regionálnej anestézie a analgézie sú dnes používané viaceré opioidy – morfín, diamorfín, fentanyl a sufentanil. Sú to čisti μ -opioidní agonisti, ich analgetická účinnosť súvisí s liposolibilitou. V Slovenskej republike má sufentanil ako jediný podľa SPC indikované použitie v regionálnej anestézii.

Lipofilné látky (fentanyl, sufentanil) majú rýchlejší nástup účinku s kratším trvaním a menšiu rostrálnu distribúciu, takže účinok je viac obmedzený na segmenty blízko aplikácie.

Hydrofilné látky (morfín) pomalšie prenikajú do zadných rohov miechy, nástup účinku je preto pomalší, trvanie protrahovanejšie. Účinok sa prejaví difúznejšie v dôsledku výraznejšej rostrálnej distribúcie.

Sedácia – je podmienená aktiváciou opioidných receptorov v retikulárnej formácii a mozgovej kôre, môže nastať aj po rostrálnej distribúcii epidurálne/subarachnoidálne aplikovaných opioidov.

Pruritus – pri spinálnej aplikácii sa predpokladá okrem uvoľňovania histamínu i priama aktivácia neurónov v zadných rohoch miechy. Podávanie antihistaminík je v tomto prípade nedostatočne účinné, v terapii sa môže použiť nízka dávka naloxonu.

Retencia moča – vzniká v dôsledku zvýšenia tonusu sfinktera a zníženia tonusu detrusora. Riziková sú najmä starší pacienti a pacienti s obštrukciou vývodných močových ciest.

Hyperalgézia – môže vzniknúť po vysokých dávkach subarachnoidálne podávaného morfinu pravdepodobne ako dôsledok hromadenia metabolitu morfin-3-glukuronidu, ktorý nemá pravdepodobne na rozdiel od morfin-6-glukuronidu analgetické účinky.

Morfín

Je hydrofilný opioid, z čoho vyplýva pomalší nástup účinku a dlhšie trvanie analgézie a určité riziko oneskorenej depresie dýchania. Najbežnejšie používané dávky sú epidurálne 40 μ g/kg pre pooperačnú analgéziu, subarachnoidálne 100 - 200 μ g – pre pooperačnú analgéziu. – U oboch aplikácií hrozí riziko útlmu dýchania. Pruritus po epidurálnom a subarachnoidálnom podaní sa vyskytuje častejšie ako po lipofilnejších derivátoch.

Vo väčšine európskych štátov sú k dispozícii tzv. „preservative free“ prípravky morfia, u nás je používanie bežných morfinových preparátov intratekálne či epidurálne „off label“!

Fentanyl, sufentanil

Fentanyl je snáď najviac neuroaxiálne podávaným opioidom, registrovaný vo väčšine európskych krajín. Je relatívne vysoko lipofilný, s rýchlejšim nástupom účinku, segmentálnejšou analgéziou v blízkosti miesta aplikácie. Dávky: epidurálne 1 - 2 μ g/kg, subarachnoidálne 10 - 25 μ g. Napriek debatám o systémovom analgetickom efekte fentanylu po epidurálnom podaní výsledky viacerých štúdií potvrdili jeho epidurálny analgetický efekt.

Sufentanil je rovnako široko používaným lipofilným opioidom vhodným najmä pre kontinuálnu epidurálnu analgéziu. Podľa niektorých autorov účinkuje po systémovej absorpcii. V SR je podľa SPC jediným vhodným opioidom pre regionálnu anestéziu.

Diamorfín

Je semisyntetický analóg morfinu, klasifikovaný ako prodrug. Jeho biotransformáciou vznikajú účinné látky morfín a 6-acetylmorfín. Jeho použitie je povolené v UK. Je vhodný pre epidurálne a subarachnoidálne podanie, jeho liposolubilita v porovnaní s morfinom je vyššia,

preto je nástup účinku rýchlejší a v porovnaní s fentanylom a sufentanilom je analgetický účinok dlhší. Po riedení prášku fyziologickým roztokom sa podáva epidurálne 2,5 mg resp. subarachnoidálne 0,3 mg v intervale 8 - 12 hodín.

C. Ďalšie látky

Midazolam

Je to vo vode rozpustný benzodiazepín, ktorý pri epidurálnom a subarachnoidálnom podaní vykazuje segmentálne antinociceptívne účinky cestou ovplyvnenia GABA_A receptorov. Priekopníkom epidurálnej aplikácie midazolamu s cieľom potenciovať analgetický účinok bupivakainu a fentanylu je T. Nishiyama. Publikované bolo jeho použitie u pacientov po operáciách v brušnej chirurgii a po herniotómiách u detí i u dospelých ako aj potenciovanie analgetickej zmesi pri hrudnej epidurálnej analgézií u pacientov po torakotómii. Napriek rozsiahlym diskusiám o jeho potenciálnej neurotoxícite bol midazolam podávaný intratekálne spolu s opioidmi aj v pôrodnickej praxi. Tieto štúdie potvrdili analgetickú aktivitu v dávke do 2 mg a v koncentrácii do 1 mg/ml.

Kortikoidy

Epidurálna aplikácia kortikoidov, ktoré pravdepodobne blokujú fosfolipázu A (PLA), je používaná v indikáciách chronickej bolesti napr. pri failed back surgery syndróme sa podáva 80 mg depomedrolu v malom množstve LA. Objavili sa však publikované výsledky štúdií na zvieratách, ktoré poukazujú jednak na potenciálnu neurotoxicitu dexametazónu, jednak nie je rozdiel medzi intravenóznym podaním nízkych dávok a aplikáciou v periférnych nervových blokoch.

Klonidín

Je to selektívny alfa-2 adrenergny agonista aj s určitými alfa-1 agonistickými vlastnosťami (200:1) Jeho analgetické účinky sú sprostredkované stimuláciou alfa-2 adrenoreceptorov lokalizovaných v zadných rohoch miechy a v CNS(nc. tractus solitarius, locus coeruleus). Je to extrémne stabilná zlúčenina, lipofilná látka, ktorá sa po epidurálnom a subarachnoidálnom podaní pomerne rýchlo redistribuuje. Boli realizované mnohé štúdie o neurotoxícite a bezpečnosti – bez jednoznačných histopatologických/behaviorálnych nálezov toxicity. Mechanizmus účinku je spinálny – čas analgézie totiž nekoreluje s jeho maximálnou plazmatickou hladinou.

Kombinácia epidurálne podaného klonidínu 1 - 4 µg/kg – typicky 150 µg spolu s LA skvalitní a predĺži pooperačnú analgéziu. Rovnako je účinný u pacientov s nádorovou a nenádorovou bolesťou. Cestou uvoľňovania endogénnych opioidov potenciuje analgetický účinok intratekálne podávaných analgetík.

Dexmedetomidín

V porovnaní s klonidínom je selektívnejší alfa-2 adrenergny agonista (1620:1). Mnohé štúdie na zvieratách dokázali, že intratekálne podaný dexmedetomidín potenciuje a predlžuje účinok LA. Humánne štúdie potvrdili rovnaký efekt 3 µg dexmedetomidínu a 30 µg clonidínu podaných intratekálne.

Ketamín

Je to nekompetitívny antagonist NMDA receptora, viaže sa na jeho fencyklidínové jadro. Ovplyvňuje prenos bolestivého vzruchu na úrovni zadných rohov miechy – kde dochádza k prenosu bolestivého impulzu z primárneho aferentného vlákna na druhý neurón a jeho následný prenos do CNS. Tento prenos na úrovni zadných rohov miechy moduluje celý rad transmisných systémov. Najsilnejším excitačným transmitterom je glutamát, ktorý väzbou na NMDA receptory sprostredkúva rýchly prenos bolestivého podnetu do CNS. Zablokovanie NMDA receptora je dôležitým prvkom v prevencii sekundárnej hyperalgie. Dôsledkom interakcie medzi NMDA a opioidnými receptormi je ich synergický analgetický účinok

a opioidy šetriaci účinok. Je možný aj vznik psychomimetických účinkov, ich incidencia je nižšia pri použití s-ketamínu.

Intratekálne podaný ketamín nepredĺži ani nezvýši kvalitu bupivakainovej anestézie, iba zvýrazní vedľajšie účinky. Naopak, kombinácia epidurálne podaného ketamínu s LA a/alebo opioidmi skvalitnila analgéziu, bez významného zvýraznenia vedľajších účinkov. V súčasnosti sa však preferuje intravenózne podanie nízkych dávok ketamínu.

Magnézium

Je to nekompetitívny antagonist NMDA receptora, podobne ako ketamín. V publikovanej štúdií jeho intratekálne podanie (96,5 mg) a následná kontinuálna epidurálna aplikácia (100 mg/h) u pacientov podstupujúcich veľké ortopedické výkony významne znížila spotrebu morfinu v pooperačnom období.

Adrenalín

Je najčastejšie používanou prísadou k LA v koncentrácii obvykle 1 : 200 000. Komerčné roztoky LA s adrenalínom majú nižšie pH (pridaný antioxidačný stabilizátor adrenalínu), preto je ich nástup účinku pomalší. Adrenalín účinkuje dvojakým mechanizmom – svojim vazokonstričným pôsobením spomalí systémovú absorpciu LA, tým znižuje maximálne dosiahnuté plazmatické hladiny LA v krvi, čím znižuje riziko toxických reakcií. To je výhodné najmä u tých typov blokad, kde sú využívané vysoké dávky lokálnych anestetík v dobre prekrvených tkanivách. Na rôzne LA účinkuje rôzne – najvyšší efekt má u tetrakainu, menší u lidokainu a nepatrný u bupivakaínu. Aj u rozličných blokad pôsobí rôzne – pri subkutánnej infiltrácii predĺži účinok až o 50 %, pri epidurálnej a interkostálnej blokade resp. pri blokade plexus brachialis len o 20 - 30 %. Druhým mechanizmom účinku je jeho priamy analgetický účinok pôsobením na presynapticky uložené α_2 receptory na zakončeníach primárnych aferentných nervových vlákien, v zadných rohoch miechy a jadrách CNS. Metabolizuje sa enzýmami monoaminoxydáza (MAO) a catechol- O- metyltransferáza (COMT) - plazma, obličky, pečeň, CNS, arachnoidea), jeho metabolitom je kyselina vanilmandľová.

Epidurálne podanie: v koncentrácii 1:200 000 (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) predĺži účinok LA s krátkym účinkom – lidokaín asi dvojnásobne, plazmatická koncentrácia je nižšia o 20 - 30 %. V kombinácii s bupivakaínom je predĺženie účinku nevýznamné, plazmatická koncentrácia je nižšia o 10 - 20 %, kombinácia s ropivakaínom sa neodporúča.

Po systémovej absorpcii adrenalínu sa uplatnia najmä β účinky na kardiovaskulárny systém: mierna vazodilatácia s poklesom TK, zvýšenie pulzovej frekvencie a kontraktility myokardu.

Subarachnoidálne podanie: dávka 0,2 mg (0,1 - 0,6 mg) zintenzívni a predĺži trvanie bloku, napríklad 0,2 mg adrenalínu +50 mg lidokainu v ambulantnej chirurgii predĺžil motorický blok o 30 minút a čas prepustenia o 80 minút. Neodporúča sa použitie s 2-chlorprokaínom. Dávka do 0,5 mg - nie je neurotoxická, ale boli publikované kazuistiky o syndróme caudae equinae.

Ďalšou výhodou použitia LA s prísadou adrenalínu k infiltrácii operačného poľa je zníženie chirurgického krvácania. Jeho podanie v oblasti zásobenej koncovými artériami však môže vyvolať ischémiu až gangrénu.

Bikarbonát a karbonizácia

Pridanie bikarbonátu k roztokom LA zvyšuje ich pH a teda aj podiel neionizovanej formy, čo by teoreticky malo skrátiť nástup účinku – súčasne však aj s rizikom rýchleho vzostupu plazmatickej koncentrácie LA.

Pridanie CO_2 k LA má podobné účinky. Okrem skrátenia nástupu účinku vyvoláva vyššiu intenzitu blokady, čo spôsobuje difúzia CO_2 do vnútra nervového vlákna s následným znížením intracelulárneho pH a zvýšením intracelulárnej koncentrácie LA zábranou jeho spätnej difúzie extracelulárne.

Ziconotide

Je prvým selektívnym blokátorom N-typu kalciových kanálov a je syntetickým analógom omega-conotoxínu získaného z morského slimáka *Conus magus*. Tento typ kanálov sa nachádza v lamina I a II zadných rohov miechy a moduluje depolarizáciu indukovaný influx kalcii-

ových iónov potrebný pre uvoľnenie neurotransmiterov z primárnych aferentných vlákien A_{delta} a C.

Je určený len pre intratekálne použitie u pacientov so silnou chronickou, inak neriešiteľnou bolesťou. Klinické štúdie poukázali na významnú súvislosť incidencie nežiaducich účinkov – CNS, psychické zmeny s veľkosťou dávky (0,7 µg/hod oproti 7 µg/hod). Úvodná dávka je 2,4 µg/deň a je pomaly a postupne titrovaná, maximálna dávka je 21,6 µg/deň.

Baclofen

Účinkuje ako GABA_B receptorový agonista, ktorý sa používa v liečbe spasticity najmä u pacientov po traumatických léziách miechy a sclerosis multiplex – obyčajne intratekálne kontinuálne programovateľnými dávkovacími zariadeniami.

Záver

Techniky regionálnej anestézie a analgézie poskytujú široké možnosti v zabezpečení adekvátnej anestézie a analgézie v liečbe akútnej, ako aj chronickej nádorovej a nenádorovej bolesti. LA sú široko používanými liekmi nielen peroperačne, ale aj v pooperačnom období, ako aj v pôrodnickej analgézii. Vývoj dlho účinkujúceho amidového LA bupivakainu znamenal výrazný pokrok v regionálnej anestézii, rovnako ako poznanie mechanizmov jeho toxických účinkov s následným vývojom bezpečnejších LA. Pridanie adjuvancií umožní zvýšiť kvalitu regionálnych anestéziologických techník.

V súčasnosti sa na regionálnu anestéziu nepozerať len z hľadiska krátkodobého – ako na techniku analgézie, ktorá umožní realizovať operačný výkon a zabezpečí pacientovi komfortné bezprostredné pooperačné obdobie. Pribúda totiž dôkazov o tom, že adekvátna liečba akútnej bolesti po operácii s minimom systémovo podaných opioidov je vhodnou prevenciou chronickej bolesti po operácii a u onkologického pacienta snáď aj zvýši jeho šancu na dlhšie prežitie bez rekurencie onkologického ochorenia.

Zoznam literatúry

1. Arcioni R, Palmisani S, Tigano S et al. Combined intrathecal and epidural magnesium sulfate supplementation of spinal anesthesia to reduce post-operative analgesic requirements: a prospective, randomised, double-blind controlled trial in patients undergoig major orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51:482-489
2. Avidan M, Harvey AMR, Ponte J et al.: Perioperative care, anaesthesia, pain management and intensive care. London, Churchill Livingstone. 2003;88-91.
3. Benzon HT, Raja SN, Borsook D et al.: Essentials of pain medicine and regional anesthesia. Philadelphia, Churchill Livingstone. 1999;336-49.
4. Bovill J.G. Surgery for Cancer: Does Anesthesia matter? *Anesthesia and Analgesia.* 2010, 110, No6.
5. Calatayud J, Gozalez A: History of development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. *Anesthesiology.* 2003;98:1503-8.
6. Dony P, Dewinde V, Vanderick B et al.: The comparative toxicity of ropivacaine and bupivacaine at equipotent doses in rats. *Anesth Analg.* 2000;91:1489-92.
7. Foster RH, Marham A: Levobupivacaine. *Drugs.* 2000;59:551-79.
8. Fredrickson MJ. Adjuvant Dexamethasone for Bupivacain and Ankle Blocks. *RAPM.*2013, Vol 38, No4:300-307
9. Hasarová D, Kulichová M: Farmakológia bolesti a jej modulácie. In: Kulichová M. a kol. *Algeziológia.* 2005;28-48
10. Hadzic A. et al. Textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain Management. 2007. ISBN – 10: 0-07-144906-X.
11. Horáček M, Michálek P. Lokální anestetika. In: Rokyta R: Bolest – monografie algeziologie. 2006;156-169
12. Horáček M. Farmakologie lokálních anestetik. In: Miloschewsky D. Regionální anestezie. 1998;30-52.
13. Hornáček M, Michálek P: Lokální anestetika. *Bolest.* 2007;156-166.

14. Kopatz DJ, Bernards CM, Allen HW et al. A model to evaluate the pharmacokinetics and pharmacodynamics variables of extended-release products using in vivo microdialysis in humans: bupivacaine loaded microcapsules. *Anesth Analg.* 2003;97:124-31.
15. Krčevski N: Lecture book – 1. ESRA workshop. 2003;1-14.
16. Markham A, Faulds D: Ropivacaine. *Drugs.* 1996;52:429-49.
17. Merquiol F. et al. Cervical Epidural Anesthesia is associated with Increased Cancer-free Survival in Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer Surgery. *RAPM.* 2013. Vol.38, No5: 398-402.
18. McClure JH. Ropivacaine: *BJA.* 1996;76:300-7.
19. Miller RD: *Anesthesia.* Philadelphia, Churchill Livingstone. 2000;491-522.
20. Panni M, Segal S: New local anesthetics. Are they worth the cost ? *Anesthesiology Clin N Am.* 2003;21:19-38.
21. Picardi S. Local Anesthetic-Induced Inhibition of Human Neutrophil Priming. *RAPM.* 2013, Vol 38, No1: 9-15
22. Polley LS, Columb MO: Ropivacaine and bupivacaine. Concentrating on Dosing! *Anesth Analg.* 2003; 96:1251-53.
23. Raj P. Radiographic imaging for anaesthesia and pain management. London Elsevier. 2003;14-22
24. Raj P: Practical management of pain. New York, Mosby. 2000;557-573.
25. Roberts S. Clinical procedures in emergency medicine. London, W.B. Saunders Company. 1998;466-72.
26. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB: Successful Use of a 20% Lipid Emulsion to Resuscitate a Patient after a Presumed Bupivacaine-related Cardiac Arrest. *Anesthesiology.* 2006;105:217–8.
27. Schug SA, Sauders D, Kurowski I, Paech MJ: Neuraxial Drug Administration. *CNS Drugs.* 2006;20:917-933.
28. Steward J, Kellett N, Castro D: The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. *Anesth Analg.* 2003;97:412-6.
29. Weinberg G: Lipid rescue resuscitation from local anaesthetic cardiac toxicity. *Toxicol Rev.* 2006;25:139-145.
30. Whiteside JB, Wildsmith JAW: Developments in local anesthetics drugs. *BJA.* 2001;87:27-35.
31. Zink W, Graf BM: Toxikologie der Lokalanästhetika. Pathomechanismen – klinik – therapie. *Anaesthesist.* 2003;2:1102–1123.

Neuroaxiální blokády - vybraná problematika

Dušan Mach

Neuroaxiální blokády zahrnují techniky, jejichž cílem je podání lokálního anestetika (a adjuvancií) do oblasti páteřního kanálu. Cílem anesteziologa se může stát buď prostor intratekální (spinální anestézie), či prostor epidurální (epidurální a kaudální anestézie). Těmito technikami dosahujeme zpravidla oboustranné blokády senzitivních, motorických i vegetativních nervů v různém rozsahu (či výšce).

Anatomické poznámky

Detailní popis anatomie páteřního kanálu přesahuje možnosti tohoto textu. Z anatomických poznámek snad jen připomenutí jak je to se vztahem spinálních nervů, trnových a příčných výběžků.

Mezi prvním krčným obratlem a bází lební vystupuje míšní kořen C1. Proto v krční oblasti najdeme příslušný kořen vždy nad korespondujícím obratlem. Vzhledem k tomu, že kořen C8 nemá svůj vlastní obratel a vystupuje mezi obratli C7 a Th1, v hrudní páteři se situace mění. Od úrovně T1 nacházíme příslušný kořen vždy pod korespondujícím obratlem (kořen Th2 vystupuje pod druhým hrudním obratlem).

Situaci nám dále komplikuje rozdílný tvar a sklon obratlových výběžků. Na úrovni Th1 se vedle hmatného trnového výběžku přibližně nachází příčný výběžek stejného obratle a pod ním vystupující příslušný spinální nerv. Již v oblasti Th7 je sklon trnových výběžků natolik výrazný, že vedle hmatného trnu je uložen příčný výběžek obratle o segment nižšího (Th8). Spinální kořen Th8 je opět pod ním. Směrem lumbálním se tyto poměry opět upravují do stavu podobnému horní hrudní páteři.

Výška a rozsah blokády

Výška blokády označovaná jako maximum level of sensory block (MLSB) je kraniální dosah intrathekálně podaného anestetika (a jeho neuronální uptake) v množství dostatečném k dosažení identifikovatelné senzitivní blokády. Pojem je zcela logicky používán k hodnocení subarachnoidální anestézie.

Rozsah blokády je vymezen kaudální a kraniální hranicí distribuce lokálního anestetika (v klinicky významném množství) k vyvolání identifikovatelné senzitivní blokády. Používáme jej zpravidla k charakteristice epidurálního bloku.

Blokáda somatosenzitivní je pro zdárné provedení operačního výkonu a sufficientní pooperační analgezií nejdůležitější. Při rozvažování nad nutným rozsahem blokády je třeba zohlednit inervaci kožní i periostální. Při segmentální epidurální blokádě se může klinicky projevit rozdílná distribuce periostální a kožní inervace. Rozsah a výšku zpravidla hodnotíme taktilními či algickými stimuly.

Blokáda motorická může mít velmi zásadní vliv na průběh operace – především z pohledu operátora („tension free“ techniky u hernioplastik, protetika kyčelního kloubu...). Dosahuje zpravidla o 2 segmenty pod úroveň blokády senzitivní. Rozsah, výšku a intenzitu hodnotíme zpravidla skorovacím schématem podle Bromage.

Blokáda vegetativní se týká především sympatiku. Jeho blokáda je zodpovědná za řadu potenciálně příznivých účinků kardiovaskulárních, respiračních, gastrointestinálních a metabolických. Z parasympatických vláken může být ovlivněna jen sakrální část.

Jednorázové blokády jsou schopny zajistit kvalitní pooperační analgezií, bohužel jen po velmi omezenou dobu. V prodloužení jejich účinku mohou pomoci některá adjuvancia – viz kapitola farmakologie lokoregionální analgezie. Z hlediska pooperační analgezie hraje domi-

nantní roli pokračující blokáda epidurální (event. kaudální). Pokračující spinální anestézie má vzhledem k možnostem závažných komplikací jen okrajové místo.

Senzitivní inervace trupu s ohledem na chirurgickou incizi

Dolní střední laparotomie	T 10-11
Horní střední laparotomie	T 6-10
Subkostální řez	T 7-10
Lumbotomie	T 9-11
Phanestielův řez	T 11-12
Sternotomie	T 2-6
Thoracotomie	dle mezižebního prostoru

Vegetativní inervace orgánů - sympatikus

Srdce	T 1-4	Slinivka a slezina	T 6-10
Plíce	T 2-4	Ledvina a ureter	T 10-L 2
Jícen	T 5-6	Nadledvina	T 8-L1
Žaludek	T 6-10	Varle a ovarium	T 10-11
Tenké střevo	T 9-10	Močový měchýř	T 11- L2
Tlusté střevo	T 11-L2	Prostata	T 11-L 1
Játra a žlučník	T 7-9	Děloha	T 10-L1

Pokračující epidurální blokáda u hrudních a břišních výkonů

Pokračující hrudní epidurální blokáda má u rozsáhlých výkonů hrudní a břišní chirurgie své nezastupitelné místo. Srovnáme-li intratekální a epidurální blokádu, je pohyb lokálního anestetika v epidurálním prostoru sice méně vymezen prostorově, jeho předvídatelnost a tím i říditelnost rozsahu blokády je však spolehlivější. U vysoké hrudní epidurální anestézie (TEA) směřuje větší část lokálního anestetika kaudálně, naopak u nízké TEA je tok převážně kraniální. Tato skutečnost je dána především rozšiřováním epidurálního prostoru směrem kaudálním (C5 1 - 1,5 mm, T6 2,5 - 3 mm, L2 5 - 6 mm). *Místo zavedení nízké TEA má odpovídat asi středu inervace chirurgické incize. U vysoké TEA má odpovídat inervaci horního pólu incize.* Při aplikaci tohoto základního pravidla musíme vždy přihlídnout k vegetativní inervaci operovaných orgánů.

Toto správné segmentální provedení epidurální blokády se jeví jako zcela zásadní. Dávka lokálního anestetika má být podána před úvodem do celkové anestézie a dávky celkových anestetik a opioidů mají být adekvátně sníženy. Pokračující pooperační epidurální analgezie by měla trvat po dobu nejméně 72 hodin a má ji být využito k časné rehabilitaci. Řada multicentrických studií ukazují, že hodnocení vlivu samotné analgezie (vytržené z kontextu ostatní perioperační péče) na celkový „outcome“ je velmi rozporuplné.

Bederní epidurální blok u břišních a hrudních výkonů je bohužel stále vidět na řadě pracovišť. K tomuto postupu jsou anesteziologové vedeni obavou z obtížnosti hrudní epidurální punkce, z větší a přetrvávající hypotenze při blokádě sympatiku a z obavy z neurologických komplikací. Bederní epidurální anestézie je obtížněji realizovatelná pro vyšší hrudní segmenty i při velké dávce lokálního anestetika. Pooperační analgezie je zatížena častějšími intervencemi systémovým opioidem a motorická blokáda dolních končetin je mnohdy špatně snášena. Sympatická blokáda je lokalizována na dolní končetiny. Baroreceptory řízená vazokonstrikce je zachována kraniálně od bloku se všemi potenciálně nebezpečnými účinky na myokard. Existuje řada studií podložených důvody, proč bychom se měli bederní epidurální anestézii v břišní a hrudní chirurgii vyhýbat.

Pokračující epidurální blokáda u výkonů na dolních končetinách

Pokračující epidurální blokáda je u těchto výkonů schopna zajistit lepší analgézi než systémová analgetika. Tento fakt byl potvrzen řadou studií. Ty mimo jiné ukázaly, že tito pacienti opouštějí nemocnici s lepším funkčním výsledkem operace (event. tráví méně dní rehabilitací k dosažení stejného pohybu v kloubu). I pro tyto výkony platí, že zásadní je správné umístění blokády. Některé operace probíhají v poměrně úzkém inervačním území. K jejich pokrytí, při správné výšce zavedení katetru, potom stačí pomalejší rychlosti infuse lokálního anestetika. Následující tabulka navádí ke správné výšce uložení epidurálního katetru u výkonů na DK.

Výkon	Kožní řez	Periost	Doporučená poloha epidurálního katétru
Kyčelní kloub	L1-L3	L3-S1	L2
Kolenní kloub	L3-L4	L3-L5	L3
Kotník, noha	L4-L5	L4-S2	L5

Praktické aspekty provedení pokračující epidurální blokády

Provedení

Epidurální blok se provádí za přísně aseptických podmínek v poloze na boku či v sedě. Využíváme mediální či paramediální (s výhodou v hrudní oblasti) přístup. Technikou ztráty odporu či visící kapky identifikujeme epidurální prostor a podáme první testovací dávku lokálního anestetika. Poté zavádíme epidurální katetr do vzdálenosti 2 - 5 cm do epidurálního prostoru. Delší zavedení zvyšuje riziko vycestování katetru paravertebrálně a riziko jeho zauzlení. Následuje podání další testovací dávky k vyloučení intrathékální pozice katetru. Katetr je připojen k bakteriálnímu filtru, fixován a sterilně kryt ideálně průsvitnou folií (tegaderm), umožňující vizuální kontrolu místa vpichu. Plánujeme-li delší dobu vedení této analgézie, katetr tunelizujeme. Detailní popis provedení epidurální blokády, anatomických vztahů a technických detailů přesahuje prostorové možnosti této publikace.

Pro neuroaxiální blokádu platí tyto **kontraindikace**:

- lokální infekce a těžká seps
- poruchy hemokoagulace
- nekorigovaná hypovolemie
- odmítnutí techniky pacientem
- nedostatečně kvalifikovaný personál.

Problematická může být u některých neurologických chorob (sclerosis multiplex). Není prokázán negativní vliv pokračující epidurální blokády na průběh těchto chorob. Vyžaduje si však individuální přístup s důsledným monitorováním neurologického stavu a jeho dokumentací. Případné zhoršení stavu pacienta může být dáváno do souvislosti s blokádou.

Vedení analgezie a monitorování

Každého pacienta se zavedeným pokračujícím epidurálním blokem by se měl dle místního protokolu sledovat „Záznam o pokračující epidurální analgézi“. Ten by měl obsahovat mimo běžných identifikačních údajů:

- datum a čas zavedení katetru
- jeho pozice, délka v epidurálním prostoru a hloubka zavedení počítaná od kůže
- čas a velikost testovacích dávek včetně výsledků
- jednoznačný předpis epidurální infuse s vymezením max. a min. rychlosti
- předpis „rescue“ postupu při nedostatečném účinku (event. odkaz na protokol)
- záznamy pravidelných kontrol event. převazů
- záznamy o změně dávkování a jejich důvody
- datum a čas extrakce katetru.

Základním schématem kontinuální epidurální infuze je *bupivacain 0,1% + fentanyl 2 - 5 µg/ml rychlostí 5 - 12 ml/hod.* (fentanyl může být nahrazen sufentanilem 0,5 - 1 µg/ml nebo morfinem 0,05 - 0,1 mg/ml).

Není zcela jasné, zda je efekt této kombinace additivní či synergický (rozdílné výsledky studií). Kombinace je však výhodná – dosahuje lepší analgezie, umožňuje snížení dávky lokálního anestetika, incidence vedlejších účinků tak může, ale i nemusí být snížena.

U výkonů, kde je bolest lokalizovaná do několika málo sousedních segmentů, můžeme snížit rychlost infuze. Naopak je mnohdy nutné zvednout koncentraci až na 0,25%. Především 0. pooperační den u velmi bolestivých výkonů je třeba v protokolech pamatovat na rescue postupy (bolusové dávky, zvýšení rychlosti či koncentrace). Podávání systémových opioidů u pacientů s pokračující epidurální blokádu by mělo být vyhrazeno striktně na intenzivně monitorovaná lůžka. Naopak, současné zahájení systémové analgezie neopiátovými analgetiky (paracetamol) je součástí většiny protokolů.

Prostorové a personální požadavky pro pooperační pokračující epidurální blokádu by měly být ošetřeny místními předpisy a protokoly. Po velkých výkonech na hrudníku a horním břichu se zavedeným vysokým hrudním epidurálem je velmi vhodné nastavení analgezie během prvních 12 - 24 hodin na monitorovaném lůžku. Stabilní pacient s funkční zavedenou epidurální analgezií může být uložen na standardní lůžkové oddělení za předpokladu pravidelné kontroly funkčnosti a monitorace časných známek možných komplikací. Ta může být prováděna proškoleným personálem daného oddělení či týmem zajišťujícím akutní analgetický servis v dané nemocnici. Pacienta s pokračující epidurální analgezií by měl, mimo běžný monitoring, každý den vidět lékař specialista (nejlépe anesteziolog, který blokádu provedl či člen akutního analgetického servisu). Ten by měl provést zápis do dokumentace.

Ukončení epidurální infuze. Délka zavedení epidurálního katetru je závislá na indikaci (charakter a lokalizace bolesti) a schopnosti přejít na suficientní analgezií systémovou. Po většině operačních výkonů zpravidla trvá 72 hodin, s narůstající délkou zavedení roste riziko především infekčních komplikací. Den před ukončením aplikace postupně snižujeme dávku. Vytažení katetru by měl provádět specialista - lékař obeznámený s možnými komplikacemi (ideálně anesteziolog, který katetr zavedl). Pro extrakci platí stejné kontraindikace (z pohledu hemostázy a léků, které ji ovlivňují) jako pro jeho zavedení. Až 50 % epidurálních hematomů vzniká při extrakci katetru. Z tohoto důvodu by mělo v následujících hodinách pokračovat sledování časných známek komplikací.

Adjuvancia u centrálních blokády

V případě centrálních blokády je jistě nejlepším a jediným možným doporučením aplikace pouze registrovaných přípravků pro danou lokalizaci. Zde by neměli existovat kompromisy a anesteziolog praktikující tyto techniky s neregistrovanými léky hazarduje nejen se zdravím jemu svěřeného pacienta, ale i se svojí odbornou budoucností a občanskou svobodou.

Podání opioidů přímo do míchy teoreticky představuje ideální možnost dokonalé analgezie bez motorické blokády, ovlivnění vegetativního nervstva a rizika respiračního útlumu (přímo v míše se nenacházejí žádné respiračně depresivní receptory). Tento ideální případ je však vzdálen běžné klinické praxi. Zcela zásadním problémem zůstává respirační deprese až po úplnou apnoe. Dojít k ní může časně či s odstupem několika hodin. Časná deprese dechu (30 - 120 min) je s největší pravděpodobností způsobena krevním přenosem opioidu k dechovému centru. Opožděnou depresi (4 - 18 hod) způsobuje vzestup opioidu mozkomíšním mokem k dechovým centřům kmene. Průnik opioidu z epidurálního prostoru do moku je dán jeho fyzikálně chemickými vlastnostmi. Lipofilní látky (fentanyl, sufentanil) procházejí do moku velmi rychle, zatímco méně lipofilní morfin pomalu. Když už se opioid ocitne v mozkomíšním moku (jakoukoliv cestou), může cestovat rostrálně k dechovým centřům kmene. Tento pohyb je pravděpodobnější u méně lipofilních látek (zůstanou málo fixována na nervovou tkáň).

Tabulka. Vlastnosti neuroaxiálně podaných opioidů

Vlastnost	Lipofilní	Hydrofilní
Zástupce	Fentanyl, sufentanil	Morfin
Nástup	Rychlý 5-10 min	Pomalý 30-60 min
Trvání	Krátké 2-4 h	Dlouhé 6-24 hod
Šíření mokem	Minimální	Velké
Místo účinku	Spinální + systémové	Primárně spinální
Nauzea, vomitus, pruritus	Méně	Více
Respirační deprese	Spíše časná	Časná i pozdní

Intratekální morfin

Pro něj je typický opožděný nástup dechového útlumu v závislosti na dávce. Jako dávka bezpečná se považuje 0,1 - 0,25 mg. I takto nízké dávkování zajišťuje velmi kvalitní analgezií se současně malým rizikem dechové deprese (interindividuální variabilita existuje). Zvažujeme-li podání intrathékálních opioidů, musí jít o přípravky čisté „preservative-free“.

Epidurální morfin

Existuje zde reálné riziko časně i opožděné deprese dechu. Po 10 mg morfinu epidurálně je jeho maximální plasmatická hladina detekována za 8 minut a maximální hladina v moku za 120 minut. Časná deprese je proto velmi rychle odhalitelná. Problémem se může stát současné podání opioidu systémově. Obecně je tento postup velmi rizikový a měli bychom se mu vyhnout. Již 5 mg morfinu epidurálně snižuje odpověď dechového centra na CO₂ po dobu 22 hodin. Obecně se dá konstatovat, že riziko deprese dechu po epidurálním morfinu je velmi nízké, není však nulové.

Intratekální fentanyl

Vzhledem k větší lipofilitě je riziko pozdní deprese menší a je méně opožděné. Obecně však pro něj platí stejná bezpečnostní pravidla jako pro morfin.

Epidurální fentanyl

Dechová deprese je velmi málo pravděpodobná. Max. koncentrace v moku je dosaženo za 5 - 30 min. Přitom koncentrace v oblasti C míchy jsou asi 10% ve srovnání s lumbální oblastí.

Tabulka. Dávky neuroaxiálně podaných opioidů

Látka	Intratekální dávka	Epidurální dávka	Kontin. epid. dávka
Morfin	0,1-0,3 mg	1-5 mg	0,1-1 mg/hod
Diamorfin	1-2 mg	4-6 mg	-
Fentanyl	5-25 µg	50-100 µg	25-100 µg/hod
Sufentanil	2-10 µg	10-50 µg	10-20 µg/hod

Běžné komplikace neuroaxiální blokády*Postpunkční cefalea*

Typickou komplikací subarachnoidální blokády je postpunkční bolest hlavy, která vzniká tím, že otvorem ve vaku plen unika mozkomíšní mok, což vede k likvorové hypotenzi. Bolest je typická tím, že se objeví při posazení a postavení pacienta a mizí vleže. Riziko se zvyšuje především s kalibrem punkční jehly. Abychom riziko omezili, jsou užívané velmi tenké jehly, buď se šikmým úkosem a terminálním otvorem, nebo atraumatické jehly s hrotem tvaru tužky („pencil point“) s postranním otvorem. Pokud se postpunkční bolest objeví, pacient většinou dobře reaguje na běžná analgetika, klid na lůžku a dostatek tekutin. Při přetrvávání potíží se používá tzv. krevní záplata – epidurálně se nad místo punkce podá sterilně odebraná krev pacienta, která jednak otvor zalepí a jednak tlakem na vak plen okamžitě zvýší tlak mozkomíšního moku a potíže odstraní.

Hypotenze

Udává se u 3 - 30 % pacientů. Na její výskyt a intenzitu má významný vliv tekutinový režim daného pracoviště v časných pooperačních dnech. Reaguje velmi dobře na nálož tekutin a malou dávku ephedrinu. V některých případech pomůže až snížení dávky lokálního anestetika. Současně je třeba myslet i na jiné (chirurgické příčiny hypotenze).

Motorická blokáda u pokračující epidurální blokády

Setkáme se s ní u 2 – 3 % pacientů. Zpravidla velmi dobře reaguje na snížení dávky (především koncentrace) lokálního anestetika. Zhoršení mobility může mít za důsledek vznik dekubitů u disponovaných pacientů. Může být časnou známkou některé ze závažných komplikací.

Pruritus

Je efektem opioidů v interathékálním prostoru s výskytem až 60 %. U epidurální blokády bez opioidů se vyskytuje jen v 15 - 18 % (podobně i u systémových opioidů). Pravděpodobně vzniká centrálním drážděním „itch“ centra v CNS. Mechanismus nemá co nic společného s histaminem. Setkáváme se s ním častěji u epidurálního morfinu než fentanylu. Pokud vyžaduje léčbu, pomůže zpravidla malá dávka naloxonu.

Retence moči

Mají na ní podíl jak opioidy (neuroaxiálně podané bez ohledu na dávku více než u systémového podání), tak i lokální anestetika. V některých případech může pomoci malá dávka naloxonu. Většina pacientů podstupujících velký výkon je katetrizována. U menších výkonů u mladých mužů bývá velmi špatně snášena a může představovat důvod odmítnutí této techniky.

Závažné komplikace neuroaxiální blokády

Závažné komplikace pokračující epidurální analgezie jsou sice raritní, ale pokud se přihodí, mohou mít devastující důsledky pro další život pacienta a potažmo i profesní život anesteziologa. Každé pracoviště používající neuroaxiálních technik by mělo mít vypracovaný protokol pro časnou diagnostiku a řešení závažných komplikací neuroaxiálních blokad. Ten by měl zahrnovat:

1. Protokol sledování časných příznaků závažných komplikací a jejich dokumentaci
2. Jasný diagnostický postup (zajištěná dostupnost zobrazovacích metod)
3. Jasný terapeutický postup (dostupnost neurochirurgické či spondylochirurgické služby v dosažitelném okolí, dekompresní laminectomie nejpozději do 8 hod od vzniku příznaků).

Tabulka. Závažné komplikace neuroaxiální blokády

	Epidurální absces	Epid. hematom	Syndrom a. spinalis ant.
Věk	jakýkoliv	50% > 50 let	stáří
Anamnéza	imunosuprese	antikoagulancia	arteriosklerosa/hypotenze
Nástup	1-3 dny	náhlý	náhlý
Obecné příznaky	teplota, příznaky infekce, bolest zad	ostrá bolest v zádech event. do končetin	nejsou
Senzitivní příznaky	nejsou, event. parestezie	slabé a pozdní	slabé a pozdní
Motorické příznaky	chabá paresa, později spastická	chabá paresa (často jako první příznak)	chabá paresa
Segmentální reflexy	někdy zvýšené, později vymizelé	vymizelé	vymizelé
MRI/CT/myelogram	známky komprese	známky komprese	ne
Mok	známky zánětu	ne	ne
Krev	zánětlivé markery	hemokoagulace	ne

Bloky pro horní a dolní končetiny z pohledu fasciálního konceptu

Daniel Nalos

Úvod

Klíčem k regionální anestézii je znalost anatomie. Technický pokrok ve formě ultrazvukové asistence nám umožňuje nahlédnout pod kůži do místa průběhu nervů. Orientačními strukturami se stávají cévy, svaly a jejich fascie.

Periferní nerv krytý epineuriem je obklopen jemnou vazivovou tkání tvořenou snadno oddělitelnými vazivovými buňkami dle habitu naplněnými různým množstvím tuku. Lokální anestetikum, nesené vodním roztokem, podané pod standardním tlakem do 15 cm H₂O, má schopnost mezibuněčné vazby odpreparovat a proniknout do bezprostřední blízkosti nervu. Distribuce anestetika je závislá na aplikovaném tlaku, poddajnosti okolních struktur, na celkovém objemu tekutiny a pravděpodobně i na proudu tekutiny z hrotu jehly. Aplikace tekutiny zákonitě dočasně ovlivňuje anatomické poměry a vzájemné vztahy okolních struktur. Právě poddajnost a (ne)propustnost tkání v okolí nervu hraje v distribuci anestetika významnou roli. I relativně malé množství anestetika, pronikající řídkým vazivem mezi tukovými buňkami, se při malé poddajnosti okolí a úzkém prostoru dokáže dostat na značnou vzdálenost. Za příznivých okolností pronikne anestetikum k nervu i z relativně větší vzdálenosti. Zejména pevnější a nepropustnější fasciální a vazivové struktury významně ovlivňují distribuci aplikovaného anestetika v tomto smyslu.

Zobrazovací techniky u řady periferních bloků ukazují, že naším primárním cílem mnohdy nemusí být konkrétní nerv nebo pleteň. Optimálním místem aplikace je přesně definovaný **anatomický prostor**, který zaručí distribuci anestetika okolo nervu. Na řadě cílových míst probíhají nervy velmi intimně mezi fasciálními obaly svalů. Fasciální obaly naléhajících svalů považujeme za významný faktor ovlivňující kvalitu bloku. Anestetikum může proniknout za příznivých tlakových poměrů, daných poddajností svalů, i ke vzdáleným nervům. Bez pochopení úlohy fasciálních prostorů, jejich vzájemných poměrů je současné pojetí blokady spíše koupání nervu v anestetiku podaném za každou cenu co nejbližší nervu, mnohdy ve zbytečně velké dávce.

Krční fascie ve vztahu k blokádám brachiálního plexu

Fascie krku pokrývají krční svaly a velké cévní struktury. Pro tekutiny představují překážku v závislosti na své mohutnosti. Silné fascie jsou prakticky neprostupné a tvoří přirozené hranice pro šíření lokálních anestetik. Pro regionální anestezii cervikálního a brachiálního plexu mají význam tyto krční fascie:

Střední fascie krční je rozprostřena ve variabilní tloušťce po celém obvodu krku. Zaujímá do sebe m. sternocleidomastoideus a m. trapezius, vytváří tak hluboký a povrchní list kolem těchto svalů.

Hluboká přední fascie (viscerální fascie) pokrývá hluboké svaly kolem hrtanu a jícnu. Má kaudálně volné pokračování do mediastina.

Hluboká zadní krční fascie poskytuje obaly svalům, které se upínají na přední kostní struktury krční páteře. Tato fascie pokrývá m. rectus coli a překrývá truncus sympaticus. Mezi viscerální fascií a přední částí zadní hluboké fascie existuje štěrbinovitý prostor, který pokračuje až do středního mediastina.

Skalenická fascie. Skalenické svaly jsou původně svaly mezižeberní. Odstupují postupně od jednotlivých kostálních částí postranních výběžků krční páteře a upínají se na 1. žebro. Jejich fascie má rozhodující vliv na šíření tekutin kolem brachiálního plexu nad klíčkem. V oblasti

krku obepíná skalenické svaly, brachiální plexus a n. phrenicus. Má kuželovitý tvar s vrcholem úponu středního skalenu na příčné výběžky C2. Od příčných výběžků C4 se připojuje s vlákny a obaly přední skalenus.

Část skalenické fascie se v oblasti prvního žebra spojuje s vnějším pleurálním listem, část s obaly podklíčkových cév a část s distálními obaly brachiálního plexu.

Nervy krčního plexu na rozdíl od nervů brachiálního plexu mívají skalenickou fascii mezi jejími jednotlivými úpony do prostoru ohraničeného vnitřním listem střední fascie a dorsální částí hluboké krční fascie kryjící m. levator scapulae. V tomto prostoru vyplněném tukem a mízními cévami a uzlinami se vytváří cervikální plexus.

Alární fascie obaluje arterie karotis, vnitřní jugulární žíly a n. vagus. Tato fasciální pochva má vazivové spojky, s hlubokou zadní fascií, tak s viscerální fascií, tak i s vnitřním listem střední fascie. Vazivové spojení mezi zadní hlubokou fascií a alární fascií pravděpodobně slouží jako opora pro sympatickou inervaci cév.

Skalenická fascie odděluje poměrně spolehlivě cervikální a brachiální plexus. Tím lze vysvětlit v praxi pozorovanou skutečnost, že při interskalenické blokádě nedochází k blokádě cervikálního plexu a naopak při blokáдах cervikálního plexu nedochází k blokádě brachiálního plexu. Výjimku představuje nervus phrenicus, který po svém odstupu z C4 vstupuje pod skalenickou fascii a v oblasti hrudníku prochází dále mediastinem k bránici.

V oblasti klíční kosti dochází ke složitému křížení nervů brachiálního plexu. Aplikace anestetika do této oblasti má předpoklady proniknout ke všem nervovým strukturám obsažených v pochvě brachiálního plexu. Nad odstupem m. subclavius je plexus v prostoru s nejmenší poddajností okolí a teoreticky lze použít nízký objem anestetika.

V axilární oblasti dochází se vznikem terminálních nervů brachiálního plexu postupně k dělení pochvy brachiálního plexu. V úrovni vrcholu axily popisujeme dvě faciální pochvy. Jedna obsahuje nervy vzniklé z předního a bočního svazku, druhá nervy ze zadního svazku. Tento nálezný podporuje klinicky ověřenou zkušenost techniky dvou stimulací (nervus medialis a nervus radialis) pro zvýšení efektivity blokády z axilárního přístupu. Četnost anatomických variant v této oblasti je klinicky významná. Šíření lokálního anestetika v tkáních se musí řídit platnými fyzikálními zákony.

Značně složitě křížení, spojování a rozpojování nervových kořenů a kmenů a následně svazků brachiálního plexu probíhá v pomyslné přímce označované jako „anesteziologická linie“. Při abdukci paže v úhlu 45° si ji na těle můžeme představit jako čáru vycházející z interskalenického prostoru směrem do axily. Podle tvaru a charakteru okolních struktur se celá pleteň nachází v průběhu této linie různě hluboko pod kůží. Nejblíže kožnímu krytu je brachiální plexus uložen v interskalenickém prostoru (1 - 1,5 cm) a pak axilárně (zhruba 1 cm od povrchu kůže).

Brachiální plexus můžeme při blokáдах zasáhnout prakticky kdekoliv podél této anesteziologické linie. Nabízí se celá řada přístupů nad klíčkem i pod klíčkem, přístupů předních i zadních, pod různými úhly a směry. Jen neprůchodné (kost) a zranitelné (cévy, pleura) tkáně nám v praxi brání provést vpich v podstatě odkudkoliv. Důležitým teoretickým předpokladem pro existenci tohoto velkého počtu přístupů (v praxi spolehlivých) je přítomnost pochvy obklopující brachiální plexus.

Vybrané přístupy k brachiálnímu plexu pro denní praxi

Interskalenický přístup

Je vhodný pro blokády horní a laterální části ruky.

V poloze na zádech a mírně ukloněnou hlavou na neoperovanou stranu pohmatem identifikujeme interskalenický prostor. Jehlu vedeme kolmo ke kůži zhruba ve výšce prstencové chrupavky asi do hloubky 1 cm, kde očekáváme odpověď na stimulaci.

S asistencí ultrazvuku (UZ) hledáme obraz „sněhuláka“ tří nervových kmenů. In plane technikou zavedeme jehlu a sledujeme šíření lokálního anestetika (LA). Aplikujeme 7 až 20 ml LA.

Supraklavikulární přístup

Je vhodná pouze s asistencí UZ. Pro začínající lékaře se doporučuje postupovat jako u interskalenické blokády. Po nelezení sněhuláka postupujeme laterokaudálně až se nám objeví obraz vinného hroznu. (u některých jedinců budeme mít úspěch přesně opačným postupem (to když přiložením sondy nad klíček budeme od hroznu postupovat směrem ke sněhuláku). Aplikujeme 20 ml LA.

Axilární přístup

Pacient v supinační poloze abdukuje horní končetinu. Orientační strukturou je pulsující tepna. Okolo jejího laterálního okraje se plexus rozpadá na terminální nervy. Snažíme se stimulovat nervus medialis. Aplikujeme 20 až 30 ml LA. Použití UZ nám umožní visualisovat jednotlivé nervy včetně n. musculocutaneus a snížit celkovou dávku LA.

Rozvoj ultrazvukové asistence během regionální anestézie a CT resp. MRI metody přinášejí důkazy o významu fasciálních struktur na šíření lokálního anestetika. Bez pochopení úlohy fasciálních prostorů a jejich vzájemných poměrů je současné pojetí blokády spíše koupání nervu v anestetiku podaném za každou cenu co nejbliže nervu, mnohdy ve zbytečně velké dávce.

K detailnějšímu studiu doporučuji některou z učebnic regionální anestezie opatřenou bohatou obrázkovou dokumentací.

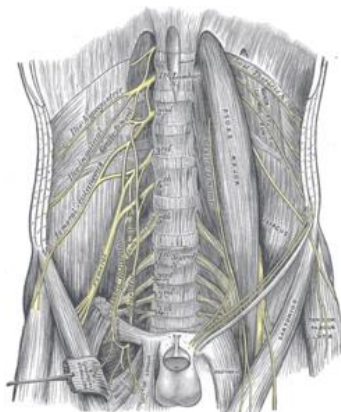
Blokády pro dolní končetiny

Fasciální prostory lumbálního plexu mají zcela jiný charakter než fasciální prostory na horní končetině. Nervy lumbálního plexu probíhají několika fasciálními prostory (obrázek):

I. Kranální nervy lumbálního plexu L1 a L2 svým průběhem napodobují průběh hrudních nervů. Po svém vstupu přední kořeny mívají kranálně úpony m. psoas major i minor a míří šikmo přes m. quadratum lumborum a m. iliacus mezi svaly břišní stěny do třísla a zevních genitálií.

II: fasciální intersoatický prostor n. genitofemoralis probíhá mezi fasciemi m. psoas minor a major. Ve svém průběhu se dělí na femorální větev zásobující senzitivně kůži femorálního trianglu pod lig. inguinale a genitální větev, která u mužů prochází inguinálním kanálem zásobuje m. cremaster a kůži skrota. U žen mons pubis a velká labia.

III: třetím prostorem prochází distální část lumbálního plexu tvořená předními provazci z kořenů L3-5. Plexus se vytváří dorsálně za m. psoas major a dává vzniknout n. cutaneus femoris lateralis, n. femoralis a n. obturatorius. Všechny tři nervy leží v jedné fasciální vrstvě. Paravertebrální blokáda (psoas compartment block) je spolehlivější pro blokádu všech tří nervů, než distálnější techniky vpichu. (blok 3 in 1 a fascia iliaca block) Větší šanci na blokádu n. obturatorius z předních přístupů je jen u mladých štíhlých jedinců.



Fascie ve stehně

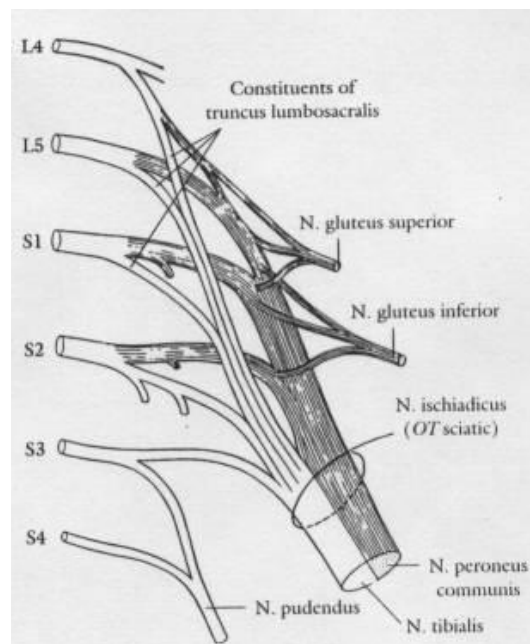
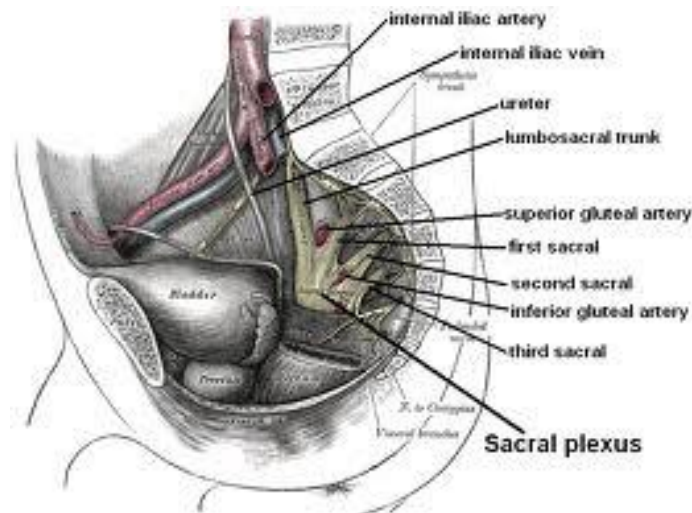
Na zadní části femoru v linea aspera se upínají tři mohutné a nosné fascie, které oddělují tři velké skupiny svalů: flexory, extensory a adduktory stehna. Pokračováním n. femoralis je n. saphenus, probíhá spolu s arterii femoralis mezi fasciemi oddělující adduktory a extensory do Hunterova kanálu. N. ischiadicus si nachází prostor až do svého rozdělení v podkolenní jamce, v prostoru mezi adduktory a flexory stehna.

Fasciální anatomie sakrálního plexu

Plexus sacralis je největší nervová pletěň v lidském těle. Je vytvořena po stranách kosti křížové. Vzniká spojením předních větví sakrálních nervů – S1-S5, které vystupují ve foramina sacralia anteriora (pelvica) a z vláken předních větví lumbálních nervů – L4 a L5. Ta se spojují v truncus lumbosacralis, který přistupuje shora.

Pletěň obsahuje v nervech S2-S4 také vlákna parasymptická – sakrální parasymptikus.

Z plexus sacralis vystupují tyto nervy se senzitivními vlákny. Viz obrázek.



Nervus cutaneus femoris posterior (S1-S3). Je to sensitivní nerv, který po výstupu z pleteně prochází skrze foramen infrapiriforme – mediálně od n. ischiadicus – pod m. gluteus maximus. Dále pokračuje po zadní straně stehna až k fossa poplitea.

Nervus ischiadicus (L4–S3)

N. ischiadicus (L4-S3) je smíšený nerv a zároveň největší nerv v lidském těle. Po svém sformování prochází skrze foramen infrapiriforme – zevně od n. cutaneus femoris posterior – na zadní stranu pánve pod m. gluteus maximus. Probíhá mezi fasciemi adduktorů a flexorů.

Pod dolním okrajem m. gluteus maximus a zevně od tuber ischiadicum je nerv nejbliže kožnímu povrchu. (1 - 2 cm kryt jen fascií). Pomůckou pro jeho identifikaci je představa, že z pohledu ze zadu probíhá v ose stehna. Spojení mezi n. tibialis a n. peroneus je velmi malé, takže lze z praktického pohledu zjednodušeně vnímat n. ischiadicus jako průběh dvou nervů shodným fasciálním a různým epineurálním prostorem.

Výběr bloků pro lumbální a sakrální plexus

1. Paravertebrální bloky

- 1 a. Klasickou paravertebrální technikou v prostoru L1 docílíme analgetickou blokádu pro n. ilioinguinalis a n. iliohypogastricus.
- 1 b. Paravertebrální blokáda L2 je nejúčinnější pro n. genitofemoralis (paravertebrální blokáda zpravidla způsobí analgezií jeden segment nad místem vpichu a jeden pod místem vpichu).
- 1 c. Psoascompartment block je v principu paravertebrální blok v úrovni L3-L4. Docílíme blokády n. femoralis, obturatorius, a cutaneus femoris lateralis.
- 1 d. Lumbosacral Plexus Blockade (Bentsen 2013) vyžaduje ultrazvukovou asistenci a praxi. Tento blok je vhodný pro operace kyčelního kloubu u velmi rizikových pacientů. Zastihne část sakrálního i lumbálního plexu zásobující oblast kyčelního kloubu.
- 1 e. Parasakrální blok. S nástupem rutinního používání ultrazvukové asistence lze předpokládat renesanci tohoto bloku pro výkony v oblasti kyčelního kloubu.

2. Přístup k nervům dolní končetiny, které lze provést v poloze na zádech

Přední přístupy jsou vhodné u pacientů se sníženou mobilitou.

- 2 a. Blok n. femoralis (3 in 1 blok) vhodný pro zákroky na přední části stehna a kolene (UZ vhodný)
- 2 b. Fascia femoralis block - velmi obdobný rozsah vhodný pro pokračující blokády (UZ doporučen)
- 2 c. Zadní přístup k n. ischiadicus dle Raja.
Snad největší výhodou tohoto přístupu je poloha pacienta. Zůstává totiž v poloze na zádech s anestetizovanou končetinou flektovanou v kyčli a kolene o 90°. Končetinu nám zpravidla přidržuje asistence. Vytvoříme spojnicí vrcholu velkého trochanteru a hrbolu sedací kosti. Místo vpichu je ve středu této vzdálenosti. Jehlu zavádíme kolmo na kůži ve snaze vyvolat motorickou odpověď podobně jako u Labatova přístupu. Nerv je „natažen a fixován“ flexí kyčle. Je uložen poměrně povrchově a nemá možnost uhnout naší jehle.
- 2 d. Přední přístup pod třísem k n. ischiadicus - asistence UZ („břišní sonda“) zlepšuje identifikaci a usnadňuje blok
- 2 e. Fasciální blok nn. obturatorii ve fasciích m. adduktor magnus, (pouze s asistencí UZ)
- 2 f. Blok n. sapheni ve fasciích mezi adduktory a extensory stehna. (pouze s asistencí ultrazvuku)
- 2 g. Distální laterální přístup k n. ischiadicus (UZ asistence doporučena).

3. Zadní přístup k nervům dolní končetiny (poloha na boku a na břiše)

- 3 a. Blokády n. ischiadicus dle Labata. Tento přístup popsaný před sto lety Gastonem Labatem představuje klasiku ischiadických blokády. Je poměrně spolehlivý z hlediska blokády obou komponent nervu. U větší části pacientů můžeme očekávat i blokádu n. cutaneus femoris posterior. Nevýhodou se může stát nutnost polohování pacienta na bok.
- 3 b. Blokády n. ischiadicus v ose průběhu stehna. S asistencí UZ jsou možné v celém průběhu ischiadického nervu mezi stehenními svaly.

Literatura

Nalos D., Mach D.: Periferní nervové blokády pro klinickou praxi včetně ultrazvukového navádění. Grada 2010. 192 stran. ISBN 978-80-247-3280-0.

Komplikácie neuroaxiálnej anestézie

Štefan Trenkler

Každý medicínsky postup je potenciálne zaťažený komplikáciami, výnimkou nie je ani neuroaxiálna anestézia. Pre anestéziológia je dôležité ich 1) poznať, 2) pripraviť sa na ich vznik, 3) poznať rizikové a predisponujúce faktory, 4) príhody včas rozpoznať a liečiť. Dôležité je aj primerané informovanie pacienta o použitej technike a možných problémoch v rámci predanestetickej vizity.

Komplikácie (a problémy) neuroaxiálnej anestézie (spinálnej anestézie - SA, epidurálnej anestézie - EA) je možné podľa charakteru rozdeliť do niekoľkých skupín:

1. Nedostatočná anestézia (rozsah, trvanie)
2. Technické problémy
3. Komplikácie zo strany anestetika
4. Obehové a ventilačné komplikácie
5. Neurologické komplikácie
6. Iné komplikácie.

1. Nedostatočná anestézia

1.1. Zlyhanie techniky

Každá ihlová technika má vzhľadom na potrebu presného umiestnenia špičky ihly v hlbokých štruktúrach určité percento zlyhania. Úspešnosť regionálnej anestézie je nižšia ako celkovej anestézie.

Šíreniu anestetika v epidurálnom priestore môžu brániť anatomické prekážky. Pri jednostrannom alebo nedokonalom epidurálnom bloku sa za možnú príčinu považujú septá v strednej čiare a iné anatomické anomálie. Asato pozoroval v skupine 200 pacientov jednostrannú anestéziu v 6 %. Pri použití katétra môže byť problémom blokovaný alebo ohnutý katéter, jeho únik cez intervertebrálny otvor, prechod do epidurálnej žily, subdurálneho alebo subarachnoidálneho priestoru. Katétre s otvoreným koncom sa ľahšie upchávajú, hlavne krvou, a častejšie sa u nich pozoruje unilaterálny blok alebo vynechanie niektorých segmentov. Katétre s uzavretým koncom a bočnými otvormi môžu viesť k problémom s multikompartimentálnym uložením, ale vo všeobecnosti môže byť kvalita anestézie a analgézie lepšia.

Subarachnoidálna anestézia má vzhľadom na jasnú známku polohy ihly v likvorovom priestore z regionálnych techník najvyššiu úspešnosť, ale aj tu sa anestéziológ môže stretnúť so zlyhaním techniky. Pre niektoré z týchto zlyhaní stále nemáme dostatočné vysvetlenie, preto anestéziológ musí byť pripravený na zmenu postupu.

Príčinou *škrvnitej anestézie* môže byť pravá subdurálna anestézia, kedy sa anestetikum, alebo jeho časť, dostane medzi duru a arachnoideu.

Zdá sa, že percento úspešnosti neuroaxiálnej anestézie sa zvyšuje so skúsenosťou.

2. Technické problémy

2.1. Komplikácie zo strany ihly

Ihla je predĺženou rukou anestéziológa a musí mu poskytovať záruku, že pri manipulácii nedôjde k poškodeniu citlivých štruktúr v epidurálnom a spinálnom priestore.

Epidurálna ihla: Komplikáciou punkcie epidurálneho priestoru je náhodná punkcia subarachnoidálneho priestoru (incidencia by mala byť < 1 %) a možnosť spinálneho zanesenia kúska kože so vznikom epidermoidného tumoru. Do roku 1995 bolo publikovaných 119 prípadov neuroaxiálnych epiteliálnych tumorov.

Preveniou komplikácií je použitie kvalitnej ihly s primeranou tvrdosťou, hladkým rezným povrchom, dobre tesniacim mandrénom a hladkým vnútorným povrchom bez nečistôt.

2.2. Komplikácie zo strany katétra

Odrezanie katétra

Stáva sa, že katéter sa dá zasunúť iba na malú vzdialenosť. Pri pokuse o spätné vytiahnutie môže dôjsť k jeho utrhnutiu na hrane ihly. Preto sa katéter musí vyťahovať spolu s ihlou.

Uväznenie katétra

Katéter sa môže zakliniť v ligamente alebo medzi stavcami. V tomto prípade je katéter nepriechodný, ani ho nie je možné vytiahnuť. Pomôcť môže ohnutie chrbtice. V každom prípade sa katéter nesmie vyťahovať silou.

Zauzlenie katétra:

Táto komplikácia je výnimočná. Bromage popisuje iba jeden prípad u 30 000 katétrov. Príčinou je príliš hlboké zavedenie katétra. Zauzlený katéter je možné vyťahovať s malým ťahom tak, aby sa uzol čo najviac zmenšil.

Utrhnutie katétra

Táto komplikácia sa vyskytovala v minulosti, súčasné katétre sú podstatne pevnejšie. Odstrániť katéter z epidurálneho priestoru je temer nemožné a to aj vtedy, ak je viditeľný na RTG. Preto sa od odstraňovania katétra odrádza. Pokiaľ je katéter v oblasti kože, je možné ho jednoducho odstrániť.

3. Komplikácie zo strany anestetika

3.1. Systémová toxicita lokálnych anestetík

Toxicita lokálnych anestetík, s následnou depresiou myokardu a kŕčmi, nie je špecifická iba pre neuroaxiálnu anestéziu; najčastejšie sa pozoruje pri periférnych blokoch pri použití väčších objemov LA a pri Bierovom bloku. Príčinou je absolútne predávkovanie, preniknutie do krvného obehu, rýchla resorpcia a zvýšená vnímavosť na LA. Závažné prejavy sú podmienené komplexnými dejmi v organizme. Vzhľadom na amfifilický charakter (hydro a lipofília) LA prenikajú do rôznych prostredí a sú v interakcii s rôznymi bunecnými membránami. Je preukázaný účinok na Na, K a Ca kanály, G-proteín, beta-adrenergny systém, tvorbu ATP. Preto je toxicita LA klinicky komplexná a potenciálne závažná.

Kľčom spravidla predchádzajú príznaky ako je kovová chuť, sluchové a zrakové vnemy. Kardiotoxicita je podmienená arytmiami (spomalenie vedenia až asystólia) a depresiou kontraktility.

Preveniou toxicity, zvlášť depresie myokardu po bupivakaine, ktorá zle reaguje na resuscitáciu, je používanie prípravkov s adrenalínom ako indikátora intravenózneho podávania, používanie minimálne nutných dávok, dodržiavanie maximálnych dávok (vo vzťahu k faktorom pacienta, miesta podania a použitiu adjuvantných látok), pomalé opakované podávanie menších dávok, skúsenosť s umiestnením špičky ihly. Na možnosť intravenózneho polohy epidurálneho katétra treba myslieť pri každej opakovanej aplikácii LA do katétra. Nižšiu kardiotoxicitu vykazujú neracemické formy bupivacainu - levobupivacain a ropivacain.

V liečbe treba zabezpečiť dýchacie cesty (prevencia hyperkapnie, hypoxie a acidózy, ktoré podporujú toxicitu), zastaviť kŕče, upraviť krvný tlak. V liečbe arytmií použiť amiodaron, ktorý ale sám blokuje iónové kanály, takže liečba nemusí byť úspešná. Kontraindikované sú blokátory kalciových kanálov a fenytoín.

Novým postupom v liečbe je podanie tukovej emulzie (roztok pre parenterálnu výživu), ktorá viaže lipofilné LA a pôsobí proti bupivacainom blokovanému prívodu mastných kyselín do myocytov, kde sú dôležitým zdrojom energie. Propofol je navyše účinným antikonvulzivom a antioxidantom. Podanie tukovej emulzie je v súčasnosti štandardnou súčasťou protokolov na liečbu toxicity LA (v rámci 10 protokolov podľa Helsinskej deklarácie) (pozri príloha).

Testuje sa užitočnosť infúzie glukózy s inzulínom a káliom (GIK), ktorá by mohla napomôcť pri zlepšovaní dostupnosti ATP, zlepšiť repolarizáciu myokardu i dynamiku kalciového metabolizmu a sodíkových kanálov.

3.2. Alergické príhody

Alergické reakcie na lokálne anestetiká sú veľmi zriedkavé a viažu sa na použitie LA esterového typu, ktoré majú ako aktívnu látku paraaminobenzoovú kyselinu. Od alergickej príhody treba odlišiť intravenózne prienik adrenalínu, ktorý je tiež spojený s tachykardiou (tachykardia je ale sprevádzaná hypertenziou) a psychickú reakciu pacienta. Skutočnú alergiu je možné potvrdiť vyšetrením mastocytovej tryptázy (odobrať vzorky krvi po reakcii, po 2 a po 24 hodín od vzniku reakcie a alergologickým vyšetrením 6 týždňov po príhode).

3.3. Podanie nesprávnej látky

Epidurálny priestor je na podanie rôznych látok rezistentnejší ako spinálny priestor. Podľa kazuistik boli do epidurálneho priestoru bez následkov aplikované látky ako je digoxín, kaliumchlorid, thiopental. Boli ale popísané aj paraplégie po podaní hypertonického roztoku soli a kolódia. Paraplégiou skončilo aj podanie LA kontaminovaného fenolom použitým na dezinfekciu ampuliek.

Prevenia: dôsledná kontrola aplikovaných ampuliek, výrazné označenie epidurálneho katétra, sterilizácia žiarením alebo teplom namiesto chemických látok.

3.4. Totálna spinálna anestézia

Vyžaduje umelú ventiláciu, objemovú nálož a použitie vazopresorov. Prognóza u mladých pacientov je dobrá.

4. Kardiovaskulárne a ventilačné komplikácie**4.1. Kardiovaskulárne zmeny**

Kardiovaskulárne zmeny počas EA a SA závisia predovšetkým od výšky blokády:

a) Tachykardia a hypotenzia pri senzorickej blokáde pod Th4.

Mechanizmus: pokles systémovej vaskulárnej rezistencie, pokles arteriálneho tlaku so vzostupom pulzu cez baroreceptory, venózne pooling, pokles venózneho návratu, pokles tlaku v pravej predsieni so vzostupom pulzu cez volumoreceptory.

b) Postupný pokles frekvencie srdca a tlaku pri senzorickej blokáde nad Th4.

Mechanizmus: venózne pooling, pokles venózneho návratu, pokles tonusu vagu; pri ďalšom poklese tlaku v pravej predsieni vzostup tonusu vagu, bradykardia.

c) Relatívna bradykardia pri senzorickej blokáde nad Th4 (normálny pulz pri hypotónii).

Mechanizmus: pokles venózneho návratu pri súčasnej blokáde nn. accelerantes je spojený s bradykardiou.

d) Náhla bradykardia a hypotónia (aj pri senzorickej blokáde pod Th4).

Mechanizmus: výrazný pokles venózneho návratu, vzostup tonusu vagu, zníženie senzorických podnetov pre kôru, zlyhanie obehu.

Kardiovaskulárne zmeny sú podmienené týmito faktormi:

- výška blokády sympatiku
- stav nervus vagus
- blokáda venózneho návratu
- plazmatická hladina lokálneho anestetika
- hladina event. pridaného adrenalínu
- faktory pacienta (vek, hypertenzná choroba, hypovolémia).

Výška blokády sympatiku

Blokáda sympatiku vedie priamo i nepriamo k zníženiu hladiny katecholamínov v krvi s týmito dôsledkami:

- rozšírenie arteriol a prekapilár znižuje periférny odpor
- rozšírenie kapacitných ciev (80 % regionálneho krvného objemu) vedie k venóznemu poolingovi s poklesom venózneho návratu k srdcu
- pri blokáde nad Th4 sa vyradujú nn. accelerantes, čo ďalej znižuje minútový objem srdca.

Existuje priamy vzťah medzi výškou blokády sympatiku a poklesom tlaku. Spinálna anestézia je na rozdiel od epidurálnej spojená s blokadou sympatiku o dva segmenty vyššie, ako je senzorickej blokáda, preto je tu pokles tlaku výraznejší. Na druhej strane je predikcia výšky anestézie pri EA menej presná a pri častejších neplánovaných vyšších blokádach môže byť výskyt hypotenzie pri EA vyšší ako pri SA.

Blokáda sympatiku blokuje kompenzačnú odpoveď pacienta na faktory ako je zmena polohy alebo mierna hypovolémia.

Tonus n. vagus

Znížený venózný návrat môže viesť aktiváciou n. vagus k bradykardii so zlepšením plnenia srdca. V prípade, že k tomuto diastolickému plneniu nedôjde, vznikne circulus vitiosus s extrémnou bradykardiou, hypotenziou a ischémiou myokardu.

Blokáda venózneho návratu

Pozoruje sa pri aorto-kaválnej kompresii u tehotných žien, ileu, ascite a všetkých intraabdominálnych tumoroch; zvyšuje venózný pooling a prispieva tak k zhoršeniu diastolického plnenia srdca.

Plazmatická hladina lokálneho anestetika

Pri SA sú hladiny LA zanedbateľné. Pri EA sa aplikujú dávky, ktoré vedú k merateľným hladinám LA v krvi, ktoré sú ale pre zdravého jedinca bez klinického významu. Pri súčasnej acidóze a/alebo hypovolémii je možný negatívny inotropný účinok s poklesom tlaku. Pri prieniku väčšieho množstva LA do obehu môže dôjsť k toxickej reakcii.

Účinok adrenalínu

Ak sa k lokálnemu anestetiku v rámci EA pridá adrenalín 1 : 200 000, dochádza pre jeho beta-účinok k poklesu periférneho odporu a krvného tlaku a k vzostupu frekvencie srdca a srdcového výdaja. Pri náhodnom i.v. podaní sa prejaví alfa-účinok so vzostupom tlaku a pulzu.

Faktory pacienta

Vek: Pokles tlaku je vo vyššom veku pri rovnakej výške senzorickej blokády väčší.

Hypovolémia: Pri hypovolémii vedie neuroaxiálna blokáda k výraznej bradykardii, závažnému poklesu srdcového výdaja a výraznému poklesu tlaku. **Preto je neuroaxiálna blokáda u hypovolemických pacientov kontraindikovaná!** Pri NA je spotreba kyslíka v mozgu iba málo znížená, preto je pri ťažkej hypotenzii viac ohrozený mozog ako srdce. Príznaky cerebrálnej hypoxie sa objavujú pri poklese krvného tlaku pod 60 % východnej hodnoty.

Prevenia a liečba kardiovaskulárnych zmien

Návrhy na prevenciu hypotenzie vychádzajú z navrhovaného mechanizmu: pri neuroaxiálnej anestézii organizmus nevie kompenzovať pokles periférnej vaskulárnej rezistencie pre vazodilatáciu zvýšením minútového objemu srdca, pretože zároveň dochádza k venóznemu poolingovi so znížením návratu krvi k srdcu. Preto anesteziológovia začali pacientom preventívne podávať roztoky kryštaloïdov. Zaužívala sa prax podávania **kryštaloïdov** v množstve 1000 - 1500 ml (do 30 ml/kg), u starších pacientov maximálne do 15 ml/kg.

Štúdie, hlavne u pacientiek pri sectio cesarea (SC), ale ukázali, že aj dávka 30 ml/kg nedokáže zabrániť u mnohých pacientov hypotenzii, pričom u starších ľudí hrozí nebezpečenstvo pľúcneho edému. Príčinou môže byť krátky intravazálny polčas kryštaloïdov. Preto sa pozornosť zamerala na použitie koloidných roztokov. Viacero štúdií ukázalo, že incidencia hypotenzie je pri ich použití nižšia, ale podľa Ueyama pri SC stále dosahuje 17 %. Koloidy sú navyše drahé a majú potenciál pre alergizáciu. Pre ich nepriaznivý účinok na zrážací systém, ale hlavne obličky, sa indikácie na ich podávanie zužujú a vo viacerých krajinách sa celkom upúšťa od ich používania.

Aj keď hypotenzia pri SA môže byť niekedy závažná, vo všeobecnosti je mierna, krátkodobá a dobre reaguje na liečbu. Rout preto **neodporúča** nahrádzať roztoky kryštaloïdov koloidmi, ale radí starostlivo monitorovať pacienta a event. hypotenziu promptne liečiť bolusom efedrínu 5 - 10 mg i.v. Critchley odporúča u starších pacientov neprekračovať objemovú nálož 8 ml/kg

kryštaloidu alebo koloidu a upozorňuje na možnú nižšiu efektívnosť efedrínu; odporúča podávať alfa-agonistu metaraminol.

Počas spinálnej anestézie sa treba vyhýbať extrémnej anti-Trendelenburgovej polohe, včas nahrádzať straty tekutín a využiť Trendelenburgovu polohu (opatrnosť pri použití hyperbarického roztoku). V rámci prevencie je vhodné voliť aj vyššiu polohu nôh, event. bandáž dolných končatín.

4.2. Zastavenie dýchania a obehu

Vyskytuje sa pri vysokých blokádach následkom zlyhania vitálnych centier v predĺženej mieche. Príčinou nie je priamy účinok LA, ale skôr vplyv nedostatočného prekrvenia predĺženej miechy pri extrémnej hypotenzii, zvlášť pri polohe s vyvýšeným hrudníkom a spustenými nohami.

4.3. Náhle zastavenie obehu

V roku 1988 Caplan publikoval kazuistiku 14 pacientov, u ktorých došlo počas SA k náhlemu zastaveniu obehu. Neskôr aj ďalší autori publikovali podobné kazuistiky.

Priebeh je typický - vysoká senzorická blokáda (\geq Th6), zastavenie srdca po 30 - 44 minútach (aj viac) od podania LA, žiadne varovné príznaky. Pred nástupom bezvedomia pacienti udávajú nevoľnosť, prítomná je extrémna bradykardia a hypotenzia. Po niekoľkých sekundách nastupuje bilaterálna mydriáza a asystólia. Caplan pripísal dôležitú úlohu nadmernej sedácii, ale táto komplikácia sa pozoruje aj u pacientov bez sedácie.

Liečba: Vzhľadom na extrémnu reflexnú vazodilatáciu zlyháva návrat k srdcu, preto je samotné stlačanie hrudníka v rámci KPR málo účinné. Je potrebné pripojiť dve opatrenia: 1. Trendelenburgova poloha so zdvihnutými dolnými končatinami, 2. adrenalín i.v. na úpravu bradykardie a hypotenzie.

Francúzska SOS skupina pre regionálnu anestéziu neodporúča používať v liečbe bradykardie pri SA atropín, ale efedrín 3 - 6 mg, a v prípade rezistencie adrenalín 100 - 200 μ g. Pri zastavení obehu odporúča podávať vysoké dávky adrenalínu.

Prevencia: Vyhýbať sa príliš vysokým blokádám; monitorovať výšku blokády.

4.4. Respiračná insuficiencia

Pri motorickej blokáde interkostálnych svalov postačuje na kľudové dýchanie bránica. Pri chronickej insuficiencii dýchacieho systému môže dôjsť pri pôsobení faktorov ako je Trendelenburgova poloha alebo chirurgické retraktory aj u zdravého jedinca k respiračnej insuficiencii, ktorá si vyžaduje umelú ventiláciu. Auroy uvádza incidenciu akútneho respiračného zlyhania 2,5 : 10 000 pacientov s neuroaxiálnym blokom. Vysoký blok bol spojený so včasným, nižší blok s neskorým zlyhaním.

Bronchospazmus

Hoci sa regionálna anestézia považuje u astmatikov za výhodnejšiu ako celková anestézia, môže aj počas SA a EA dôjsť k bronchospazmu. Vyvolávajúcou príčinou môže byť blokáda sympatiku so zachovaným tonusom n.vagus. Ďalším možným mechanizmom je pokles hladiny katecholamínov v krvi pre sympatickú blokádu nadobličiek. V liečbe je možné podať atropín.

5. Neurologické komplikácie

Neurologické komplikácie v súvislosti s neuroaxiálnou anestéziou môžu byť podmienené: a) neurotoxicitou použitých látok, b) priamou a nepriamou traumou, c) ischémiou, d) hematómom, e) infekciou.

Podľa vzťahu k anestézii je možné ich rozdeliť do troch skupín:

1. *Nepodmienené* neuroaxiálnou anestéziou
2. Neuroaxiálna anestézia ako *trigger* exacerbácie pri existujúcom/predisponujúcom ochorení
3. *Podmienené* neuroaxiálnou anestéziou.

5.1. Neurologické komplikácie bez vzťahu k neuroaxiálnej anestézii (NA)

V súčasnosti je operovaných stále viac starších a polymorbidných pacientov, pričom neuroaxiálna anestézia môže interferovať s komplikujúcim ochorením alebo stavom ako je gravidita, pôrod, neurologické a kardiovaskulárne choroby, degeneratívne ochorenia svalov a nervov, skeletu, často v kombinácii.

Neurologické problémy môžu byť spôsobené aj litotomickou polohou pacienta, chirurgickou manipuláciou, podaním LA chirurgom, používaním retraktorov, či sadrových obväzov a turniketov.

Je známe, že pri použití regionálnej anestézie je tendencia všetky problémy pripisovať na jej konto. Časová závislosť ale neznamená automaticky aj kauzálnu závislosť. Preto je potrebné každú neurologickú príhodu analyzovať aj z pohľadu neanestéziologických faktorov.

5.2. Neurologické komplikácie trigerované NA

Neuroaxiálna anestézia môže *exacerbovať* chronické, prípadne nediagnostikované ochorenia, ako je sclerosis multiplex, amyotrofická laterálna skleróza, artério-venózne malformácie, nádory, spinálna stenóza, diskopatia, iktus, neuropatia, diabetes, často aj v kombinácii.

5.3. Neurologické komplikácie podmienené NA

5.3.1. Poruchy motility močového mechúra a čreva

Blokáda sympatiku vedie k hyperperistaltike s relaxáciou sfinkterov. V zriedkavých prípadoch môže dôjsť až k defekácii. Teoretická možnosť perforácie čreva pri ileu nebola v literatúre dokumentovaná. Pri blokáde na úrovni S2-4 dochádza k atónii močového mechúra, výskyt je častejší pri SA ako pri EA. Pri bedrovej EA je retencia moču iba krátkodobá, ale pri kontinuálnej blokáde v rámci postoperačnej analgézie je retencia moču obvyklá.

5.3.2. Bolesť chrbta

Bolesť chrbta nie sú výsadou neuroaxiálnej a celkovej anestézie, ich výskyt v celkovej populácii sa odhaduje na 50 - 80 %. Stanovenie incidencie je vzhľadom na zložitosť postoperačného obdobia a problémy s evidenciou bolesti chrbta problematické.

Prechod ihly štruktúrami okolo chrbtice, zvlášť pri opakovaných pokusoch o punkciu, môže byť spojený s následnými bolesťami chrbta, ktoré sú ale mierne a krátkodobé, a je možné ich liečiť bežnými analgetikami.

Príčinou bolesti môže byť trauma tkaniva, hematóm alebo pridružený spazmus svalstva. K bolesti chrbta môžu prispievať aj iné faktory, ako je dĺžka ležania na operačnom stole a poloha pacienta.

Perzistujúce bolesti chrbta sa pozorujú prevažne po pôrodnej analgézii. Podľa MacArtura je ich výskyt 18,9 % verzus 10,9 % u pacientiek bez epidurálnej analgézie. Tento rozdiel sa vysvetľuje intenzívnou analgéziou a svalovou relaxáciou pri dlhšie trvajúcim podávaní vyšších koncentrácií bupivakainu. Prevenciou je používanie 0,1% bupivakainu.

Bolestiam chrbta treba napriek tomu venovať v bezprostrednom pooperačnom období pozornosť, pretože náhle prudké bolesti môžu byť prvým príznakom epidurálneho hematómu alebo abscesu, ktoré si vyžadujú promptnú liečbu.

V prevencii netreba zanedbať otázku lokálnej anestézie miesta prechodu ihly.

5.3.3. Arachnoiditis

Chronická adhezívna arachnoiditis (popísaná už v roku 1869 Charrcotom a Joffroyom, po spinálnej anestézii v roku 1905 Konigom) je zápalová reakcia arachnoidey s incidenciou 1 : 10 000 až 1 : 25 000. Histologicky sa pozoruje úvodná zápalová a edematózna reakcia, neskôr proliferácia fibroblastov v obaloch miechy s ich následnou konstrikciami.

Príčina ochorenia nie je jasná. Obviňujú sa: mechanické poškodenie nervov a miechy, lacerácia myelínového obalu s herniáciou axónov, prítomnosť hemolyzovanej krvi, vazokonstrikčné látky, konzervačné látky (EDTA), antioxidantia (nátrium bisulfit), náhodné podanie iných látok (celkové anestetikum, kálium, rozpúšťadlá, dezinfekčné roztoky), baktérie. Úlohu zrejme hrá aj imunologická odpoveď organizmu a predispozícia nervového tkaniva.

Typická je bolesť chrbta už počas podávania alebo po podaní látky. Nasleduje výrazný motorický a senzitívny deficit so stratou funkcie mechúra a sfinktera (syndróm caudae equinae). Príznaky sa rozvíjajú dni až týždne a môžu prejsť do chronického štádia.

Diagnóza sa stanoví s použitím magnetickej rezonancie, ktorá je schopná zobrazit' zápalové zmeny v okolí miechy a koreňov. Je potrebné vylúčiť iné anatomické a infekčné príčiny.

Liečba je sporná. Zmierňujú sa konkrétne príznaky, skúša sa chirurgická liečba kompresie, mikrochirurgická lýza konstriktíí, stimulácia miechy, neuroablačné postupy.

5.3.4. Postspinálne bolesti hlavy

Postspinálne bolesti hlavy (PDPH - Post-Dural Puncture Headache) sú najdlhšie známou a zároveň druhou najčastejšou komplikáciou spinálnej anestézie. Poznali ich už v roku 1898 v Nemecku Dr. August Bier a jeho asistent Hildebrandt pri prvých pokusoch na sebe. Dnes, takmer po sto rokoch, je problematika postspinálnych bolestí naďalej otvorená a odborné publikácie sa k nej na svojich stránkach stále vracajú.

Incidencia

V rokoch 1910 až 1960 bola incidencia stabilná na hodnote okolo 13 %. Až v posledných desiatich rokoch, pravdepodobne vďaka zavedeniu nových tenších spinálnych ihl, klesla incidencia **PDPH na hodnotu 1 - 3 %**. Práve výrazné zníženie incidence PDPH viedlo k renesancii spinálnej anestézie.

Pri náhodnej punkcii dury epidurálnou ihlou 16 - 18 G je incidencia PDPH až 76 %, podľa iných autorov do 50 %.

Etiológia

PDPH vzniká vtedy, keď sa punkciou vytvorí otvor v dura mater. Cez tento otvor vyteká mozgomiešný mok zo subarachnoideálneho priestoru do priestoru epidurálneho v smere tlakového gradientu. Únik likvoru narúša dynamickú rovnováhu jeho tvorby a resorpcie; výsledkom je pokles objemu a tlaku mozgomiešneho moku v subarachnoidálnom priestore. Tento mechanizmus je overený v experimentoch a opierajú sa o neho všetky hypotézy vysvetľujúce podstatu PDPH:

1. Jedna z hypotéz predpokladá, že strata mozgomiešneho moku vedie k intrakraniálnej hypotenzii s kompenzačnou dilatáciou intrakraniálnych vén a tieto, ako senzitívne orgány, spôsobujú bolesť. Mechanizmus je teda podobný ako u migrény.

2. Ďalšia hypotéza predpokladá, že kompenzačná venodilatácia zväčší objem samotného mozgu a ten tlakom na svoje senzitívne obaly vyvolá bolesť.

3. Napokon sa bolesť vysvetľuje tak, že znížením objemu mozgomiešneho moku dochádza pri zmene polohy pacienta k ťahu za senzitívne štruktúry CNS. Predpokladá sa, že určitú úlohu pri vzniku PDPH majú aj adenzínové receptory umiestnené v CNS.

Faktory ovplyvňujúce PDPH

- a) pacient
- b) ihla
- c) použitá technika

a) Pacient

Vek pacienta je dôležitým a dobre známym faktorom ovplyvňujúcim incidencia PDPH. S vyšším vekom incidencia klesá. Riziko PDPH je u 25-ročného pacienta zhruba 3-4 x vyššie ako u 65-ročného.

Ženské pohlavie je ďalší rizikový faktor. Ženy majú proti mužom až dvojnásobné riziko vzniku PDPH. Tento stav trvá do 5. decénia, kedy sa rozdiely medzi mužmi a ženami vyrovnávajú. Vo vyšších vekových kategóriách tento rozdiel úplne vymizne.

Tehotenstvo samo osebe nezvyšuje riziko PDPH. U tehotných žien sa ale uplatňujú dva z predchádzajúcich rizikových faktorov - ženské pohlavie a mladý vek.

b) Ihla

Spinálna ihla svojim vonkajším priemerom a hrotom výraznou mierou ovplyvňuje incidencia PDPH.

Hrúbka ihly: Z doposiaľ vykonaných štúdií jasne vyplýva, že pri použití tenšej ihly rovnakého typu klesá incidencia PDPH. Na druhej strane sa so znižovaním priemeru ihly sťažuje punkcia subarachnoidálneho priestoru a percento neúspešných lumbálnych punkcií stúpa.

Typ ihly: Existujú 4 základné typy spinálnych ihiel podľa hrotu:

Najstarší typ hrotu je *Quincke*, ktorý pripomína klasickú ihlu používanú na venepunkciu. Punkcia touto ihlou zanecháva v dura mater rezný otvor tvaru V.

Ďalším hrotom je *Whitacre*, ktorý sa v súčasnosti označuje ako „pencil-point“. Tento hrot je tupý, s otvorom na boku. Pri punkcii nereže, ale separuje durálne vlákna, čiastočne ich však aj trhá.

Tretím typom v časovom slede je *Sprotte*, ktorý je modifikáciou predchádzajúceho typu.

Štvrtým typom je *Atraucan R*. Tento hrot tvorí prechod medzi Quincke a pencil-point, pri punkcii čiastočne reže a čiastočne separuje vlákna dura mater.

Mnoho porovnávacích štúdií hodnotilo ihly rôznych kalibrov a typov. Výsledky týchto štúdií ukazujú, že pre redukciu PDPH má prvoradý význam vonkajší priemer ihly. Typ hrotu má význam druhoradý, ale ak porovnáme ihly rovnakej hrúbky, potom najviac bolesti je pri hrote Quincke, menej pri Whitacre a najmenej pri hrote Sprotte. Používanie 25 – 27 G Whitacrových alebo Sprottových ihiel by malo viesť k incidencii do 1 %.

Dôležitý je vplyv veku; Erikson našiel PDPH pri použití Quinckeho verzus Whitacrehu ihly 12 %, resp. 4,7 % u pacientov do 50 rokov a 1,4 % resp. 1,7 % vo veku nad 50 rokov.

c) Použitá technika

Dôležitým faktorom pri vykonávaní lumbálnej punkcie s použitím ihly typu Quincke je orientácia hrotu ihly. Pri orientácii hrotu paralelne s pozdĺžnymi vláknami dura mater dochádza k polovičnému výskytu PDPH oproti orientácii hrotu kolmo na tieto vlákna.

Reina hodnotil punkčný otvor v dure po rôznych typoch hrotov ihiel v experimente a zistil, že pri použití pencil-point ihly (Whitacre) je otvor v dure rovnako veľký ako u Quinckeho ihly, poškodenie dury je ale väčšie, so závažným natrhnutím kolagénnych vlákien. Nižšiu incidencia PDPH vysvetľuje zápalovou reakciou na traumy s tvorbou edematózneho zátky, ktorá rýchle utesňuje punkčný otvor (edematous plug hypothesis).

Klinika

Klasická PDPH je popisovaná ako tupá, pulzujúca alebo nepulzujúca bolesť, lokalizovaná fronto-okcipitálne. Bolesť je intenzívnejšia v sede alebo v stoju, zmierňuje sa v ľahu. Bolesť sa v 92 % objavuje v priebehu prvých 48 hodín od lumbálnej punkcie, ale môže sa objaviť až po prepustení pacienta z nemocnice. Priemerný čas trvania bolesti u pacientov, kde bolesť spontánne ustúpila, je 5 dní (v rozmedzí 1-12 dní).

Bolesť je možné klasifikovať podľa závažnosti do troch skupín:

- Mierna bolesť: pacienti s čiastočným obmedzením fyzickej aktivity, bez nutnosti ležať a bez prídavných symptómov.
- Stredná bolesť: pacienti sú prinútení časť dňa stráviť na lôžku, môžu sa vyskytnúť prídavné symptómy.
- Ťažká bolesť: pacient je prinútený celý deň ležať, vždy sú prítomné nejaké prídavné symptómy.

Prídavné symptómy sa pozorujú u 12 % pacientov a zahŕňujú vestibulárne (nauzea, vracanie, vertigo), kochleárne (hypakúzia, hyperakúzia, tinitus), okulárne (fotofóbia, diplopia, poruchy akomodácie) a muskuloskeletárne (stuhnutosť krku, bolesť lopatiek) poruchy.

V jednej zo štúdií u pacientov s PDPH malo nauzeu 60 %, vracalo 24 %, stuhnutie krku malo 43 %, očné symptómy 13 % a sluchové 12 % pacientov.

Všetky tieto symptómy sú prechodné a ustupujú zároveň s bolesťou; boli ale popísané prípady, keď sluchové poruchy trvali niekoľko mesiacov.

Trakcia intrakraniálnych štruktúr môže viesť k trombóze a ruptúre žíl s mortalitou 10 - 20 %.

Podľa Stuarta je možné PDPH diagnostikovať tak, že u pacienta v sede po zatlačení brucha bolesť ustúpi, pri povolení tlaku sa znova objaví.

Diferenciálna diagnóza

PDPH je iba jednou z možných bolestí hlavy u pacienta v pooperačnom období.

Alternatívne prichádza do úvahy tenzná bolesť hlavy, migréna a zriedkavé no varujúce prípady subarahnoidálneho krvácania a meningitídy.

Liečba

Existuje viacero odporúčaných spôsobov konzervatívnej a invazívnej liečby. Začína sa vždy určením správnej diagnózy. Pri bolestiach mierneho a stredného charakteru bez prídavných symptómov sa postupuje konzervatívne a symptomaticky. Odporúča sa pokoj na lôžku (nie preventívne, niektorí autori ho neodporúčajú ani terapeuticky), analgetiká (NSAID, opioidy), prípadne sedatíva. Intenzívna hydratácia pacienta sa považuje za málo účinnú a nemá podklady v literatúre. Ak k nej pristúpime a je účinná, je vhodné, aby pacient močil na posteli v leže, niekedy môže byť vhodné zavedenie permanentného močového katétra; v každom prípade sa ale treba vyhnúť dehydratácii. Poloha na bruchu, spojená s prenosom zvýšeného vnútrobrušného tlaku na likvorový priestor, u niektorých pacientov zmierni bolesti, štúdie o účinnosti ale chýbajú. To isté platí pre brušnú bandáž. Metódy nie je možné uplatniť pri brušnej incízii. Ak bolesti po tejto konzervatívnej terapii neustupujú, alebo sa stávajú intenzívnejšími, je potrebné pred ďalšou terapiou znova prehodnotiť diagnózu bolesti hlavy.

Ďalším krokom v liečbe PDPH je intravenózne podanie 300 - 500 mg kofeín benzoátu sodného v infúzii počas 1 hodiny. Alternatívou je perorálne podanie kofeínu. Ak v priebehu 2-4 hodín bolesť neustúpi, je možné dávku zopakovať. Podľa jednej štúdie je účinok krátkodobý a neznižuje počet vykonaných krvných zátok. Použitie teofylínu (vazokonstrikcia ciev, podobne ako u migrény) je špekulatívne.

V liečba sa skúša sumatriptan - špecifický a selektívny 1d-agonista serotonínu bez účinku na iné receptorové subtypy. Svojim účinkom zabraňuje nadmernej dilatácii ciev v kraniálnom a cerebrálnom cievnom riečisku.

Podľa Cochranovej analýzy z roku 2011 je v liečbe účinný kofeín, čiastočný účinok majú gabapentin, teofylín a hydrokortizon. Zatiaľ je nepotvrdený účinok sumatriptanu a ACTH. V prevencii je účinné morfium (cave nauzea, svrbenie) a cosyntropín, čiastočnej aminofylín. Dexametazón riziko zvyšuje. Nie je potvrdený preventívny účinok kofeínu, fentanyl, a indometacínu.

Ak konzervatívne metódy liečby zlyhali, alebo ak je bolesť od svojho začiatku silná a sú prítomné prídavné symptómy, je indikované epidurálne podanie autológnej krvnej zátky. V priebehu asi 30 sekúnd sa epidurálne podá 10 - 20 ml čerstvo odobratej autológnej krvi. Úspešnosť tejto liečby bola v retrospektívnych štúdiách až 95 %. V prípade neúspechu je možné zátku aj viackrát opakovať.

Ďalšou možnosťou je zavedenie kontinuálnej infúzie kryštaloidu (Hartman) do epidurálneho priestoru. Táto metóda je krátkodobo úspešná, má však asi 50 % recidív. Môže byť alternatívou krvnej zátky u Svedkov Jehovových, ktorí spravidla odmietajú zátku krvou, ktorá „stála“. Podanie dextranu treba považovať za neštandardnú liečbu.

Duffy publikoval v roku 1999 kritický prehľad literatúry o použití krvnej zátky. Jeho závery možno zhrnúť takto: Krvná zátku je indikovaná na liečbu strednej až závažnej PDPH (až po neúspechu konzervatívnej liečby). O preventívnom podaní existujú pochybnosti. Kontraindikáciou je odmietnutie pacientom, neskúsenosť s technikou, koagulopatia, systémová sepsa, lokálna infekcia, anatomická abnormalita. Nejasná situácia je pri febrilnom pacientovi a pacientovi s AIDS. K aplikácii by sa malo pristúpiť najskôr po 24 hodinách (výnimkou môže byť krutá bolesť po náhodnom prepichnutí dury), pričom spravidla postačuje objem 10 ml krvi, iní autori odporúčajú 15 - 20 ml, pokiaľ sa počas podávania neobjaví bolesť. Aplikovať do blízkosti pôvodného vpichu. Po aplikácii má pacient ležať na lôžku 1 - 2 hodiny. Krvná zátku odstraňuje aj príznaky ako je hypakúzia a závraty. Efektívnosť je 61 - 75 %, krátkodobé zlepšenie až u 90 % pacientov. V prípade potreby opakovať viackrát. Mechanizmus účinku je nejasný, pravdepodobne multifaktoriálny. Teória uzavretia otvoru nevysvetľuje, prečo je

účinnosť spravidla okamžitú. Tlaková teória zdôrazňuje význam zvýšenia tlaku v epidurálnom priestore a kraniálny presun moku. Zdá sa, že u pacientov, ktorým bola aplikovaná krvná zátka, je vyššia incidencia komplikácií pri ďalších anestéziách; príčinou je punkcia dury a nie samotná zátka. Alternatívou ku krvi je kryštaloid (krátkodobý účinok) a dextran. Preventívna aplikácia pri náhodnej punkcii dury epidurálnou ihlou je vhodná vtedy, ak sú prítomné rizikové faktory (rodičky, mladí pacienti).

Podľa Cochranovej analýzy z roku 2010 obmedzené štúdie vedú k záveru, že preventívna zátka nie je účinnejšia ako konzervatívna liečba, terapeutická zátka je účinná

Prognóza PDPH je priaznivá, bolesti spravidla vymiznú do týždňa. V literatúre ale bolo popísaných najmenej 44 prípadov subdurálneho hematómu ako následok pretrvávajúcej durálnej trakcie.

V rámci prevencie je potrebné u rizikových pacientov používať ihly aspoň 25 G typu pencil-point alebo Atraucan. Pri použití Quinceho ihly otočiť hrot o 90°; použiť paramediálny prístup. Preventívna imobilizácia pacienta po punkcii sa vo viacerých štúdiách ukázala ako zbytočná; vzniku PDPH nezabraňuje, iba ju oddiaľuje. O preventívnej krvnej zátke je treba uvažovať iba u rizikových pacientov po náhodnej subdurálnej punkcii epidurálnou ihlou.

5.3.5. Neurotoxická LA

Môže sa prejavovať ako histologické (neuronálne poškodenie, gliosis alebo poškodenie myelínovej pošvy so sprievodným zápalom), fyziologické (zmeny prietoku krvi, porušenie hematoencefalickej bariéry, zmeny vedenia impulzov) alebo klinické (bolesť, motorický a senzitivný deficit, porucha funkcie mechúra a čreva) zhoršenie po subarachnoidálnom podaní látky. Klinicky sa prejavy označujú ako **tranzientné neurologické príznaky (TNS) a syndróm caudae equinae**.

Mnohé látky boli zavedené do klinickej praxe bez toho, aby sa dostatočne overila ich neurotoxická. V laboratórnych štúdiách sa ukázalo, že všetky LA sú vo vysokých koncentráciách neurotoxické, pričom lidocain a tetracain majú neurotoxický potenciál už pri klinických koncentráciách. Presný mechanizmus poškodenia nervov nie je známy. V klinickej praxi sú ale prejavy neurotoxicity LA veľmi zriedkavé.

Spinálne analgetiká-opiáty, klonidín a neostigmín vykazujú nízku toxicitu v laboratórnych i klinických štúdiách (0 % - 0,7 % neurologických príznakov po SA podľa veľkých epidemiologických štúdií). Väčšina v súčasnosti používaných antioxidantných (bisulfit sodný, EDTA), konzervačných (metylparabén) a prídavných (polyetylén glykol, glycin) látok má tiež nízky neurotoxický potenciál, ale vzhľadom na pomerne malý počet vhodných štúdií je potrebná opatrnosť pri ich subarachnoidálnom podaní.

5.3.6. Priame poškodenie miechy alebo nervu ihlou

Môže k nemu dôjsť pri punkciách vo výške nad L2, kam u 60 % dospelých pacientov dosahuje miecha; u 30 % jedincov ale končí až vo výške L3. Pritom nielen u obéznych pacientov je odčítanie medzistavcového priestoru niekedy nepresné. Pri voľbe hĺbky zavedenia ihly treba pamätať, že epidurálny priestor sa nachádza vo vzdialenosti do 6 cm a spinálny priestor do 7,5 cm u 90 % pacientov. Parestézia pri neuroaxiálnej anestézii je neblahým znamením. Pri poškodení perineuria dochádza k herniácii a neskôr k zjazveniu intraneurálneho obsahu; podobne je to u periférnych nervov. Podanie LA do a okolo nervového koreňa pri perforovanej myelínovej pošve môže zmeniť LA na prudkú neurotoxickú látku.

Prejavuje sa prudkou bolesťou v dermatómoch pod miestom vpichu, pri dotyku s koreňmi je bolesť jednostranná. Bolesť sa popisuje ako elektrizujúca. Pri aplikácii anestetika napriek bolesti pri punkcii sa objavujú silné bolesti, ako aj parézy a senzitivné výpadky, ktoré môžu perzistovať. Po anestézii môže pretrvávajúť radikulopatia s rovnakou topografiou ako bolesť pri punkcii.

V prípade podozrenia na kontakt s miechou treba okamžite vybrať ihlu a sledovať neurologické následky. Od ďalšej punkcie treba upustiť. Keďže možnosť detekcie poranenia miechy alebo jej koreňa ihlou si vyžaduje bdelého pacienta, treba starostlivo zvážiť zavádzanie epidu-

rálneho katétra u pacienta v celkovej anestézii. Horlocker ale nenašla u 4298 hrudných epidurálnych punkcií v celkovej anestézii ani jednu neurologickú komplikáciu.

5.3.7. Prechodné neurologické príznaky (transient neurologic symptoms – TNS, transient radicular irritation – TRI; transient neurologic toxicity)

Sú definované ako symetrická bilaterálna dysestézia alebo bolesť v chrbte alebo bedre, alebo bolesť vyžarujúca do dolných končatín po zotavení z nekomplikovanej single-shot spinálnej anestézie. Bolesť môže byť mierna až závažná. Neurologické vyšetrenie, MRI a elektrofyziologické vyšetrenia sú v norme. U väčšiny pacientov bolesti vymiznú na druhý deň, maximálne trvanie je 5 dní. V systematickom prehľade Zarica a spol. žiadny z 1349 pacientov nemal trvalý senzorický alebo motorický deficit.

Príznaky sa objavujú 2 - 5 hodín po mobilizácii pacienta a sú plne rozvinuté do 24 hodín.

Hoci prvých 4 pacientov TNS popísal Schneider už v roku 1993, doteraz nie je etiológia TNS celkom objasnená.

Predisponujúcimi faktormi sú použitie lidokainu (každý 7. pacient so SA), pridanie fenylefrínu, litotomická poloha a včasná mobilizácia. Nie sú prítomné senzorické, motorické a sfinkterové poruchy.

Pozoruje sa ale po každom LA, pričom incidencia pri použití mepivakainu je podobná ako lidokainu, incidencia u bupivakainu, prokainu a prilokainu je zhruba 7x nižšia. Zníženie koncentrácie lidokainu z 5 % na 1 % nevedlo k zníženiu incidence. Nástup a trvanie je u všetkých LA podobné. Výskyt neovplyvňujú faktory ako je typ a veľkosť ihly, pohlavie, vek, poloha pri injekcii, pridanie opiátov alebo glukózy (baricita). Dahlgren zdôrazňuje význam rýchlej mobilizácie, kedy dochádza k iritácii nervových koreňov hemolyzovanou krvou, ale Silvanto tento vzťah pri používaní 50 mg 2% lidokainu nepotvrdil.

Podobné príznaky sa pozorujú aj pri poruchách z nevhodnej polohy, čo naznačuje, že na príznakoch by sa mohli podieľať aj muskuloskeletálne mechanizmy (natiehnutie/relaxácia svalov). Litotomická poloha prispieva napnutím lumbosakrálnych nervov, spojeným so znížením perfúzie a zvýšením vulnerability nervových vlákien.

V rámci prevencie je možné na základe súčasných znalostí prijať tieto odporúčania:

1. Vyhybať sa používaniu vyšších dávok lidokainu (nad 60 – 80 mg).
2. U ambulantných pacientov (včasná mobilizácia) sa lidokainu radšej vyhnúť, zvlášť ak sa operácia vykoná v litotomickej polohe.
3. Používať najnižšiu možnú koncentráciu a dávku anestetika. Na ambulantnú SA postačuje zvyčajne 7,5 - 10 mg bupivakainu, prípadne s 2 µg sufentanilu alebo 10 µg fentanyl.
4. Vyhybať sa aditívam, zvlášť kombinácii lidokainu s adrenalínom a tetrakainu s fenylefrínom.

V liečbe sa používajú analgetiká zo skupiny NSAID.

Prognóza je dobrá s vymiznutím príznakov za dni až týždne.

5.3.8. Syndróm caudae equinae

Je definovaný ako senzorický deficit v oblasti perinea s motorickou slabosťou dolných končatín a dysfunkciou močového a análneho zvierača a poruchou erekcie. V etiológii sa uplatňuje toxicita LA a kompresia (hematóm, absces, spinálna stenóza). Z neanestéziologických príčin vzniká pri prolapse intervertebrálneho disku alebo spondylolistéze.

Bol popísaný pri opakovanej aplikácii 5% lidokainu do mikrokatétra alebo po opakovaných single-shot SA. Vysvetľuje sa ako akumulácia väčšieho objemu hyperbarického anestetika v oblasti cauda equina.

Predisponujúce faktory: spinálna stenóza, artériosklerotické postihnutie ciev. U starších pacientov sa predpokladá zmenšenie epidurálneho priestoru a uzáver intervertebrálnych otvorov, čo vedie nielen k rozsiahlejšej analgézi, ale aj k zvýšeniu epidurálneho tlaku. Osteoporotické zmeny tiež vedú k zúženiu spinálneho kanála.

Prognóza je nepriaznivá, syndróm môže v rôznom rozsahu pretrvávajú mesiace a spravidla je trvalý.

Preveniou je správna technika kontinuálnej spinálnej anestézie, ktorá vylučuje nahromadenie väčšieho množstva anestetika v oblasti cauda equina.

5.3.9. Infekcie a abscesy

Lokálna infekcia v mieste vstupu ihly alebo katétra nie je výnimočnou udalosťou, ale infekcie epidurálneho a subarachnoideálneho priestoru sú veľmi zriedkavé, aj keď potenciálne závažné komplikácie; v literatúre sa objavujú ako jednotlivé kazuistiky. Lokálne anestetiká majú bakteriostatické až bakteriocídne vlastnosti a pokiaľ nedôjde k hrubému porušeniu zásad sterility, postupy neuroaxiálnej anestézie sú čo do vzniku infekcie veľmi bezpečné.

5.3.9.1. Epidurálny absces

Väčšina epidurálnych abscesov vzniká spontánne s incidenciou 0,2 - 1,2 na 10 000 hospitalizovaných pacientov, pričom ich počet rastie; na príčine je používanie drog, vyšší počet imunodeficientných a starších pacientov i zlepšenie diagnostiky. Incidencia v anestéziológii je neznáma, v rokoch 1974 - 1996 bolo popísaných 42 prípadov. Scott udáva 1 prípad u vyše 500 000 pôrodných epidurálnych analgézií. Wang dotazníkmi v Dánsku našiel 9 abscesov u 17 372 epidurálnych katétrov, čo je incidencia 1 : 1 930; išlo prevažne o imunodeficientných pacientov s dlhodobou katetrizáciou.

Rizikovými faktormi sú komplikujúce ochorenia ako je diabetes mellitus, chronické zlyhanie obličiek, malígne ochorenia, imunosupresia, užívanie drog, trauma, herpes zoster, reumatoidná artritída.

Patogeneticky môže epidurálny absces vzniknúť pri priamej inokulácii v čase zavedenie ihly/katétra, či následnej injekcii/infúzii; prechodom zo susediacej infekcie; lymfatickými cestami z paraspinálnych lézií (retrofarynx); alebo hematogénne. Opakované punkcie môžu viesť k vzniku drobných hematómov, ktoré sa následne môžu infikovať, zvlášť v hrudnej oblasti. V 6 - 22 % dochádza ku kolonizácii katétrov baktériami, v 4,3 - 5,3 - 12 % dochádza k lokálnej infekcii.

Absces má tendenciu šíriť sa axiálne s priamou kompresiou miechy. Sprievodný zápal vedie navyše k poruche v krvnom zásobení a k trombóze; na poškodení sa preto podieľa tak vonkajšia kompresia miechy, ako aj jej ischémia.

Klinicky sa epidurálny absces prejavuje bolesťami v chrbte, iritáciou nervových koreňov, svalovou slabosťou a parézami. Ďalej sa pozoruje horúčka, leukocytóza, zvýšená sedimentácia, hyper-, neskôr hyporeflexia, tuhosť šije a bolesti hlavy. Komplex príznakov sa označuje ako „bolestivý, febrilný spinálny syndróm“. Klinický obraz sa objavuje pomerne náhle a rýchle progreduje, sú ale známe aj prípady pomalého vývoja príznakov.

Laboratórne sa zisťujú pozitívne likvorové a krvné kultivácie. Na potvrdenie je možné vykonať CT, MRI alebo myelografické vyšetrenie. Lumbálna punkcia je spojená s rizikom vzniku meningitídy, zvlášť ak sa vedie popod alebo cez absces.

Ako pôvodca infekcie sa najčastejšie zisťuje *Staphylococcus aureus*, ďalej *Streptococcus*, gram-negatívne i anaeróbne baktérie.

Liečba je operačná a antibiotická. Súčasný pokyny odporúčajú urgentnú laminektómiu, dekompresiu a evakuáciu hnisu spolu s vysoko dávkovanou parenterálnou antibiotickou liečbou počas 1 mesiaca s následnou perorálnou liečbou 2 mesiace. Pri súčasnej osteomyelitíde má byť liečba ešte dlhšia.

Vo vybraných prípadoch je možné zvoliť aj vyčkávaciu taktiku s pozorovaním pacienta.

Prognóza závisí od časového faktora, rozsahu neurologického deficitu a času chirurgickej intervencie. Mortalita poklesla z 86 % v roku 1926 na 5 % v roku 1992. U 38 % pacientov ostáva trvalý neurologický deficit.

Dôležitým prognostickým faktorom je závažnosť a trvanie procesu pred začatím liečby, preto je dôležitá včasná diagnóza. Včasná a promptná liečba umožňuje priaznivejší výsledok. Slabosť, paralýza a prolongovaný priebeh sú nepriaznivé prognostické faktory.

Preveniou je dôsledné používanie asepsy a antisepsy, vrátane dodržania správneho postupu pri dezinfekcii kože, používanie uzavretých katérových systémov, bakteriálnych filtrov,

sterilná príprava aplikovaných roztokov (v lekárni!), pravidelná inšpekcia miesta zavedenia katétra, výmena linky a filtra po 96 hodinách, odstránenie nepotrebného katétra. Reina ale upozorňuje, že skutočne efektívne sú iba nylonové filtre.

5.3.9.2. Meningitída

Incidenca: Herwaldt zistil incidenciu meningitídy po SA 4,5 : 100 000, Scott v meta-analýze takmer 600 000 pacientiek s pôrodnou EA nezistil žiadnu infekčnú komplikáciu. Auroy nezistil u vyše 100 000 pacientov žiadnu meningitídu, Aromaa zistil vo Fínsku v čase od 1987 do 1993 4 prípady. Vo všeobecnosti sa meningitída pozoruje častejšie po SA; infekčnou komplikáciou EA je skôr epidurálny absces. V anglickej a francúzskej literatúre je v čase od roku 1989 do roku 2000 popísaných 50 kazuistík, z toho 32 po SA, 10 po EA a 9 po CSEA.

Meningitída môže byť *infekčná* (najčastejšie bakteriálna, ale aj vírusová) alebo *aseptická* (na podklade lokálnej iritácie).

U *infekčnej meningitídy* sa spravidla uplatňuje exogénna cesta infekcie z nedostatočne sterilných pomôcok, z faryngeálnych sekrétov personálu a kontaminácie kože pri lumbálnej punkcii. Je možná aj hematogénna cesta v prítomnosti bakteriémie. V experimente sa podarilo vyvolať meningitídu po lumbálnej punkcii iba vtedy, ak sa z krvi vykultivovalo vyše 50 kolónií baktérií na jeden mililiter. Riziko bakteriémie pri pôrode sa odhaduje na 3,6 - 7,2 %, čo znamená starostlivo zvažovať EA u febrilných rodičiek. Žiadna štúdia ale nedokázala, že riziko meningitídy je pri neuroaxiálnej anestézii u bakteriémických alebo septických pacientov zvýšené, a preto nemožno hovoriť o absolútnej kontraindikácii. Aj tu treba individuálne zvažovať pomer prínos/riziko.

Klinicky sa ochorenie prejavuje bolesťami hlavy, horúčkou, meningeálnym dráždением, poruchami vedomia. Príznaky sa spravidla objavujú do 48 hodín od anestézie, preventívne podanie antibiotika ich ale môže zastrieť.

V likvore sa zisťuje zvýšený počet PMN leukocytov, vyššia koncentrácia bielkoviny, nižšia koncentrácia glukózy.

Diagnózu potvrdzuje pozitívne mikroskopické a kultivačné vyšetrenie. Prevažujú G+ baktérie, hlavne kožná (stafylokoky) a nazofaryngeálna (streptokoky) flóra.

Postpunkčná bolesť hlavy môže odvieť pozornosť od diagnózy, zvlášť ak je okcipitálna a spojená so svalovou rigiditou; chýba ale horúčka.

V liečbe sa podávajú antibiotiká podľa citlivosti vyvolávajúceho mikroorganizmu (cefalosporín tretej generácie).

Aseptická meningitída je reakciou na dráždivé látky v spinálnom priestore (antiseptiká, detergencia, konzervačné látky, lieky). Goldman popisuje v roku 1960 1 prípad na 46 000 SA, ale incidencia sa znížila so zavedením pomôcok na jedno použitie. Príznaky sa objavujú do 24 hodín a sú podobné ako u infekčnej meningitídy; niekedy sa pridružia príznaky hypersenzibility (periorbitárny edém, konjunktivitis, pankreatitis). V likvore sa zisťuje zvýšený počet PMN leukocytov, normálna koncentrácia glukózy; mikrobiologické vyšetrenie je negatívne. Diagnóza je per exclusionem.

Ochorenie spravidla ustúpi spontánne do týždňa.

Prevenia: ASEPSA, podobne ako pri zavádzaní centrálnych žilových katétrov. Dôsledné nosenie masky personálom, použitie sterilných rukávov, chirurgické umytie rúk, používanie pomôcok na jedno použitie, dezinfekcia ampuliek, dôkladná dezinfekcia poľa (čas), používanie kvalitnej ihly s mandrénom alebo ihly s pencil-point zakončením na prevenciu zanesenia kože do neuroaxiálneho priestoru (odporúča sa mať protokol). Pri hodnotení kauzálneho vzťahu treba pamätať, že meningitída bola popísaná aj po celkovej anestézii a aj pri zrušení operácie.

U pacientov s AIDS dochádza v 20 % po neuroaxiálnej anestézii k degeneratívnemu procesu v mieche, čo nabáda k opatrnosti pri použití neuroaxiálneho prístupu u týchto pacientov.

5.3.10. Cievne poruchy

5.3.10.1. Spinálny infarkt

Na rozdiel od zadnej časti miechy, je predná časť v zásade zásobovaná iba jedinou spinálnou artériou, ktorá kranálne odstupuje od vertebrálnych artérií. Torakolumbálna časť je zásobovaná prevažne Adamkiewiczovou artériou, ktorá odstupuje z aorty alebo interkostálnej/lumbálnej artérie. V cervikálnej a lumbosakrálnej oblasti existujú kolaterály, ktoré ale celkom chýbajú v torakálnej oblasti. V prípade anémie, polycytémie, artériosklerózy, či tumoru môže ľahko dôjsť k ischemizácii miechy. Podobne pri zasvorkovaní aorty nad jej odstupom.

Etiológia ochorenia nie je jasná; obviňuje sa ischemia prednej i zadnej časti miechy pre hypotenziu, existujúcu regionálnu vaskulárnu insuficienciu, alebo podanie vazokonstrikčnej látky. Nejde o priamu traumu ihlou.

Kapilárny prietok (Qk) závisí od artériového (Pa), venózneho (Pv) a tkanivového (Pt) tlaku podľa vzorca:

$$Qk = Pa - Pv / Pt$$

K infarktu preto môže dôjsť pri poklese arteriálneho alebo vzostupe venózneho alebo tkanivového tlaku aorty.

- K arteriálnej hypotenzii môže prispieť tak chirurgický, ako aj anestéziologický proces. Situáciu zhorší pridanie vazokonstrikčných látok.
- Venózny tlak zvyšuje umelá ventilácia, kompresia v.cava inferior, poloha na boku s natiahnutými nohami, poloha na bruchu bez správneho vypodloženia (zaistiť voľné pohyby brucha), extrémna lordóza, prítomnosť a-v-malformácií.
- Tkanivový tlak sa zvyšuje v závislosti od tlaku likvoru. Jeho prudké zvýšenie je možné pri úzkom spinálnom kanáli alebo deformitách chrbtice.

Klinicky sa pozoruje chabá paralýza a disociovaná porucha senzibility pod postihnutými segmentami.

Diagnózu potvrdzuje MRI. Prevenciou je udržiavanie priemerného artériového, venózneho a intersticiálneho tlaku.

Liečba je symptomatická, prognóza je nepriaznivá.

Paraplegia sa pozoruje aj spontánne ako spinálna apoplexia u starších pacientov a ako následok vírusového ochorenia u mladších pacientov.

5.3.10.2. Intravertebrálny hematóm

Môže byť lokalizovaný v epidurálnom alebo subdurálnom priestore, v literatúre sa spoločne označujú ako spinálny alebo epidurálny hematóm. Vznik intravertebrálneho hematómu pri SA a EA je extrémne zriedkavý. Tryba vo svojej metaanalýze udáva incidenciu 1 : 150 000 (EA) – 220 000 (SA). V USA ale došlo po zavedení vyšších dávok enoxaparínu do prevencie trombembolickej choroby k vyše 50 prípadom závažného krvácania s incidenciou 1 : 14 000! Vyššia incidencia sa pozoruje u žien v ortopedickej chirurgii.

K jeho vzniku môže dôjsť pri punkcii epidurálneho i subarachnoidálneho priestoru, pri zavádzaní i odstraňovaní epidurálneho katétra, predovšetkým v súvislosti s koagulopatiou alebo antikoagulačnou liečbou. Táto komplikácia sa ale vyskytuje aj spontánne u pacientov bez antikoagulačnej liečby.

Rizikovými faktormi sú vekom navodené zmeny spinálnej a vaskulárnej patológie, ateroskleróza, cievne malformácie, tumory.

Príznaky: bolesti v chrbte vystreľujúce do dolných končatín, motorický a senzitívny deficit, retencia moču.

Diagnóza: Metódou voľby je MRI.

Liečba je chirurgická, hematóm treba evakuovať do 8 hodín od prvých príznakov (90% reverzibilita).

Prevenčia: Dodržiavanie pokynov pre časovanie NA u pacientov s poruchou koagulácie/antitrombotickou prevenciou (vid' príloha), používanie nízkych koncentrácií LA pri pooperačnej analgézií, systematické neurologické monitorovanie (rizikového) pacienta.

5.3.10.3. Intrakraniálny subdurálny hematóm

V literatúre je popísaných niekoľko prípadov subdurálneho hematómu po spinálnej anestézii. Vysvetľuje sa stratou likvoru so zvýšením transmuralného napätia ciev s ruptúrou intrakraniálnej cievnej malformácie alebo oslabenej cievy.

Prevenčia: Vyhnúť sa SA u pacientov so známou anomáliou CNS.

Diferenciálna diagnostika epidurálneho abscesu, hematómu a infarktu

	Absces	Hematóm	Infarkt
Vek	každý vek	50 % > 50 rokov	vyšší vek
Anamnéza	event. infekcia	antikoagulancia	ateroskleróza/hypotenzia
Nástup	1 - 3 dni	náhle	náhle
Celkové príznaky	horúčka, nevoľnosť, bolesti chrbta	náhla bolesť v chrbte a nohách	žiadne
Senzorické	žiadne alebo parestázie	premenlivé, neskôr	malé, škvrnitý výskyt
Motorické	chabá paralýza, neskôr spastická	chabá paralýza	chabá paralýza
CT scan	príznaky kompresie	príznaky kompresie	normálny nález
Likvor	zvýšenie elementov	normálny	normálny
Vyšetrenie séra	zvýšená FW	koagulopatia	normálny nález

6. Iné komplikácie

6.1. Nevoľnosť a vracanie

Incidencia pri SA sa pohybuje v rozsahu 13 - 90 %. Zvyšuje sa so zvyšovaním úrovne blokády a pri rýchlej blokáde.

Pri hypotenzii dochádza u niektorých pacientov k zníženiu prekrvenia mozgu s následnou hypoxiou, ktorá je skôr než hypotenzia zodpovedná za nevoľnosť a vracanie.

Ratra našiel tieto rizikové faktory: pethidín, atropín, hypotenzia; riziko znižuje podávanie kyslíka a chlórpromazín v premedikácii.

V liečbe sa používa atropín.

V prevencii sa odporúča aplikácia kyslíka a vyhnutie sa hypotenzii.

6.2. Preležaniny

V literatúre je popísaných niekoľko prípadov preležanín na päťach u pacientov po neuroaxiálnej anestézii.

Rizikovými faktormi je vyšší vek, inkontinencia, nevládnosť, paralýza, bezvedomie, metastatická rakovina, pozorovali sa ale aj u mladších pacientov, u ktorých boli vykonané všetky preventívne opatrenia.

Príčinou je obmedzený pohyb nôh pri pretrvávajúcom motorickom a senzorickom bloku, oklúzia lymfatických ciev. Objavujú sa už po 24 hodinách, ale môžu sa manifestovať aj po viacerých dňoch, event. až keď je pacient doma.

Prevenčia: používanie vhodných matracov a podložiek pri pretrvávajúcom bloku, prevencia hypotenzie, polohovanie pri motorickej paralýze.

VŠEOBECNÁ PREVENCIA NEUROLOGICKÝCH KOMPLIKÁCIÍ

Niet štúdií, ktoré by zistili, že RA má viac komplikácií ako GA; každý typ anestézie má svoje špecifické riziká, aj keď výsledok komplikácie je často podobný. Pri EA sú komplikácie 5x častejšie ako po SA. Permanentné neurologické poškodenie je raritou. Komplikácie po regionálnej anestézii ale vedú skôr k žalobe ako po celkovej anestézii (opatrný prístup, zvažovanie viny na anestéziu, devastujúci výsledok, nerealistické očakávania).

Závažné komplikácie pri anestézii vznikajú spravidla ako následok celého radu faktorov a mechanizmov, ako je priebeh a komplikácie tehotnosti, priebeh pôrodu, komplikujúce ochorenia, doterajšia liečba (neliečba), interdisciplinárna komunikácia, subštandardná starostlivosť, typ a urgentnosť výkonu, lokálna štruktúra a proces anestézie, poanestetická starostlivosť, polohovanie pacienta počas a po výkone a (veľmi) zriedkavo súvisia s typom anestetikovej techniky, použitými liekmi a monitorovaním.

Pri hľadaní preventívnych opatrení proti neurologickým komplikáciám sa treba zamerať na predoperačné, peroperačné i pooperačné faktory. Práve tu sa môže anestéziológ prezentovať ako odborník na perioperačnú medicínu.

Predoperačné faktory: Správny výber pacienta (NA nemusí byť nutne lepšia ako celková anestézia), správny výber techniky a látky, manuálna zručnosť, znalosť komplikujúcich ochorení, znalosť potenciálnych vedľajších účinkov/ komplikácií, kontraindikácií.

Riziková skupina pacientov zahŕňa:

- a) vaskulárna patológia: generalizovaná artérioskleróza, diabetes mellitus, urémia, vyšší vek
- b) ochorenia chrbtice: deformity, poruchy pohyblivosti, spinálna stenóza, diskopatie, osteoporóza, malígne ochorenia
- c) poruchy koagulácie.

Kontraindikácie NA: Podľa tradičného názoru, tradovaného už od roku 1956, u ochorení s demyelinizáciou, ako je sclerosis multiplex a amyotrofická laterálna skleróza, vedie aplikácia LA k zhoršeniu stavu, a preto sa treba neuroaxiálnej blokáde vyhnúť. Podľa „double-crush“ fenoménu sa predpokladá, že už poškodené nervové tkanivo je citlivejšie na mechanické, ischemické alebo toxické poškodenie. Hebl a spol. ale u 139 pacientov s NA nenašli v dokumentácii zmienku o zhoršení neurologického stavu, pričom je známe, že k zhoršeniu môže dôjsť aj pri celkovej anestézii. Preto analýza riziko/prínos musí byť prísne individuálna; v prípade rozhodnutia sa pre NA treba s pacientom prediskutovať možnosť koincidencie a urobiť o rozhovore záznam.

Stabilný neurologický stav - cievná mozgová príhoda, hemiparéza či periférna neuropatia pri diabetes mellitus, si vyžaduje podrobné vyšetrenie a zdokumentovanie stavu. Chronický stav nie je kontraindikáciou, pri akútnom stave je potrebné individuálne rozhodnutie.

Intraoperačné faktory: Adekvátne monitorovanie, dostupnosť pomôcok na resuscitáciu, správna poloha pacienta, prínos/rizika sedácie, dostupnosť anestéziológa.

Pooperačné faktory: Pooperačné sledovanie a dokumentácia, včasná diagnóza a liečba komplikácií, vyžiadanie podrobného neurologického konzília. V prípade nejasného neurologického stavu vykonať MRI vyšetrenie za účelom vylúčenia kompresie.

Breivik odporúča tento postup:

- a) v pooperačnej analgézii používať najnižšiu možnú koncentráciu LA, kombinovať s opiátom
- b) monitorovať slabosť dolných končatín 12 - 24 hodín po vytiahnutí katétra
- c) denne monitorovať miesto zavedenia katétra na príznaky infekcie
- d) sledovať meningeálne príznaky
- e) informovať pacienta o možných príznakoch
- f) včas vykonať diagnostické a liečebné výkony.

Tretí audit AAGBI z roku 2007, zameraný na hodnotenie závažných komplikácií u vyše 700 000 NA (polovica u epidurálnej anestézie, vrátane katérovej), našiel organizačné nedostatky, ako je nedostatočné monitorovanie, nesprávne zhodnotenie abnormálnych nálezov lekármi a sestrami, nedostatočná komunikácia medzi oddeleniami, iba čiastočná dostupnosť CT/MRI. Odporúča prijať zväzok (budle) opatrení, ako je prísne zváženie riziko/prínos, optimálna voľba výšky zavedenia ihly, plne aseptická technika, manažment obtiažnych postupov, poanestetické monitorovanie, denné prehodnocovanie katétrov.

Anestéziologická dokumentácia by mala obsahovať písomný súhlas poučeného pacienta, evidovať rizikové faktory pacienta i podrobné údaje o použitej technike, metóde, priebehu anestézie. Každé anestéziologické oddelenie by malo mať mechanizmy na kontinuálne sledovanie incidencie komplikácií a príhod regionálnej i celkovej anestézie vrátane poanestetického sledovania pacienta anestéziologickým personálom, event. v spolupráci s personálom operačného oddelenia.

Zriedkavé a závažné komplikácie je potrebné publikovať.

Literatúra

1. AAGBI. Guidelines for the management of severe local anaesthetic toxicity. <http://www.aagbi.org/publications/guidelines.htm> (prístup 11.11.2013).
2. Ajar HA, Rathmell PJ, Mukherji KS. The Subdural Compartment. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2002;27:72-76.
3. Aldrete JA. Neurologic deficits and arachnoiditis following neuroaxial anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47:3-12.
4. Auroy Y, Benhamou D, Bagues L. Major Complications of Regional Anesthesia in France. *Anesthesiology*. 2002;97:1274-1280.
5. Basurto OX et al. Drug therapy for treating post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Aug 10;8:CD007887. doi: 10.1002/14651858.CD007887.pub2.
6. Basurto OX et al. Drug therapy for prevention of post-dural puncture headache *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;2:CD001792. doi: 10.1002/14651858.CD001792.pub3.
7. Barrington MJ, Snyder GL. Neurologic complications of regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24:554-60.
8. Beland B, Prien T, Van Aken H. Ruckenmarknahe Regionalanästhesien bei Bakteriämie. *Anesthesist*. 1997;46:536-547.
9. Bertini L, Savoia G, De Nicola A. SIAARTI guidelines for safety in locoregional anaesthesia. *Minerva Anesthesiol*. 2006;72:689-722.
10. Boonmak P, Boonmak S. Epidural blood patching for preventing and treating post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;1:CD001791. doi: 10.1002/14651858.CD001791.pub2.
11. Braz LG, Modolo NS, do Nascimento P, et al. Perioperative cardiac arrest: a study of 53,718 anaesthetics over 9 yr from a Brazilian teaching hospital. *British Journal of Anaesthesia* 2006;96: 569-75.
12. Brookman CA, Rutledge, MLC. Epidural abscess: case report and literature review. *Reg Anesth Pain Med*. 2000;25:428-431.
13. Caplan AC, Ward RJ, Rosner K, Cheney WF. Unexpected Cardiac arrest during spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 1988;68:5-11.
14. Critchley LAH. Hypotension, subarachnoid block and the elderly patient. *Anaesthesia*. 1996;51:1139-1143.
15. Coquet O. et al. Where should the tip of the needle be located in ultrasound-guided peripheral nerve blocks? *Curr Opin Anesthesiol* 2012, 25:596-602.
16. De Tommaso O, Caporuscio A, Tagariello V. Neurologica complications following central neuraxial blocks: are there predictive factors? *European Jour of Anaesth*. 2002;19:705-716.
17. Duffy PJ, Crosby ET. The epidural blood patch. Resolving the controversies. *Can J Anesth*. 1999;46:878-886.
18. Ecoffey C. Safety in pediatric regional anesthesia. *Pediatric Anesthesia* 2012;22:25-30.

19. Eriksson AL a spol. Whitacre or Quincke needles – does it really matter. *Acta Anaesth Scand.* 1998;42: 113:17-20.
20. Fisher L.A. *Evidence-Based Practice of Anesthesiology.* Elsevier Inc. 2004, 476 s.
21. Goldman WW, Sandford, JP. An epidemic of chemical meningitis. *Am J Med.* 1960;29:94-101.
22. Gorce P, Varlet C, Ouaknine B, Pourriat JL. Méningites apres anesthésie locoregionale rachidienne. *An Fr Anesth Reanim.* 2000;19:375-81.
23. Grooms H, May A. Neurological complications following regional anaesthesia in obstetrics. *Brit Journal of Anaesthesia.* 2003;3:111-114.
24. Hebl RJ, Horlocker TT, Schroeder RD. Neuraxial Anesthesia and Analgesia in Patients with Preexisting Central Nervous System Disorders. 2006;103:223-228.
25. Herwald LA, Pottinger J, Coffin SA. Nosocomial infections associated with anesthesia. In: Mayhall CG. *Hospital Epidemiology and Infection Control.* Blatimore: Williams and Wilkins. 1995;655-75.
26. Hodgson PS, Neal JM, Pollock JE. The neurotoxicity of drugs given intrathecally (spinal). *Anesth Analg.* 1999;88:797-809.
27. Horlocker TT, Abel DM, Messick MJ. Small Risk of Serious Neurologic Complications Related to Lumbar Epidural Catheter Placement in Anesthetized Patients. *Anesth Analg.* 2003;96:1547-52.
28. Horlocker T. et al. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med* 2010;35: 64-101.
29. Horlocker TT. Complications of regional anesthesia and acute pain management. *Anesthesiol Clin.* 2011; 29:257-78.
30. Hussain AS, Gullian RW, Chitnavis PB. Cauda exuina syndrome: outcome and iplications for management. *Brit Jour of Neurosurgery.* 2003;17:164-167.
31. Jeng CK et al. Complications of peripheral nerve blocks. *British Journal of Anaesthesia* 2010;105: i97–i107.
32. Marhofer P. a spol. Cardiovascular effects of 6% hetastarch and lactated Ringer solution during spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med.* 1999;24:399-404.
33. Mellin-Olsen J, Staender S, Whitaker D, Smith K, Andrew F. The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:592-597.
34. Moen V, Dahlgren N. Sever Neurologica Complications after Central Neuraxial Blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology.* 2004;101:950-959.
35. Neuburger M, Breitbarth J, Reisig F. Komplikationen bei peripherer Katheterregionalanästhesie. *Der Anaesthesist.* 2006;55:33-40.
36. Nouverte. Gaulain K. et Al. Local anesthetic ‘in-situ’ toxicity during peripheral nerve blocks: update on mechanisms and prevention *Curr Opin Anesthesiol* 2012,25:589-595.
37. Piccard J, Meek T. Complications of regional anaesthesia. *Anaesthesia,* 2010;65:105-115.
38. Reina MA a spol. An in vitro study of dural lesions produced by 25-gauge Quincke and Whitacre needles evaluated by scanning electron microscopy. *Reg Anesth Pain Med.* 2000;25:393-402.
39. Rout C, Rocke A. Spinal hypotension associated with cesarean section. *Anesthesiology.* 1999;91:1565-7.
40. Royal College of Anaesthetists. Report and findings of the 3rd National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. http://www.rcoa.ac.uk/docs/NAP3_Section2.pdf. (prístup 11.11.2013).
41. Shah LK. Postoperative pressure sores after epidural anaesthesia. *BMJ.* 2000;321:941-2.
42. Ueyama H, Yan-Ling H, Tanigami H, Mashimo T, Yoshiya I. Effects of cyrstaloid and colloid preload on blood volume in the parturient undergoing spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology.* 1999;91:1571-6.
43. Videira RLR, Ruiz-Neto PP, Brandao Neto M. Post spinal meningitis and asepsis. *Acta Anaesthesiol Scan.* 2002;46:639-646.
44. Zaric D, Christiansen C, Pace NL. Transient Neurologic Symptoms After Spinal Anesthesia with Lidocaine Versus Other Local Anesthetics: A Systematic Review of Randomized, Controlled Trials. *Anesth Analg.* 2005;100:1811-1816.
45. Wong AC. Neurologic Deficits and Labor Analgesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* 2004;29:341-351.
46. Weiss BM, Alon E. Mortality and Morbidity Following Regional Anesthesia. *Monduzzi Editore S.p.A.* 2002;129-137.

I. KAIM UPJŠ LF a FNLP
Trieda SNP 1. 040 66 Košice
doc. MUDr. J. Firment, PhD.
prednosta

Odporúčané postupy I. KAIM	
Názov súboru: Toxicita LA 2010	
Verzia: 12.5.2010	Vytlačené: 10.11.2013
Vypracoval:	Kontrola:
MUDr. R. Šmíd MUDr. M. Grochová, PhD. MUDr. Š. Trenkler, PhD.	doc. MUDr. J. Firment, PhD.

Manažment toxickej reakcie na lokálne anestetikum

Systémové toxické účinky lokálnych anestetík

Incidencia výskytu toxických reakcií na LA je 0,01 - 0,4 %. Toxický účinok na CNS vzniká pri nižších plazmatických hladinách v porovnaní s toxickým účinkom na kardiovaskulárny systém (KVS). **Toxická reakcia sa niekedy ťažko rozpozná, môže sa prejaviť až za niekoľko minút, pri katérovej technike až niekoľko hodín!**

Účinok na CNS je dvojfázový.

1. fáza: **Prekonvulzívne** štádium – nepokoj, trpnutie jazyka, kovová príchuť v ústach, tinitus, strata zrakovej ostrosti, nystagmus, triaška, nauzea, závrate (varovné príznaky).

Konvulzívne štádium - generalizované tonicko-klonické kŕče

2. fáza: **Strata vedomia. Zlyhanie obehu** – sínusová bradykardia, porucha vedenia vzruchu, asystólia, komorová tachyarytmia. **Apnoe**

Prejavy kardiotoxicity po podaní LA nastávajú pri vyšších plazmatických hladinách a môžu vznikáť v dôsledku priameho pôsobenia LA na myokard alebo pôsobením na CNS, kedy dochádza najmä k hypertenzii a tachykardii, neskôr dochádza k depresii myokardu až k asystólii. Príznaky sú reverzibilné. Pri včasnej terapii nemusí vzniknúť permanentné neurologické poškodenie.

Negatívny vplyv na priebeh toxického účinku na CNS má **respiračná insuficiencia** – hyperventilovať!

Včasný manažment (ABC):

1. Zastaviť podávanie LA
2. Privolať pomoc
3. Zabezpečiť DC a adekvátnu výmenu plynov (100% O₂, intubácia, UPV, hyperventilácia)
4. Prekontrolovať (zabezpečiť) I.V. prístup
5. Kŕče: benzodiazepíny, tiopental 2 mg/kg, propofol 1 mg/kg
6. Prekontrolovať stav cirkulácie, liečiť hypotenziu, bradykardiu, tachyarytmiu (nepodávať Mesocain!)
7. Pri zastavení obehu KPR podľa protokolu
8. ZVÁŽIŤ LIEČBU TUKOVOU EMULZIOU (20%)
9. Odobrať vzorky krvi – koncentrácia LA (pred podaním lipidu), ABR

Podanie tukovej emulzie (pri pokračujúcej KPR):

Smoflipid, Intralipid 20%

1. Bolus **1,5 ml/kg** počas 1 min (u 70 kg pacienta ~ **100 ml**)
2. Pokračovať v KPR
3. Z začať podávanie infúzie **15 ml/kg/hod** (u 70 kg pacienta ~ **1 000 ml/hod**)
4. Opakovať bolus (**100 ml**) v 5 min intervaloch, **max. 2x**
5. Po 5 min infúzia **30 ml/kg/hod** (u 70 kg pacienta ~ **2 000 ml/hod**)
6. Pokračovať v infúzii až do stabilizácie cirkulácie, **neprekročiť dávku 12 ml/kg** (u 70 kg pacienta ~ 840 ml)

Obnovenie akcie srdca môže trvať aj niekoľko desiatok minút až > 1 hod, pretože LA s vysokou lipofiliou si vyžadujú dlhší čas pre redistribúciu. Dávka tukovej emulzie u obézneho pacienta má byť vypočítaná z predpokladanej aktívnej telesnej hmoty. Tuková emulzia môže byť škodlivá u pacientov s asfyktickým zastavením obehu. Propofol nie je vhodnou náhradou tukovej emulzie.

Ďalší manažment: pacient je hospitalizovaný na I.KAIM až do zotavenia. Vylúčiť pankreatitídu, sledovať amylázy a lipázu počas 2 dní. Pri použití tukovej emulzie podať hlásenie na adresy: www.lipidregistry.org a lipidrescue.org.

Pozor! Celková dávka tukovej emulzie je ~ 1000 ml. Úvodná dávka Smoflipidu 250 ml je umiestnená na polici nad termostatom v zotavovacej izbe, ďalších 750 ml je na lôžkovej časti KAIM (úseková sestra sleduje expiráciu).

ALERGICKÁ REAKCIA

Je zriedkavá. Alergizujúce môžu byť aj stabilizujúce zložky roztoku LA. Niektoré amidové LA môžu obsahovať alergizujúci metylparaben, ktorý je štrukturálne podobný PABA (niektorí pacienti, alergickí na lidokain, sú práve alergickí na metylparaben a nie na lidokain). Najčastejším klinickým prejavom je začervenanie a urtika. Anafylaktická reakcia je veľmi zriedkavá.

LIEČBA (pozri protokol): prerušiť podávanie; privolať pomoc; zabezpečiť adekvátnu výmenu plynov (100% O₂); skontrolovať (zabezpečiť) I.V. prístup. Pri miernej forme: antihistaminiká (Dithiaden 1 amp i.v.; pri ťažkej forme adrenalin (0,3 ml s.c./i.m., alebo 1 mg do 500 F1/1 i.v.; kortikoidy (hydrokortizón 100 - 200 mg i.v); 1000 - 2000 ml tekutín.

TIESEŇ PLODU

Pridanie adrenalínu k LA môže byť rizikové u pacientiek s nedostatočnou uteroplacentárnou perfúziou u hroziaceho fetal distress syndrómu. V období gravidity a pôrodu je nižšia väzba LA na plazmatické bielkoviny, čo vedie k zvýšeniu voľnej (toxickej) frakcie LA v krvi.

Epidural technique for postoperative pain - gold standard no more?

Narinder Rawal

Epidural analgesia is a well-recognised technique for postoperative pain since decades.

Several metaanalyses have shown that the technique has several additional benefits such as reduced cardiovascular, pulmonary and gastrointestinal morbidity (1, 2, 3) and also reduced mortality (4). Based on these data and national and international guidelines epidural technique has been generally considered as the “gold standard” after major surgery. Although epidural technique is invasive, labour intensive and expensive, the costs and potential risks have been considered acceptable in view of the above advantages. Some studies have shown shorter length of hospital stay when the technique is a component of fast-track rehabilitation routines following major abdominal surgery (5) thus making it cost-effective.

However, more rigorous evaluation of previous data showing lack of major benefits in outcome, adoption of minimal invasive surgical techniques, fast-track postoperative rehabilitation strategies, widespread use of prophylactic anticoagulant routines, availability of effective alternative analgesic regional anaesthetic methods, reluctance by anaesthesiologists to perform local annual audits to demonstrate risk-benefit data and concerns about litigation due to the rare but serious risk of severe neurological complications have all led to decreasing use of epidural technique.

Epidural analgesia and postoperative morbidity and mortality

Re-evaluation of a previous metaanalysis (4) and data from more recent meta-analyses and more robust studies in patients undergoing aortic, gastric, colonic and other major surgery failed to show any reduction of mortality with peri- and postoperative epidural analgesia when compared to general anaesthesia and systemic opioids (6,7,8). Thus, currently there is no definitive evidence for reduction of perioperative mortality with epidural analgesia.

Cardiovascular morbidity: The benefits of epidural analgesia in reducing cardiovascular morbidity are not as clear as previously thought (4). The role of site of catheter placement seems to be crucial. A metaanalysis has shown that thoracic epidural is much more efficacious than lumbar epidural in reducing the risk of postoperative myocardial infarction (1). Current evidence suggests that thoracic epidural analgesia may reduce cardiovascular morbidity in high-risk patients undergoing major vascular surgery. However, there is little evidence that epidural analgesia reduces cardiovascular morbidity in the relatively healthy surgical population (9).

Pulmonary morbidity: There is good evidence that thoracic epidural is associated with reduced risk of postoperative pulmonary complications. However, these benefits are seen only when the epidural catheter is sited at the thoracic level and only when local anaesthetics (not opioids) are used. Again, these benefits are seen in high-risk patients undergoing procedures such as open abdominal aortic surgery or coronary artery bypass (9). These benefits are becoming irrelevant as surgical techniques become less invasive.

Gastrointestinal morbidity: A meta-analysis of 22 randomised controlled trials (RCTs) which included patients undergoing abdominal surgery showed that epidural analgesia with local anaesthetics reduced time to return of gastrointestinal function by 24-36h compared to systemic or epidural opioids (3). The benefits (if any) of the commonly used technique of combining epidural local anaesthetics and opioids are unclear. A meta-analysis of epidural analgesia after colorectal surgery showed that improved analgesia and decrease in ileus did not lead to shorter duration of hospital stay (10). In a recent editorial the authors stated “There is a

significant lack of evidence supporting the use of epidural analgesia and we question the routine use of this mode of analgesia in the postoperative period for patients having abdominal surgery” (11).

Coagulation morbidity: A meta-analysis showed that intraoperative neuraxial blocks (spinal, epidural) were associated with a reduction in deep venous thrombosis and pulmonary embolism (4). However, most of the studies in the meta - analysis were performed prior to the modern routines of using thromboprophylactic drugs and minimal invasive surgery. Thus, the influence of postoperative analgesia on coagulation-related outcomes is unclear.

Patient satisfaction: In general, poor postoperative pain relief and analgesic-related side effects are associated with low levels of patient satisfaction. However, patient satisfaction as a primary outcome has been poorly studied. Thus, a systematic review showed that only 2 RCTs of 95 used a validated instrument for assessment of patient satisfaction. The authors of this review noted “Despite the theoretical benefits of superior analgesia, there is a lack of high-quality data on the effect of different analgesic techniques and regimens on patient-reported outcomes such as health-related quality of life, quality of recovery, and patient satisfaction” (12).

Length of hospital stay: Few studies have used prospectively defined discharge criteria for assessment of length of hospital stay. It has been stated that postoperative accelerated “multimodal” recovery programmes, in which epidural analgesia is a key component, decrease perioperative morbidity and reduce length of hospital stay (13).

Risks of epidural technique: In a large study consisting of about 1.260.000 spinals and 450.000 epidurals, severe neurological complications were noted in 127 patients, out of these 85 suffered permanent neurological damage. The authors stated that the risks were greater than previously believed, they also identified elderly females as a high-risk group for these complications (14). A recent study from a 2 week national census in UK and which was based on data from 707.455 central neuraxial blocks showed that: “The data are reassuring and suggest that continual neuraxial blockade (CNB) has a low incidence of major complications, many of which resolve within 6 months” (15). The debate about how low is “acceptably low” is likely to continue, the risk-benefit ratio seems to be moving in favour of non-epidural techniques (16). A questionnaire survey of Australian consultant anaesthetists showed that 82% had changed their practice in recent years, they performed fewer epidural anaesthetics, the two most common reasons were fear of litigation and lack of evidence of beneficial effects (17).

Alternatives to epidural analgesia

It is emphasised that the benefits of epidural analgesia on cardiovascular, pulmonary and gastrointestinal morbidity have been reported in patients undergoing open and more invasive surgery. The recommendations for laparoscopic procedures such as cholecystectomy and colonic surgery no longer include epidural technique (18). Furthermore, the above mentioned benefits of epidural analgesia were noted when compared to systemic opioids. Other, less invasive, local anaesthetic-based techniques such as perineural, intravenous, wound catheter infusions and high-volume local anaesthetic infusion (LIA) techniques may be as beneficial as epidural in appropriate surgical procedures. Current evidence is promising but there is a need for good comparative studies.

It is also emphasised that inspite of the potential benefits of epidural technique including outstanding pain relief there is no evidence that the quality of analgesia (irrespective of the analgesic technique) has any effect on the length of hospital stay (8).

There is increasing evidence from several meta-analyses and systematic reviews that good alternatives to epidural are now available for thoracic, abdominal and major orthopaedic surgery (19-26). These analgesic alternatives include paravertebral block for thoracotomy (19,20), peripheral nerve blocks for hip (21) and knee (22,23) replacement, i.v. lidocaine for

colorectal surgery (24), wound catheter infusions (WCI) for a large variety of surgical procedures including abdominal, cardiothoracic, vascular and major abdominal (25) and transversus abdominis plane (TAP) block for surgery involving abdominal wall (26).

Wound catheter infusions (WCI): This technique has been used to treat pain since many years after in-patient and ambulatory surgery (27). A systematic review of 39 RCTs including 15 RCTs of cardiothoracic surgery and 16 RCTs of major orthopaedic surgery showed that postoperative pain management by WCI was associated with decreased pain scores at rest and activity, decreased need for opioids, reduced incidence of postoperative nausea and vomiting, and increased patient satisfaction. The authors concluded “The most notable feature was the consistent evidence of these benefits across a wide range of surgical procedures, location of wound catheters, and dosing regimens accompanied by low incidences of catheter-related complications. Both the efficacy and technical simplicity of this technique encourage its widespread clinical use” (25). However, many questions remain to be addressed, these include: best position of catheter placement for different surgical procedures, local anaesthetic dose versus volume relationship, risk of local anaesthetic toxicity and possible role of adjuvants.

The importance of appropriate catheter siting was shown in a study of patients undergoing open colorectal surgery. It was demonstrated that WCI through a catheter placed preperitoneally was associated with effective analgesia up to 72 h, reduced opioid consumption, early recovery of bowel function and shorter hospital stay by 30 h (28). Similarly, WCI with catheter placed subfascially provided as effective postoperative pain relief after C.section as that achieved by epidural technique (29).

Intravenous lidocaine: A meta-analysis of 8 RCTs has shown that perioperative i.v. Lidocaine was associated with reduced duration of ileus, decreased pain scores, reduced opioid consumption, less nausea and vomiting and shorter length of hospital stay (24). Thus one of the main benefits of epidural technique i.e. early return of bowel function can be achieved by this simple technique.

Transversus Abdominis Plane (TAP) Block

Tranversus abdominis plane block is a relatively new technique that has shown promising results in the management of postoperative pain in patients undergoing major abdominal and gynaecologic surgery (R). Several modifications of the technique, with and without ultrasound guidance, have been reported. A recent review of published RCTs showed clinically significant reductions in opioid requirements and pain at rest and movement as well as reduction of opioid adverse effects such as sedation, nausea and vomiting (26). These benefits were demonstrated in patients undergoing various surgical procedures such as colon resection, C. section, abdominal hysterectomy, open appendectomy and laparoscopic cholecystectomy. The authors concluded “Post-operative pain treatment with TAP block is a promising new technique, demonstrating both a substantial reduction in morphine consumption as well as improved pain scores in surgery involving anterior abdominal wall” (26). There is a need for further studies to support the findings of what are still early results.

High-volume local anaesthetic infiltration analgesia (LIA) technique: The LIA technique was introduced a few years ago by Kerr and Kohan for controlling postoperative pain after hip or knee arthroplasty as an integral component of their surgical approach (30). It is a 5-step process based on systematic infiltration of a mixture of ropivacaine combined with ketolorac and adrenaline. Using “moving needle” technique a large volume (up to 150 ml) of 0.2% ropivacaine is injected in the region subject to surgical trauma. A catheter is left in the joint for a single top-up at about 15-20 h postoperatively. Surgery is performed under spinal anaesthesia. In a study of 325 patients undergoing hip or knee arthroplasty the majority of patients had low pain scores and could be discharged after a single overnight stay. Mean time to independent mobility was less than 25 h for the entire cohort, and 20 h for patients undergoing TKR (30). The LIA technique has received much attention particularly in the

Scandinavian countries. Several studies have been published showing impressive results and shorter hospitalisation times albeit longer than those reported by Kerr and Kohan (31-35). LIA was superior to epidural technique after total hip arthroplasty (31) and superior to femoral nerve block after total knee arthroplasty (34). Another recent study showed that LIA was better than epidural technique after the initial 24 h, patients had better knee function, were mobilised faster and were discharged 2 days earlier from the hospital (35). However, there are many questions that need to be addressed these include: role of local administration of ketolorac and adrenaline, role of compression and ice packing and the role of the surgical technique (36). Furthermore, there is a need to define what precisely is meant by LIA technique, today there are just about as many modifications of LIA as the number of practitioners of the technique thus making meaningful comparison of results difficult. As with any new technique further studies are necessary to establish the position of this promising technique in clinical practice.

In conclusion, recent evidence suggests that the benefits of epidural technique are not as impressive as believed in the past. Although the efficacy of pain relief is outstanding and there might be some benefits in reduced cardiovascular and pulmonary morbidity in high-risk patients undergoing traditional major vascular or cardiac surgery, the indications for use of epidural technique are decreasing. The reasons for the decline of this invasive, high-cost, labour intensive technique are many: a) no evidence of decreased postoperative mortality, b) no convincing evidence of reduced risk of morbidity in the non high-risk surgical population, c) advances in surgical techniques such that many previous in-patient procedures are now day case or overnight stay surgery procedures, d) use of fast-track, epidural-free, early mobilisation postoperative rehabilitation routines, e) widespread implementation of prophylactic anti-coagulant routines, f) increasing evidence that less invasive alternatives are as good or better than epidural after several types of major surgical procedures, g) hardly any evidence of cost-effectiveness of epidural technique in spite of use for decades, h) risk of severe neurological complications is rare but discourages many clinicians because of litigation concerns. Thus, it is no exaggeration to say that the role of epidural is diminishing and this trend is expected to continue. Epidural technique is the gold standard for labour analgesia because there are no good alternatives. That cannot be said for the use of the technique after surgery. For routine postoperative analgesia epidural technique can no longer be considered the gold standard.

(Adapted from Carl Koller lecture published in Reg Anesth Pain Med 2012)

References

1. Beattie WS, Badner NH, Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2001;93:853-8
2. Ballantyne JC, Carr DB, de Ferranti S et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anal Anesth*. 1998;86:598-612
3. Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S et al. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane database Syst Rev*. 2000;CD001893.
4. Rodgers A, Walker N, Schug S et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomized trials. *BMJ* 2000;321:1493
5. Kehlet H, Dahl J. Epidural analgesia and postoperative outcomes-a need for a different approach. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:1311-2
6. Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, et al. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomized trial. *Lancet* 2002;359:1276-1282
7. Park WY, Thompson JS, Lee KK. Effect of epidural anaesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study. *Ann Surg* 2001;234:560-9
8. Liu SS, Block BM, Wu CL. Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology* 2004;101:153-161

9. Liu SS, Wu CL. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: A systematic update of the evidence. *Anesth Analg* 2007;104:689-702.
10. Marret E, Remy C, Bonnet F. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. *Br J Surg* 2007;94:665-73
11. Low J, Johnston N, Morris C. Epidural analgesia: first do no harm (editorial). *Anaesthesia* 2008;63:1-3
12. Liu SS, Wu CL. The effect of analgesic technique on postoperative patient-reported outcomes including analgesia: a systematic review. *Anesth Analg* 2007;105:789-808
13. Kehlet, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003;362:1921-8
14. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 2004;101:950-9
15. Cook TM, Counsell D, Wildsmith JAW. Major complications of central neuraxial blocks: report on the third national audit project of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth* 2009;102:179-90
16. Power GE, Warden B, Cooke K. Changing patterns in acute pain service: epidural versus patient-controlled analgesia. *Anaesth Intensive Care* 2005;33:501-5
17. Chilvers CR, Nguyen MH, Robertson IK. Changing from epidural to multimodal analgesia for colorectal laparotomy: an audit. *Anaesth Intensive Care* 2007;35: 230-8
18. Kehlet H, Gray AW, Bonnet F et al. A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for postoperative analgesia following laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2005;19:396-415
19. Davies RG, Myles PS, Graham JM. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy-a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2006;96:418-26
20. Joshi GP, Bonnet F, Shah R et al. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *Anesth Analg* 2008;107:1026-40
21. Fischer HBJ, Simanski CJP and PROSPECT working group. A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for analgesia after hip replacement. *Anaesthesia* 2005;60:1189-1202
22. Fowler SJ, Symons J, Sabato S, Myles PS. Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major knee surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2008;100:154-64
23. Fischer HBJ, Simanski CJP, Sharp C et al. A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for postoperative analgesia following total knee arthroplasty. *Anaesthesia* 2008;63:1105-23
24. *Anaesthesia* 2008;63:1105-23
25. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Metaanalysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg* 2008;95:1331-8
26. Liu SS, Richman JM, Thirlby RC, Wu CL. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg* 2006;203:914-32
27. Petersen PL, Mathiesen O, Torup H, Dahl JB. The transversus abdominis plane block: a valuable option for postoperative analgesia) A topical review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:529-35
28. Rawal N, Axelsson K, Hylander J et al. Postoperative patient-controlled local anesthetic administration at home. *Anesth Analg* 1998;86:86-9
29. Beaussier M, El Ayoubi H, Schiffer E et al. Continuous preperitoneal infusion of ropivacaine provides effective analgesia and accelerates recovery after colorectal surgery. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology* 2007;107:461-8
30. Ranta PO, Ala-Kokko TI, Kukkonen JE et al. Incisional and epidural analgesia after caesarean delivery: a prospective, placebo-controlled, randomized clinical study. *Int J Obst Anesth* 2006;15:189-94
31. Kerr DR, Kohan L. local infiltration analgesia: a technique for control of acute postoperative pain following knee and hip surgery: a case study of 325 patients. *Acta Orthop* 2008;79:174-83
32. Andersen KV, Pfeiffer-Jensen M, Haraldsted V, Søballe K. Reduced hospital stay and narcotic consumption, and improved mobilization with local and intraarticular infiltration after hip arthroplasty: a randomized clinical trial of an intraarticular technique versus epidural infusion in 80 patients. *Acta Orthop* 2007;78:180-6

33. Essving P, Axelsson K, Kjellberg J et al. Reduced hospital stay, morphine consumption, and pain intensity with local infiltration analgesia after unicompartmental knee arthroplasty. A randomized double-blind study of 40 patients. *Acta Orthop* 2009;80:213-9
34. Andersen LJ, Poulsen T, Krogh B, Nielsen T. Postoperative analgesia in total hip arthroplasty: a randomized double-blinded, placebo-controlled study on preoperative and postoperative ropivacaine, ketorolac, and adrenaline wound infiltration. *Acta Ortop* 2007;78:187-92
35. Toftdahl K, Nikolajsen L, Haraldsted V et al. Comparison of peri- and intraarticular analgesia with femoral nerve block after total knee arthroplasty: a randomized clinical trial. *Acta Orthop* 2007;78:172-9
36. Spreng UJ, Dahl V, Hjall A et al. High volume local infiltration analgesia combined with intravenous or local ketorolac + morphine compared with epidural analgesia after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 2010;105:675-82
37. Röstlund T, Kehlet H. High-dose local infiltration analgesia after hip and knee replacement- what is it, why does it work, and what are the future challenges? (editorial) *Acta Orthop* 2007;78:159-61
38. Wu CL, Cohen SR, Richman JM et al. Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus patient-controlled analgesia with opioids. A meta-analysis. *Anesthesiology* 2005;103:1079-88
39. Biki B, Mascha E, Moriarty DC et al. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence. A retrospective analysis. *Anesthesiology* 2008;109:180-7
40. Yeager MP, Rosekrantz KM. (Editorial) Cancer recurrence after surgery. A role for regional anesthesia? *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:483-8
41. Chang CC, Lin HC, Lin HW, Lin HC. Anesthetic management and surgical site infections in total hip and knee replacement. A population-based study. *Anesthesiology* 2010;113:279-84.

Infiltrative methods and wound catheter infusions for perioperative analgesia - an underused technique

Narinder Rawal

Achieving and maintaining adequate analgesia after surgery remains a challenge for anaesthesiologists. Effective control of postoperative pain is important for patients undergoing surgery, and may aid recovery, reduce length of hospital stay and improve outcomes. Opioid analgesics, the mainstays of postoperative pain management, are associated with many adverse effects, especially respiratory depression, regardless of the route of administration or technique.

The development of new drug delivery methods offers multiple possibilities for the delivery of regional anaesthesia. Local anaesthetics can be administered to nearly every part of the body through a variety of techniques, including peripheral nerve block and neuraxial delivery.

While epidural analgesia or perineural catheters are very effective in controlling postoperative pain, these methods are expensive, labour-intensive, and associated with technical failures. A simple and effective alternative is the continuous infusion of local anaesthetics, directly into a postsurgical wound via an incisional catheter.

The usefulness of catheter techniques for controlling postoperative pain after ambulatory surgery was demonstrated in a 1998 feasibility study. This showed that a simple, patient-controlled system of local anaesthetic administration via a wound catheter connected to an elastomeric pump effectively reduced pain following a variety of surgical procedures (Rawal et al 1998). Catheter techniques have since proved effective for controlling postoperative pain, and have been extensively studied over the past decade. The technique has grown in popularity with both health professionals and patients, thanks to its simplicity, efficacy, good safety profile and widespread application in both ambulatory and inpatient surgery.

A meta-analysis of over 40 randomized, controlled trials (Liu et al 2006) has confirmed that catheter techniques are effective in a variety of surgical procedures (abdominal, cardiothoracic, gynaecological, orthopaedic, minor), and have many benefits, including reduction of pain at rest and during activity, opioid-sparing effects, increased patient satisfaction, and shortened length of hospital stay. The procedures are also associated with a low incidence of toxicity and side effects (Liu et al 2006), and can be used as a single technique or (preferably) as part of a multimodal analgesic approach. However, despite the abundance of supporting data, not all studies are positive, and the specific of the technique (type of catheter, catheter placements, flow rate, etc.) vary between studies.

In addition to the need for a standard procedure, many questions remain unanswered, such as which drug or combination of drugs is most effective, whether preoperative local anaesthetic administration reduces postoperative pain, whether wound healing is affected by the infusion of local anaesthetic, and whether there is a risk of wound infection.

Although verification is still in the early stages, a considerable body of evidence supports the use of catheter techniques in clinical practice, and the techniques appear to be effective and safe for patients across a wide spectrum of surgical procedures.

References

1. Rawal N, Axelsson K, Hylander J, et al. Postoperative patient-controlled local anesthetic administration at home. *Anesth Analg* 1998;88:86-9.
2. Liu SS, Richman JM, Thirlby RC, Wu CL. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg* 2006;203:914-32.

Letter to the editor

Wound catheters for post-operative pain management: overture or finale?

Sir,

In their editorial based on a meta-analysis on local anaesthetic wound infiltration Möiniche and Dahl conclude: “Do not waste any more time on clinical trials (or meta-analysis) of wound infiltration with local anaesthetics after in particular major surgical procedures – be it with or without catheters – the analgesic effect, if any is not clinically relevant”(1). Such a categorical statement in a scientific journal is simply invalid because it ignores results of another meta-analysis (2) and the evidence-based the recommendations from Australasia (3) and the PROSPECT collaborative group (4). Moreover, they contradict their own previous reviews on the topic. In a 2009 review of literature on the local anaesthetic infiltration for major abdominal and orthopaedic surgery, they repeatedly emphasized the need for further studies (5), NOT meta-analysis of existing studies.

The editorial accompanies a meta-analysis by Gupta et al (6) that has serious weaknesses. First, for unclear reasons orthopaedic patients were excluded although some of the best results are seen using LIA for major knee and hip surgery (7, 8). Secondly, importantly, studies with catheters not strictly in the surgical wound have also been excluded. Currently wound catheter infusion (WCI) technique also includes catheters placed through the incision in deeper layers/cavities e.g. subfascial, peritoneal, subacromial, intraosseus, intraarticular etc. Excluding these may make meta-analysis easier and scientifically more satisfying but does not reflect clinical reality. Möiniche and Dahl debate statistical considerations between qualitative and quantitative meta-analysis, but neither discuss nor evaluate the impact of these.

The editorial condemns wound infiltration analgesia as clinically irrelevant, in contrast to the published evidence. Liu et al. meta-analysed 44 RCTs concluding “The most notable feature was the consistent evidence of these benefits across a wide range of surgical procedures, location of wound catheters, and dosing regimens accompanied with low incidences of catheter-related complications. Both the efficacy and technical simplicity of this technique encourage its widespread clinical use” (2). WCI was recommended in the second (2005) and third (2010) editions of Australian and New Zealand College of Anaesthetists manual based on growing level 1 evidence (3). The evidence-based procedure-specific postoperative pain management group (PROSPECT) currently recommends wound infiltration for inguinal herniotomy, laparoscopic cholecystectomy, hysterectomy, open colon surgery, haemorrhoidectomy (4) and may include more procedures as its database is updated.

Well-controlled studies demonstrate that pre-peritoneal catheter placement is highly effective after open colectomy (9), subfascial placement is as effective as epidural technique after caesarean section(10), LIA with intraarticular placement is superior to epidural technique for lower limb arthroplasty (7) and to intrathecal morphine for knee replacement (8). Currently, LIA technique is used in 75% of all knee arthroplasties in Sweden (11). As another editorial in the same issue of the journal states “Further studies and work on LIA should be encouraged, also because there are very little data on LIA being inferior to even the most efficient alternative methods of systemic analgesia” (12).

Infiltrative techniques with and without catheters are simple and safe and effective for many but not all procedures. There is a definite need for head-to-head comparison with alternative analgesic techniques to identify the most cost-effective modality for different procedures. Thus, WCI is an overture, Möiniche and Dahl’s editorial is a finale without an overture!

Narinder Rawal
Alain Borgeat
Nick Scott

Conflict of interest

Narinder Rawal has served on advisory boards of Baxter, Pfizer and Merck and received speakers' honoraria from Sintetica. Alain Borgeat has served on the advisory boards of Baxter, Pfizer and AstraZeneca. Nick Scott has received speakers' honoraria from Biomet and BBraun.

References

1. Möiniche S, Dahl JB. Wound catheters for post-operative pain management: overture or finale? *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:775-777
2. Liu SS, Richman JM, Thirlby RC, Wu CL. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: A quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg* 2006; 203:914-932
3. Macintyre PE, Schug SA, Scott DA, Visser EJ, Walker SM. Working group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2010), *Acute Pain Management: Scientific evidence* (3rd edition). ceoanzca@edu.au
4. Procedure-specific postoperative pain management. www.postoppain.org
5. Dahl JB, Möiniche S. Relief of postoperative pain by local anaesthetic infiltration<efficacy for major abdominal and orthopaedic surgery. *Pain* 2009;143:7-11
6. Gupta A, Favaio S, Perniola A, Magnuson A, Berggren L. A meta-analysis of the efficacy of wound catheters for post-operative pain management. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:785-796
7. Rawal N. Local infiltration analgesia and other multicomponent techniques to improve postoperative outcome – are we comparing oranges and apples? *Reg Anesth Pain Med* 2011;36:417-420
8. Essving P, Axelsson K, Åberg E, Spännar H, Gupta A, Lundin A. Local infiltration analgesia versus intrathecal morphine after total knee arthroplasty: A randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2011;113:926-933
9. Beaussier M, El'Ayoubi H, Schiffer E, Rollin M, Park Y, Mazoit J-X, Azizi L, Gervaz P, Rohr S, Biermann C, Lienhart A, Eledjam J-J. Continuous preperitoneal infusion of ropivacaine provides effective analgesia and accelerates recovery after colorectal surgery. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anaesthesiology* 2007;107:461-468.
10. Ranta PO, Ala-Kokko TI, Kukkonen JE, Reponen PK, Rawal N. Incisional and epidural analgesia after caesarean delivery: a prospective, placebo-controlled, randomized clinical study. *Int J Obstet Anesth* 2006;15:189-194
11. The Swedish Knee arthroplasty Register. Annual Report 2010. www.nko.se/English
12. Raeder J, Spreng UJ. Local-infiltration anaesthesia(LIA):post-operative pain management revisited and appraised by the surgeons? *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:772-774

Letter published in Reg Anesth Pain Med 2012

American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine 2010 Gaston Labat lecture

Narinder Rawal

Perineural catheter analgesia as a routine method after ambulatory surgery – effective but unrealistic

Thank you Rick, for your very kind words of introduction. I would also like to express my thanks to the Board of Directors of the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine for selecting my name for the 2010 ASRA Labat award. It is truly a great honour to be given this prestigious award named after a pioneer in the world of regional anesthesia. I almost did not make it here because of air traffic chaos and cancellation of most flights in Europe in the aftermath of the Icelandic volcanic eruption with heavy ash clouds. My only possibility was to take a train to Rome and then fly to Toronto. So here I am, what started as a “pain in the ash” has turned into a memorable experience in more ways than one. For the lecture I have selected a topic that I believe Dr. Labat would have approved i.e. pushing the frontiers of regional anesthesia by extending the benefits of such techniques outside the hospital and into the homes of patients undergoing ambulatory surgery. This presentation will attempt to update the reader on the current status of ambulatory catheter techniques for postoperative pain management.

Adequate postoperative pain relief is a prerequisite for successful ambulatory surgery and remains a challenge. Studies have shown that 30-40% of discharged ambulatory surgical patients suffer from moderate to severe pain during the first 24-48 hr (1, 2, 3). This pain decreases with time but may be severe enough to interfere with sleep and daily functioning (4, 5). Typically postoperative pain is treated by oral analgesics such as paracetamol (acetaminophen), NSAID's and weak opioids. Although strong opioids such as oxycontin are commonly used in USA, their use in most countries is controversial in view of the fears of opioid dependence and diversion and the need for monitoring of a controlled substance in medically unsupervised patients. Furthermore opioid related side effects such as nausea, vomiting, drowsiness and difficulty with concentration are common sources of patient dissatisfaction. It has been shown in ambulatory surgery patients that opioid-related side effects are dose-dependent and that an increase in daily opioid dose of 4 mg equivalent morphine is associated with one additional clinically meaningful side effect, or one additional patient-day (6). In general, opioid-sparing multimodal analgesic techniques are recommended (7), however, this may not always be adequate because increasingly, previously inpatient surgical procedures are becoming ambulatory (7, 8, 9). Based on results from 2 surveys McGrath et al concluded that the problem of pain at home might be increasing due to increasing complexity of surgical procedures being performed on ambulatory basis. Up to 30 % patients reported moderate to severe pain in spite of receiving multimodal analgesia regimens (9).

In USA major surgical procedures such as knee and shoulder reconstruction, gastric fundoplication, total knee replacement, splenectomy and adrenalectomy, prostatectomy, are being performed on a 23 hr admission basis (10). There seems to be a consensus that the number and complexity of ambulatory surgical procedures will continue to increase (10, 11). Optimal postoperative pain control for ambulatory surgery should be effective and safe, produce minimal side effects, facilitate recovery, and be easily managed by patients at home. Analgesia techniques should permit “normal” activities, additional analgesic supplements should be provided to cover any painful activity. Day surgery patients with severe pain at home do not always take their medication as prescribed and may even mix in their own analgesics. Clear instructions are therefore mandatory. Rescue analgesia medication should be provided if the prescribed analgesic is ineffective.

In 1998 we described the use of catheter techniques that allowed patients to self-administer local anaesthetics through disposable, elastomeric pumps for pain management at home (10). It was demonstrated that effective analgesia could be provided through incisional, perineural, periosseus, subalveolar (for maxillofacial surgery), intraarticular and subacromial catheters after a variety of ambulatory surgical procedures (12). In recent years elastomeric and other lightweight pump devices, improved catheters, general trend of avoiding opioids and the preference for non-opioid analgesic techniques has led to the increasing use of this technique for pain management after a variety of ambulatory surgical procedures (13, 14). Most of the recent studies are from USA where major ambulatory surgical procedures are performed more frequently than elsewhere (11). Continuing regional anesthesia in the home environment has been demonstrated to reduce analgesic consumption and sleep disturbance (13, 15).

Extending regional techniques at home – Perineural versus WCI

It is well established that regional techniques provide the most effective postoperative pain relief, it is far superior to that provided by opioids (16, 17). In ambulatory surgery the two most common techniques are perineural and wound catheter infusions (WCI). Ambulatory perineural catheters have been used for techniques such as interscalene, infraclavicular, paravertebral, axillary, psoas compartment, femoral, fascia iliaca, sciatic, popliteal and tibial nerve blocks (13). In recent years more complex blocks such as ambulatory posterior lumbar plexus catheter (18) and C5-6 root/superior trunk catheter techniques have been reported (19). Pediatric ambulatory perineural techniques such as axillary, femoral, infraclavicular, interscalene, lumbar plexus and sciatic catheters have been described in children ranging from 4-18 years. (20). For WCI the catheter is not always strictly in the surgical wound, in the literature WCI techniques include catheters placed subcutaneously but also through the surgical incision at other (deeper) sites such as subacromial, intraarticular, intraperitoneal, periosseus, supra-or subfascial (12, 14).

Problems with perineural catheters at home

A review on ambulatory perineural techniques by Ilfeld and Enneking concluded that there is strong evidence for improved analgesia, sleep quality and patient satisfaction with decreased use of supplemental opioids (13). However, there are several problems with perineural catheter techniques. Correct identification of nerves is technically challenging with documented failure rates. Definitions for block success vary but an average of about 20% failure rate has been described, the reported success rate with ultrasound-guided blocks ranges from 55% to 100% (21). Ultrasound-guided blocks may reduce the risks for failures but will not eliminate them (21, 22). Another problem with perineural techniques is the unpredictability of the position of the catheter tip. In technically challenging blocks such as the three-in-one block the catheter was in the correct position in only 23% of patients in one study (23) and 40% of patients in another (24). The possibility of catheter misplacement during initial insertion or subsequent dislodgement will require use of rescue analgesics (13) Furthermore, peripheral blocks have a potential for significant complications such as nerve injury (25), catheter migration into a blood vessel leading to local anaesthetic toxicity (26), pneumothorax in spite of ultrasound guidance (27) and unintentional spread of blockade epidurally or intrathecally (28). Also, discharging patients with an insensate extremity and lack of protective reflexes may result in accidental limb damage or injury from falls (29). For example, femoral nerve catheters for knee surgery may be associated with marked and prolonged motor blockade in some patients leading to weakness of the quadriceps and compromised proprioception which can increase the risks of falls and major complications such as peri-prosthetic fracture requiring further surgery and prolonged hospital stay (18, 30, 31). These and other reports of falls have led to changes in postoperative mobilization routines (30) or abandonment of femoral catheter technique for knee surgery (31). These complications were reported in inpatients, clearly the risks can be expected to be greater in the unsupervised or under-supervised patient at home. Ilfeld et al reported 3 falls (13%) at home in patients receiving bupivacaine for ambulatory posterior lumbar plexus block after hip surgery. The authors noted that falls could occur without

apparent quadriceps weakness and fall prevention strategies are necessary in all patients receiving perineural catheters for hip or knee surgery (18). In a more recent analysis of pooled data from 3 well-controlled studies Ilfeld et al noted a causal relationship between ambulatory continuous peripheral nerve blocks and risk of falling after knee and hip surgery; 42% of patients in study group required decrease in their infusion rate, 4 of 7 falls occurred after discharge. The authors recommended several steps to reduce risk of falls including the need for skilled nursing at home and education of physiotherapists, nurses and surgeons (32).

In a recent review of current techniques for postoperative analgesia after shoulder surgery Fredrickson et al concluded that the only effective regional anesthesia technique for both major and minor shoulder surgery is continuous interscalene block (CISB) and therefore the “gold standard” (33). In an accompanying editorial Hadzic et al pointed out that Fredrickson et al’s conclusions about continuous interscalene block were not based on controlled studies and that achieving the balance between shoulder analgesia and an absence of motor block and/or paresthesia in rest of the limb is challenging (34). The editorial also reminded the readers about the potential side effects of CISB such as hoarseness, Horner’s syndrome, diaphragmatic paralysis, paresthesia, and dysesthesia. The incidence of some of these side effects is not insignificant. The editorial questioned the label “gold standard” and concluded that although ambulatory CISB could be implemented in centres of excellence in regional anesthesia, it was questionable if an occasional user of such techniques could match the results reported by “super-specialized opinion leaders” (34). This author believes the same can be said for all ambulatory perineural techniques because of similar concerns due to potential risks and administrative challenges in managing medically unsupervised patients at home.

Why the poor acceptance of peripheral nerve blocks (PNBs) by anesthesiologists?

The efficacy of perineural catheter techniques for postoperative analgesia is well recognized since decades. A metaanalysis has shown that continuous perineural techniques provide superior postoperative analgesia to opioids (17). However, even for inpatients, where good nursing care and administrative follow-up are available, a majority of anesthesiologists have been unable in making this a routine method of analgesia (29). A US national survey showed that most anesthesiologists performed less than five peripheral nerve blocks monthly, lower extremity blocks were used less frequently than upper extremity blocks (35). Data from US National Center for Health statistics has shown that regional anesthesia was used in only 8% of ambulatory cases (36). Majority of teaching programs do not provide adequate training for peripheral nerve blocks. A US survey by Kopacz and Neal reported that the median number of peripheral nerve blocks during residency was only 45, most of these were not for anesthesia but for chronic pain procedures. In contrast epidural anesthesia was performed 175 times during residency, the authors noted that 40% of residents could be deficient in nerve block anesthesia (37). A more recent survey of members of Society of Ambulatory Anesthesia (SAMBA) showed that the use of regional anesthesia had increased but was restricted to a few techniques and discharging patients with insensate lower extremity was not prevalent. This survey did not address the issue of catheter techniques at home (38). These data are from USA, very little information is available from other countries. There is no evidence that teaching programs are any better elsewhere. A French national survey showed that less than 5% of inpatients received postoperative analgesia by peripheral nerve blocks and about 1.5% patients by epidural technique (39). A Swedish survey showed that the use of regional anesthesia (epidural and spinal anesthesia) for ambulatory surgery had in fact decreased, however, ambulatory perineural and WCI catheter techniques for postoperative pain were used in 9 out of the 86 (11%) ambulatory surgery centres. The question of preference of catheter technique i.e. perineural or WCI was not asked (8). There is a general feeling that the use of regional techniques is increasing but it is from a low base. A recent editorial noted “RA as a subspecialty still seems to be a minority interest and an art practiced and appreciated by the few rather than the many” (40).

Why wound catheter infusions (WCI)?

WCI have several advantages over perineural techniques for postoperative analgesia. The infusion of local anesthetics through wound catheters provides potent, site-specific analgesia. The technique is simple to perform, catheters can be placed under direct visualisation thus eliminating the risk of inadvertent penetration of vascular or neural structures. Additionally, only the area of surgery is affected allowing normal use of the extremity and early rehabilitation. This modality can be widely used, it offers the potential to provide complete analgesia or to substantially reduce the need of opioids.

Continuous wound infiltration with a disposable infusion pump, with or without a patient-controlled bolus, may provide several days of analgesia. Although these techniques may not always be as potent as continuous PNB's, they are credited with being safe and simple to use. They can be easily combined with a single-injection peripheral nerve block, or combined with oral non-opioid analgesics as a component of multimodal analgesia. For minor surgical incisions WCI alone may provide adequate analgesia.

A metaanalysis of 44 randomized, controlled trials and a qualitative systematic review showed quite impressive results by WCI in a variety of inpatient and ambulatory surgical procedures (12). Overall, for all groups combined, the benefits of WCI included a 32% reduction in pain scores at rest and activity, 25% decreased need for opioids, 16% reduction in risk of PONV, 30% increase in patient satisfaction and shorter hospital stay by one day. However, all studies were not positive and the results were different for different outcome parameters such as pain scores, decreased opioid use and patient satisfaction. For example significant analgesic efficacy was noted in 10 out of 12 studies of patients undergoing general surgery (cholecystectomy, colorectal, abdominal aortic aneurysm, inguinal hernia) but in only three studies the analgesia lasted through postoperative day 2. Impressive results were also seen in cardiothoracic surgery (15 randomised controlled trials /RCTs/) which included thoracotomy and sternotomy, in orthopedic surgery (16 RCTs) which included anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction, total hip and knee replacements, major shoulder and spine surgery and in lower abdominal procedures (C. section, hysterectomy, retropubic prostatectomy (14).

In a new metaanalysis of 32 RCTs, analgesia after WCI was noted only in patients undergoing gynaecological and obstetric surgery at 48 hr but not after other types of surgery. The authors also noted reduced opioid consumption and shorter length of hospital stay, the latter of doubtful clinical significance. The risk of side effects was similar to that in the control group. The only difference was in the incidence of wound breakdown, surprisingly it was lower in patients receiving local anesthetics in their catheters. In general, higher quality studies (Oxford score > 4) found a more frequent positive outcome in pain scores, opioid requirements and hospital stay. In this metaanalysis the authors restricted themselves to the study of catheters in the surgical wound only, they excluded all studies where "wound" catheters were placed in other locations such as intraabdominal, mediastinal, extrapleural, subacromial, intraarticular etc. they also excluded all patients undergoing orthopedic surgery (41). It is not surprising that the results were somewhat different from those of metaanalysis by Liu et al who included patients undergoing orthopedic surgery, they were also less strict about catheter position of wound catheters. The exclusion of orthopedic patients is unfortunate because some of the best results with wound catheters have been reported in this group of patients (14, 42). The results are particularly impressive when a modified WCI technique is used for major lower extremity joint surgery. High-volume local infiltration anesthesia (LIA) technique, which also includes an intraarticular catheter for 1-2 top-ups, has changed orthopedic practice in several countries because of impressive reductions in hospital stay in patients undergoing hip and knee arthroplasty (43, 44, 45). Currently about 75% of all total knee arthroplasties are performed with the LIA technique in Sweden (46). Heterogeneity between published studies makes comparisons difficult, this issue is taken up in both metaanalyses (14, 41) The importance of catheter placement is addressed later in this paper.

Problems with WCI

The primary risk from peripheral infusions of local anesthetics is direct tissue toxicity such as myotoxicity. Although there are supportive laboratory data, the clinical experience is that such injuries are rare in the concentrations used for infusion (42). There is also a potential concern about local anesthetic toxicity, wound infection and delayed wound healing. In the Liu et al. metaanalysis which included 2407 patients no cases of local anesthetic systemic toxicity were reported, the incidence of catheter or pump failure was 1.1% (14). Concerns about wound infections seem unfounded, the reported wound infection rates in the metaanalysis were similar between active (0.7%) and control groups (1.2%) (14). This is consistent with the results from the second metaanalysis (41) and our own experience with ambulatory WCI since 1997. Some authors have commented on the high cost of disposable infusion devices as a drawback of WCI (14, 47).

In their metaanalysis and qualitative review Liu et al. concluded that WCI was associated with “improved analgesia, reduced opioid use and side effects, increased patient satisfaction and, perhaps, reduced hospital stay. The most notable feature was consistent evidence of these benefits across a wide range of surgical procedures, location of wound catheters, and dosing regimens accompanied with low incidences of catheter-related complications. Both the efficacy and technical simplicity of this technique encourage its widespread clinical use” (14). These conclusions about WCI are supported by an expert panel of Australian and New Zealand College of Anaesthetists in their latest report (2010) on evidence-based recommendations for postoperative analgesia (48).

Equipment and home care cost issues

Controlled clinical studies that address the issue of performance of pumps, catheters and their cost-effectiveness are generally lacking. The optimal equipment for ambulatory perineural or WCI techniques should be determined by controlled trials not based on claims by device companies. Simplicity and safety are not mutually exclusive, the selected device should provide safe delivery of local anaesthetic with good flow-rate accuracy and infusion flexibility.

A large number of pump devices are available to deliver local anesthetics as patient-controlled boluses, continuous infusion or a combination of both. The pumps can be electronic, battery-driven or the more commonly used elastomeric balloon devices. Although electronic pumps provide more reliable infusions and have alarms for warning of catheter occlusion or pump malfunction, patients seem to prefer elastomeric pumps because of their simplicity (49). Modifications in elastomeric pumps and catheters are made frequently by manufacturers (there are more than 10 manufactures of elastomeric pumps alone) with unsubstantiated claims of superiority in comparison to previous models. The catheters can be few-holed “epidural” catheters or multiple-holed fenestrated catheters. There are few comparative studies to guide the user regarding the performance of these pumps or catheters. A recent trend in WCI is the promotion of multihole, fenestrated catheters with the claim that such catheters provide better distribution of local anesthetic than the regular non-fenestrated (cheaper) catheters. However, there is no published evidence to support this claim. In many cases the equipment is pre-packaged as pump plus fenestrated catheter so that the consumer has no choice but to use the expensive catheter. A recent WCI study compared wound spread of a 20 ml bolus through 15 cm multiholed catheters versus triple-orifice epidural catheters in patients undergoing total hip arthroplasty. The wound spread was evaluated using radiolabeled saline. There was no difference between the catheters in wound spread of injectate (50). Also, all multi-holed catheters are not created equal. An experimental study of 4 commonly sold fenestrated, multihole catheters (I-Flow, Pajunk, Baxter, Polymedic) showed that proximal holes infused better in Polymedic catheters while infusion was predominantly through distal holes in I-Flow catheters. Uniform infusion through all catheters was seen only in Baxter and Pajunk catheters, these catheters were also less likely to break on pulling (51). The clinical importance of these findings needs to be evaluated in controlled studies.

In our original study we used a simple disposable elastomeric device (I-Flow) and a regular 3-holed epidural catheter. Up to 10 boluses of 10 ml on demand were possible, this was

considered adequate for up to 2 days of analgesia after a majority of surgical procedures. The patients were instructed to open and close a clamp to receive a bolus. No major problems were noted in that study or in a subsequent study where our experience in over 600 patients was reported (12, 52), the cost of the device was 15 US dollars (12). Due to the potential risk of accidental overdose if patients failed to close the clamp, modifications in pump design have resulted in safer pumps. Today many pumps also have possibility for boluses and/or continuous infusion. Currently, several companies produce disposable elastomeric pumps, the costs range from US \$55-\$500 (13), the typical cost is about US \$200-\$280 (14). Nevertheless, it is unclear to this author why the new devices should cost more than 20 times the price of the original pump. This may be due to reimbursement issues in USA, the largest market currently. It should be noted that other devices by competitors are also very expensive now.

The total costs for WCI and perineural catheters will be different, clearly they will be greater in patients receiving perineural catheters. In addition to the costs of performing (with or without ultrasound guidance) and maintaining the perineural blocks, there will be added costs of home care. There is no consensus on what constitutes optimal follow up for perineural catheters at home. In some lower extremity blocks decrease in infusion rates may be necessary to reduce the risks of falls (32). Daily anaesthesiologist call and 1-2 daily home nursing visits are common. Catheters can be removed by patients or caregivers with instructions given by a provider over the phone (13). There are no good data about the costs of these activities. In one report the cost for a 2 hr nurse visit program was US \$ 250 (20). The potential economic benefits of ambulatory perineural catheters are virtually lost in countries with state financed health care systems because such labor-intensive, high cost follow-up routines at home just mean shifting of costs from the same common source of funding.

By contrast the costs of WCI follow-up are modest because of the simplicity of the technique and minimal risk of complications. In Sweden only a 5 minutes telephone follow-up call by the PACU nurse is considered adequate. We have not seen any major problems with this routine in the last 13 years. In about 5% of patients catheters need to be removed by healthcare providers, this is similar to that reported for perineural catheters (13). Routines for discharge criteria, patient selection, patient education, verbal and written instructions, contact numbers in case of problems and rescue analgesia are similar for both WCI and perineural catheter techniques (13, 53)

Future perspectives

Because of relatively recent evolution of ambulatory catheter techniques many questions need to be addressed by controlled trials. Reviewing the literature on ambulatory perineural infusions Ilfeld and Enneking concluded that future investigations should include determining which patients and procedures benefit most, the optimal local anesthetic, concentration and adjuvant, the most advantageous delivery regimen and dosing structure, the optimal catheters and their placement, and infusion pumps, the safest frequency of patient contact and method of catheter removal and whether additional outcomes are affected (13). Similar questions apply to WCI techniques, much work remains to be done to find the optimal catheter placement, dose-response studies, relationship between volume and concentration of local anesthetics and the role of adjuvants. Comparative studies are also necessary to identify the most appropriate regional techniques for different surgical procedures (54). The relative contribution of different anatomical structures also needs to be evaluated. The importance of appropriate catheter placement for WCI has been demonstrated in recent studies in patients undergoing colon surgery, prostatectomy, nephrectomy, Caesarean section and major lower extremity surgery (42, 55-58). Well-controlled studies have shown that pre-peritoneal catheter placement was highly effective for postoperative analgesia after open colonic surgery (55), subfascial catheter technique was as effective as epidural analgesia after Caesarean section (56), and high-volume local infiltration analgesia (LIA) technique, which also involves intraarticular catheter placement, was superior to epidural technique for hip (43) and knee (44) replacement surgery.

Theoretically, direct application of local anesthetics to wounds is a rational approach to block pain transmission from nociceptive afferents. Local anesthetics also inhibit inflammatory

response to injury and thereby may reduce pain and risk of hyperalgesia. Sustained duration local anesthetics may provide up to 96 hr of analgesia after a single injection and would further improve on simplicity by removing the requirement for any infusion pump equipment (57). These ultra-long acting local anesthetics can be expected to have a more important role in the wound rather than perineurally. Additional peripheral pharmacologic agents are also being examined for sustained postoperative analgesia, these include vanilloid receptor (TRPV1) agonists (capsaicin) (58), peripheral NSAID's (59) and tricyclic antidepressants. (60). All of these represent potentially valuable means of providing nonopioid analgesia directly to the periphery (47).

Some may argue that WCI can never be as effective as perineural catheter techniques particularly after major orthopedic surgery. There are some supportive data for both techniques but good head to head comparative studies are lacking (42, 54). The conventional wisdom regarding superiority of epidural technique for postoperative analgesia, valid for decades, is now challenged by evidence that peripheral blocks may be as good or better for thoracotomy (61, 62), hip (63) and knee arthroplasty (64, 65). Another common belief that femoral nerve block alone cannot provide adequate analgesia after total knee arthroplasty has been refuted by results of two metaanalyses (64, 66). Based on data from 10 RCTs a metaanalysis showed that single shot femoral nerve block was highly effective for pain relief after total knee arthroplasty, there was no additional benefit of combining it with sciatic nerve block or indeed of continuous infusion (66). Only similar controlled comparisons can show whether the current belief about the superiority of ambulatory perineural techniques over WCI is justified. Such studies should also address technical failures, side effects, home care and cost-effectiveness issues to demonstrate which of the two techniques is most appropriate for a particular surgical procedure.

Summary

Inadequate analgesia remains a problem following ambulatory surgery. The success of such surgery depends to a large extent on both effective control of postoperative pain and minimization of side effects such as sedation, nausea and vomiting. Home-based continuation of regional analgesia is a relatively new method of achieving prolonged pain relief. Small, disposable pumps preloaded with local anesthetic with pre-set hourly infusion rates or self-administered bolus infusions have been shown to provide effective analgesia at home. The two main techniques are perineural and WCI. Current evidence suggests that both are effective, comparative studies are lacking. Although very effective, perineural techniques are technically challenging and require labor-intensive and expensive home care that can only be provided in few specialized centres. The disappointing past experience with implementation of perineural catheter techniques in inpatients suggests that it is unrealistic to expect their routine use in most ambulatory centres. WCI is a simpler, safer and less expensive alternative and therefore more likely to have a more widespread use. Comparative studies are necessary to identify appropriate cost-effective indications for both techniques.

References

1. Bearegard L, Pomp A, Choinière M. Severity and impact of pain after day-surgery. *Can J Anaesth* 1998;45:304-11.
2. Rawal N, Hylander J, Nydahl P-A, Olofsson I, Gupta A. Survey of postoperative analgesia following ambulatory surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:1017-22.
3. Wu CL, Berenholt SM, Pronovost PJ, Fleisher LA. Systematic review and analysis of postdischarge symptoms after outpatient surgery. *Anesthesiology* 2002;96:994-1003.
4. Finley GA, McGrath PJ, Forward SP, McNeill G, Fitzgerald P. Parents's management of children's pain following "minor" surgery. *Pain* 1996;64:83-7.
5. Roberts BL, Peterson GM, Friesen WT, Beckett WG. An investigation of pain experience and management following gynecological surgery: differences between open and closed surgery. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:370-7.
6. Zhao SZ, Chung F, Hanna DB. Dose-response relationship between opioid use and adverse effects after ambulatory surgery. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:35-46

7. White PF. Pain management after ambulatory surgery-where is the disconnect?. *Can J Anesth* 2008;55:201-207.
8. Segerdahl M, Warren-Stomberg M, Rawal N, Bratwall M, Jacobsson J. Clinical practice and routines for day surgery in Sweden. Results from a nation-wide survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:117-24
9. McGrath B, Elgendy H, Chung F, Kamming D, Curti B, King S. Thirty percent of patients have moderate to severe pain 24 hr after ambulatory surgery: a survey of 5703 patients. *Can J Anesth* 2004;51:886-91.
10. White P. Ambulatory anesthesia advances into the new millennium. *Anesth Analg* 2000;90:1234-5.
11. Jarret PEM, Staniszewski A. The development of ambulatory anaesthesia and future challenges. *Anaesthesiol Clin N Am* 2003;21:207-28
12. Rawal N, Axelsson K, Hylander J, Allvin R, Amilon A, Lidegran G, Hallen J. Postoperative patient-controlled local anesthetic administration at home. *Anesth Analg* 1998;86:86-9.
13. Ilfeld BM, Enneking FK. Continuous peripheral nerve blocks at home: a review. *Anesth Analg* 2005;100:1822-3.3
14. Liu SS, et al. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *Am Coll Surg* 2006;203:14-32.
15. Rawal N, Gupta A, Helsing M, Grell K, Allvin R. Pain relief following breast augmentation surgery: a comparison between incisional patient-controlled regional analgesia and traditional oral analgesia. *Eur J Anaesth* 2006;23:1010-1017
16. Wu CL, Cohen SR, Richman JM. Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus patient-controlled analgesia with opioids. *Anesthesiology* 2005;103:1079-88.
17. Richman JM, Liu SS, Courpas G. Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. *Anesth Analg* 2006;102:248-57.
18. Ilfeld BM, Ball ST, Gearen PF, Le LT, Mariano ER, Vandenborne K, Duncan PW, Sessler DI, Enneking FK, Shuster JJ, Theriaque DW, Meyer RS. Ambulatory continuous posterior lumbar plexus nerve blocks after hip arthroplasty. A dual-catheter, randomized, triple-masked, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2008;109:491-501
19. Fredrickson MJ, Price DJ. Analgesic effectiveness of ropivacaine 0.2% vs 0.4% via an ultrasound-guided C5-6 root/superior trunk perineural ambulatory catheter. *Br J Anaesth* 2009;103:434-9.
20. Ganesh A, Rose JB, Wells L, Ganley T, Gurnaney H, Maxwell LG, DiMaggio T, Milovic K, Scollon M, Feldman JM, Cucchiario G. Continuous peripheral nerve blockade for inpatient and outpatient postoperative analgesia in children. *Anesth Analg* 2007;105:1234-42.
21. Marhofer P, Chan VWS. Ultrasound-guided regional anesthesia: current concepts and future trends. *Anesth Analg* 2007;104:1265-9
22. Horlocker TT, wedel DJ. Ultrasound-guided regional anesthesia: in search of the holy grail. *Anesth Analg* 2007;104:1009-1011.
23. Capdevila X, Biboulet P, Morau D, Bernard N, Deschodt J, Lopez S, D'Athis F. Continuous three-in-one block for postoperative pain after lower limb orthopaedic surgery: where do catheters go? *Anesth Analg* 2002;94:1001-6.
24. Ganapathy S, Wasserman RA, Watson JT. Modified continuous femoral three-in-one block for postoperative pain after total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1999;89:1197-202.
25. Borgeat A, Ekatodramis G, Kalberer F, Benz C. Acute and non acute complications associated with interscalene block and shoulder surgery: a prospective study. *Anesthesiology* 2001;95:875-80.
26. Tuominen MK, Pere P, Rosenberg PH. Unintentional arterial catheterization and bupivacaine toxicity associated with continuous interscalene brachial plexus block. *Anesthesiology* 1991;75:356-8.
27. Koscielniak-Nielsen ZJ, Rasmussen H, Hesselbjerg L. Pneumothorax after an ultrasound-guided lateral sagittal infraclavicular block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:1176-7.
28. Cook LB. Unsuspected extradural catheterization in an interscalene block. *Br J Anaesth* 1991;67:473-5.
29. Klein SM, Evans H, Nielsen KC, Tucker MS, Warner DS, Steele SM. Peripheral nerve block techniques for ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2005;101:1663-76.
30. Kandasami M, Kinninmonth AWG, Sarungi M, Baines J, Scott NB. Femoral nerve block for total knee replacement – A word of caution. *The Knee* 2009; 16:96-100

31. Freibel RJ, Dervin G.f, Kim RR, Beaulé PE. Major complications associated with femoral nerve catheters for knee arthroplasty. A word of caution. *J Arthroplasty* 2009;24:132-137.
32. Ilfeld BM, Duke KB, Donohue MC. The association between lower extremity continuous peripheral nerve blocks and patient falls after knee and hip arthroplasty. *Anesth Analg* 2010;111:1552-4.
33. Fredrickson MJ, Krishnan S, Chen CY. Postoperative analgesia for shoulder surgery: a critical appraisal and review of current techniques. *Anaesthesia* 2010;65:608-624
34. Hadzic A, Gadsden J, Shariat AN. Local and nerve block techniques for analgesia after shoulder surgery. *Anaesthesia* 2010;65:547-8.
35. Hadzic A, Vloka JM, Kuroda MM, Koorn R, Birnbach DJ. The practice of peripheral nerve blocks in the United States: a national survey. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:241-246.
36. Dexter F, Macario A. What is the relative frequency of uncommon ambulatory surgery procedures performed in the United States with an anesthesia provider? *Anesth Analg* 2000;90:1343-7
37. Kopacz DJ, Neal JM. Regional anesthesia and pain medicine: residency training-the year 2000. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:9-14.
38. Klein SM, Pietrobon R, Nielsen KC, Warner DS, Greengrass RA, Steele SM. Peripheral nerve blockade with long-acting local anesthetics: a survey of the Society for Ambulatory Anesthesia. *Anesth Analg* 2002;94:71-6.
39. Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P. Pain and regional anesthesia committee of the French Anesthesia and Intensive Care Society (SFAR). A patient-based national survey on postoperative pain management reveals significant achievements and persistent challenges. *Pain* 2008;137:441-451.
40. Harrop-Griffiths, Nathanson MH. Regional anaesthesia-the bride at last? *Anaesthesia* 2010;65:ii-iv.
41. Gupta A, Favaio S, Perniola A, Magnuson A, Berggren L. A meta-analysis of the efficacy of wound catheters for post-operative pain management. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011 (Accepted for publication) .
42. Scott NB. Wound infiltration for surgery. *Anaesthesia* 2010;65:67-7554.
43. Andersen LJ, Poulsen T, Krogh B, Nielsen T. Postoperative analgesia in total hip arthroplasty: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study on preoperative and postoperative ropivacaine, ketolorac, and adrenaline wound infiltration. *Acta Orthop* 2007;78:187-92.
44. Spreng UJ, Dahl V, Hjall A, Fagerland MW, Raeder J. High-volume local infiltration analgesia combined with intravenous or local ketolorac+morphine compared with epidural analgesia after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 2010;105:675-82.
45. Rawal N. LIA and other multi-component techniques to improve postoperative outcome- are we comparing oranges and apples? *Reg Anesth Pain Med* 2011 (accepted for publication) .
46. The Swedish Knee Arthroplasty Register. Annual report 2010. www.nko.se/English.
47. Kehlet H, Liu SS. Continuous local anesthetic wound infusion to improve postoperative outcome. Back to the periphery? *Anesthesiology* 2007;107:369-71.
48. Macintyre PE, Schug SA, Scott DA, Visser EJ, Walker SM, APM:SE Working group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine(2010), Acute Pain Management:Scientific evidence (3rd edition). www.anzca.edu.au/resources/books-and-publications/acutepain.pdf.
49. Capdevila X, Macaire P, Aknin P, Dadure C, Bernard N, Lopez S. Patient-controlled perineural analgesia after ambulatory orthopaedic surgery: a comparison of electronic versus elastomeric pumps. *Anesth Analg* 2003;96:414-417.
50. Andersen LO, Kristensen BB, Madsen JL; Otte KS; Husted H, Kehlet H Wound spread of radiolabeled saline with multi- versus few- holed catheters. *Reg. Anesth Pain Med.* 2010, 35:200-20.
51. Campolo M, Molin D, Rawal N, Soldati A. Multiple-hole catheter infusions for pain management: infusion distribution and catheter breakage characteristics of 4 commonly used catheters. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:E53.
52. Rawal N, Allvin R, Axelsson K, Hallen J, Ekbäck G, Ohlsson T, Amilon A. Patient- controlled regional analgesia (PCRA) at home. Controlled comparison between bupivacaine and ropivacaine brachial analgesia *Anesthesiology* 2002;96:1290-6.
53. Rawal N. Postoperative pain treatment for ambulatory surgery. *Best Practice Clin Anaesthesiol* 2007;21:129-48.
54. Capdevila X, Ponrouch M, Choquet O. Continuous peripheral nerve blocks in clinical practice. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:619-623.

55. Beaussier M, El'Ayoubi H, Schiffer E, Rollin M, Parc Y, Mazoit J-X, Azizi L, Gervaz P, Rohr S, Biermann C, Eledjam J-J. Continuous preperitoneal infusion of ropivacaine provides effective analgesia and accelerates recovery after colorectal surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology* 2007;107:461-8.
56. Ranta PO, Ala-Kokko TI, Kukkonen JE, Reponen PK, Rawal N. Incisional and epidural analgesia after Caesarean delivery: a prospective, placebo-controlled, randomized clinical study. *Int J Obstet Anesth* 2006;15:189-194.
57. Pedersen JL, Lillesö J, Hammer NA, Werner M, Holte K, Lacouture PG, Kehlet H. Bupivacaine in microcapsules prolongs analgesia after subcutaneous infiltration in humans: a dose-finding study *Anesth Analg* 2004;99:912-8.
58. Aasvang EK, Hansen JB, Malmström J, Asmussen T, Gennevois D, Struys MM, Kehlet H. The effect of wound instillation of a novel purified capsaicin formulation on postherniotomy pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2008;107:282-91.
59. Lavand'homme PM, Roelants F, Waterloos H, De Kock F. Postoperative analgesic effects of continuous wound infiltration with diclofenac after elective Caesarean delivery. *Anesthesiology* 2007;106:1220-5.
60. de Leon-Casasola OA. Multimodal approaches to the management of neuropathic pain: the role of topical analgesia. *J Pain Symptom Manage* 2007;33:356-64.
61. Davies RG, Myles PS, Graham JM. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy – a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2006;96:418-26.
62. Joshi GP, Bonnet F, Shah R, Wilkinson RC, Camu F, Fischer B, Neugebauer EA, Rawal N, Schug SA, Simanski C, Kehlet H. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *Anesth Analg* 2008;107:1026-40.
63. Fischer HBJ, Simanski CJP and PROSPECT Working Group. A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for analgesia after hip replacement. *Anaesthesia* 2005;60:1189-1202.
64. Fowler SJ, Symons J, Sabato S, Myles PS. Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major knee surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2008;100:154-64.
65. Fischer HBJ, Simanski CJP, Sharp C, Bonnet F, Camu F, Neugebauer EAM, Rawal N, Joshi GP, Schug SA, Kehlet H. A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for postoperative analgesia following total knee arthroplasty. *Anaesthesia* 2008;63:1105-23 66.
66. Paul JE, Arya A, Hurlburt L, Cheng J, Thabane L, Tidy A, Murthy Y. Femoral nerve block improves analgesia outcomes after total knee arthroplasty. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2010;113:1144-62.

Analgesedace v intenzivní péči

Jan Štigler

I. Definice

Analgesedace v intenzivní péči je soubor farmakologických a nefarmakologických opatření k **omezení utrpení** pacienta z bolesti, diskomfortu a psychických změn v prostředí ICU.

Proč analgesedace?

Prostředí ICU může být pro pacienta stresující, kdy často hlavní příčinou stresu je **bolest**, přičemž **strach**, **dušnost**, **delirium** a **spánková deprivace** mohou působit aditivně a synergicky. Tyto základní komponenty stresu pacienta na ICU jsou podněcovány dalšími faktory, které vycházejí ze základního onemocnění pacienta, přidružených akutních a chronických interních či chirurgických onemocnění, z rutinních výkonů intenzivní péče jako je umělá plicní ventilace, přítomnost a zavádění katétrů, tub a drénů, z iatrogenních poškození, z vedlejších účinků léků, z výkonů ošetrovatelské péče jako je polohování, odsávání, toalety a z excesivního hluku a světla na ICU. ¹

Tabulka 1. Proč analgesedace (volně podle 2)

Proč analgesedace (co má analgesedace u pacienta řešit)	Cíle analgesedace na ICU (jak má pacient vypadat)
<ul style="list-style-type: none">• Úzkost• Bolest• Akutní stavy zmatenosti• Umělá plicní ventilace• Léčebné a diagnostické procedury• Psychologická odpověď na stres	<ul style="list-style-type: none">• Pacient klidný, bez bolesti, v pohodě• Amnézie na nepříjemné zážitky• Zmírnění vegetativní a KV odpovědi• Snížení konzumpce O₂• Usnadnění sesterské péče• Umožnění umělé plicní ventilace• Zabránění nechtěné extubaci

II. Vývoj pojetí analgesedace z pohledu historie (volně podle 3)

1950 a násl. – Ibsen – zrod intenzivní péče, snaha o řešení stresu pacienta extenzivními prostředky jako jsou barbituráty, opioidy, neuroleptika, kurare.

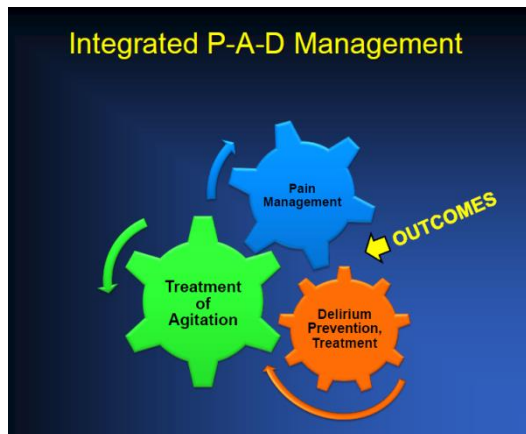
1960 a násl. – rozvoj distančního monitorování nahrazuje sestru u lůžka. Hluboce sedovaný pacient je z ošetrovatelského hlediska jednodušší. Prostředky analgesedace odrážely standardní anesteziologickou praxi: barbituráty, morfin, neuroleptanalgezie, lytické směsi, diazepam, dlouhodobá relaxancia.

1970 - 1980 a násl. – Snahy o říditelnější sedaci, ojedinele zaváděna klinická monitorace sedace (Ramsay) a selektivně fyziologická monitorace (EEG). Zaváděna nová farmaka jako midazolam/lorazepam, fentanyl, neuroleptanalgezie s cílem najít lepší farmakokinetický profil a zotavení. Přes nesporné výhody se i u těchto farmak postupně objevují problémy. S použitím midazolamu (Evropa) a lorazepamu (USA) se pojí častější výskyt deliria, po midazolamu se kumulují aktivní metabolity (prodloužené zotavení, negativní vliv na svalovou výkonnost) a nebezpečí syndromu z odnětí. Po etomidátu útlum endogenních steroidů. Reziduální kurarizace po pancuroniu i po vekuroniu. Delší dobu podávané atrakurium vede ke kumulaci potenciálně neurotoxického laudanosinu.

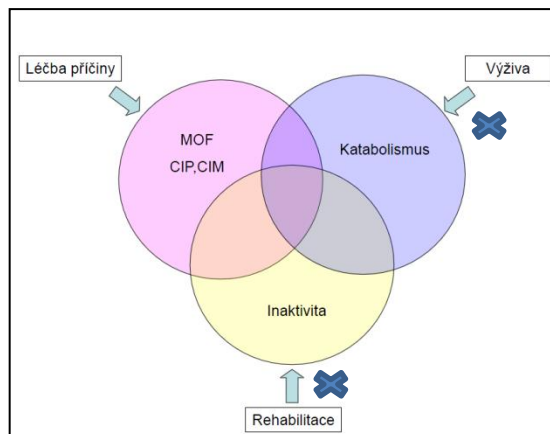
1990 a násl. – Nové léky jako propofol, sufentanil, remifentanil opět zlepšují říditelnost analgesedace. Problém u propofolu: zpočátku vysoká cena, nebezpečí kontaminace baktériemi a hrozba **propofol** infusion syndromu (PRIS). U benzodiazepinů, včetně midazolamu, zůstává problém aktivních metabolitů a je snaha omezit jejich kontinuální podávání.

2000 a násl. – Nové poznatky o „denním přerušení sedace“ (Kress et al.). „Denní přerušení sedace“ se zdálo vést ke zkrácení UPV a délky pobytu na ICU. Po přehodnocení postupu „denního přerušení sedace,“ (sporný vliv na zkrácení doby UPV, četnější spontánní extubace) dnes spíše příklon k protokolizované sedaci s individuálním stanovením cílů a jejich klinickou monitorací. V roce 2002 publikované doporučení SCCM (Society of Critical Care Medicine) pro analgesedaci v intenzivní medicíně, v roce 2012 aktualizace těchto doporučení s důrazem na EBM.⁷

Dnes – Je snaha analgesedaci pojímat jako: 1. Prostředek zlepšení outcome pacienta. 2. Možný rizikový faktor komplexní intenzivní péče. 3. Jeden z důležitých indikátorů kvality péče na ICU (Černý 4).



Zdůraznění vzájemné souvislosti mezi bolestí, agitovaností a deliriem s ohledem na outcome pacienta na ICU. Riker, Evidence-Based ICU sedation guidelines in 2012: Are We There?⁵



Nepřiměřená analgesedace může ovlivňovat outcome pacienta i cestou prohloubení inaktivity. (Volně podle Maňák CSIM 2013, Jak postupujeme v prevenci svalové slabosti?

Pozn: CIP=critical illness polyneuropathy, CIM=critical illness myopathy, ✘ místo vlivu nepřiměřené analgesedace).

Zdá se, že možností jak vytěžit maximum z těchto nových pohledů na analgesedaci, je, či bude, zavedení **protokolizované péče o bolest, agitovanost a delirium (PAD) na ICU**. Byla tedy rozpoznána souvislost mezi péčí o bolest, o agitovanost a o delirium na ICU a v širším smyslu i souvislosti analgesedace s prevencí a péčí postižení z imobility. Protokolizovaná péče o PAD může pomoci efektivněji léčit bolest, agitovanost a delirium na ICU. Vede k zlepšení outcome, k redukci nákladů na péči, k omezení nežádoucí různorodosti péče, k usnadnění dostupnosti aktuálně nejlepší praxe dle EBM u lůžka, k omezení terapeutických prodlev při individuálním řešení problémů pacienta, k usnadnění komunikace mezi sestrami a ostatním personálem a pomáhá definovat individualizované cíle péče o PAD. Kvalita protokolu a jeho uplatňování v praxi může být obrazem kvality péče.⁷

III. Bolest na ICU

Definice: Bolest je nepříjemný sensorický a emocionální prožitek spojený se skutečným, nebo potenciálním poškozením tkáně, nebo je popisována takovými výrazy.⁸

A. Incidence bolesti na ICU je častá a ne vždy dobře detekována. Například Whipple a kol. zjistili podstatný rozdíl v hodnocení adekvátnosti analgetické terapie u polytraumatizovaných pacientů z pohledu personálu a pacientů (sestry hodnotili analgezii jako adekvátní

v 81%, zatímco pacienti zpětně v 74% udávali prožívání mírné až těžké bolesti). (Irwin and Rippe's: Intensive Care Medicine 6th edition 2008) Řada dalších studií přináší obdobné výsledky. Guidelines 2012 udávají, že incidence významné bolesti na interních i chirurgických ICU, přes pokroky a úsilí v posledních 20 letech, je stále 50% a vyšší.⁷

Stres, podmíněný bolestí, u pacientů na ICU má závažné následky.

Tabulka 2. Následky stresu u pacienta na ICU (volně podle 7)

Následky stresu podmíněného bolestí u pacienta na ICU	
•	Vzestup cirkulujících katecholaminů a následná vazokonstrikce zhoršuje prokrvení tkání a snižuje parciální tlak O ₂ ve tkáních
•	Katabolický hypermetabolismus s následnou hyperglykemií, lipolýzou a zvýšeným odbouráním svalové hmoty
•	Zhoršené hojení a zvýšená incidence infekcí ran z důvodu katabolizmu a hypoxémie
•	Zhoršená funkce imunitního systému (potlačení aktivity „natural killer“ buněk, snížení počtu cytotoxických T buněk a redukce neutrofilní fagocytární aktivity
•	Neřešená akutní bolest je významným rizikovým faktorem pro vznik chronické, perzistující a neuropatické bolesti

Detekci bolesti ztěžuje skutečnost, že mnozí kriticky nemocní nejsou schopni udat svoji bolest pro alteraci vědomí, závislost na UPV, vysoké dávky sedativ a popřípadě relaxancií. Mezinárodní asociace pro studium bolesti (IASP) na toto poukazuje: „Nemožnost verbálně komunikovat neznamená, že jedinec právě neprožívá bolest a že nepotřebuje adekvátní od bolesti ulevující léčbu“.⁷ Na hodnocení bolesti je proto kladen velký důraz.

B. Hodnocení bolesti. Bolest lze zjistit buďto **přímou komunikací**, nebo pomocí **visuálních analogových škál**, či **číselného hodnotícího systému** (zpravidla 1-10), kdy pásmo 1-3 je mírná bolest. Postižený o ní informuje věcně až na dotaz, plně se soustředí na konverzaci, nemá bolestivou grimasu. Pásmo 4-7 je střední. Postižený má bolestný výraz, aktivně a emocionálně si na bolest stěžuje, soustředí se pouze s úsilím. Pásmo 8-10 je krutá nesnesitelná bolest. Je zřejmý excesivní stres, vyhledávání úlevové polohy, postižený je zcela sebestředný, nařiká, kvílí.¹⁰ Toto subjektivní pojetí, kdy pacient bolest sám některým ze způsobů popisuje, je považováno za zlatý standard hodnocení, a má se takto provádět vždy, pokud to jde. V případě hodnocení bolesti u nemocných neschopných komunikace lze využít některé z behaviorálních škál pro hodnocení bolesti a diskomfortu. Jako nejspolehlivější dle EBM⁷ se uvádí „**The Behavioral Pain Scale**“ (BPS) a „**Critical Care Pain Observation Tool**“ (CPOT). Protokolizovaný postup hodnocení bolesti pomocí BPS vedl k významnému snížení analgetické medikace, ke zkrácení pobytu pacienta na lůžku ICU a ke zkrácení doby UPV.⁷ Důležité je bolest hodnotit pravidelně, několikrát denně.

C. Dle EBM **hodnocení bolesti pomocí „vitálních funkcí“** nemá nahrazovat výše uvedené způsoby a je doporučováno jen jako doplňkový způsob. Změna vitálních funkcí však může sloužit jako podnět pro pátrání po bolesti.^{7, 11}

Tabulka 3. VAS a její hodnocení. Při skóre 4 a více je nutná terapeutická intervence¹⁰

Pásmo VAS	Slovní označení	Popis
1 - 3	Mírná bolest	postižený o ní informuje věcně až na dotaz, plně se soustředí na konverzaci, nemá bolestivou grimasu
4 - 7	Střední bolest	postižený má bolestný výraz, aktivně a emocionálně si na bolest stěžuje, soustředí se pouze s úsilím
8 - 10	Krutá nesnesitelná bolest	je zřejmý excesivní stres, vyhledávání úlevové polohy, postižený je zcela sebestředný, nařiká, kvílí

Tabulka 4. BPS (22). Skóre 3 = žádná, skóre 12 maximální bolest

Položka	Popis	Skóre
Výraz tváře	Uvolněný	1
	Mírně napjatý (například svraštění čela)	2
	Zcela napjatý (například sevřená víčka)	3
	Grimasování	4
Horní končetiny	Žádný pohyb	1
	Částečně ohnuté	2
	Úplně ohnuté se sevřenými pěstmi	3
	Stále přitažené	4
Sladění s ventilátorem	Tolerující ventilační pohyby	1
	Kašlající, ale tolerující ventilaci po většinu času	2
	Bojující s ventilátorem	3
	Nemožno ventilovat	4

D. Léčba bolesti

1. Nefarmakologické postupy léčby bolesti

Umožňují omezit analgetické a sedativní postupy. Obecně vždy pamatovat na optimalizaci komfortu pacienta s přihlédnutím k jeho poloze a věnovat pozornost možným zdrojům bolesti a dráždění jako jsou katétry a drény. Navíc existují práce srovnávající například kombinaci relaxačních postupů (hluboké dýchání) s podáním opioidů, proti podání opioidů samotných, s profitem první skupiny měřeno VAS.¹²

2. Farmakologické postupy léčby bolesti systémové

Opioidy jako je **fentanyl**, **sufentanil**, **morphin**, **remifentanil** a v evropských podmínkách **piritramid** jsou primární agens pro řešení akutní bolesti u pacientů na ICU. **Meperidin** je pro užití na ICU nevhodný pro potenciální neurotoxicitu. Výběr opioidního analgetika není dle EBM až tak důležitý. Pokud jsou titrovány ke stejnému cíli úlevy od bolesti, jsou obdobně účinná a mají obdobný vliv na klinický outcome tj. na dobu umělé plicní ventilace (UPV) a dobu pobytu v nemocnici - váha C dle EBM.⁷

Pro pacienty s **neuropatickou bolestí** užití i.v. opioidů spolu s per orálním **gabapentinem** nebo **carbamazepinem** poskytuje účinnější úlevu od bolesti ve srovnání s i.v. opioidy samotnými u pacientů na UPV – váha 1A dle EBM.⁷ Pozn.: K léčbě periferní neuropatické bolesti je registrován také Kapsaicin – selektivní agonista vaniloidního receptoru TRPV1, který se nachází v nociceptorech v pokožce. Nadměrnou stimulací těchto receptorů kapsaicinem vzniká jejich desenzitizace, a ty následně nejsou schopny reagovat na běžné bolestivé podněty u pacienta s periferní neuropatickou bolestí. Používán je ve formě náplastí s 8% koncentrací, aplikuje se na dobu 30 nebo 60 minut, opakovat nejdříve po 90 dnech. Doba nástupu účinku od jednoho dne do dvou týdnů.⁸

Ketamin patří mezi parciální antagonisty NMDA receptoru, ale předpokládá se jeho interakce i s opioidními, adrenergními, serotonergními a muskarinovými receptory. Může být užíván při anestézii, v pooperační analgezi, u polytraumat a zvláště u popáleninových traumat. Při užití v analgezi na ICU pomáhá oddálit toleranci na opioidy. U neuropatické bolesti zatím nebyly provedeny větší studie a jeho užití je limitováno výskytem nežádoucích účinků. Proto zůstává v této indikaci spíše látkou experimentální.⁸

Ostatní (neopioidní) analgetika jako jsou nesteroidní antiflogistika - NSA (diklofenak, ibuprofen), acetaminofen, (Paralen), metamizol (Novalgin) jsou analgetika spíše podpůrná, synergicky působící s opioidy, hlavně na akutní non-neuropatickou bolest. Jejich použití v prostředí ICU je běžné, ale studií, které užití zde podporují, či srovnávají je s opioidy, je nedostatek.⁷

I.v. **acetaminophen**, čili paracetamol, se ukazuje být velmi bezpečným analgetikem s výrazným synergickým efektem při podání společně s opioidy či NSA. Analgeticky účinná jednotlivá dávka pro dospělého je 0,5 - 1,0 g, maximální denní dávka je 4 g. Paracetamol má nízký výskyt vedlejších účinků, je možné jej podávat i u renální insuficience, neovlivňuje koagulaci, nevyvolává iritaci GIT a v terapeutických dávkách je po krátkou dobu použitelný i u chronické hepatopatie (aktivní jaterní onemocnění je kontraindikací). Lze jej podávat i po dobu gravidity a laktace. Nejsou známé závažné lékové interakce. Je neopioidním analgetikem volby pro bolest s omezenou zánětlivou složkou.⁸

Metamizol: V našich podmínkách, zvláště v pooperační analgézii, se využívá poměrně silných analgetických vlastností metamizolu (Novalgin). Je bez závažného gastrointestinálního rizika, neovlivňuje agregaci trombocytů. Jen velmi vzácně může způsobit nebezpečné poruchy krvetvorby (20 – 25 úmrtí na 100 milionů exponovaných osob) nebo anafylaktické reakce. Jednotlivá dávka je 0,5 – 1,0 g pro dospělého s denním maximem 4,0 – 6,0 g.⁸

Diklofenak: V pooperační analgézii, ze skupiny NSA, se rovněž prosazuje diklofenak a to zvláště v intravenózní formě (Neodolpasse). Diklofenak je potentní NSA s krátkým eliminačním poločasem a o něco vyšší aktivitou na COX 2 než na COX 1 a s relativně nízkou incidencí vedlejších gastrointestinálních účinků. Intravenózní forma je vhodná mimo jiné proto, že při perorálním podání se až 50% v důsledku „first pass efektu“ metabolizuje v játrech, má tudíž o něco vyšší hepatotoxicitu než jiná NSA. Jednotlivá dávka je 25 - 50 mg p.o. s denním maximem 150 mg. I.v. přípravek Neodolpasse se podává tak, že denní dávky pro dospělého jsou obvykle 250 ml i.v. a ve výjimečných případech 2 x 250 ml na den, s minimálním intervalem mezi podáními 8 hodin. Léčba nemá překročit 5 až 10 dní. Riziko úmrtí pro závažné nežádoucí účinky je asi 20x vyšší než u metamizolu. Asi 500 úmrtí na 100 milionů exponovaných osob.⁸

Hodnota NNT znamená, kolik pacientů nereagujících na placebo je třeba léčit, aby jeden z nich měl 50% úlevu od bolesti. Tedy čím je hodnota NNT nižší, tím je analgetikum účinnější. Zajímavá je vysoká účinnost metamizolu a kombináčích preparátů se složkou paracetamolu.

3. Farmakologické postupy regionální

Farmakologické postupy regionální analgésie jsou široce využívány v pooperační a potraumatické péči o bolest i když důkazy pro pozitivní ovlivnění outcome pacientů jsou zatím jen pro některé skupiny pacientů.⁷ **Kontinuální epidurální analgezie** je zvykově nejčastěji používanou regionální technikou na ICU. Domníváme se, že poskytuje výbornou úlevu od bolesti při zotavování se z torakotomie, horní laparotomie, po mnohočetných frakturách žeber, po operacích na dolních končetinách apod. Kromě přímého vlivu na bolest výhodou kontinuální epidurální analgezie může být také umožnění hlubokého dýchání a kašle, zlepšená toaleta dýchacích cest od sekretů, časnější mobilizace a znovuobjevení se peristaltiky.¹³ Nicméně, navzdory těmto zjevným přednostem epidurální analgésie, nepodařilo se ve všech případech prokázat pozitivní vliv na outcome. (tj. vliv na incidenci pooperačního respiračního selhání či na délku pobytu na ICU). Podle EBM se doporučuje hrudní epidurální anestézie/analgezie pro pacienty podstupující výkony na **abdominální aortě**.⁷ Naproti tomu lumbální epidurální anestézie/analgezie u této skupiny pacientů nemá žádné výhody před systémovou analgezií opioidy (síla EBM 0/A). Rozporuplné a nedostatečné důkazy jsou pro užití hrudní epidurální anestézie/analgezie u pacientů podstupujících výkony **obecně hrudní a nevaskulární abdominální** (síla EBM 0,B). Naopak se doporučuje hrudní epidurální analgezie u pacientů s **traumatickou frakturou žeber** (síla EBM +2B). Zcela však chybí data pro užití neuroaxiální/regionální analgésie u pacientů **na interních ICU** (síla EBM 0 - chybí data).⁷

Tabulka 5. Srovnání analgetické potence některých neopioidních analgetik s morfinem ⁸

Lék (p.o.)	Dávka (mg)	Hodnota NNT
Etoricoxib	120	1,7
Paracetamol + kodein	1000 + 60	2,2
Metamizol	500	2,3
Diklofenak	50	2,3
Ibuprofen	400	2,4
Paracetamol + tramadol	650 + 75	2,6
Ibuprofen	200	2,7
piroxikam	20	2,7
diklofenak	25	2,8
Morfin 10 mg im.	10	2,9

IV. Agitovanost a úzkost pacienta na ICU a sedace

Definice: Je obtížné definovat agitovanost pro potřeby péče o pacienta na ICU, tak aby se vymezila od bolesti na jedné a deliriem na druhé straně. Jde o poruchu chování, která spadá pod širší pojem neklid. Neklid je na úrovni chování charakterizován především zvýšenou pohybovou aktivitou, která přechází od mírných a ohraničených forem až po celkový neklid, při kterém dochází k nadměrné, situaci nepřiměřené motorické aktivitě. Při celkové motorické aktivitě, a při velkém neklidu, mluvíme o agitovanosti. Začínat může jako vnitřní neklid, zprvu bez pohybových projevů (internet zdroj²⁵). Pro potřeby pojednání o analgesedaci by se mohla definice agitovanosti a úzkosti zjednodušit na: „stav diskomfortu pacienta na ICU vyžadující nefarmakologické či farmakologické zklidňující postupy“. Přítomnost agitovanosti, neklidu, úzkosti u pacienta na ICU je spojena s horším klinickým outcome. Při řešení těchto stavů je třeba se snažit odhalit příčiny, jež mohou být odstranitelné, jako je bolest, delirium, hypoxémie, hypoglykémie, hypotenze či syndrom z odnětí alkoholu, drog či léků.

A. Je kladen proto velký důraz na **hodnocení agitovanosti a hloubky sedace** a snahu udržet žádoucí terapeutický cíl stavu komfortu pacienta. Historicky je zřejmě jako nástroj hodnocení agitovanosti a hloubky sedace nejrozšířenější Ramsay škála. Podle EBM ⁷ však nejvalidnější škálou pro sledování agitovanosti a sedace je RASS. Richmond Agitation Sedation Scale (RASS, obr. 3) je běžně užívána v USA. Obsahuje 10 individuálních kategorií rozložených rovnoměrně na horní, plusovou část agitovanosti a spodní minusovou část sedace, přičemž bod 0 značí normální stav. Byla shledána dobrá korelace mezi RASS a elektroencefalogramem nebo bispektrálním indexem.¹⁴

Nabízí se otázka, zda nelze monitorovat hloubku sedace pomocí **objektivní neurologické monitorace**. V úvahu přichází sluchové evokované potenciály (AEP), bispektrální index (BIS), Narcotrend index (NI), „patient state index“ (PSI) nebo „state entropy“ (SE). Současná doporučení uvádí, že těmito objektivními metodami **nelze** nahradit subjektivní hodnocení agitovanosti a sedace pomocí škál u nekomatózních dospělých pacientů, kteří nejsou pod vlivem relaxancií. Různé studie přináší rozporné výsledky. Některé našly dobrou korelaci mezi hodnotícími škálami a těmito metodami,¹⁴ jiné nikoliv.¹⁵ Nicméně neurologická objektivní monitorace může být užitečná u pacientů relaxovaných a dále tam, kde je, nebo se dá očekávat, epileptogenní aktivita (kraniotrauma, intracerebrální krvácení, cévní mozková příhoda, nevysvětlitelná porucha vědomí) či je třeba titrovat elektrosupresivní medikaci k dosažení burst suppression u kriticky nemocných se zvýšeným ICP.¹⁶

Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) *

Score	Term	Description	
+4	Combative	Overtly combative, violent, immediate danger to staff	
+3	Very agitated	Pulls or removes tube(s) or catheter(s); aggressive	
+2	Agitated	Frequent non-purposeful movement, fights ventilator	
+1	Restless	Anxious but movements not aggressive vigorous	
0	Alert and calm		
-1	Drowsy	Not fully alert, but has sustained awakening (eye-opening/eye contact) to voice (≥ 10 seconds)	} Verbal Stimulation
-2	Light sedation	Briefly awakens with eye contact to voice (<10 seconds)	
-3	Moderate sedation	Movement or eye opening to voice (but no eye contact)	
-4	Deep sedation	No response to voice, but movement or eye opening to physical stimulation	} Physical Stimulation
-5	Unarousable	No response to voice or physical stimulation	

Procedure for RASS Assessment

1. Observe patient
 - a. Patient is alert, restless, or agitated. (score 0 to +4)
2. If not alert, state patient's name and say to open eyes and look at speaker.
 - b. Patient awakens with sustained eye opening and eye contact. (score -1)
 - c. Patient awakens with eye opening and eye contact, but not sustained. (score -2)
 - d. Patient has any movement in response to voice but no eye contact. (score -3)
3. When no response to verbal stimulation, physically stimulate patient by shaking shoulder and/or rubbing sternum.
 - e. Patient has any movement to physical stimulation. (score -4)
 - f. Patient has no response to any stimulation. (score -5)

Obrázek 3. Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)¹³

Tabulka 6. Ramsay score¹

Odpořď	score
Pacient je úzkostný, agitovaný, neklidný či vře dohromady	1
Pacient je spolupracující, klidný	2
Pacient odpovřdává jen na slovní výzvy	3
Pacient hbitě odpovřdává na lehký poklep na glabelu nebo na hlasitý zvukový podnět	4
Pacient zpomaleně odpovřdává na poklep na glabelu nebo na hlasitý zvukový podnět	5
Pacient neodpovřdává	6

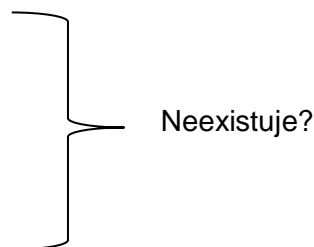
B. Lěčba agitovanosti

1. Nefarmakologické prostředky lěčby agitovanosti. Před podáním sedativních lěků usilujeme o zmřrnění těchto symptomů **jinými prostředky než farmakologickou sedací:** 1. Eliminace odstranitelných příčin 2. Snaha o komfort pacienta. 3. Poskytnutí adekvátní analgēzie. 4. Zařazení metod časté reorientace. 5. Optimalizace prostředí k nastolení normálního spánkového vzorce.⁷

2. Farmakologické prostředky sedace

Tabulka 7. Ideální preparát pro sedaci²¹

Ideální preparát pro sedaci
<ul style="list-style-type: none"> • Levný • Minimální ovlivnění hemodynamiky • Minimální útlum dechu • Bez lékových interakcí • Bez aktivních metabolitů • Bez orgánové toxicity • Krátký kontext-senzitivní poločas • Eliminace nezávislá na orgánových funkcích



Benzodiazepiny¹³ jsou léky s výrazným anxiolytickým a sedativním účinkem. Působí na GABA receptorech a mají na dávce závislý farmakodynamický a toxikologický profil. V nízkých dávkách převažuje účinek anxiolytický a lehce sedativní, při stoupajících dávkách působí hlubší sedaci a následně respirační depresi a hypotenzi. Tachyfyaxe je běžná a syndrom z odnětí se může objevit jak při přerušení chronického užívání v domácích podmínkách, tak při přerušení prolongovaného podávání na ICU. Benzodiazepiny mohou vyvolávat paradoxní reakci a zmatenost – zvláště u starších a opakovaně jsou dávány do souvislosti s rozvojem deliria u pacientů na ICU. Proto v současné době je odklon od jejich kontinuální aplikace v podmínkách ICU. Benzodiazepiny jsou rovněž antikonvulzivními léky a mají své místo v léčbě syndromu z odnětí alkoholu.

Midazolam: je v současnosti lék s nejkratší dobou účinku z této skupiny, což jej činí vhodným pro kontinuální podání. Nicméně i zde se může objevovat kumulace při prolongovaném i.v. podání, zvláště u pacientů oběžných. Midazolam, jak se zdá, vyvolává rychleji tachyfyaxi než jiné benzodiazepiny.

Lorazepam: je pravděpodobně nejběžněji používané sedativum v prostředí ICU v USA. Pokud se podává intravenózně, jeho nástup je rychlý a délka působení u kriticky nemocných značně kolísá, tj. od pár až po 8 až 12 hodin. Délka účinku po bolusovém podání je mírně delší než u midazolamu a stejně jako u ostatních benzodiazepinů závisí hlavně na funkci jater, nemá aktivní metabolity. Co dělá lorazepam v prostředí ICU velmi populární je dosti předvídatelná kinetika, příznivý profil vedlejších účinků a nízká cena. Nicméně je rovněž spojován se vznikem delirantních stavů a srovnávací studie mluví spíše ve prospěch propofolu či dexmedetomidinu.

Diazepam: je nejstarší z intravenozních benzodiazepinů. Vzhledem k dlouhému poločasu a přítomnosti aktivních metabolitů je v prostředí ICU zcela postradatelný.

Propofol⁷ ve srovnání s benzodiazepiny zkracuje dobu na UPV a není uváděn jako sedativum vedoucí k delirantním stavům. Nicméně sedace navozená propofolem není shodná s přirozeným spánkem, je rušena přirozená spánková architektura.¹⁷ Je to i.v. sedativum, přerušující přenos vzruchů v CNS vazbou na řadu receptorů včetně GABA_A, glycinového, nikotinového a M1 muskarinového receptoru. Propofol má sedativní, hypnotické, anxiolytické, amnestické, antiemetické a antikonvulsivní vlastnosti, ale nikoli analgetické. U pacientů na ICU jsou amnestické účinky při lehké sedaci méně vyjádřeny než u benzodiazepinů. Propofol je vysoce rozpustný v tucích a rychle překračuje hematoencefalickou bariéru, což je vyjádřeno rychlým nástupem účinku. Po krátkodobém podávání je probuzení rychlé, dané redistribucí, a vysokou hepatální a extrahepatální clearans. Toho lze s výhodou využít u pacientů vyžadujících časté neurologické kontroly a umožňuje vedení sedace dle protokolu „denního přerušení sedace“. Nicméně dlouhodobé podávání může vést k nasaturování periferních tkání a následně k prolongovanému probouzení.¹⁸ Propofol působí na dávce závislou respirační depresi a

hypotenzi způsobenou systémovou vazodilatací. Tyto nežádoucí účinky mohou být více vyjádřeny, je-li podáván s jinými sedativy či opioidy.

Kardiopulmonální instabilita je pravděpodobnější u pacientů s respirační insuficiencí a/nebo kardiovaskulární nestabilitou. Další nežádoucí účinky zahrnují hypertriglyceridémii, akutní pankreatitis a myoklonie. Propofol je rozpuštěn v 10% lipidové emulzi obsahující vaječný lecitin a olej ze sójových bobů což může vést k alergickým reakcím u pacientů alergických na tyto potraviny. Některá generika obsahují sulfitová konzervační činidla, jež také mohou způsobit alergické reakce. Vzácně (incidence 1%) se po dlouhodobém podání vysokých dávek, tj. nad 70 mcg/kg/min (výjimečně i po nižších), může objevit „propofol infusion syndrome“ (PRIS). Symptomatologie zpravidla zahrnuje metabolickou acidózu, hypertriglyceridémii, hypotenzi, arytmie, akutní poškození ledvin, hyperkalémii, rhabdomyolýzu a jaterní dysfunkci. Mortalita je vysoká (až 33%).¹⁹ Léčba je symptomatická, důležitá je včasná detekce (sledování laktátu, pH, CK) a okamžité vysazení propofolu.

Dexmedetomidin⁷ je selektivní alfa 2 receptorový agonista se sedativními, analgetickými, opioidy šetřícími a sympatolytickými vlastnostmi. Nemá však žádné vlastnosti anti-konvulzivní. Dexmedetomidin působí odlišný obraz sedace než ostatní sedativní preparáty. Pacient je snadněji probuditelný a spolupráce schopný, s minimální respirační depresí.²⁰ Nástup sedace je během 15 minut a maximum se objevuje během 1 hodiny od začátku i.v. infúze. Nástup sedace se dá urychlit podáním iniciální nasycovací dávky, ale tato může vést k hemodynamické nestabilitě a proto není nyní u kriticky nemocných doporučována. Dexmedetomidin se metabolizuje v játrech. U pacientů s normální funkcí jater je eliminační poločas okolo 3 hodin. U těžké hepatální dysfunkce může být odeznívání prodlouženo a dávka má být snížena. Dávkovací schéma prochází vývojem. Dříve 0,7 – 1,0 µg/kg/hod maximálně 24 hodin. Bylo však opakovaně ověřeno jako bezpečné i dlouhodobé podávání (až 28 dní).²¹ Nejhlavnější vedlejší účinky jsou hypotenze a bradykardie. Při podání neintubovaným pacientům sice nevyvolává respirační depresi, ale může vést k snížení tonu oropharyngeálních svalů a tím k obstrukci horních cest dýchacích. Proto je doporučena monitorace respiračních funkcí. Významnou předností dexmedetomidinu, mimo jiné je, že jeho podání vede k nižší prevalenci deliria než podání midazolamu.²²

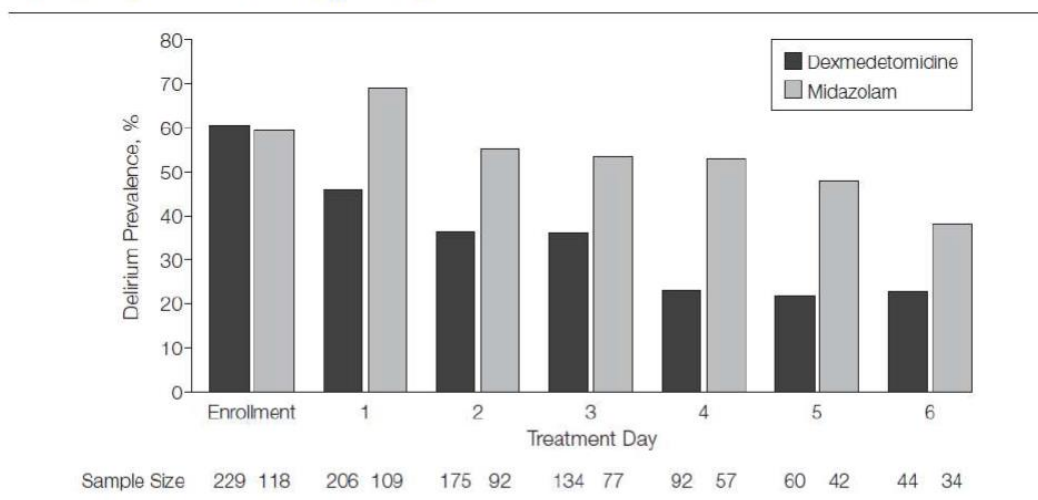
Tabulka 8. Přehled látek používaných pro sedaci na ICU¹³

Lék	Bolusová dd	Infuzní dd	Nástup účinku	Trvání účinku	Komentář
Midazolam	1-2 mg	0,5-5 mg/h	0,5-2 min	1-3 h	rychlá tachyfylaxe
Lorazepam	0,25-2 mg	0,25-3 mg/h	2-5 min	4-10 h	příliš dlouhý pro říditelné kont. podání
Propofol	0,2-2 mg/kg	0,5-3 mg/kg/h	během sekund	10-20 min	hypotenze, PRIS
Dexmedetomidin	1 µg/kg	0,2-0,7 µg/kg/h	15 min	2 hod	min. ventil. deprese, předvídatelná hypotenze, bradykardie

V. Kognitivní a behaviorální změny v prostředí ICU

Je přínosem posledních let, že strategie analgesedace na ICU může významně ovlivnit incidenci kognitivních a behaviorálních změn. Výběr a způsob sedace se stal významnou součástí přístupů k prevenci a léčby delirantních stavů (obr. 4).

Figure 2. Daily Prevalence of Delirium Among Intubated Intensive Care Unit Patients Treated With Dexmedetomidine vs Midazolam



Delirium was diagnosed using the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU).²⁴ At baseline, 60.3% of dexmedetomidine-treated patients and 59.3% of midazolam-treated patients were CAM-ICU-positive ($P = .82$). The effect of dexmedetomidine treatment was significant in the generalized estimating equation²⁷ analysis, with a 24.9% decrease (95% confidence interval, 16%-34%; $P < .001$) relative to midazolam treatment. Numbers differ from those for primary analysis because patients were extubated, discharged from the intensive care unit, or had missing delirium assessments.

Obrázek 4. Srovnání dexmedetomidinu a midazolamu v sedaci kriticky nemocných z pohledu prevalence deliria²²

Závěr: sedace dexmedetomidinem vedla k signifikantně nižší prevalenci deliria (54% vs. 76%) a zkrátila dobu na ICU 6,9 vs. 7,6 dní.

Podrobnější rozpracování tématu deliria přesahuje rámec zadaného pojednání o analgesedaci na ICU. Přesto závěrem si dovoluji shrnout současná doporučení týkající se léčby bolesti, agitovanosti a i deliria na ICU volně dle guidelines PAD⁷ (tabulka 10).

Ve shodě s guidelines **protokolizované péče o bolest, agitovanost a delirium (PAD)**⁷ důležitější než farmakologická prevence deliria se jeví prevence nefarmakologická zahrnující optimalizaci prostředí, umožnění spánku, rehabilitace, mobilizace a reorientace. Je shrnuta v tzv. ABCDE přístupu viz tab. 11.

Tabulka 10. Současná doporučení týkající se léčby bolesti, agitovanosti a i deliria na ICU⁷

Bolest	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacienti na ICU trpí bolestí klidovou i procedurální běžně 2. Rutinně hodnotit bolest s využitím přednostně subjektivních škál, pokud nelze, pak BPS. Změny vitálních parametrů lze využít jen jako stimul k dalšímu pátrání po bolesti. 3. Pro non-neuropatickou bolest přednostně využít opioidy. Neopioidní analgetika pak k omezení nežádoucích účinků opioidů a gabapentin nebo carbamazepin spolu s opioidy pro léčbu neuropatické bolesti. 4. Je doporučeno využívat preventivní analgezii před procedurální bolestí 5. Hrudní epidurální analgézie pro výkony na abdominální aortě a při traumatických frakturách žebere ano, u ostatních výkonů není důkazů pro upřednostnění epidurální analgézie před systémovou analgézií.
Agitace/ sedace	<ol style="list-style-type: none"> 1. Udržování co nejmírnější sedace je spojeno s lepším outcome na ICU 2. RASS škála je nejvalidnější pro monitoraci hloubky sedace na ICU 3. Monitorace mozkových funkcí má své místo u nerelaxovaných jen jako pomocná metoda. U relaxovaných lze pro monitoraci hloubky sedace využít. 4. Kontinuální monitorace EEG má své místo k monitoraci non-convulsivní křečové aktivity u pacientů v riziku křečové aktivity a k titraci burst suppression terapii při zvýšeném ICP. 5. Doporučuje se denní přerušování sedace nebo titrace sedativ k udržení mělké sedace. Analgezii předřadit sedaci. Při kontinuálním podání upřednostnit non- benzodiazepinové preparáty. Používat protokolizované postupy pro optimalizaci léčby bolesti, agitace/sedace a deliria na ICU.
Delirium	<ol style="list-style-type: none"> 1. Delirium se pojí se zvýšenou mortalitou, prodlouženou dobou na ICU a v nemocnici a s po resuscitační kognitivní disfunkcí 2. Rizikové faktory deliria zahrnují: preexistující demence, hypertenze, alkoholismus v anamnéze, velmi závažné základní onemocnění, bezvědomí a užití benzodiazepinů. Pacienti na umělé plicní ventilaci s rizikem vzniku deliria mají nižší prevalenci deliria při použití dexmedetomidinu než při užití benzodiazepinů. 3. Rutinně monitorovat ICU pacienty na přítomnost deliria. Nejvalidnější nástroje jsou CAM-ICU a ICSCS. 4. Časná mobilizace redukuje incidenci a délku trvání deliria 5. Nepoužívat haloperidol a atypická antipsychotika preventivně 6. Umožnit spánek n ICU. Optimalizace prostředí, omezení hluku a světla a omezení stimulů v noci, sdružit léčené aktivity na den a tak chránit spánkový cyklus pacienta. 7. Nepoužívat rivastigmin k omezení délky deliria na ICU 8. Nepodávat antipsychotika u pacientů s prodloženým QT intervalem, s anamnézou torsades de pointes nebo u těch co současně užívají léky ovlivňující QT interval 9. Pokud je nutná sedace, přednostně užívat dexmedetomidin před benzodiazepiny s výjimkou delirantních stavů z odnětí alkoholu a z odnětí benzodiazepinů.

Tabulka 11. ABCDE přístup k léčbě deliria (volně²³)

Intervence	Zlepšení outcome pro delirium	Přidatná zlepšení celkového outcome
<p>Test probouzení a koordinace dýchání (Awakening and Breathing - AB) Kombinování denního probouzení s denním testováním na spontánní ventilaci, nebo co nejnižší úroveň sedace</p>	<p>Zkrácení trvání bezvědomí (koma)</p>	<p>Zkrácení doby mechanické ventilace Zkrácení doby na ICU a v nemocnici Zlepšené přežívání do 1 roku</p>
<p>Výběr sedativ (Choice – C) vyhnutí se benzodiazepínům</p>	<p>Nižší prevalence deliria Zkrácení trvání akutní mozkové dysfunkce (zkrácení trvání koma)</p>	<p>Zkrácení trvání mechanické ventilace Lepší přizpůsobení sedace (preference mělké sedace)</p>
<p>Denní monitorace Deliria (Daily Delirium - D) Frekventně monitorovat pacienty pro delirium a zaměřit se na modifikovatelné a preventabilní rizikové faktory a poskytnout nefarmakologické intervence (reorientace, kognitivní stimulace, hodnocení a léčba bolesti, redukce přerušování spánku a nefarmakologické přístupy ke zlepšení spánku)</p>	<p>Stoupající detekce deliria</p>	
<p>Časná mobilizace a cvičení (Early Exercise – E) Mobilizovat pacienty mimo postel časně ještě během jejich kritického stonání i na umělé plicní ventilaci</p>	<p>Zkrácení doby trvání deliria</p>	<p>Zlepšení návratu k funkční nezávislosti a propuštění z nemocnice. Zkrácení doby na ICU a v nemocnici Snížení pravděpodobnosti smrti a rehospitalizace</p>

Literatura

1. Travers: Sedation in the ICU 2010. *S Afr J Anaesthol Analg* 2010;16:96-100.
2. Mazen Kherallah: Sedation, Analgesia and Paralysis in ICU internetový zdroj: www.mecriticalcare.net/lectures.php?cat_id=&download_id=14
3. Herold: Současná koncepce analgoosedace v intenzivní péči. *Anest Intenziv Med* 2013;4:276-284.
4. Černý: Analgoosedace v intenzivní péči up to date 2013, kongres CSARIM 2013 Brno.
5. Riker: Evidence-Based ICU Sedation Guidelines in 2012: Are We There? Internetový zdroj: http://www.criticalcarecanada.com/presentations/2012/evidence-based_guidelines_for_sedation_in_2012_are_we_there.pdf
6. Maňák: Jak postupujeme v prevenci svalové slabosti? Kongres CSIM 2013, Praha.
7. Barr at al.: Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit. *Critical Care Medicine* 2013;41:263-306.
8. Rokyta et al: Bolest II vydání, Nakl. TIGIS spol. s r.o. 2012.
9. Irwin and Rippe's: Intensive Care Medicine, 6th edition 2008.
10. Drábková: Bolest a analgezie, volně dostupný internetový zdroj: www.uzs.tul.cz/skripta/data/2008-01.../13-28-09.doc
11. Keela Herr at al: Pain Assessment in the Nonverbal Patient: Position Statement with Clinical Practice Recommendations. *Pain Management Nursing* 2006;7: 44-52.
12. Friesner SA, at al: Comparison of two pain management strategies during chest tube removal: Relaxation exercise with opioids and opioids alone. *Heart Lung* 2006;35:269-276.
13. Bigatello: Critical Care Handbook of the Massachusetts General Hospital. fifth edition 2010 Lippincott Williams and Wilkins Chapter 7 p. 113-126.
14. Deogaonkar A at al: Bispectral Index monitoring correlates with sedation scales in brain injured patients. *Crit Care Med* 2004; 32:2403-2406.
15. Roustan JP at al: Can electroencephalographic analysis be used to determine sedation levels in critically ill patients? *Anesth Analg* 2005; 101:1141-1151.
16. Friedman D at al: Continuous electroencephalogram monitoring in the intensive care unit. *Anesth. Analg.* 2009;109:506-523.
17. Kondili at al: Effects of Propofol on sleep quality in mechanically ventilated critically ill patients: a physiological study. *Intensive Care Med.* 2012;38:1640-6.
18. Barr at al: Propofol dosing regimens for ICU sedation based upon an integrated pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Anesthesiology* 2001; 95:324-333.
19. Iyer at al: Propofol infusion syndrome in patients with refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 2009; 37:3024-3030.
20. Triltsch et al: Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: A prospective, randomized, double blind, placebo controlled phase II study. *Crit Care Med* 2002; 30:1007-1014.
21. Ševčík: Sedace a analgezie v intenzivní péči. Mění se úhel pohledu? Kongres CSARIM 2012
22. Payen JF. *Crit. Care Med* 2001;29:2258-63.
23. Riker at al: SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared with Midazolam) Study Group: dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: A randomized trial. *Jama* 2009;301:489-499.
24. Nathan E. Brummel: Preventing Delirium in the Intensive Care Unit, *Crit Care Clin* 2013;29:51-65.
25. Definice neklidu: <http://old.lf3.cuni.cz/reforma/neklid.html>.

Kóma, intoxikácie

Vladimír Kollárik

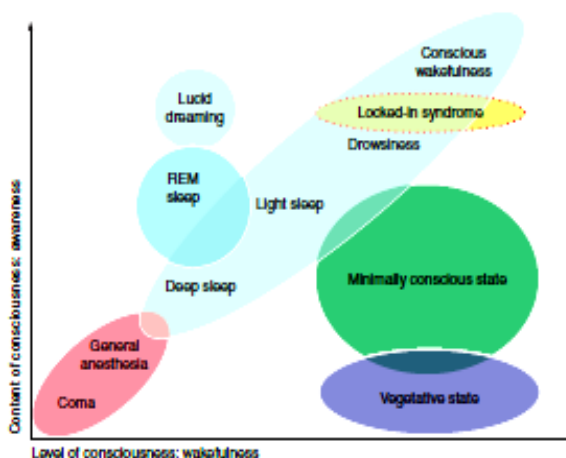
Kóma je výraz odvodený zo starogréčtiny, kde znamenal stav „spánku, z ktorého niet prebudenia“. Ide o najzávažnejší stupeň poruchy vedomia, za ktorým nasleduje už len smrť.

Vedomie

Po stáročia, možno tisícročia, je vedomie predmetom filozofických analýz, hľadajúcich odpovede na otázky okolo podstaty človeka, či vzájomného postavenia hmoty a idey. Podľa uhla prístupu k problematike sa formujú aj definície vedomia.

Podľa všeobecnej definície je vedomie stavom plného uvedomovania si seba a svojho vzťahu k okoliu. Z hľadiska prírodných vied, biológie a medicíny ide o dynamickú a komplexnú veličinu, najčastejšie definovanú ako schopnosť adekvátne a uvedomele reagovať na vonkajšie podnety. V klinickej praxi sa hodnotí podľa reakcií pacienta na postupy vyšetrojúceho, preto je potrebné od porúch samotného vedomia odlišiť situácie, keď pacient je síce pri vedomí, ale nereaguje na vyšetrojúceho, lebo napríklad mu v danej chvíli chýbajú zmyslové vnemy, alebo je paralyzovaný, či v dôsledku psychologických príčin sa rozhodol nereagovať.

Vedomie má teda dve hlavné komponenty – 1. bdenie a 2. uvedomovanie (seba a okolia). Bdenie je výsledkom aktivity na úrovni špecifických dráh v kmeni a diencefale (retikulárny aktivačný systém), ktoré regulujú celkovú hladinu kôrových funkcií. Uvedomovanie (awareness) predstavuje sumu všetkých funkcií sprostredkovaných na úrovni mozgovej kôry, či už kognitívnych alebo afektívnych.



Obrázok 1. Zjednodušená ilustrácia dvoch hlavných dimenzií vedomia: os x – hladina vedomia (t.j. wakefulness – bdelosť), os y – obsah vedomia (t.j. uvedomovanie alebo prežívanie). Podľa Laureys S (2005) The neural correlate of (un)awareness: Lessons from the vegetative state. *Trends in Cognitive Sciences* 9:556-559.

Hĺbka a závažnosť poruchy vedomia v konkrétnej klinickej situácii je potom daná momentálnym rozsahom a dynamikou poškodenia funkčných procesov v uvedených štruktúrach mozgu. Z hľadiska diagnostiky možno rozčleniť takéto poškodenia na štrukturálne (lokálne) a multifokálne či difúzne, od čoho sa potom odvíjajú aj možnosti a hranice terapeutických intervencií.

Zmena vedomia

Vedomie môže podliehať kvalitatívnym i kvantitatívnym zmenám, pričom hranice medzi nimi nie sú vždy celkom ostré. Kvalitatívnymi alteráciami vedomia sa zaoberajú odbory ako napr. psychiatria a psychológia. Kvantitatívne zmeny vedomia sa prejavujú podľa stupňa jeho zníženia rôznymi klinickými obrazmi (od plnej orientovanosti po areflexnú kómu), ktoré môžu do seba plynule prechádzať. Namiesto takéhoto rozdelenia ich možno triediť aj inak, napríklad podľa dynamiky priebehu na akútne a neakútne:

Akútne zmenené stavy vedomia

Obnubilácia
Delírium
Sopor
Stupor
Kóma
Locked-in sy.
Smrť mozgu (mozgového kmeňa)

Subakútne alebo chronické zmeny vedomia

Demencia
Hypersomnia
Abúlia
Akinetický mutizmus
Minimálne vedomie
Vegetatívne stavy

Uvedené zmeny vedomia majú svoje (viac či menej presné) definície. Môžu však byť zaťažené značnou subjektivitou pozorovateľa, najmä v akútnych situáciách. Navyše, hranice medzi jednotlivými stupňami zhoršovania vedomia sú nepresné. To je pochopiteľné, keďže každá stratifikácia porúch vedomia je do istej miery arbitrárna. Zhoršovanie (a samozrejme i zlepšovanie) vedomia je plynulý proces, môže však prebiehať rôznou rýchlosťou.

Na objektívnejšiu kvantifikáciu porúch vedomia boli do klinickej praxe zavedené rôzne skórovacie systémy. Najrozšírenejší z nich, tzv. **glasgowské skóre** (Glasgow Coma Score – GCS) podľa Teasdalea a Jennettovej, určené na stratifikáciu a prognózovanie pacientov s kranio-cerebrálnou traumou, pomerne jednoduchým spôsobom vyhodnocuje prejavy reakcie na vonkajšie podnety vo forme verbálnej, motorickej a očnej komponenty.

Glasgow Coma Scale (súčet bodov za očnú, slovnú a motorickú zložku - 3 až 15):

Bodové ohodnotenie	Očná reakcia	Slovná reakcia	Motorická reakcia
6	-	-	vykoná príkaz
5	-	orientovaná	lokalizuje bolesť
4	otvorí spontánne	zmätená	normálna flexia na bolesť
3	otvorí na výzvu	neadekvátna	abnormálna flexia na bolesť („dekortikačné“ postavenie)
2	otvorí na bolesť	nezrozumiteľná	extenzia na bolesť („decerebračné“ postavenie)
1	žiadna	žiadna	žiadna

Podľa GCS sa stavy s bodovým ohodnotením nad 12 pokladajú za ľahké poškodenie, od 9 do 12 za stredné a pod 9 bodov za ťažké poškodenie mozgu. Tento hodnotiaci systém má však svoje limity, najmä nedokáže odlíšiť stavy napodobujúce kómu, ako sú perzistujúci vegetatívny stav, syndróm minimálneho vedomia (minimal consciousness sy. – MCS) alebo locked-in syndróm.

Preto sa objavili pokusy o zavedenie do praxe aj iných skórovacích schém, predovšetkým tzv. systém uceleného vyhodnotenia reaktivity pacienta - **FOUR systém** (Full Outline Un-Responsiveness) (pozri tabuľka), ktorý poskytuje viac neurologických podrobností než GCS, predovšetkým charakter spontánnej dychovej aktivity. Žiadne skóre však nevyhovuje pre všetkých pacientov a preto je asi najlepšie okrem kvantifikácie jednoducho zapísať nález

slovne. Z praktického hľadiska je pravdepodobne dôležitejšia dynamika vývoja (smer a rýchlosť zmien skóre) než konkrétna bodová hodnota.

FOUR skóre (súčet bodov za očnú, motorickú, kmeňovú a respiračnú zložku - 0 až 16):

Body	Oči	Motorika	Mozgový kmeň	Spontánna dychová aktivita
4	Otvára spontánne, sleduje pohľadom, žmurká na výzvu	vykoná príkaz (vystrie palec, zovrie päsť)	fotoreakcia a korneálny reflex výbavné	neintubovaný, pravidelné dýchanie
3	otvára, nesleduje pohľadom	lokalizuje bolesť	jedna zrenica dilatovaná, fixovaná	neintubovaný Cheyne-Stokesovo dýchanie
2	otvára na hlasnú výzvu	flexia na bolesť	fotoreakcia <i>alebo</i> korneálny reflex nevýbavné	neintubovaný Biotovo dýchanie
1	otvára na bolesť	extenčné postavenie	fotoreakcia a korneálny reflex nevýbavné	intubovaný spontánna dychová aktivita prítomná (trigeruje alebo interferuje s UVP)
0	neotvára	nič alebo generalizovaný myoklonus (st. epilepticus)	fotoreakcia, korneálny reflex a kašľací reflex nevýbavné	bez spontánnej dychovej aktivity (riadená UVP, apnoe)

Príčiny kómy

Etiopatogenéza hlbokého bezvedomia (kómy) je extrémne rôznorodá. Mechanizmus poškodenia mozgového tkaniva však možno zjednodušene rozdeliť na primárnu fázu, kde je na terapeutické úsilie spravidla neskoro, a na fázu tzv. sekundárneho poškodenia, kde vhodne a včas uplatnenými (preventívnymi i liečebnými) postupmi možno účinne ovplyvniť ďalší vývoj ochorenia a prognózu pacienta.

Všetky stavy vymenované v nasledujúcich odstavcoch môžu vyvolať poruchy vedomia od najľahších až po najhlbšie. To závisí od intenzity a dĺžky ich pôsobenia. Podľa vyvolávajúceho mechanizmu možno v princípe rozdeliť príčiny vyvolávajúce kómu – hlboké bezvedomie s GCS 8 bodov a menej, do týchto skupín (zoznam nie je a nemôže byť v tomto type prehľadu úplný):

- *Primárne poškodenie mozgu*
kranio-cerebrálna trauma, spontánne vnútrolebečné krvácanie, meningitída/encefalitída, absces, tumor, hydrocefalus, edém mozgu, epilepsia.
- *Sekundárne poškodenie pri systémovom ochorení*
hypoxia a hypotenzia akejkoľvek etiológie (napr. kardiálna insuficiencia, šok, zastavenie obehu), zlyhanie pečene, obličiek, kapnonarkóza, hypoglykémia, ketoacidóza, výkyvy minerálov, hypo- a hyperosmolárne stavy, myxedém, hypotermia, sepsa (vrátane tropických chorôb).
- *Intoxikácia*
nežiaduce účinky liekov, predávkovanie liekmi, drogy, jedy, anestetiká, benzodiazepíny, opioidy, antidepresíva, alkohol.

Iná klasifikácia stavov a dejov vedúcich k poruche vedomia až do úrovne kómy vychádza z lokalizácie lézie (ani tu si nemožno nárokovať na úplnosť, okrem toho sa v mnohých prípadoch príčiny kombinujú):

- *Štrukturálne príčiny – lokalizované*
 - Kompresívne supra- a infratentoriálne – hematómy, tumory, abscesy, herniácie mozgu
 - Deštruktívne – kontúzia, difúzne axonálne poškodenie, akútna anoxia kôry, subakútna anoxia podkôrovej bielej hmoty, infarkt v talame, v mezencefale, v moste, bazilárna oklúzia, vírusová encefalitída, diseminovaná encefalomyelitída, centrálna pontínna myelinóza, ...

- *Multifokálne, difúzne a metabolické*
 - Deficit substrátov a kofaktorov energetického metabolizmu neurónov: hypoxické a ischemické, hypoglykemické príhody, hypovitaminózy (thiamín, pyridoxín, niacín, foláty, B12)
 - Orgánové insuficiencie (hepatálna a uremická kóma, kapnonarkóza)
 - Endokrinné dysfunkcie (poruchy hypofýzy, hypo a hypertyreóza, prítítne telieska, m. Addison, m. Cushing, diabetes mellitus, ...)
 - Exogénne toxické látky (lieky, drogy, jedy)
 - Sedatívne účinkujúce látky – hypnotiká, trankvilizéry, etanol, opioidy
 - Kyseliny a látky metabolizované na kyselinové produkty – paraldehyd, metanol, etylénglykol, chlorid amónny
 - Psychotropné látky – tricyklické antidepresíva, anticholinergiká, amfetamíny, lítium, fencyklidín, fenotiazíny, LSD a meskalín, inhibitory monoamino-oxidázy
 - Iné – penicilín, antikonvulzíva, steroidy, srdcové glykozidy, kovy, organo-fosfáty, kyanid, salicyláty
 - Poruchy metabolizmu vody, minerálov a acidobázickej rovnováhy
 - Poruchy tepelnej homeostázy – podchladenie, úpal
 - Zápalové postihnutie CNS (s infekciou alebo aj bez nej)
 - Leptomeningitída
 - Encefalitída
 - Subarachnoidálne krvácanie
 - Primárne ochorenia neurónov a gliu
 - Creutzfeldt-Jakobova choroba
 - Gliomatóza
 - Progresívna multifokálna leukoencefalopatia
 - Kľúčové stavy
 - OTRAS mozgu, difúzne poškodenie axónov (DAI)
 - Akútne delirantné stavy (detrakčný syndróm, „pooperačné“ delírium, drogové intoxikácie).

Princípy diagnostiky, intenzívnej starostlivosti a liečby komatózneho pacienta

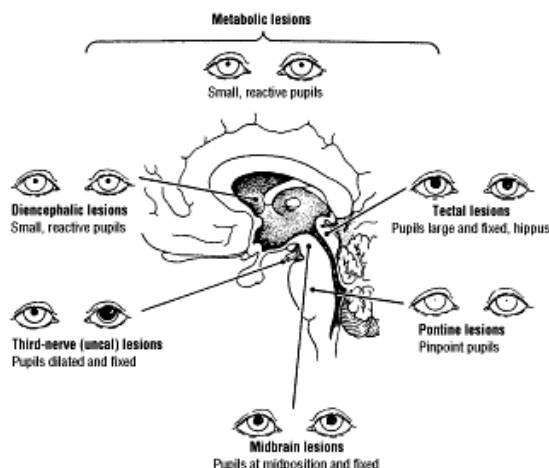
1. Ochrana pacienta pred ďalším poškodením
2. Diagnostika vyvolávajúcej príčiny
3. Liečebné opatrenia s cieľom dosiahnutia čo najlepšej prognózy

Spoločným menovateľom intenzivistických činností u pacienta v kóme je dôsledná ochrana mozgu pred hypoxiou a ischemicko-reperfúznym poškodzovaním, nech sú už vyvolávajúce príčiny akékoľvek. Ich spektrum je však natoľko široké, že na tomto mieste ich možno

Rýchle neurologické vyšetrenie pomôže nasmerovať diagnostiku, pokiaľ ide o lokalizáciu lézie:

Slovné reakcie, GCS	Spontánne pohyby očí
Dychový typ a rytmus	Veľkosť zreníc a fotoreakcia
Motorická odozva	Korneálny reflex
Tonus kostrového svalstva	Okulocefalický reflex (pozor na C-chrbticu)
Šľachovo-okosticové reflexy	Okulovestibulárny reflex
	Očné pozadie (edém, cievy)

Zrenice u komatózneho pacienta – cenný zdroj topografických informácií:



Potrebné je systematicky zhodnotiť dráhy bdenia v ponse a mezencefale. Na odhalenie prípadnej štruktúrálnej lézie v tejto oblasti je potrebné vyšetriť funkciu senzorických a motorických dráh, prebiehajúcich v blízkosti retikulárneho ascendentného systému (RAS). Veľa informácií poskytne vyšetrenie okulomotorických dráh a jadier, pretože ich vzťah k RAS je z hľadiska topografickej anatómie veľmi intímny. Pretože ide len o niekoľko reakcií a reflexov, dá sa našťastie vykonať vyšetrenie komatózneho pacienta veľmi rýchlo. Vyšetrujúci však musí dôverne ovládať interpretáciu týchto nálezov, aby rozhodnutia, často zachraňujúce život pacienta, boli naozaj rýchle a presné.

Základný algoritmus vyšetrenia komatózneho pacienta

- Vyšetrenie musí byť rýchle a prebiehať simultánne s postupmi základnej či rozšírenej resuscitácie.
- Anamnéza býva pre diagnostiku často mimoriadne významná.
- Treba vylúčiť hypoxiu a hypotenziu. Zhodnotíme dýchanie (neprítomné pri smrti mozgového kmeňa a po predávkovaní určitých liekov a drog).
- Hľadať vonkajšie známky poranenia hlavy. Imobilizovať krčnú chrbticu, kým sa nevytlúči podozrenie na jej poranenie!
- Krv vo vonkajšom zvukovode, epistaxa alebo hematóm v oblasti mastoideu svedčia pre fraktúru bázy lebky.
- Zhodnotiť a zaznamenať hodnotu GCS.
- Prítomnosť ložiskových neurologických príznakov svedčí pre intrakraniálnu patológiu.
- Vyšetriť zrenice – veľkosť, (a)symetriu a fotoreakciu. Bilaterálne nereagujúce zrenice bývajú pri patológii v mozgovom kmeni. Jednostranná mydriáza so stratou fotoreakcie svedčí pre parézu ipsilaterálneho n. III. Pri mióze myslíme na léziu kmeňa alebo opioidy.

Nekonjugovaná divergentná deviácia bulbov upozorňuje na léziu hlavových nervov (n. III, IV alebo VI) alebo v oblasti ich jadier v mezencefale (pod aquaeductom Sylvii). Konjugovaná deviácia sa spája s ipsilaterálnou léziou vo frontálnej oblasti. Nezabudnúť na fundoskopiu – hypertenzia, diabetes, edém papily.

- Prípadne vyšetriť ostatné hlavové nervy.
- Meningizmus býva pri meningitíde alebo subarachnoidálnom krvácaní.
- Zmerať telesnú teplotu – pri pyrexii myslíme na sepsu, meningitídu. Je potrebné vylúčiť hypotermiu.
- Hľadať stopy po venózných vpichoch (predávkovanie medicínskymi alebo pouličnými opioidmi, inými drogami, septikémia, intracerebrálny absces).
- Vyšetrit' brucho, hľadáme známky ochorenia pečene a obličiek.

Laboratórne a pomocné vyšetrenia

- Glykémia (bedside)
- CT, CT-AG (MRI)
- Hematológia: krvný obraz a diferenciálny KO, vyšetrenie koagulačných faktorov
- Biochémia: glykémia, urea, kreatinín, minerály, osmolalita, hepatálne testy, ABR, krvné plyny, ev. karboxyhemoglobín, CRP, PCT
- Toxikologický skríning v krvi a v moči, krv na alkohol
- Mikrobiol: hemokultúra, virológia, moč
- EKG: typické zmeny (QTc, QRS, ...) u tricyklických antidepresív, inverzia vlny T v prekordiálnych zvodoch pri subarachnoidálnom krvácaní
- EEG: pomôže odhaliť abnormálnu aktivitu (non-konvulzívny status epilepticus)
- Lumbálna punkcia: (mikroskopické, biochemické, kultivačné, imunologické) ako urgentná procedúra je indikovaná veľmi zriedka a nikdy sa nesmie robiť pri známkach zvýšeného intrakraniálneho tlaku, vhodná napr. pri podozrení na bakteriálnu meningitídu.

Liečebné postupy (schéma)

1. Všeobecné (resuscitačné a profylaktické)

- Rýchla korekcia hypoxie a hypotenzie (vrátane objemovej a mimetickej podpory obehu)
- Pri GCS < 8 je indikovaná endotracheálna intubácia (ochrana pred aspiráciou, prevencia sekundárneho poškodenia, facilitácia vyšetrení, napr. CT)
- V prípade potreby ventilačná podpora na udržanie normoxémie a normokapnie
- Korekcia hypoglykémie dávkou glukózy i.v. (20 - 25 g, t. j. 50 – 60 ml G 40%)
- Pri podozrení na alkoholickú anamnézu 100 mg thiamínu i.v.
- Zvážiť antikonvulzíva
- Zvážiť monitorovanie intrakraniálneho tlaku, v prípade jeho zvýšenia liečba zameraná na optimalizáciu cerebrálnej perfúzie
- Zvážiť cerebroprotektívnu liečbu (hypotermia, farmakologická redukcia CMRO₂)
- Korekcia výkyvov minerálov, adekvátne hydratácia (pozor na prudkú úpravu hyponatrémie, hrozí pontínna demyelinizácia!)
- Profylaxia stresových ulcerácií GITu, včasná enterálna výživa
- Profylaxia tromboembolických komplikácií.

2. Kauzálne a špecifické

- Špecifická terapia zameraná na etiopatogenetický proces (chirurgická, konzervatívna)
- Liečba metabolických stavov vedúcich ku kóme, liečba sepsy
- Všeobecné opatrenia pri otravách na zabránenie ďalšieho vstrebávania noxy a na jej elimináciu (gastrická laváž, aktívne uhlie, ...)

Špecifické antidota:

Látka / stav	Antidotum
• acetaminofen (paracetamol)	• N-acetylcysteín
• anticholinergiká	• fyzostigmín
• anticholinesterázy	• atropín
• benzodiazepíny	• flumazenil
• etylénglykol	• etanol / fomepizol, tiamín a pyridoxín
• hypoglykemizujúce látky	• glukóza, glukagón, oktreotid
• kyanid	• amylnitrit, Na-thiosulfát, hydroxocobalamín
• metanol	• etanol / fomepizol, ac. folicum
• methemoglobinémiá	• metylénová modrá
• opioidy	• naloxon
• organofosfáty	• atropín, pralidoxamín
• oxid uhoľnatý	• kyslík

Poznámky k vybraným klinickým situáciám*Globálna ischémia*

Globálna ischémia mozgu je obvykle následkom prolongovaného zastavenia obehu, ale nielen v úzkom zmysle slova. O zastavenie obehu môže ísť aj v zmysle funkčom. To značí, že ju môžu spôsobiť aj dlhšie trvajúce stavy závažnej hypoxie alebo hypotenzie akéhokoľvek pôvodu. Prognóza závisí od dĺžky trvania ischemického alebo hypoxického obdobia, ako i od prítomnosti pridružených ochorení. Schopnosť nezávislej aktivity získa späť menej než 10 % pacientov so závažnou globálnou ischémiou mozgu. Zotavovanie je protiahované. Po 6 mesiacoch od príhody už obvyčajne nemožno očakávať veľké alebo zásadné zlepšenia. Väčšina pacientov s potenciálom zásadných úprav sa zlepší v priebehu prvých 72 hodín. Ak sa v tomto období prejaví zlepšenie v aktivite hlavových nervov a ostatnej motoriky, môže byť indikované pokračovanie v agresívnej intenzívnej starostlivosti a liečbe. Kľúčová aktivita v počiatočnej poresuscitačnej fáze nekoreluje nijako s prognózou, avšak myoklonické prejavy zvyčajne svedčia pre nepriaznivý vývoj. K posúdeniu a odhadnutiu prognózy napomáha aj dynamika EEG nálezov a opakované vyšetrenie evokovaných potenciálov.

Epidurálny hematóm

Obyčajne je následkom úrazu hlavy. Môže sa vyskytnúť iniciálne lucídne obdobie, nasledované rýchlym zhoršovaním GCS s prechodom do kómy, často s lateralizačnými príznakmi (parézy, plégie, zrenicové príznaky). Typickým patologickým korelátom tohto klinického obrazu je menšie poškodenie mozgu s rýchlym narastaním hematómu z ruptúry a. meningeae media. Štandardným postupom je CT lokalizácia s následnou chirurgickou evakuáciou. Prognóza je relatívne dobrá, pokiaľ sa chirurgický výkon urobil včas a počiatočné poúrazové GCS nebolo príliš nízke.

Subdurálny hematóm

U akútneho poúrazového subdurálneho hematómu býva počiatočné poúrazové GCS nízke, poškodenie mozgu rozsiahlejšie a prognóza horšia. Vyskytuje sa častejšie než epidurálne krvácanie a nástup kómy býva bezprostredne po úraze.

Ischemická mozgová príhoda

Má trombotickú alebo embolickú genézu. Na pracoviská intenzívnej medicíny sa dostávajú najmä stavy, kde prichádza do úvahy terapeutické riešenie zdroja embolizácie, alebo prípady sekundárnej trombotizácie (napr. po zákrokoch na karotídach alebo v neurochirurgii), kde pri-

chádza do úvahy chirurgická intervencia, invazívna rádiológia alebo trombolýza. Inak je liečba najmä podporná.

Intracerebrálne krvácanie

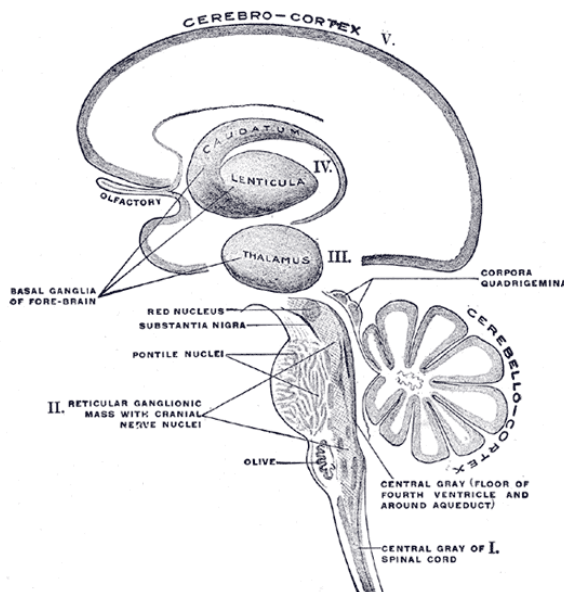
Môže ísť o komplikáciu artériovej hypertenzie, zakrvácanie do tumoru alebo do iktového ložiska, pri AV malformácii, vaskulitíde, koagulopatii (aj po trombolýze), prípadne mykotickej aneuryzme u bakteriálnej endokarditídy. Klinické prejavy závisia od lokalizácie postihnutej oblasti. Rozsiahle krvácanie sa manifestuje ako náhle vznikajúca kóma, prípadne menší stupeň poruchy vedomia, s polymorfným neurologickým deficitom. Aj rýchlosť vývoja príznakov závisí od rozsahu a lokalizácii krvácania. Niekedy je indikovaná chirurgická evakuácia.

Vegetatívne stavy

Ide o závažné poškodenie mozgovej kôry so zachovaním istej aktivity mozgového kmeňa. Vegetatívne stavy sa objavujú obyčajne po prekonaní ťažkej hypoxickej lézie mozgu alebo po ťažkých mozgových úrazoch. Vedomie je narušené, môže však byť prítomné otváranie očí, chýbajú vôľové pohyby. Túto diagnózu možno urobiť len po dlhšom období sledovania (mesiace), kedy však už obyčajne ide o trvalý stav. (Nezamietať perzistujúci vegetatívny stav a permanentný vegetatívny stav.)

„Locked-in“ syndróm

Ide o stav normálneho vedomia, avšak s poruchou hybnosti v dôsledku poškodenia dolných hlavových nervov a kmeňa (od úrovne nucleus ruber), prípadne miechy s paralizou vôľových pohybov. Tu je namieste dôkladné a pozorné sledovanie reaktivity pacienta, EEG odhalí rytmy typické pre stavy bdelosti. Pacient dokáže komunikovať pohybom očných viečok a vertikálnymi pohybmi bulbov.



Obrázok 2. Lokalizácia nucleus ruber v hornom kmeni

Pseudokóma / psychogénna kóma

Príznaky obyčajne nezodpovedajú zaužívaným neurologickým obrazom. Oči bývajú zatvorené, pacient sa môže aktívne brániť pokusu o nadvihnutie viečok. Vyšetrenie okulocefalického reflexu dáva nekonzistentné výsledky, okulovestibulárny reflex býva fyziologický pre bdenie (nystagmus). Reflexy hlavových nervov sú intaktné, býva normo- alebo hyperventilácia. Svalový tonus je najčastejšie normálny alebo premenlivý, patologické reflexy neprítomné. EEG zaznamenáva rytmy typické pre bdenie.

Literatúra

1. Alkire M, Pomfrett CJ, Haier RJ, et al. Functional brain imaging during anesthesia in humans: Effects of halothane on global and regional cerebral glucose metabolism. *Anesthesiology* 1999; 90:701-709.
2. American Congress of Rehabilitation Medicine. Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations of consciousness. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1995;76:205-209.
3. Bernat JL. Chronic disorders of consciousness. *Lancet* 2006;367:1181-1192.
4. Dharap SB, Khandkar AA, Pandey A, Sharma AK: Repeat CT scan in closed head injury. *Injury*. 2005;36:12-6.
5. Empey PE, McNamara PJ, Young B, et al: Cyclosporin A disposition following acute traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2006;23:109-16.
6. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:349-353.
7. Giacino JT, Hirsch J, Schiff N, and Laureys S. Functional neuroimaging applications for assessment and rehabilitation planning in patients with disorders of consciousness. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2006;87:67-76.
8. Giacino JT, Kalmar K, and Whyte J, The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85: 2020-9.
9. Holdgate A, Ching N, Angonese L. Variability in agreement between physicians and nurses when measuring the Glasgow Coma Scale in the emergency department limits its clinical usefulness *Emergency Medicine Australasia*. 2006;18:379-384.
10. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, et al: The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma*. 1993;34:216-22.
11. Khateb A, Ammann J, Annoni JM, Diserens K: Cognition-enhancing effects of donepezil in traumatic brain injury. *Eur Neurol*. 2005;54:39-45.
12. Kim YH, Ko MH, Na SY, et al. Effects of single-dose methylphenidate on cognitive performance in patients with traumatic brain injury: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Rehabil*. 2006;20:24-30.
13. Laureys S. Science and society: Death, unconsciousness and the brain. *Nature Reviews Neuroscience* 2005;6:899-909.
14. Laureys S, Owen AM, and Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurology* 2004;3:537-546.
15. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: Lessons from the vegetative state. *Trends in Cognitive Sciences* 2005;9:556-559.
16. Laureys S, Boly M, and Maquet P, Tracking the recovery of consciousness from coma. *J Clin Invest*. 2006;116:1823-5.
17. Laureys S, Faymonville ME, Peigneux P, et al. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. *Neuroimage* 2002;17:732-741.
18. Laureys S, Owen AM, and Schiff ND, Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol*. 2004;3:537-46.
19. Laureys S, Pellas F, VanEeckhout P, et al. The locked-in syndrome: What is it like to be conscious but paralyzed and voiceless? *Progress in Brain Research* 2005;150: 495–511.
20. Laureys S, Boly M, Moonen G, and Maquet P, Coma. In: *Encyclopedia of Neuroscience* 2009; 2:1133-1142.
21. Maas AI, Murray G, Henney H, et al: Efficacy and safety of dexanabinol in severe traumatic brain injury: results of a phase III randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Neurol*. 2006;5:38-45.
22. Majerus S, Gill-Thwaites H, Andrews K, and Laureys S. Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage. *Progress in Brain Research* 2005;150:397-413.
23. Majerus S, Gill-Thwaites H, Andrews K, and Laureys S, Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage. *Prog Brain Res*. 2005;150:397-413.
24. Maxwell WL, MacKinnon MA, Smith DH, et al: Thalamic nuclei after human blunt head injury. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006;65:478-88.

25. Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *New England Journal of Medicine* 1994;330:1499-1508.
26. Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, and Pickard JD. Detecting awareness in the vegetative state. *Science* 2006;313:1402.
27. Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, and Pickard JD, Detecting awareness in the vegetative state. *Science*. 2006;313:1402.
28. Perrin F, Schnakers C, Schabus M, et al. Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome. *Archives of Neurology* 2006;63:562-569.
29. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameters for determining brain death in adults (summary statement). *Neurology* 1995;45:1012-1014.
30. Ritchie PD, Cameron PA, Ugoni AM, et al: A study of the functional outcome and mortality in elderly patients with head injuries. *J Clin Neurosci* 2000;7:301-4.
31. Roberts I, Yates D, Sandercock P, et al: Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1321-8.
32. Roberts I: Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;CD000033.
33. Scheuer ML. Continuous EEG monitoring in the intensive care unit. *Epilepsia*. 2002; 43:114-27.
34. Schiff ND, Rodriguez-Moreno D, Kamal A, et al. (2005) fMRI reveals large-scale network activation in minimally conscious patients. *Neurology* 64: 514–523.
35. Sullivan PG, Rabchevsky AG, Waldmeier PC, Springer JE: Mitochondrial permeability transition in CNS trauma: cause or effect of neuronal cell death? *J Neurosci Res*. 2005; 79:231-9.
36. Tien HC, Cunha JR, Wu SN, et al: Do trauma patients with a Glasgow Coma Scale score of 3 and bilateral fixed and dilated pupils have any chance of survival? *J Trauma*. 2006; 60:274-8.
37. Tisdall M, Crocker M, Watkiss J, Smith M: Disturbances of sodium in critically ill adult neurologic patients: a clinical review. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2006;18:57-63.
38. Voss HU, Uluc AM, Dyke JP, et al. Possible axonal regrowth in late recovery from the minimally conscious state. *Journal of Clinical Investigation* 2006;116:2005-2011.
39. White H, Cook D, Venkatesh B: The use of hypertonic saline for treating intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Anesth Analg* 2006;102:1836-46.
40. Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, and McClelland RL, Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol*. 2005;58:585-93.

Špecifiká neurochirurgickej anestézie

Matúš Pauliny

Úvod

Neurochirurgická anestézia je špeciálnym typom anestézie. Vyžaduje podrobné poznanie anatómie, fyziológie a patofyziológie centrálného nervového systému, ovládanie farmakologických účinkov anestetík a špeciálnych anestetických techník i zásad pri rôznych typoch neurochirurgických výkonov. Dôležitú úlohu hrá v neposlednej rade skúsenosť anestéziológa ale aj dokonalá komunikácia a súhra medzi operatérom a anestéziologickým tímom.

Fyziologické princípy

Prietok krvi mozgom a jeho metabolizmus

Udržanie adekvátneho prietoku krvi mozgom je jedným zo základných cieľov neurochirurgickej anestézie. Mozgová perfúzia je zabezpečovaná prostredníctvom Willisovho okruhu, napájaného artériami carotis a bazilárnej artérie, vzniknutej spojením dvoch vertebrálnych artérií. Prietok krvi mozgom (cerebral blood flow – CBF) zodpovedá asi 15 % srdcového výdaja a činí asi 700 ml/minútu, čo je za normálnych podmienok zhruba 50 ml/100 g mozgového tkaniva za minútu. CBF je fyziologicky udržiavaný v úzkom rozmedzí mechanizmom označovaným ako **autoregulácia**, čo má za cieľ zabezpečiť kontinuálnu dodávku substrátov – predovšetkým kyslíka a glukózy. Metabolizmus mozgu je striktno aeróbnny s respiračným koeficientom 0,97 – 0,99, bez kyslíkových rezerv, čo vyžaduje jeho kontinuálnu dodávku. V dôsledku toho pri zastavení prietoku krvi mozgom dochádza do 10 sekúnd k poruche vedomia a po 3 - 5 minútach k jeho ireverzibilnému poškodeniu. Za fyziologických okolností je spotreba kyslíka mozgom (cerebral metabolic rate of oxygen – CMRO₂) 3,5 ml/100g/min bez ohľadu na intenzitu mozgovej činnosti a prietok CBF 45 - 65 ml/100g/min, prepojený s CMRO₂ v pomere 15:1.

Intrakraniálny tlak, cerebrálny perfúzny tlak, objem krvi v intrakrániu

Objem intrakránia je pri zatvorenej lebke konštantný. Prietok krvi mozgom je determinovaný stredným arteriálnym tlakom a tlakom v intrakrániu a jeho bežne merateľným ekvivalentom je cerebrálny perfúzny tlak (cerebral perfusion pressure – CPP). Zmena objemu ktoréhokoľvek z jeho kompartmentov sa preto prejaví buď na zmene objemu iného kompartmentu alebo zmene intrakraniálneho tlaku – IKT, ktorý je za normálnych podmienok nízky cca 5 - 12 mmHg. Za fyziologických okolností (normálny IKT) je CPP takmer rovnaký so stredným arteriálnym tlakom (mean arterial pressure – MAP). Tlak krvi vo venóznom systéme na báze lebky je bežne 0 mmHg, pri jeho vzostupe v polohe na chrbte je identický s centrálnym venóznym tlakom (CVT). Pri patologickom zvýšení IKT a/alebo CVT je cerebrálny perfúzny tlak:

$$CPP = MAP - (IKT + CVT)$$

Postupy udržiavajúce fyziologický CPP sú preto namierené na udržanie normálneho MAP, minimalizáciu IKT a zabránenie venóznej obštrukcie.

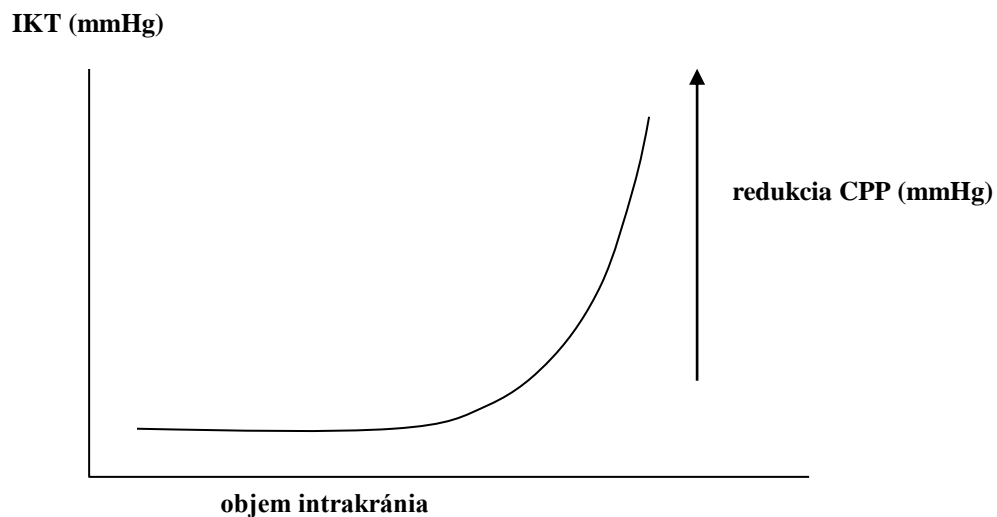
Anestéziológ má k dispozícii viacero mechanizmov ovplyvnenia objemu jednotlivých kompartmentov intrakránia, čo má zásadný význam pri ovplyvnení situácie v operačnom poli počas neurochirurgického výkonu, ale i prietokových pomerov v mozgu pri neurointenzívnej starostlivosti. Pre potreby klinickej úvahy je možné zjednodušene brať do úvahy štyri základné zložky intrakránia:

1. Bunkový kompartment. Zahŕňa neuróny, gliu, tumory.

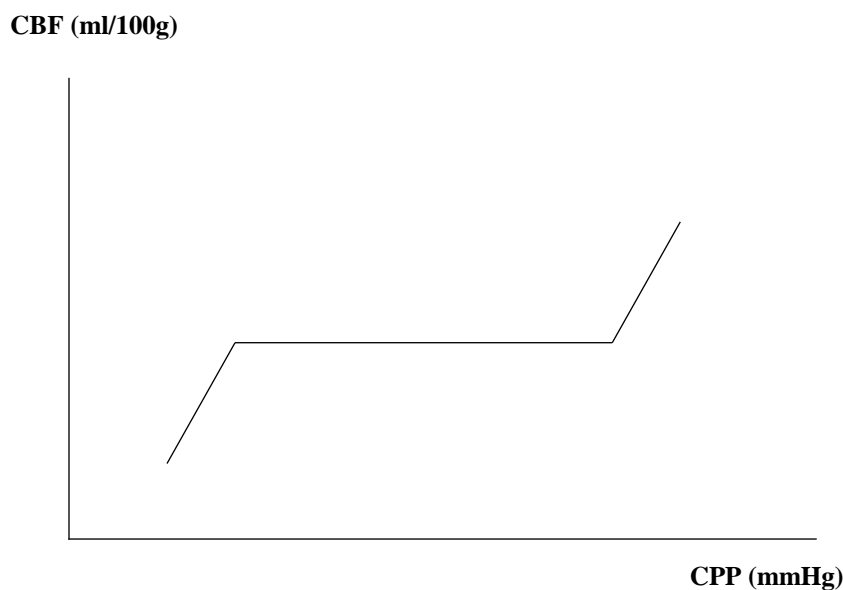
2. Cerebrospinálny mok. Ovplyvnenie množstva cerebrospinálneho moku v krátkom období peroperačne je možné jedine drenážou. V niektorých prípadoch býva podmienkou dobrého chirurgického prístupu.
3. Intracelulárna a extracelulárna tekutina. Zmena objemu počas výkonu je možná použitím diuretík a kortikosteroidov.
4. Krv. Objem krvi v intrakrániu (cerebral blood volume - CBV) je najrýchlejšie ovplyvniteľný zo všetkých cerebrálnych kompartmentov. Pozornosť anestéziológa smeruje k arteriálnemu i venóznemu kompartmentu. Základným predpokladom úspešného manažmentu pacienta je udržanie dostatočného prietoku krvi mozgom v patologickej situácii. Počas anestézie prichádza do úvahy ovplyvnenie CBF kolísaním MAP, zmenou fyziologických parametrov vplývajúcich na CBF a poruchou autoregulácie v poškodených zónach mozgu. Všeobecná zásada preto znie: starostlivo voliť spôsob anestézie a kontrolovať fyziologické parametre v snahe zachovať normálny CBF. Mestnanie krvi vo venóznom kompartmente môže byť spôsobené predovšetkým limitáciou venózne drenáže – poloha pacienta, kompresia jugulárnych vén pri rotácii, predklone hlavy, použitie Philadelphia goliera, dotiahnutej šnúrkovej tracheostómie. Podobná situácia nastane i pri zvýšení tlaku v hrudnom koši – kašeľ a boj s ventilátorom pri nedostatočnej anestézii, obštrukcia OT – kanyly, agresívny ventilačný režim s vysokým PEEPom, pneumotorax, bolesť, kŕče. Venózne mestnanie závažne zvyšuje CBV s následnou herniáciou mozgu do operačného poľa resp. transkraniálne.

Pri zvýšení objemu niektorého z kompartmentov v intrakrániu je stav kompenzovaný znížením objemu iných zložiek, ako už bolo spomenuté. Väčšinou ide o nárast objemu tekutiny (edém mozgu), bunkového objemu (tumor) alebo objemu krvi CBV (hypererémia). Tento vzostup je kompenzovaný poklesom objemu cerebrospinálneho moku (cerebrospinal fluid - CBF), ktorý je za normálnych okolností tvorený v choroidálnych plexoch rýchlosťou zhruba 0.4 ml/min a resorbovaný v subarachnoidálnych klkoch od tlaku cca 5 mmHg. Kompenzácia znamená presun CBF do miechového kompartmentu (pri priechodných likvorových cestách), na CT je prítomný obraz „vytesnených likvorových priestorov mozgu“. Až keď je z intrakránia vytlačený likvor, dochádza k hranici kompenzácie a každé zvýšenie objemu intrakránia spôsobí radikálne zvýšenie IKT. Pri vyčerpaní tejto možnosti kompenzácie vedie minimálny vzostup objemu lézie k prudkému vzostupu intrakraniálneho tlaku. Vzostupom IKT dochádza k redukcii perfúzneho tlaku (CPP) a prietoku (CBF), hypoxii a ďalšiemu zhoršovaniu edému. Takýto bludný kruh končí fatálne kritickým znížením prietoku CBF resp. jeho zastavením a herniáciou opuchnutého mozgového tkaniva do foramen magnum (mozgový konus).

Ďalším dôležitým mechanizmom ovplyvňujúcim prietok krvi mozgom je mechanizmus **autoregulácie**. Myogénny mechanizmus zabezpečí pri zvýšenom perfúznom tlaku kontrakciu a pri zníženom dilatáciu cievnej steny. Mechanizmus je efektívny v rozsahu CPP 150 – 50 mmHg. Pri vyššom tlaku vzniká hypertenzná encefalopatia so všetkými jej dôsledkami, pri nižšom v stave úplnej vazodilatácie je CBF závislý od aktuálneho tlaku. Reaktivita tohto mechanizmu nie je rýchla, pri náhlej zmene tlaku trvá asi 2 - 3 minúty na dosiahnutie normálneho CBF. Chronická hypertenzia posúva krivku autoregulácie doprava, pri jej liečbe sa krivka opäť vracia k normálu.



Obrázok 1. Po vyčerpaní možnosti kompenzácie nárastom objemu intrakránia stúpa IKT kvadraticky



Obrázok 2. V rozmedzí CPP normálnej autoregulácie 50 – 150 mmHg je prietok krvi mozgom konštantný

Okrem mechanizmu autoregulácie vplyvajú na CBF ďalšie **dva zásadné faktory: parciálny tlak O₂ (paO₂), a parciálny tlak CO₂ (paCO₂)**. Za normálnych okolností dokáže mozog mechanizmom regionálnej autoregulácie (zmenou prietoku) zvýšiť dodávku kyslíka do špecifických zón mozgového tkaniva s vysokou metabolickou aktivitou.

Suverénne najpotentnejším mechanizmom ovplyvňujúcim CBF je však **paCO₂**. Je všeobecne akceptované, že regulácia tonusu hladkého svalstva cievnej steny v mozgu je mediovaná zmenami vodíkových iónov v extracelulárnej tekutine svalových buniek. Efekt zmeny paCO₂ je masívny – zdvojnásobenie paCO₂ na dvojnásobok normy, t.j. 80 mmHg (10,66 kPa), spôsobí zdvojnásobenie CBF čo je pravdepodobne známka maximálnej vazodilatácie, keďže

k ďalšiemu posunu už nedochádza. Pokles paCO_2 na polovicu, t.j. 20 mmHg (2,66 kPa), zníži CBF na polovicu – podobne bez ďalšieho efektu – ako známka maximálnej vazokonstrikcie. Pri dvojnásobnom zvýšení CBF dochádza k zníženiu CMRO_2 ako známka anestetického efektu extrémnej hyperkapnie. Pri znížení paCO_2 na 20 mmHg a nižšie je diskutovaná otázka mozgovej ischémie. Mozog pravdepodobne toleruje zníženie CBF na $\frac{1}{2}$ bez známk hypoxických zmien, pri hypokapnii je však situácia komplikovaná závažnou respiračnou alkalózou s následným posunom disociačnej krivky hemoglobínu doľava a limitáciou uvoľňovania O_2 na periférii a teda v i mozgu. Uvedené mechanizmy sú oslabené resp. nefunkčné pri niektorých, ak nie všetkých, patologických stavoch. Napríklad pri extrémnej hypotenzii, kde je mozgová vaskulatura dilatovaná vďaka mechanizmu autoregulácie, je reakcia hladkej svaloviny na hypokapniu potlačená.

Vplyv paO_2 na CBF je zjavný v podmienkach hypoxie. Zníženie paO_2 zvýši CBF až dvojnásobne, pravdepodobne sekundárnym mechanizmom v prítomnosti kyslých metabolitov.

Patofyziologické dôsledky poškodenia mozgu

Rozsah patofyziologických dôsledkov pri mozgovom poškodení je determinovaný prítomnosťou chronických zmien (hypertonici), rýchlosťou zmeny (masívna hemorágia vz. pomaly rastúci tumor) a jej rozsahom, čo určuje možnosti kompenzácie. V poškodených zónach mozgu dochádza k dysfunkcii mechanizmu autoregulácie tak, že schopnosť udržať normálny prietok CBF sa posúva smerom k vyšším hodnotám CPP (60 - 70 mmHg), čo pre klinické posúdenie znamená nutnosť udržiavať vyšší systémový tlak (MAP 90 mmHg). Hyperkapnia a hypoxia ako časté následky poruchy vedomia spôsobujú ischemickým mechanizmom sekundárne mozgové poškodenie vedúce k zhoršeniu difúzneho mozgového edému, zníženiu CPP a špirálovitému zhoršovaniu ischémie.

Neurochirurgická anestézia

Zabezpečenie pacienta a perioperačný monitoring

Spôsob zabezpečenia pacienta perioperačne je s ohľadom na typ a závažnosť výkonu, dĺžku anestézie a polohu pacienta potrebné zvážiť a dohodnúť s neurochirurgom v dostatočnom predstihu.

Metódou voľby zaistenia dýchacích ciest pri neurochirurgickej anestézii je orotracheálna intubácia. Výhodné je použiť armovaný typ kanyly, ktorý zabraňuje zalomeniu pri otáčaní hlavy a rôznych polohách v sede i na bruchu. Pri fixácii kanyly je potrebné brať do úvahy, že počas výkonu nie je vo väčšine prípadov možná jej zraková kontrola a eventuálna extubácia počas operácie (napríklad v polohe na bruchu s hlavou uchytanou vo svorke) môže viesť k vážnemu ohrozeniu pacienta. Pri zvláštnych typoch výkonov, vyžadujúcich peroperačnú spoluprácu a komunikáciu s pacientom (awake craniotomy) je možné výhodne použiť zaistenie dýchacích ciest laryngeálnou maskou.

Typ, počet a kaliber venózných prístupov je nutné zvoliť podľa typu výkonu, predpokladanej resp. hrozacej náhlejšej strate väčšieho množstva krvi a dĺžky výkonu. Podobne ako pri intubácii treba počítať s tým, že zabezpečiť ďalšie kvalitné venózne vstupy počas výkonu v prípade nepredpokladanej komplikácie môže byť značne zložité.

Dlhšie výkony bezpodmienečne vyžadujú aktívne zohrievanie elektrickými podložkami, alebo teplovzdušnými blanketmi. Pri výkone dlhšom ako 2 hodiny a/alebo predpoklade peroperačnej diuretickej liečby je potrebné pacienta zacievkovať.

Počas neurochirurgickej anestézie je voľba monitoringu závislá od stavu pacienta a typu plánovanej operácie. Bezpodmienečnou podmienkou je štandardný monitoring a zabezpečenie: EKG, frekvencia srdca (HR), neinvasívne meranie tlaku krvi (NIBP), SpO_2 , ETCO_2 , telesná teplota (TT), zavedený permantný katéter a dva hrubé žilové vstupy. Indikácia na zavedenie artériového katétra a meranie artériového tlaku (arterial blood pressure - ABP) je široká – predovšetkým: cirkulačná instabilita, kranIOCerebrálne poranenie, ischémia mozgu,

arteriovenózne malformácie a aneuryzmy, tumory, plánovaná manipulácia v oblasti mozgového kmeňa, predpokladané krvné straty, poranenie miechy, plánovaná pooperačná neurointenzívna starostlivosť. Podobne liberálna je i indikácia zavedenia centrálného venózneho katétra (CVK): očakávané krvné straty, diabetes insipidus, poloha v sede a riziko vzduchovej embolizácie.

Všeobecne je výhodnejšie v rámci minimalizácie rizík využiť najširšiu možnú škálu monitoringu. Výnimkou je čerstvé kraniocerebrálne poranenie, resp. iné výkony, ktoré neznesú odklad, kde sa pre krátkosť času uspokojíme so štandardným monitoringom a dvoma – troma hrubými periférnymi prístupmi. V časovej tiesni zvažíme zavedenie CVK len pri ďalších indikáciach (napr. polytraumatizmus s masívnymi krvnými stratami).

Pri výkonoch dlhších ako 6 hodín je potrebné zaradiť i intraoperačný laboratórny monitoring v snahe čo možno najprecíznejšie dodržať fyziologické podmienky; podmienkou je i sledovať a korigovať bilanciu tekutín.

Poloha pacienta

Základné polohy pri neurochirurgických operáciách sú: supinačná – na chrbte, pronačná – na bruchu, laterálna a semilaterálna a poloha v sede. Pri každej z polôh môže byť hlava pacienta uchytená v ráme v bodcoch. Všeobecné podmienky na správne polohovanie berú do úvahy: dlhodobú anestéziu – prevencia dekubitov (identifikácia a podloženie kritických miest), straty tepla (aktívne, minimálne pasívne ohrievanie), tlak a ťah nervových zväzkov, prevencia tromboembolických komplikácií (bandáž dolných končatín), optimálna venózna drenáž intrakránia (vyhnúť sa extrémnej polohe hlavy). Samostatnú pozornosť treba venovať polohe v sede – podloženie kolien, fyziologická poloha horných končatín, poloha hlavy v ráme. Pri zabezpečovaní venózných liniek a intubačnej kanyly, hadíc ventilátora a káblov monitoringu treba mať na mysli, že počas celého výkonu nie je k hlave žiadny a k hornej polovici tela je veľmi obmedzený prístup (dvojité fixácie, predlžovacie hadičky atď.).

Spolupráca operačného tímu

Podstatnou podmienkou úspešného neurochirurgického výkonu je dokonalá komunikácia medzi anestéziológom a neurochirurgom. Pred samotným výkonom je potrebné prebrať požiadavky neurochirurga a ujednotiť sa na postupoch: poloha pacienta, operačný prístup, peroperačné použitie antibiotík, kortikosteroidov, predpokladaná mozgová poddajnosť a nároky na operačné pole – podanie a načasovanie podania diuretik, hyperventilácia, spôsob a načasovanie event. drenáže likvoru, požiadavky na výšku perfúzneho tlaku a na jeho peroperačné zmeny, z toho vyplývajúca úroveň anestetického monitoringu (arteriálna linka), predpokladané krvné straty, dĺžka výkonu (z toho vyplývajúce zabezpečenie krvných derivátov, aktívne ohrievanie pacienta), predpokladaná pooperačná starostlivosť – extubácia hneď po operácii resp. pokračovanie v analgosedácii (dávka anestetík a relaxancií). Počas operácie operatér informuje anestéziológa o ukončení kraniotómie a otvorení dury (ďalší postup bez bolestivých stimulov), o pomeroch v operačnom poli (edém, hyperémia, krvácanie), o požiadavkách na ovplyvnenie CBV, CPP a náhlych príhodách (masívne krvácanie, herniácia mozgu). Anestéziológ hlási zásadné zmeny fyziologických parametrov – napr. náhla zmena EtCO₂ ako známka vzduchovej embolizácie, poruchy srdcového rytmu, potreba použitia vazopresorov a podobne.

Vedenie anestézie

Intravenózne i inhalačné anestetiká ovplyvňujú prietok krvi mozgom i spotrebu kyslíka. CBF môže byť ovplyvnený jednak priamo vazokonstrikciou alebo dilatáciou mozgových artérií a jednak nepriamo ovplyvnením stredného artériového tlaku (MAP) pri poruchách autoregulácie resp. pri jeho krajných hodnotách.

Všetky bežne používané intravenózne anestetiká s výnimkou vysokých dávok ketamínu spôsobujú zníženie CBF a tým aj CBV, čo je peroperačne výhodné. Pritom nedochádza k mozgovej ischémii, keďže adekvátne znižujú úroveň bunkového metabolizmu a CMRO₂.

Tento efekt je s výhodou používaný i pri zvýšení CBV v patologických stavoch (edém mozgu, tumor) do hodnôt na hranici mozgovej compliance a následnom zvýšení intrakraniálneho tlaku.

Všetky inhalačné anestetiká naproti tomu spôsobujú vazodilatačný efekt závislý od koncentrácie. Vasodilatačná potencia je v poradí sevorane, desflurane, isoflurane << enflurane << halotan. Je výrazne prítomná v koncentráciách > 1,5 MAC a je ovplyvniteľná hyperventiláciou. Podobne vazodilatačný efekt má N₂O, najmä pri izolovanom podaní. Jeho účinok pri podaní v kombinácii s intravenóznymi ale i inhalačnými anestetikami nie je natoľko vyznačený. Skúsenosti hovoria, že napriek vazodilatačnému efektu inhalačných anestetík môžu byť tieto výhodne použité počas neurochirurgickej anestézie – v kombinácii s opiátovými analgetikami ako balansovaná anestézia. Pozornosť treba venovať pacientom s predpokladaným zvýšeným intrakraniálnym tlakom (úraz, dekompenzovaný tumor), kde je vhodné viesť anestéziu ako intravenóznou a až po vizualizácii mozgu operatérom (kraniotómii) použiť inhalačné anestetikum, takže vieme jeho aktuálny efekt odhadnúť. Dôležité je poznamenať, že inhalačné anestetiká, najmä sevorane a desflurane, vykazujú podobný efekt na CMRO₂ ako intravenózne anestetiká. Výrazne ho znižujú a tak v podmienkach lokálne neodhadnuteľného CBF pôsobia cerebroprotektívne.

Podstatným momentom počas celej anestézie je vyhnúť sa faktorom provokujúcim kolísanie CBF. Predpremedikácia a premedikácia musí byť zvolená s ohľadom na stav vedomia pacienta. Používajú sa predovšetkým benzodiazepíny. Pre úvod do anestézie je výhodná kombinácia opiát (sufentanil, fentanyl v hornej hranici dávkovania), nedepolarizujúce relaxans a intravenózne anestetikum – propofol alebo tiopental. Preferencia nedepolarizujúcich relaxancií vyplýva z prechodného zvýšenia IKT pri použití sukcinylcholinjodidu. Tento by mal byť rezervovaný pre situáciu emergentnej intubácie, u pacientov s úrazom hlavy a plným žalúdkom, keď je absolútnou prioritou zaistenie dýchacích ciest a zabezpečenie adekvátnej ventilácie.

Ďalej môže byť anestézia vedená ako balansovaná v kombinácii opiát + inhalačné alebo intravenózne anestetiká. Pri totálnej intravenóznej anestézii sa štandardne používa kombinácia propofolu s fentanylom resp. sufentanilom. Výhodné je použitie ultrakrátko pôsobiaceho opiátu remifentanilu spolu s propofolom metódou TCI (target controlled infusion), čo umožňuje skrátenie doby prebúdzania pacienta i po dlhých výkonoch a možné včasné posúdenie neurologického stavu.

Dôležitá je dostatočná hĺbka anestézie počas celého výkonu. Nebezpečenstvo spočíva v nízkej úrovni chirurgického dráždenia počas operácie mozgu, čo môže viesť k podceneniu hĺbky anestézie. Pohyb pacienta počas operácie mozgových štruktúr, jeho kašeľ a boj s ventilátorom môže mať okamžité fatálne následky. Z tohto dôvodu niektorí klinici odporúčajú relaxáciu počas celého výkonu. Dôležité je však jej odznenie pri ukončení anestézie.

Ukončenie anestézie je možné až po zabandážovaní hlavy pacienta a uložení do supinačnej polohy. Počas extubácie je prioritou vyhnúť sa kašľu, laryngospazmu, hypoventilácii, hypoxii a hypertenzii. Preto je výhodné previesť pacienta v anestézii na spontánnu dychovú aktivitu (zrušenie efektu opiátov príp. relaxancií), dôkladne poodsávať dýchacie cesty a hypofarynx a pacienta extubovať v anestézii. Následne ponechať pacienta na ventilácii maskou na operačnom stole až do zobudenia. Po operácii je pacient transportovaný na pooperačné oddelenie, intenzívna starostlivosť (sledovanie neurologického stavu, štandardný monitoring, podávanie kyslíka, aktívne zahrievanie, infúzna liečba, analgézia, dychová rehabilitácia) je spravidla nutná ďalších 24 hodín.

Peroperačné ovplyvnenie mozgovej homeostázy

Štandardným postupom počas neurochirurgickej anestézie je udržať normálny stredný artériový tlak, normoxiu a normoventiláciu.

Ako vyplýva z patofyziologických poznámok, anestéziológ má niekoľko možností ako efektívne ovplyvniť prakticky všetky parametre: IKT, CPP, CBF, MAP, intersticiálnu tekutinu mozgu a teda CBV.

PaCO₂ a hyperventilácia

Efekt hypokapnie, ako už bolo spomenuté, je v znížení prietoku krvi mozgom – CBF, čo znamená i zníženie CBV a vedie k poklesu IKT a „relaxácii“ mozgu. Pri použití hypokapnie musíme mať na mysli dva limitujúce faktory: možný vznik ischémie v niektorých patologických situáciách a krátkodobý efekt hyperventilácie s následným rebound fenoménom pri návrate k normoventilácii.

V početných experimentoch u zdravých dobrovoľníkov sa ukázalo, že pri $\text{paCO}_2 > 20\text{mmHg}$ k ischémii nedochádza. Vzhľadom na to, že pokles CBV pri hodnotách 25 mmHg na 20 mmHg nie je nijako významný, odporúča sa z bezpečnostných dôvodov dodržiavať ako najmenšiu akceptovateľnú hranicu 25 mmHg (3,33 kPa).

Potenciálne nebezpečenstvo ischémie je prítomné u pacientov s bazálne nízkym CBF, napríklad pri čerstvom kraniocerebrálnom poranení, pri už vzniknutých ischemických zónach mozgu. Hyperventilácia preto nemá byť považovaná ako bežný režim kraniocerebrálneho poranenia alebo neurochirurgickej anestézie. Ako terapeutický zásah môže byť indikovaná pri hroziacej herniácii mozgu ako preklenujúci faktor do vykonania dekompresívnej neurochirurgickej procedúry, alebo ako zásah ovplyvňujúci podmienky operačného poľa počas operácie.

Hypokapnia nemá trvalý efekt na CBF. S nástupom hyperventilácie pH cerebrospinálneho moku a extracelulárnej tekutiny mozgu prudko stúpa a zároveň klesá CBF. Zmenou vo funkcii karboanhydrázy však v priebehu 6 - 18 hodín dochádza k normalizácii pH a tým aj návratu CBF k pôvodným hodnotám. Dlhodobá hyperventilácia má teda dve nevýhody: jej efekt sa stráca cca po 6 až 12 hodinách a náhly návrat k normoventilácii vedie k opačnému efektu – hypererémii a zvýšeniu CBV – podobne ak by sme pacienta z normálnych hodnôt 40 mmHg zhypoventilovali na 55 mmHg (7,33 kPa).

Ovplyvnenie extracelulárnej tekutiny

Ovplyvnenie extracelulárnej tekutiny má za cieľ zníženie CBV, zlepšenie podmienok v operačnom poli a zníženie eventuálneho edému mozgu. Do úvahy prichádza zníženie objemu intersticiálnej tekutiny diuretikami, antiedémový účinok kortikosteroidov a drenáž likvoru.

Kortikosteroidy môžu redukovať existujúci perifokálny edém pri tumoroch mozgu a zabraňovať jeho vzniku pooperačne. Vzhľadom na nástup ich účinku je načasovanie podania závislé od požadovaného efektu. Znamená to, že intraoperačné podanie má efekt skôr na redukcii vzniku pooperačného edému, podanie 48 hodín pred operáciou môže znížiť edém a zlepšiť operačné podmienky. V podávaní sa zvyčajne pokračuje i pooperačne s postupne sa znižujúcou dávkou.

Diuretiká sa používajú intraoperačne i pooperačne. Do úvahy prichádza použitie osmotických diuretík (20% manitol) i kľúčkových diuretík (furosemid). Možná je i kombinácia – napríklad intraoperačne pred otvorením dury 20% manitol v dávke 0,2 g/kg bolus a následne furosemid 10 - 20 mg i.v. Pri opakovanom podávaní manitolu je potrebné sledovať osmolalitu a natriémiu séra a včas jeho podanie limitovať.

Zníženie objemu cerebrospinálneho moku je intraoperačne možné len drenážou. Spôsob (trvalá drenáž, jednorazová) a načasovanie je potrebné dohodnúť s operatórom dopredu.

Manažment krvného tlaku

Akceptovateľné hranice krvného tlaku počas operácie je potrebné dopredu dohodnúť s operatórom. V súčasnosti je tendencia k udržiavaniu normálnych resp. o niečo vyšších hodnôt krvného tlaku ako je norma, alebo limity fungovania autoregulácie. Predpokladá sa totiž nefunkčnosť autoregulačného mechanizmu v poškodených zónach mozgu, čo pri znížení CPP môže viesť k ich ischémii. Rovnako sú ischémiou ohrozené zóny okolo operačného poľa komprimované retraktorom (lopatkou). Požiadavku zníženia perfúzneho tlaku (najčastejšie pri preparácii mozgovej aneuryzmy) je väčšinou možné realizovať prehĺbením anestézie bolusom intravenózných anestetík a opiátov. Následné zvýšenie perfúzneho tlaku (napr. pre potrebu kontroly hemostázy) je možné docieľiť malou dávkou atropínu alebo katecholamínov.

Záver

Uvedené zásady sú len náčrtom teoretických princípov a možných problémov pri neurochirurgickej anestézii. Vzhľadom na komplikovanosť celej problematiky je potrebné, aby špeciálnu neurochirurgickú anestéziu podával nie len erudovaný, ale aj v neuroanestézii skúsený anestéziológ.

Literatúra

1. Cucchiara R F, Black S, Mechenfelder J D: Clinical Neuroanesthesia, Churchill Livingstone Inc., New York 1998
2. Miller R D: Anesthesia, 5th ed., Churchill Livingstone Inc., New York 2000
3. Miller R D: Miller's Anesthesia, 7th ed., Churchill Livingstone Inc., New York 2009
4. Vincent J L et al.: Textbook of Critical Care, 6th ed., Saunders 2011

Paliatívna medicína a terminálna starostlivosť

Kristina Križanová

V Európe (nie len v EÚ) je 881 miliónov obyvateľov. Štandardizovaná úmrtnosť je 930 na sto tisíc obyvateľov. Z toho je 170 na onkologické ochorenia a 650 na ostatné chronické ochorenia. To podporujú aj nedávne zistenia, že v Európe ročne zomiera okolo 1,7 milióna (1 700 000) onkologických chorých. Väčšina z nich má ku koncu života zhoršujúce sa bolesti, dýchavicu a iné somatické ťažkosti. Odhaduje sa, že paliatívnu starostlivosť si vyžaduje 50 – 89 % všetkých zomierajúcich pacientov, podľa toho, aký koncepčný rámec sa použije.² Vzhľadom na to, že pre väčšinu zomierajúcich poskytne všeobecný paliatívny prístup primeranú starostlivosť, odhaduje sa, že asi 20 % onkologických pacientov a 5 % pacientov s nenádorovými progredujúcimi terminálnymi ochoreniami bude vyžadovať špecializovanú paliatívnu medicínsku a ošetrovateľskú starostlivosť v poslednom roku života. Tieto ostatné percentá nie sú však stále prijímané súhlasne vo všetkých krajinách Európy a zdôrazňuje sa, že špecializovanú paliatívnu starostlivosť bude potrebovať viac onkologických aj neonkologických pacientov. S pokrokom modernej medicíny bude stále viac chorých a po dlhšiu dobu potrebovať paliatívne intervencie, nie len v poslednom roku života.

Vo všetkých krajinách Európy sa paliatívna starostlivosť poskytuje predovšetkým onkologickým pacientom. Podobné ťažkosti však môžu mať aj pacienti s neurologickými ochoreniami, s kardiálnym, pľúcnym, renálnym zlyhávaním, hoci klinický obraz ich ochorenia sa líši od obrazu progredujúceho onkologického ochorenia. Intenzita a komplexnosť ich problémov môže však byť rovnaká ako u onkologických pacientov.

Tabuľka 1. Hlavné kategórie týkajúce sa dôstojnosti (chorého) človeka (podľa cit.3)

Obavy vyplývajúce z choroby	Repertoár spôsobov zachovávaných dôstojnosť	Rezervy sociálnej dôstojnosti
Úroveň nezávislosti <ul style="list-style-type: none"> ➤ poznávacie schopnosti ➤ funkčná výkonnosť Vyčerpanie z príznakov choroby <ul style="list-style-type: none"> ➤ fyzické vyčerpanie ➤ psychické vyčerpanie <ul style="list-style-type: none"> • neistota z ochorenia • strach zo smrti 	Perspektívy zachovávané dôstojnosť <ul style="list-style-type: none"> ➤ „som to stále ja“ ➤ udržanie životných rolí ➤ tvorivosť a odovzdávanie ➤ uchovanie hrdosti ➤ nádej ➤ autonómia/sebaovládanie ➤ akceptácia ➤ presvetľujúci duch Prax zachovávaná dôstojnosť <ul style="list-style-type: none"> ➤ žiť „práve teraz“ ➤ udržiavanie normálnosti ➤ hľadanie duchovnej radosti 	Hranice súkromia Sociálna podpora Individualizovaná starostlivosť Bytie na prítlač “Čo bude s mojimi najdrahšími, keď zomriem“

Paliatívny prístup znamená integráciu metód paliatívnej starostlivosti do základnej starostlivosti, ako je vnútorné lekárstvo, geriatra, onkológia a podobne.

Všeobecná paliatívna starostlivosť má byť súčasťou inej základnej starostlivosti, v ktorej lekári a sestry prichádzajú do kontaktu aj s chorými, ktorí si takúto formu starostlivosti vyža-

dujú, ale pre ktorých to nie je hlavnou náplňou práce. Týka sa to napr. všeobecných praktických lekárov, geriatrov, onkológov a sestier pracujúcich ako špecialistky v týchto oblastiach.

Špecializovaná paliatívna starostlivosť sa vykonáva na špecializovaných pracoviskách lekármi špecialistami v paliatívnej medicíne a špecializovanými sestrami a je zameraná na zvládnutie komplexných problémov vyžadujúcich si špecializované zručnosti a kvalifikáciu.¹

Podobné je rozdelenie starostlivosti o nevyliciteľne chorých, nevládných starých, zomierajúcich.

Nešpecializované služby: všeobecní praktickí lekári, miestne opatrovateľské služby, ambulancie ošetrovateľské služby, všeobecné oddelenia nemocníc, domovy opatrovateľskej služby.

Špecializované služby paliatívnej starostlivosti: oddelenia paliatívnej medicíny, lôžkové hospice, nemocničné paliatívne podporné tímy (základnými členmi sú lekár a špecializovaná sestra), domáce mobilné paliatívne tímy, denné hospice, ambulancie paliatívnej medicíny.²

Oddelenia paliatívnej medicíny (OPM) poskytujú špecializovanú lôžkovú starostlivosť. **OPM** je oddelenie v nemocnici špecializované na liečbu a starostlivosť o paliatívnych pacientov. V niektorých krajinách sú OPM súčasťou nemocníc a poskytujú krízovú intervenciu pre pacientov s komplexnými symptómami a problémami, v niektorých sú len samostatne stojace inštitúcie, ktoré poskytujú lôžkovú komplexnú starostlivosť na konci života pre pacientov, o ktorých nie je možné vykonávať túto starostlivosť doma alebo tam, kde je ich náhradný domov. Účelom OPM je zmierniť ťažkosti spôsobené chorobou a jej liečbou a ak je to možné, stabilizovať funkčný stav chorého a poskytnúť jemu aj jeho blízkym psychologickú a sociálnu podporu tak, aby bolo možné pacienta prepustiť domov alebo preložiť do zariadenia s primeranou starostlivosťou.² Na OPM by mala byť jedna sestra na posteľ a 0,15 pracovného miesta lekára na posteľ. Odporúča sa 1 lekár špecialista v paliatívnej medicíne na plný pracovný úväzok na 5 - 6 postelí. Potrebné sú aj služby psychoterapeuta/kňaza, sociálneho pracovníka a fyzioterapeuta.

Nemocničný paliatívny podporný tím má mať každé OPM v nemocnici a podľa potreby by mal poskytovať pomoc aj v iných nemocniciach. V nemocnici s 250 posteľami je nutnosťou.

Existuje viacero odhadov, aký počet postelí na OPM by mal byť dostatočný. Inicialne, keď sa paliatívna starostlivosť týkala najmä onkologických pacientov, odporúčalo sa 50 postelí na milión obyvateľov, čiže 3 - 5 OPM na milión obyvateľov. Čerstvé odhady však, vzhľadom na to, že paliatívna starostlivosť je vhodná pri ktoromkoľvek ochorení na konci života, vrátane pre chorých s demenciou, hovoria o počte 80 - 100 postelí na milión obyvateľov. P.S.: tento počet postelí sme odhadovali aj my v 90-tych rokoch minulého storočia, hlavne z dôvodov, že na Slovensku (dosiaľ) nefunguje sociálna starostlivosť.

Posteľový hospic prijíma pacientov v ich poslednej fáze života, keď nie je potrebná liečba v nemocnici a starostlivosť doma alebo v domove opatrovateľskej starostlivosti nie je možná.

Mobilný hospicový/paliatívny tím má byť dostupný pre oblasť so 100 000 obyvateľmi a má byť k dispozícii 24 hodín denne 7 dní v týždni.

Centrum dokonalosti (excellence) v paliatívnej medicíne – o jeho potrebe sa diskutuje.¹ Malo by poskytovať všetky potrebné služby (oddelenie, ambulancia, domáci paliatívny tím, nemocničný paliatívny podporný tím) a malo by byť výučbovým, výskumným a metodologickým pracoviskom pre určitú oblasť alebo štát.

Základným tímom paliatívnej starostlivosti sú lekári a sestry so špecializovaným vzdelaním.² Podľa lokálnych možností sa dopĺňajú psychológmi, kňazmi, sociálnymi pracovníkmi a fyzioterapeutmi. Ostatní profesionáli pracujú s tímom väčšinou v spolupráci, ak je to vôbec možné.

Paliatívna dovolenka (Palliative care leave) by mala byť možnosťou v každej európskej krajine. Zatiaľ je možná len v Rakúsku a vo Francúzsku. Dovolila by dostatočnú starostlivosť o blízkeho zomierajúceho v rodine bez straty pracovného miesta a zárobku. Viedla by ku väčšej spokojnosti a zmenšeniu stresu v už aj tak vypätej rodinnej situácii so zomierajúcim blízkym človekom.

Tabuľka 2. Stupne systému paliatívnych medicínskych služieb (podľa cit. 2)

Paliatívna medicína a paliatívna starostlivosť				
	Paliatívny prístup	Špecializovaná paliatívna medicína ako podpora pre všeobecnú zdravotnú starostlivosť		Špecializovaná paliatívna medicína
Akútna medicína	Nemocnica	Dobrovoľníctvo	Nemocničný paliatívny tím	Oddelenie paliatívnej medicíny
Dlhodobá starostlivosť	Domov ošetrovateľskej starostlivosti Rezidenčný domov pre starých		Domáci paliatívny/hospicový tím	Hospic Denný stacionár
Domáca starostlivosť	Všeobecní lekári. Sestry v komunite			

Tab. 3. Desiat' základných schopností v paliatívnej medicíne (podľa cit.1)

1. Použiť základné prvky paliatívnej medicíny pri každom stretnutí, na ktorom je pacient so svojou rodinou
2. Zlepšovať fyzické pohodlie pacienta v priebehu jeho ochorenia
3. Poznať pacientove psychologické potreby
4. Poznať pacientove sociálne potreby
5. Poznať pacientove spirituálne potreby
6. Reagovať na potreby rodinných opatrovateľov s ohľadom na krátkodobé, strednodobé a dlhodobé ciele starostlivosti o pacienta
7. Reagovať na zložité problémy klinického a etického rozhodovania v paliatívnej medicíne
8. Vykonávať komplexnú koordináciu starostlivosti a interdisciplinárnej tímovej spolupráce vo všetkých situáciách, kde možno paliatívnu starostlivosť poskytnúť
9. Rozvíjať interpersonálne a komunikačné zručnosti primerané v paliatívnej medicíne
10. Rozvíjať seba-porozumenie a venovať sa sústavnému profesionálnemu rozvoju.

V kontexte paliatívnej medicíny možno využiť aj **terapeutickú/paliatívnu sedáciu**. Ide o monitorované použitie liekov, ktoré sú určené na dosiahnutie zníženia alebo neprítomnosti vedomia s cieľom zmierniť iným spôsobom nezládnuteľné utrpenie.³ Táto liečba musí byť eticky akceptovateľná pacientom, jeho rodinou a zdravotníckymi pracovníkmi.

Stupeň sedácie musí zodpovedať najnižšej novej miere potrebnej na dosiahnutie úľavy od utrpenia. Ľahký a stredný stupeň sedácie treba využiť v prvých hodinách a dňoch, pretože pre niektorých pacientov stačí dosiahnutie stavu sedácie pri vedomí, kedy nestratia schopnosť komunikácie s blízkymi. Dávky možno aj znižovať až do dosiahnutia lucidity, ak sa chceme znovu rozhodovať spolu s pacientom, či mu to vyhovuje alebo nie. Hlbšia sedácia sa využije vtedy, ak predošlý stupeň nezmiernil refraktérne symptómy.

Kontinuálna hlboká sedácia sa ako prvá zvažuje: 1. pri extrémnom utrpení, 2. pri utrpení jednoznačne refraktérnom, 3. ak možno smrť z ochorenia očakávať v hodinách a dňoch, 4. pri jednoznačnej požiadavke pacienta, 5. a najmä v prípade katastrofického scenára, ako je masívne krvácanie alebo asfyxia.

Pri nevyliciteľných ochoreniach sa niekedy u chorých prejaví **syndróm demoralizácie**, ktorého hlavnými príznakmi sú bezmocnosť, beznádej, opustenosť, izolácia, zúfalstvo, strata zmyslu, neschopnosť niečo ovplyvniť, strata odvahy a pocit zlyhania.⁴ Tento syndróm sa líši od depresie, kde je hlavným faktorom anhedonia. Depresívny stav však môže napomáhať rozvoju syndrómu demoralizácie. Častejší je u mladých ľudí, u ľudí s oslabenými sociálnymi väzbami, u ľudí s obsesívno-kompulzívnymi poruchami. Zriedkavo vzniká u ľudí optimistických, s pevnými sociálnymi väzbami, s dôverou ku svojmu lekárovi a ku svojim blízkym. Demoralizovaní pacienti chcú zomrieť a duševné utrpenie je ich najväčším utrpením.

V paliatívnej sedatívnej liečbe využívame benzodiazepíny, najmä midazolam, ktorý možno podávať i.v. aj s.c., v rôznych dávkach cez deň a v noci, ak je to z hľadiska refraktérnosti symptómov možné, neuroleptiká haloperidol a levomepromazin, ktoré majú aj výrazný antiemetický účinok sprostredkovaný blokádou dopamínových receptorov. Morfín nikdy nepodávame ako sedatívum, súčasťou paliatívnej sedatívnej liečby je len ako liek proti bolesti alebo proti dýchavici.

Tabuľka 4. Sedácia sa využíva v paliatívnej medicíne vo viacerých situáciách (podľa cit. 3)

1. pri bolestivých výkonoch
2. ako súčasť starostlivosti o popáleniny
3. pri odpájaní z ventilačnej podpory
4. na zvládnutie refraktérnych symptómov na konci života
- 5 v mimoriadnej situácii
6. na dočasnú úľavu
7. pri psychologickom a existenciálnom utrpení.

Paliatívne chirurgické výkony sú tie, ktoré majú zmierniť symptómy spôsobené progredujúcim najmä onkologickým ochorením a nevykonávajú sa s kuratívnym zámerom.⁵ Výskum v tejto oblasti nie je dostatočný najmä pre nejednotnosť kritérií (čo je a čo nie je paliatívna operácia), nejednotnosť inklúzy kritérií a definície cieľov. Chirurgovia väčšinou nepoznajú prania pacienta, rozhodujú sa bez prítomnosti paliatívneho špecialistu a nedokážu pacientovi vysvetliť dôvody pre a proti operácii.

Pacienti s terminálnym nádorovým ochorením majú často nerealistické očakávania od operácie a paliatívny prístup považujú za vzdanie sa nádeje na vyliečenie. Paliatívny chirurgický výkon však je niekedy jedinou možnosťou, ktorá zbaví chorého akútnych ťažkostí, aj keď výsledok operácie bude neistý (z hľadiska perioperačných komplikácií, skrátenia života pre prílišnú predoperačnú krehkosť). Pri paliatívnej chirurgii sa všeobecne očakáva menej priaznivý pooperačný priebeh a aj to, že pacientovi sa síce uľaví, ale už to nebude zažívať v domácom prostredí. Do rozhodovania o paliatívnom operačnom zákroku preto musí rovnakou mierou zasahovať poučený a motivovaný pacient, skúsený chirurg, onkológ a špecialista v paliatívnej medicíne. Takéto **rozhodovanie** nazývame **zdieľané**.

V liečbe chronickej nádorovej bolesti, menovite prelomovej bolesti sú posledné dva roky k dispozícii **preparáty fentanylu, ktoré sa aplikujú na sliznicu** a vzhľadom na svoje fyzikálno-chemické vlastnosti a farmakokinetiku sa rýchlo vstrebávajú a účinkujú krátko. Jeden preparát je nosový spray (Instanyl), ktorý využíva relatívne veľkú plochu sliznice nosových konch na rýchle vstrebanie fentanylu do sliznice a krvného riečiska. Účinkuje najrýchlejšie zo všetkých preparátov, do 5-10 minút, ale aj najkratšie, do 2-3 hodín. Ďalšie preparáty sa aplikujú v podobe rýchlo rozpustných tabliet (Lunaldin, Effentora) alebo náplastí (Breakyl) so speci-

fickou galenicou formou na sliznicu dutiny ústnej, buď len pod jazyk podobne ako nitroglycerín, alebo medzi zubný výbežok a bukálnu sliznicu (Effentora, Breakyl). Vstrebávajú sa pomalšie – 10 - 15 minút, účinkujú trochu dlhšie, do 3 - 4 hodín. Tieto lieky sú indikované na prelomovú bolesť, ktorá môže byť definovaná vyvolávacím momentom, alebo nečakaná. Ich účinok lepšie kopíruje krivku náhleho vzniku bolesti, ktorá zabráni v pokračovaní pohybu ako podanie perorálneho preparátu morfinu. Skúsenosti s fentanylovými preparátmi na prelomovú bolesť hovoria, že pri ich príliš častom podávaní a nesprávnej indikácii vzniká návyk riešiť každú nepríjemnú situáciu väčšinou nevyliciteľne chorého pacienta aplikáciou sprayu alebo sublinguálnej/bukálnej tabletky alebo náplaste. Tieto preparáty sú kontraindikované na titráciu potrebnej dávky retardovaných preparátov a ich použitie je prísne indikované len pri nádorovej bolesti a u pacientov, ktorí majú už dostačujúcu základnú liečbu dlhoučinkujúcimi opioidmi.

V Európe sa roky rozvíja diskusia o tom, **či a kedy je možné nezačať alebo ukončiť intenzívnu zdravotnú starostlivosť** na jednotkách intenzívnej medicíny.⁶ V tejto diskusii sa vždy jedná o tom, **čo je pre konkrétneho pacienta nevyhnutne nutné, primerané alebo úplne nevhodné**. Problém sa rozoberá z medicínskeho, ošetrovateľského a z pacientovho hľadiska. Ak sa samotný pacient nemôže rozhodnúť (pre závažnosť jeho zdravotného stavu) je potrebné určiť jemu blízku osobu, ktorá pozná jeho predošlé preferencie a vie vstúpiť do diskusie v jeho záujme. Aj v Európe sú už krajiny, kde môže chorý ešte v dobrom stave prebrať so svojim ošetrovateľským praktickým lekárom alebo so špecialistom, napr. s onkológom svoju dispozíciu (living will, Patientenverfügung, directives anticipées) pre prípad, keby sa ocitol v bezprostrednom ohrození života, došlo by ku resuscitácii jeho vitálnych funkcií, ale prognóza by bola nepriaznivá. Takáto **dispozícia pacienta** môže byť návodom ako konať ďalej, z rozhodovania však nemožno aj tak vylúčiť pacientove blízke osoby. Dispozíciu pacienta možno rešpektovať v prípade, že sa dosiahne konsenzus zdravotných pracovníkov (lekárov a sestier) a príbuzných pacienta. Sú prípady ochorení, kedy je prognóza do tej miery neistá, že je napriek dispozícii pacienta rozhodnuté pokračovať v intenzívnej liečbe s tým, že sa rozhodnutie denne alebo obdeň znovu prehodnocuje.

Kedy je **možné nezačať** u chorého intenzívnu liečbu? Je to najmä v prípade, keď je pacient zjavne zomierajúci na nevyliciteľné ochorenie, má vyčerpané dostupné liečebné postupy zamerané na zastavenie progresie ochorenia. Vtedy je možné ošetrovateľským lekárom a privolaným intenzivistom urobiť rozhodnutie neprijíť pacienta na jednotku intenzívnej medicíny.

Kedy je možné **nepokračovať v intenzívnej liečbe** s podporou všetkých systémov? Musia byť, na základe doterajších výskumov a na základe prístupov správnej medicínskej praxe, medicínske dôvody na ukončenie intenzívnej liečby, pretože touto sa nedosiahnu terapeutické ciele: návrat zdravia alebo jeho zlepšenie tak, aby to mohol pacient oceniť, prepustenie do domácej starostlivosti.

Ktoré situácie svedčia pre to, že pacient zomiera?

1. Nezvratné zlyhávanie životne dôležitého orgánu (srdce, pľúca, obličky, pečeň, mozog)
2. Pokročilá kachexia
3. Nezvratné delírium.

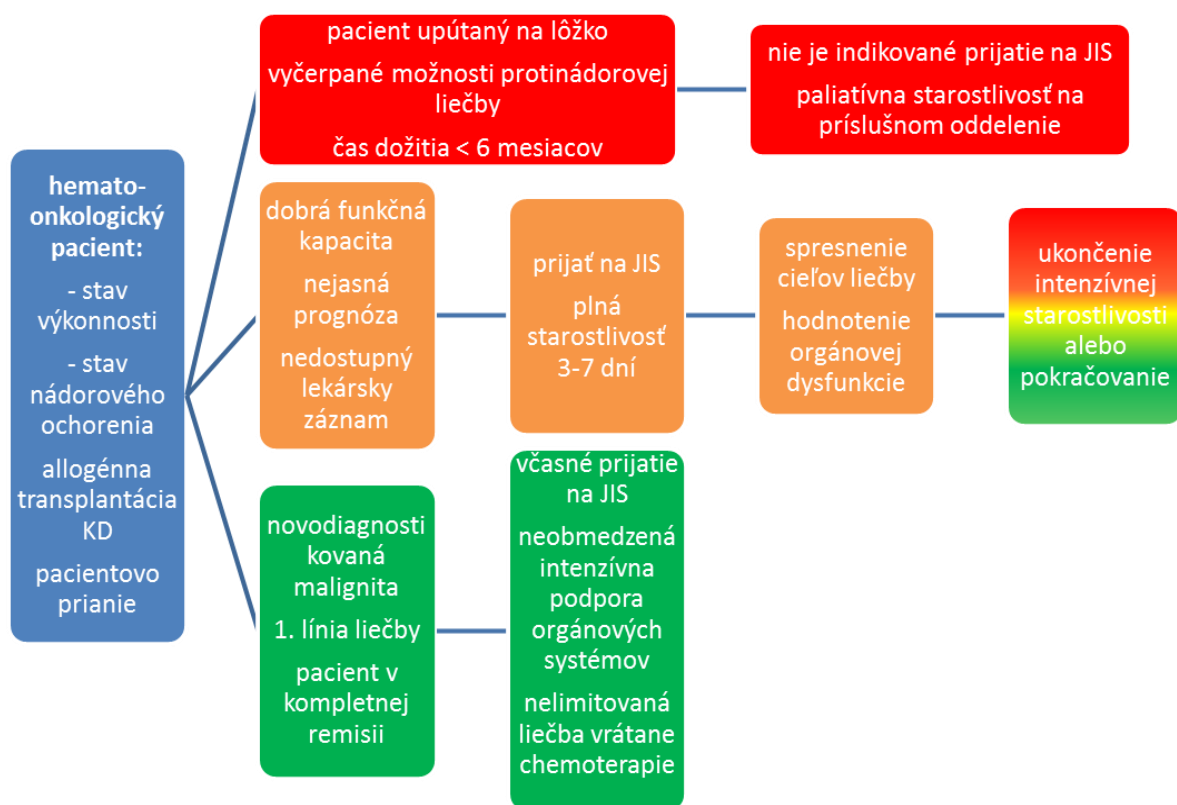
Aké sú fázy zomierania (bez ohľadu na diagnózu)?

Včasné príznaky (prognóza v dňoch až týždňoch): výrazná slabosť a neschopnosť otočiť sa alebo vstať z postele, malý alebo žiadny spontánny záujem o jedlo a tekutiny, neschopnosť prehltnúť lieky p.o., výrazná ospalosť alebo rozvíjajúce sa príznaky delíria

Pokročilé príznaky: zhoršujúce sa skalenie vedomia, zahlienenie (oslabenie hltacieho reflexu)

Príznaky tesne pred smrťou (hodiny – dni): bezvedomie, zmeny v dychovej frekvencii (nepravidelnosť, apnoické pauzy, chrčanie zo zahlienenia veľkých dýchacích ciest pri nemožnosti odkašľať), zvýšenie teploty (najskôr pri aspirácii), mramorovanie kože.

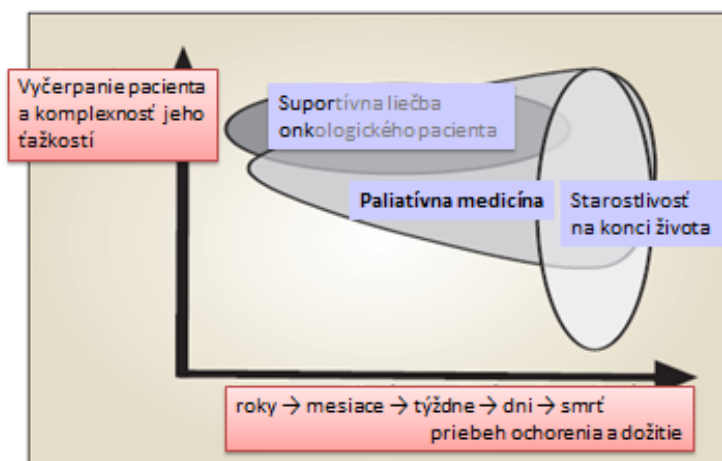
Tabuľka 5. Rozhodovanie o prijatí onkologického pacienta do intenzívnej starostlivosti (podľa cit. 6, z r. 2006)



Záver

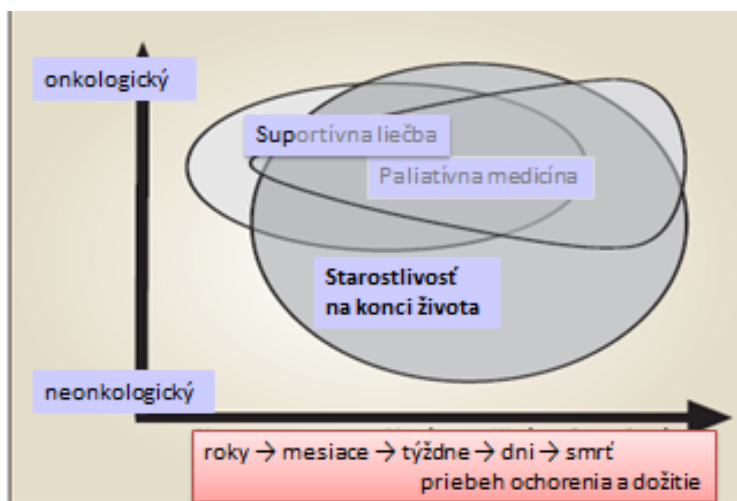
Pokroky v paliatívnej medicíne vyplývajú najmä z hľadania jej miesta v rámci dobrej medicínskej praxe a v možnostiach výskumu. Výskum v genetike opioidných receptorov, v hľadaní správnej praxe pri podávaní silných opioidov, v možnosti ich kombinovať navzájom a s inými liekmi pokračuje a iste v najbližších rokoch zas prinesie niektoré klinicky významné poznatky. Zaradenie paliatívnej medicíny medzi ostatné odbory a špecializácie dovoľuje navrhovať všade tam, kde iní lekári – špecialisti „nemajú už čo pacientovi ponúknuť“ a „nemajú čo preňho spraviť“ postup lege artis v liečbe bolesti a v symptomatickej liečbe ako aj starostlivosť na konci života, ktorá dovoľí zdravotníctvu neopustiť svojho pacienta.

V Európe sa používa slovné spojenie „starostlivosť na konci života“ v dvoch kontextoch: v užšom a v širšom. Na Slovensku, vzhľadom na existenciu dvoch komplementárnych spôsobov starostlivosti o pacienta s nevyliciteľným a progredujúcim ochorením, a to starostlivosti v nemocnici (ambulancia a oddelenie paliatívnej medicíny) a v hospíci (lôžková a ambulancia starostlivosť) používame viac model na obrázku 1.



Hlavný priestor pre poskytovanie supportívnej a paliatívnej medicíny vo vzťahu ku starostlivosti na konci života (užšia definícia starostlivosti na konci života). Recommendations from the EAPC. *EJPC*, 2010;17(1)

Obrázok 1. Užšia definícia starostlivosti na konci života (podľa cit.2)



Hlavný priestor pre poskytovanie supportívnej a paliatívnej medicíny vo vzťahu ku starostlivosti na konci života (širšia definícia starostlivosti na konci života). Recommendations from the EAPC. *EJPC*, 2010;17(1)

Obrázok 2. Širšia definícia starostlivosti na konci života (podľa cit. 2)

Literatúra

1. Gamondi, C, Larkin, P, Payne, S. Core competencies in palliative care: an EAPC White Paper on palliative care education – part 1,2: *Eur.J.Pall.Care*, 2013; 20(2,3)
2. Radbruch, L, Payne, S, The Board of Directors of the EAPC. White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe. Part 1:*Eur.J.Pall.Care*, 2009; 16(6), Part 2: *Eur.J.Pall.Care*, 2010; 17(1)
3. Cherny, NI, Radbruch, L, The Board of Directors of the EAPC. European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliative Medicine*, 2009, 23(7) 581–593
4. Jacobsen, JC, Maytal, G, Stern. TA. Demoralization in medical practice. *PrimCareCompanion J.Clin.Psychiatry*, 2007, 9(2), 139-143.
5. Mols, A, Reiter-Theil, S, Oertli, D, Viehl, CT. Palliative surgery in cancer patients: what do we know about it? *Eur. J. Pall. Care*, 2013; 20(1)
6. Rocker, G, Puntillo, KA, Azoulay, É, Nelson, JE. End of life care in the ICU. From advanced disease to bereavement. *Oxford Specialist Handbooks in End of Life Care*. Oxford University Press. 2010. Chapter 1: Introduction, 2 – 40.

Odber orgánov na transplantačné účely, smrť mozgu

Jozef Firment

I. Úvod

V súčasnosti sa odbery orgánov na účely ich transplantácie odoberajú na Slovensku výlučne od darcov s bijúcim srdcom (**heart beating donors** = HBD), teda darcov so stanovenou smrťou mozgu (donors after brain death = DBD). V snahe rozšíriť priestor pre odbery orgánov sa aktivity transplantologických spoločností vracajú aj k pôvodným spôsobom, aké sa využívali pri začiatkoch odberov orgánov na transplantačné účely. Sú to odbery orgánov od darcov s nebijúcim srdcom (**non-heart beating donors** = NHBD), teda darcov, u ktorých došlo k zastaveniu činnosti srdca, stanoveniu smrti (nielen smrti mozgu, ale biologickej smrti) a následne sa vykonávajú odbery orgánov (donors after cardiac death = DCD).

II. Výber z histórie transplantácií orgánov

1902 Alexis Carrel prvým demonštrovaním anastomózy ciev vytvoril cestu pre transplantáciu orgánov.

1905 Ohlásená prvá transplantácia rohovky v Olomouci na Morave.

1950 V Chicagu urobená prvá úspešná transplantácia obličky chirurgom Richardom H. Lawlerom 49-ročnej pacientke Ruth Tuckerovej.

1959 Použitý termín coma dépassé Mollaretom a Goulonom.

1960 Vo Veľkej Británii v Royal Infirmary v Edinburhu bola sirom Michaelom Woodruffom vykonaná prvá transplantácia obličky od darcu.

1963 V Denveri, Colorado vykonaná prvá transplantácia pečene na svete Dr Thomasom Starzlom.

1964 Prvá príbuzenská orgánová transplantácia vo Švédsku, prof. Curt Franksson.

1965 Prvá transplantácia od mŕtveho darcu bola vykonaná v Royal Infirmary v Edinburhu.

1966 Francúzska lekárska akadémia ako kritérium na určenie smrti zaviedla mozgovú smrť namiesto zastavenia srdca.

1967 V Kapskom Meste, v Juhoafrickej Republike bola vykonaná prvá transplantácia srdca na svete Dr Christiaanom Barnardom.

1968 Na harvardskej lekárskej fakulte ustanovená ad hoc komisia pre stanovenie ireverzibilnej kómy – smrti mozgu.

1968 V Bratislave urobená prvá transplantáciu ľudského srdca s mimotelovým obehom krvi v strednej a východnej Európe pod vedením prof. Karola Šišku.

1979 Prvá úspešná transplantácia srdca bola urobená sirom Terenceom Englishom v Papworth Hospital.

1981 Jednoznačné ustanovenie zákona o smrti prezidentskou komisiou US pre štúdium etických otázok v medicíne.

1983 Prvá kombinovaná transplantácia srdca a pľúc bola v Británii urobená sirom Magdi Yacoubom v Harefield Hospital.

1986 Prvý odber obličiek v Košiciach u kadaverozného donora.

1988 Prvá transplantácia obličky od mŕtveho darcu v Košiciach.

1991 Prvá transplantácia obličky od mŕtveho darcu v B. Bystrici.

1994 Americkou akadémiou neurológov vydané postupy pre určovanie smrti mozgu.

1994 Prvá transplantácia obličky od žijúceho darcu v B. Bystrici.

1994 Prvýkrát v Británii bola transplantácia pečeneového tkaniva od živého darcu, čo umožnilo obom, príjemcovi aj darcovi, plnú funkciu pečene.

1994 Register orgánových transplantácií NHS začal zlad'ovať dodávku a potrebu po 5 ročnej kampani.

- 1995 Prv  multiorg nov  odber v Košiciach.
- 1995 Publikovan  Maastrichtsk  krit ri  v 4 kategóriách.
- 1997 Prv  transplantácia pečene v B. Bystrici.
- 1998 Prv  transplantácia srdca v SUSCCH pod vedením prof. Juraja Fabi ana.
- 2000 Prv   spe n  kombinovan  transplantácia obličky a pankreasu v B. Bystrici.
- 2001 Prv  transplantácia obličky od žijúceho geneticky nepr buzn ho darcu v B. Bystrici.
- 2001 Prvýkrát bola vykonan  transplantácia pľúc od „non-heart beating“ darcu sirom Dr. Stig Steenom v Lunde vo Švédsku.
- 2004 Prv  pr buzensk  transplantácia obličky v Košiciach.
- 2005 Prv  skri zen  transplantácia obličky v B. Bystrici.
- 2005 Vo Francúzsku bola prv  parciálna transplantácia tváre.
- 2005 Vydan  odpor cania pre ur ovnanie smrti mozgu  t tom New York.
- 2007 Prv  altruistick  darovanie orgánu v Británii darcami, ktor  nevedia, akým l'ud'om bude ich orgán darovan .
- 2008 Obnoven  program transplantácií pečene v B. Bystrici.

III. Odbery orgánov od darcov s bij c m srdcom

Smrť mozgu

V niektorých prípadoch kranio cerebrálna trauma m  e v stiiť do stavu, v ktorom prestanú všetky mozgov  funkcie, teda dochádza k **smrti mozgu**. Tak to pacient sa stáva potenciálnym darcom orgánov a po splnen  prísnych legislatívnych a medicínskych krit ri  **darcom orgánov** po smrti mozgu. Na určenie smrti mozgu je ur en  **komisia** lekárskych odborníkov, ktor  spíše **protokol** o smrti mozgu. K smrti mozgu m  e d jst' aj na podklade iných lézií ako je kranio cerebrálne poranenie.

Darcami sú obyčajne predtým zdrav  pacienti, u ktorých došlo ku vážnemu poškodeniu mozgu známej etiológie, bez ochorenia alebo úrazu darovaných orgánov v anamnéze. Nesmie sa jednať o osoby vo výkone trestu alebo vo v  etrovacej väzbe a osoby s neznámou totožnosťou. Odmietnutie darcovstva so zápisom v Negatívnom registri Slovenského centra orgánových transplantácií (SCOT) logicky vyl čuje darovanie orgánov a tkanív. Viac pozri v prílohe.

Ide lni darcovia sú také, ktoré v období pred odobrat m orgánov boli hemodynamicky stabiln , s minimom inotropnej podpory, bez epizod prolongovanej hypotenzie, ischémie, hypotermie, hypovolémie alebo zastavenia srdcovej činnosti prevyšujúcej 15 minút.

Ideálny darca (vhodn  pre odber všetkých orgánov)

1. Vek 5 - 45 rokov
2. Negatívna anamnéza
3. Izolovan  poškodenie mozgu
4. Kr tkodob  hospitalizácia
5. Cirkula n  stabilita, minimálna vazopresorick  podpora
6. Normálna funkcia všetkých orgánov
7. Neprítomnosť infekcie

Marginálny (neide lny) darca

1.Vek < 5 a > 60 rokov. Biologick  vek, biopticky < 20 % sklerotick ch glomerulov - množstvo transplantovaných nefrónov je dôležitou determinantou funkcie štepu.

2.Ochorenie v anamnéze

- a) Hypertenzia - bez proteinúrie. Potrebn  v  etriť o n  pozadie, EKG, USG, biopsiu obličiek; je nutn  normálna renálna funkcia a negatívny mo ov  nález. Typ I. a II. (WHO) sú akceptovatel n .
- b) Diabetes mellitus. Kontraindikácia pre odber pankreasu, obličky po ich biopsii.

- c) Malignita. Izolovaný bazocelulárny karcinóm kože a nemetastazujúci tumor mozgu akceptovateľné.
- d) Etylizmus. Kontraindikácia pre pečeň a pankreas, rizikový faktor pre odber srdca, najmä s anamnézou fajčenia.
- e) Fajčenie. Kontraindikácia pre odber pľúc. Pri odbere srdca, najmä vo vyššom veku darcu realizovať koronarografiu.
- f) Pankreatitída. Kontraindikácia pre pankreas pri chronickej pankreatitíde. Hyperamylazémia je často prítomná pri mors cerebri.
- g) Operácia. Kontraindikácia pre pankreas a pečeň po opakovaných laparotómiách. Cholecystektómia nie je kontraindikácia odberu pečene.
- h) Infekcie. Bez sepsy, bez pyelonefritídy - príjemcu profylakticky liečiť.
- i) KPR. Pre odber srdca sú nepriame kompresie prognosticky nepriaznivejšie ako elektrická liečba.
- j) Tupá trauma hrudníka je relatívnou kontraindikáciou pre odber srdca, nutné je vyšetriť ECHO srdca, enzýmy, EKG.

3. Reverzibilné funkčné poškodenie v dôsledku obehovej instability. Prechodné zhoršenie renálnych funkcií zdravých obličiek s reštitúciou ich funkcie nie je kontraindikácia pre ich odber. Možno akceptovať obličky s hodnotou urey do 17 mmol/l a kreatinínu do 200 μ mol/l. Hodnotu kreatinínu do 280 μ mol/l možno akceptovať len pri súčasnom klírens kreatinínu viac ako 0,5 ml/s.

Diagnostika smrti mozgu

Pre úspešné obnovenie činnosti transplantovaných orgánov je ústredné pochopenie podstaty smrti mozgu bez smrti srdca u HBD (heart beating donors). Pri smrti mozgu ide o **stratu všetkých funkcií mozgu**, pričom kardiorespiračné a iné funkcie organizmu sú dočasne udržiavané **mechanickou a resuscitačnou podporou**. V procese diagnostiky mozgovej smrti využívame **klinické vyšetrovacie metódy** a v prípade indikácie pomocné **konfirmačné metódy**.

Musia byť splnené **všetky** nasledujúce klinické kritériá pre diagnostiku smrti mozgu, ktoré sú založené na neurologickom vyšetrení. Toto klinické vyšetrenie pacientov so suspektnou smrťou mozgu musí byť dôkladné a úplne zadokumentované. Chyby a nesprávne interpretácie sú zdrojom nedorozumení medzi lekármi a príbuznými. Poranenie tváre môže spôsobiť problémy pri správnom vyšetrení.

Klinické kritériá pre diagnostiku smrti mozgu

1. Kóma. Kóma (GCS = 3) pri známej nevyliciteľnej štruktúrálnej **lézii mozgu** bez prítomnosti potenciálne reverzibilných príčin ako sú intoxikácie (barbituráty, sedatíva, hypnotiká, alkohol), bez prítomnosti liečiteľných metabolických porúch, hypotermie (centrálna teplota < 32,2 °C), šoku a periférnej dysfunkcie nervov a svalov, ktoré boli vyvolané ochorením alebo liekmi vyvolávajúcimi nervosvalový blok. Pacient nesmie mať prítomné ani žiadne funkcie mozgového kmeňa. Pacient nesmie mať žiadne prejavy odpovede v dôsledku úplnej straty vedomia. Hĺbka bezvedomia sa obyčajne vyšetruje štandardnými bolestivými stimulmi, stlačením supraorbitálnych nervov (lokalizovaných na mediálnej strane obočí), silnými stlačeniami nechtových lôžok alebo kompresiou temporomandibulárnych kĺbov. Všetky iné bolestivé stimuly môžu byť nedostatočné a viesť k rozdielnym interpretáciám. Niekedy sa vykonávajú bolestivé podnety ako je tlak na sternum, krútenie predlaktí alebo prsných bradaviek alebo jednoducho pichanie do rôznych častí končatín. Otváranie očí alebo motorická odpoveď na bolesť alebo hlas nesmie byť opakovane prítomná. V niektorých prípadoch však bolestivý podnet môže vyvolať rýchlu alebo pomalú odpoveď končatinami. Vyskytujú sa

typicky na ramenách a môžu obsahovať rýchlu flexiu prstov alebo minimálnu eleváciu viečok. Cesty vedenia sú neznáme, ale predpokladá sa, že sú generované miechou. Ich klinické odlišenie od zachovanej motorickej aktivity vyžaduje prax, ale chýbanie koordinovanej patologickej flexie alebo extenzie je typické a viaceré z týchto pohybov sa po opakovaných stimuloch stratia.

2. Chýbanie reflexných odpovedí všetkých hlavových nervov. Nesmie byť vyvolateľný korneálny, pupilárny, vestibulookulárny, okulocefalický, faryngeálny, kašľací a dýchacie reflexy. Nesmie byť žiadna odpoveď sprostredkovaná hlavovými nervami na bolestivý podnet. Zrenice majú byť v strednom postavení alebo dilatované, pričom musí byť istota, že neboli ovplyvnené podaním atropínu alebo iných liekov. Fotoreakcia a konsenzuálna reakcia musia byť obojstranne nevyvolateľné. Pacient nesmie mať žiadne spontánne svalové pohyby, avšak u pacientov obyčajne ostávajú spinálne reflexy, ktoré pozostávajú z intaktných neurálnych oblúkov nezávislých na centrálnej regulácii, preto môžu ostať zachované šľachové a plantárne reflexy. Pacient nesmie mať prítomné žiadne reflexy mozgového kmeňa. Ako prvé sa vyšetrujú zrenice. Obojstranne nie je prítomná žiadna odpoveď na jasné svetlo baterky. Ak sú pochybnosti, je pri vyšetrení potrebné použiť lupu. Pacienti so smrťou mozgu majú typicky zrenice v strednom postavení s veľkosťou 4 až 6 mm. Lokálne podanie liekov alebo úraz očného bulbu môžu spôsobiť abnormality na zreniciach. Niektorí pacienti majú preexistujúce abnormality zreníc, čo znemožňuje ich vyšetrenie. Pohyby očí sa najlepšie vyšetrujú injektovaním studenej vody. Najprv je však potrebné vyšetovať okulocefalický reflex. Rýchle pohyby hlavou do oboch strán nemá vyvolať žiadne pohyby očí. Ak je pri úraze prítomný opuch spojoviek, vybavenie reflexu môže byť sťažené. Štandardným vyšetrením má byť teda vyšetrenie vestibulárneho reflexu ľadovou vodou. Hlava sa podloží do výšky 30 stupňov, aby sa horizontálny kanálik vnútorného ucha dostal vertikálne. Pri vstrekaní 50 ml ľadovej vody do vonkajšieho zvukovodu nesmie dôjsť k tonickým pohybom bulbov smerom k strane podnetu studenej vody (v kóme môže zotrvať pomalý komponent, ale rýchly komponent nystagmu sa stráca). Testovať je potrebné obe strany s časovým rozdielom piatich minút. Kalorická skúška môže byť ovplyvnená prítomnosťou krvi alebo cerumenu vo zvukovode. Preto je nutné pred samotným vyšetovaním priamo pozrieť do zvukovodu. Potom nasleduje vyšetrenie citlivosti a motoriky tváre. Neprítomnosť korneálneho reflexu sa potvrdzuje dotykom rohovky výterovým tampónom, pričom sa nezistí žmurknutie. Neprítomnosť grimasy tváre sa potvrdzuje silným tlakom na kondyly v úrovni temporomandibulárneho kĺbu. Chýbať má aj mandibulárny reflex (poklepanie na bradu vyšetrovacím kladivkom). Bulbárne funkcie sa najlepšie testujú odpoveďou kašľa pri endobronchiálnom odsávaní. Jednoduché pohybovanie endotracheálnou rúrkou dnu a von sú nedostatočným podnetom na vyšetovanie bulbárných funkcií. Katéter je potrebné zasunúť do trachey až do úrovne karíny a odsávaním sa pokúšať vyvolať kašeľ. Dávivý reflex sa nepovažuje za vhodný. Ak uvedené reflexy mozgového kmeňa nie sú prítomné, pokračuje sa apnoickým testom.

3. Apnoe s potrebou umelej ventilácie pľúc. **Test apnoe.** Test pozostáva z odpojenia pacienta od ventilátora a využitia princípu apnoickej oxygenácie. Preoxygenácia je nevyhnutná, aby sa eliminovali zásoby dusíka a uľahčil transport kyslíka. Počas prvých minút narastá PaCO₂ vyrovnávaním sa artériového CO₂ s CO₂ zmiešanej venóznej krvi a následne rýchlym narastaním PaCO₂ pri jeho tvorbe metabolizmom. Odhaduje sa, že po odpojení pacienta od ventilátora stúpa PaCO₂ o 0,4 až 0,8 kPa za minútu (3-6 mmHg/min). Cieľovým PaCO₂ je 8 kPa (60 mmHg). Pred pokračovaním v teste je potrebné zohľadniť niekoľko ďalších podmienok. Hypotermia z 32 °C, ktorá je spájaná so smrťou mozgu, má byť upravená na 36 - 37 °C. Hypotenzní pacienti so systolickým tlakom nižším ako 90 mmHg majú dostať bólus tekutín, alebo sa im majú zvýšiť vazopresory. Pred odpojením pacienta od ventilátora je potrebné preoxygenáciou docieľiť zvýšenie PaO₂ najmenej na 25 kPa (200 mmHg) a rovnako aj upraviť prípadnú hypokapniu na normu 5,3 kPa (40 mmHg). Na dosiahnutie týchto hodnôt PaO₂ obyčajne postačuje 10 minút ventilovať pacienta s FiO₂ 1,0. Po odpojení od ventilátora

sa katétrom umiestneným nad karinou podáva kyslík prietokom 6 l/min. Asi po 8 minútach ($8 \times 0,4 = 3,2$ kPa, resp. $8 \times 3 = 24$ mmHg) PaCO₂ stúpne do požadovanej úrovne. Vtedy sledujeme prítomnosť pohybov brucha a hrudníka pacienta. Ak pohyby nie sú prítomné, odoberie sa vzorka na krvné plyny. Ak PaCO₂ dosiahne hodnotu 8 kPa (60 mmHg), **apnoický test je pozitívny**. Ak sú vylúčené kontraindikujúce faktory, apnoický test v spojení s chýbaním reflexov mozgového kmeňa a zistenou kómou sú výsledkom klinickej diagnostiky smrti mozgu. Pri teste apnoe sa vyžaduje kontinuálne monitorovanie saturácie hemoglobínu kyslíkom, počtu pulzov a krvného tlaku. Ak sa vyskytne hypotenzia, apnoický test sa má zastaviť. Hypotenzia sa obvyčajne vyskytne vtedy, keď je pacient slabo oxygenovaný alebo je prítomná výrazná respiračná acidóza. V takom prípade bezprostredne pred znovunapojením pacienta na ventilátor je potrebné odobrať krv na vyšetrenie plynov. Obyčajne sa zistí významné zvýšenie PaCO₂. Alternatívnou metódou testu apnoe je pridanie potenciálne nebezpečného CO₂ pri súčasnom ponechaní pacienta na CPAP. Pri sledovaní mechanických senzorov prístroja môžu byť výsledky hodnotenia prítomnosti alebo neprítomnosti spontánneho dýchania potenciálneho darcu falošné. Ak PaCO₂ nestúpne na očakávané hodnoty, apnoický test sa asi po desiatich minútach má zopakovať.

Pomocné metódy

1. **Klinické príznaky** súvisiace s herniáciou mozgového kmeňa (hypotermia, diabetes insipidus, hemodynamická instabilita)
2. **Atropínový test**. Rezistencia na atropín. Po podaní atropínu 0,04 mg/kg i. v. nesmie dôjsť k stúpnutiu srdcovej frekvencie > 10 % úderov/min. Mal by sa podať centrálna, bez iného chronotropného lieku (vazopresorov v spoločnej infúznej linke!). Testuje sa tým vylúčením vagotonického účinku motorického jadra n. vagus na srdce.
3. **Hodnota pCO₂ v artériovej krvi**. Hypokapnia je často pozorovaná u darcov, lebo pri nízkej produkcii CO₂ sa aj pri znížených ventilačných hodnotách minútového dychového objemu oxid uhličitý ľahko eliminuje.
4. **Saturácia hemoglobínu O₂ z jugulárneho bulbu**. Jugulárna oximetria informuje o spotrebe kyslíka mozgom. Porovnanie hodnôt saturácie kyslíka a pO₂ z jugulárneho bulbu a artérie má vysokú výpovednú hodnotu. Spravidla zavádzame katéter na kontralaterálnej strane mozgovej lézie.
5. **Transkraniálne dopplerovské vyšetrenie mozgových ciev**. Transkraniálny doppler sa používa na stanovenie prítomnosti dopplerovského signálu extra a transkraniálne. Jeho výhodou je neinvazívnosť, možnosť bed-side monitorovania, vyššia istota pri indikovaní panangiografie a cena vyšetrenia. Avšak u 10 % populácie (prevažne staršej ako 55 rokov) sa popisuje hypo- až anechogenita terénu.
6. **Ďalšie možnosti**: Mozgová gamagrafia, event. SPECT, evokované potenciály a EEG a pod.

Frekvencia výskytu patofyziologických zmien pri smrti mozgu v %

Artériová hypotenzia	80
Diabetes insipidus	65
Diseminovaná intravaskulárna koagulopátia	30
Poruchy srdcového rytmu	30
Edém pľúc	20
Acidóza	10

Pri nejasnosti sa vykonávajú u potenciálneho donora na potvrdenie smrti mozgu **konfirmačné testy**. Pozostávajú z **jedenkrát** vykonanej sériografickej mozgovej **panangiografie** alebo mozgovej perfúznej **scintigrafie** ako dôkaz selektívneho zastavenia mozgovej cirkulácie, prípadne **EEG** vyšetrenia alebo vyšetrenia **sluchových kmeňových**

evokovaných potenciálov. Konfirmačné testy sú **alternatívami a stačí vykonať jeden z nich.**

Príčiny zlyhávania krvného obehu pri smrti mozgu

Periférna vazodilatácia	
Hypovolémia	diabetes insipidus
	podávanie osmotických diuretík (manitol)
	hyperglykémia
	liečebná reštrikcia tekutín
Kardiodepresia	deplécia vysokoenergetických fosfátov
	inhibícia funkcie mitochondrií
	možné zníženie tvorby T3
	poruchy elektrolytov

Starostlivosť o donora

Monitorovanie donora

- kontinuálne EKG
- počet pulzov, NIBP á 10 min, CVT á 4-6 hod.
- meranie TK invazívne (uprednostniť pred NIBP)
- hodinová diuréza, bilancia tekutín
- telesná teplota (jadrová)
- K, Na, Cl, glykémia, ABR á 4 hod, SpO₂, (EtCO₂)
- AST, ALT, Bi, AMS, urea, kreatinin, sediment
- hemogram a koagulácia
- moč chemicky a sediment.

Katecholamínová búrka

- vzostup katecholamínov v čase vzniku kónusu mozgového kmeňa
- výrazná periférna vazokonstrikcia až zlyhanie ľavého srdca, mikroinfarkty ...
- tachykardia a hypertenzia je obvyčajne krátkotrvajúca
- liečba: väčšinou bez terapie, event. esmolol alebo nitroprusid sodný.

Manažment darcu

- udržiavať normotermiu, používať ohrievacie zariadenia
- udržiavať MAP >70 mmHg, používať noradrenalin
- primerané hradenie tekutín, najmä kryštaloidov
- diabetes insipidus liečiť nahradzovaním strát tekutín a podať dezmpresín
- primeraná oxygenácia a udržiavanie normokarbie
- kontrolovať vnútorné prostredie a udržiavať elektrolyty v norme.

Odporúčané ciele pre potenciálnych **donorov srdca:**

Stredný artériový tlak 60 - 80 mmHg, parametre preloadu – CVT 4 - 10 mmHg, PCWP 10 - 15 mmHg, frekvencia srdca 60 - 100/min, žiadúci je sinusový rytmus. Výdaj srdca s CI > 2,1 l/min/m².

IV. Odbery orgánov od darcov s nebijúcim srdcom

Klasifikácia darcov s nebijúcim srdcom (DCD = donor after cardiac death)

Sú dve veľké kategórie DCD donorov. **Neregulovateľné** DCD sú vtedy, keď sa smrť objaví náhle a neočakávane. **Regulovateľné** DCD sú také, keď k smrti dochádza po plánovanom ukončení liečby (withdrawing). Modifikovaná Maastrichtská klasifikácia rozdeľuje DCD do piatich kategórií, ako je to uvedené v tabuľke. Neregulovateľné DCD sú najmä z logistických dôvodov určené len na odbery obličiek v transplantačných centrách.

Maastrichtská klasifikácia DCD

Kategória	Popis okolností	Pripravenosť	Miesto poskytovania
I.	Úmrtie pri príchode do nemocnice	Neregulovateľné	Oddelenie urgentného príjmu v transplantačnom centre
II.	Neúspešná KPR	Neregulovateľné	Oddelenie urgentného príjmu v transplantačnom centre
III.	Očakávané zastavenie krvného obehu	Regulovateľné	OAIM
IV.	Zastavenie obehu po diagnostike smrti mozgu	Regulovateľné	OAIM
V.	Nečakané zastavenie obehu na OAIM	Neregulovateľné	OAIM v transplantačnom centre

Dohodnuté časové limity funkčnej teplej ischémie špecifikované pre jednotlivé orgány predstavujú čas od rozhodnutia o ukončení aktívnej liečby (withdrawal of life sustaining treatment = **WLST**, paliatívna = „súcitná“ liečba) a **asytóliou** sú uvedené v tabuľke. Ak sa časy prekročia, v odberovej aktivite sa nepokračuje. Časy sú orientačné a môžu byť v niektorých centrách odlišné. Po 4 - 6 hodinách sa od odberu orgánov upúšťa vždy. Údaje v zátvorkách sú ako alternatívy uvádzané v literatúre.

Iným kritériom na stanovenie **začiatku času teplej ischémie** je čas poklesu MAP ≤ 50 mmHg alebo SpO₂ $\leq 70\%$ a **začiatim perfúzie** orgánu perfúznym roztokom.

Orgán	Max. čas do odberu orgánov	Poznámky
Pečeň	(30) 60 minút	Pri porovnaní Tx pečene od DBD darcov sú výsledky od DCD darcov prijateľné, ale tieto štepy majú vyššiu potransplantačnú morbiditu, vyšší výskyt zlyhania štepu a biliárnych komplikácií
Pankreas	(30) 60 minút	
Pľúca	60 min.	Dôležitejší ako čas studenej perfúzie je čas do reinfúzie pľúc (nie nová ventilácia)
Obličky	120 (240-300) minút	Obličky od DCD darcov majú vyšší výskyt spomaleného nástupu funkcií, ale neskoršie funkcie podobné ako DBD darcovia. Maximálny tolerovateľný čas funkčnej teplej ischémie sa môže predĺžiť o ďalších 120 minút ak je možno predpokladať, že za špecifických podmienok by mohol byť orgán ešte životaschopný

Kroky vykonávané v procese DCD darcov

1. Rozhodnutie o márnosti liečby
2. Získavanie súhlasu pre darovanie orgánov
3. Prehodnotenie orgánov – alokácia orgánov
4. Príprava pred rozhodnutím o ukončení aktívnej liečby (WLST)
5. Ukončenie aktívnej liečby (WLST)
6. Diagnostika smrti zo zastavenia krvného obehu
7. Prípravy na prevoz na operačnú sálu
8. Odber orgánov a ukončenie ošetrovania.

1. Rozhodnutie o márnosti liečby: Spúšťačom procesu DCD je rozhodnutie, že podporné liečebné postupy už nepredstavujú kroky, ktoré sú v najlepšom záujme starostlivosti o pacienta a preto sa majú zastaviť. Toto rozhodnutie sa má vykonať zodpovedným skúseným lekárom, ktorý je nezávislý od DCD procesu. Toto rozhodnutie musí byť oznámené, vysvetlené a musí byť prijaté príbuznými potenciálneho darcu ešte pred začiatkom procesu smerujúceho k darovaniu orgánov. Tak ako to platí vo všeobecnosti pri ošetrovaní o všetkých pacientov, počas celého času starostlivosti o potenciálneho donora majú byť všetky činnosti vykonané s dôstojnosťou a rešpektom.

2. Získavanie súhlasu pre darovanie orgánov: V činnostiach smerujúcich k darovaniu orgánov možno pokračovať iba v tom prípade, ak príbuzní potenciálneho donora prijali rozhodnutie o upúšťaní od aktívnych liečebných postupov. Komunikáciu s príbuznými majú vykonávať na to školení zdravotnícki pracovníci. Pred komunikáciou s príbuznými je potrebné prekontrolovať centrálny register nedarcov. Následne sa pristupuje k virologickému skríningu a tkanivovej typizácii potenciálneho donora. Následne sa zodpovedná osoba skontaktuje s lekárom vykonávajúcim obhliadku zomretých.

3. Prehodnotenie orgánov – alokácia orgánov: Prehodnotenie orgánov, ktoré majú byť darované je dôsledný proces, ktorý sa má robiť v záujme príjemcu, s ohľadom na jeho bezpečnosť a vhodnosť orgánu. Prehodnotiť je potrebné všeobecnú vhodnosť pacienta ako donora a funkcie individuálnych orgánov, ktoré by mali byť darované. Proces zahŕňa prehodnotenie funkcie potenciálne odoberaného orgánu, jeho súčasného stavu, prekontrolovanie dostupnej dokumentácie a anamnézy pacienta. Ak sa orgány prehodnotia, pristupuje sa k organizovaniu odberového tímu a operačnej sály.

4. Príprava pred rozhodnutím o ukončení aktívnej liečby (WLST): V podpornej liečbe sa má pokračovať do rozhodnutia o ukončení liečby. Eskalácia liečby za účelom uľahčenia darovania orgánov je oblasťou diskusií. Odporúčania v zahraničí (V. Británia) uvádzajú, že je možné vykonávať len kroky, ktoré uľahčujú darovanie, ale nie sú príčinou poškodzovania alebo distresu pacienta. Za prijateľné sa považuje zvyšovanie dávok vazoaktívnych liekov, zvyšovanie ventilačnej podpory a zavádzanie i. v. línií. Všetky intervencie však je potrebné starostlivo zvažovať. Prípustné sú činnosti v rozsahu, ktoré sa vykonávajú po stanovení mors cerebri.

5. Ukončenie aktívnej liečby (WLST): Ak sú tímy a operačná sála pripravené, vykoná sa zastavenie podporných liečebných postupov. Na mnohých pracoviskách sa to robí na ICU, ale pripúšťa sa aj prevezenie pacienta na anestetickú prípravovňu, prípadne sa to robí na oddelení urgentného príjmu. Podľa skúseností zahraničných pracovísk sa za najvhodnejšie miesto považuje ICU. Tak je možné najpresnejšie ohraničiť čas teplej ischémie. Existujú viaceré varianty v ukončení podporných liečebných postupov podľa zaužívaných protokolov jednotlivých nemocníc. Podľa miestnych alebo národných odporúčaní pri paliatívnej liečbe je možné pokračovať v podávaní sedatív alebo opioidov. Ukončovanie obyčajne zahŕňa aj odpájanie od riadenej ventilácie ako aj od podporovania iných orgánov. Potenciálni darcovia môžu byť extubovaní, alebo im je možné endotracheálnu rúrku ponechať. Ak bol potenciálny DCD darca pľúc extubovaný, po stanovení smrti pred odobratím pľúc sa vyžaduje reintubácia

a vykonanie recruitment manévru. Aj tieto kroky sú v súčasnosti diskutované. Dôležité však je tu to, že **po potvrdení zastavenia krvného obehu sa umelá ventilácia nesmie vykonávať**.

6. **Diagnostika smrti zo zastavenia krvného obehu:** Je definovaná ako ireverzibilné zastavenie funkcií krvného obehu. Pozoruje sa lekármi potvrdzujúcimi úmrtie **po piatich minútach** po stanovení ireverzibilného zastavenia obehu a dýchania. Neprítomnosť mechanických funkcií srdca sa normálne potvrdzuje kombináciou nasledujúcich kritérií:

- chýbanie pulzácie na veľkých tepnách
- neprítomnosť srdcových oziev auskultačne
- asystólia na kontinuálnom EKG zázname
- neprítomnosť pulzovej krivky pri invazívnom meraní krvného tlaku intraartériovým katétrom
- neprítomnosť kontrakčnej aktivity pri použití echokardiografie.

Akékoľvek spontánne objavenie sa srdcovej alebo dychovej aktivity počas toho obdobia pozorovania po opätovnom zastavení činnosti srdca a dýchania má viesť k pridaniu **d'alších 5 minút sledovania**. Po 5 minútach trvania zastavenia dýchania a činnosti srdca sa má **potvrdiť úmrtie** neprítomnosťou fotoreaktivity zreníc, korneálnych reflexov a neprítomnosťou motorickej odpovede na tlak na supraorbitálne oblasti. Ako **čas úmrtia** sa uvádza čas, kedy sú splnené tieto neurologické kritériá.

7. **Príprava na prevoz na operačnú sálu:** Počas vyhodnocovacieho procesu je potrebné príbuzným jasne vysvetliť, že po potvrdení smrti zomretý pobudne na ICU len 5 minút do jeho prevozu na operačnú sálu. Príbuzní si môžu priať zotrvať tento čas so zomretým. Po diagnostikovaní a potvrdení smrti darca sa má rýchlo a dôstojne transportovať na operačnú sálu, aby sa **minimalizoval čas teplej ischémie**. Darca sa má bezpečne transportovať v sprievode člena z tímu intenzivistov. Potrebné je skompletizovať dokumentáciu.

8. **Odber orgánov a ukončenie ošetrovania:** Odber orgánov sa má vykonať chirurgom školeným v tejto oblasti. Následné kroky sa majú vykonať v súlade s náboženskými a kultúrnymi zvykmi zomretého. Po darovaní orgánov sa odporúča kontaktovať príbuzných, ponúknuť im ďalšiu pomoc a informovať ich o priebehu darovania orgánov.

Záver

Aj napriek tomu, že proces darovania orgánov je emocionálne náročný a vyčerpávajúci, proces darovania ponúka príležitosť výrazne zlepšiť kvalitu života príjemcom a dlhotrvajúci dobrý pocit pre príbuzných darcu. Komunikácia, multidisciplinárna spolupráca, štruktúrovaný a súladný proces sú ťažiskové pri vykonávaní vysoko kvalitných činností týkajúcich sa darovania orgánov. Naše úsilie má byť sústredené na všetky detaily, ktoré majú viesť k dlhodobému cieľu znižovania čakacej doby príjemcov na waiting listoch a znížiť počet úmrtí takých pacientov, ktorí sa nedočkali transplantácie.

Schopnosť identifikovať darcu orgánov a vykonať manažment takého pacienta možno považovať za **indikátor vysokej kvality intenzívnej starostlivosti** na danom pracovisku a v celej nemocnici. Je to činnosť náročná nielen na emočný tlak, ale aj na vysokú odbornú schopnosť tímu riešiť naliehavé zmeny u donora a prispôbiť medicínske postupy zložitým logistickým podmienkam.

V. Príloha

Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o darcovstve, odberoch ľudských orgánov z tiel živých a mŕtvych darcov, o testovaní darcov a o prenose ľudských orgánov na príjemcu

Číslo: 28610/2006 – OZSO

Dňa: 3. 1. 2007

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. b) zákona č. 576/2004 Z.z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení zákona č. 350/2005 Z. z. vydáva toto odborné usmernenie:

Čl. I: Vymedzenie pojmov

Na účely tohto odborného usmernenia sa rozumie pod:

(1) **systémom kvality** organizačná štruktúra, definované povinnosti, postupy, procesy a zdroje na zavedenie riadenia kvality; zahŕňa všetky činnosti, ktoré priamo alebo nepriamo prispievajú ku kvalite

(2) **štandardnými pracovnými postupmi** postupy, ktoré v písomnej forme opisujú kroky špecifického procesu aj s materiálmi a metódami, ktoré sa majú použiť, a očakávaný konečný produkt

(3) **overovaním** zavedenie dôkazovej dokumentácie, ktorá poskytuje vysoký stupeň istoty, že určitý proces, štandardné pracovné postupy, časť zariadenia alebo prostredie bude sústavne produkovať produkt, ktorý spĺňa svoje vopred určené vlastnosti a kvalitatívne parametre, pričom sa proces overuje na účely hodnotenia výkonu systému, pokiaľ ide o jeho efektívnosť v súvislosti s určeným využitím

(4) **sledovateľnosťou** súbor postupov, ktorý umožňuje sledovať orgány na každom článku od darcu k príjemcovi a späť od príjemcu k darcovi. K sledovateľnosti patria aj informácie o použitých produktoch a materiáloch, ktoré prichádzajú do styku s odobratými orgánmi.

(5) **mŕtvym darcom s nebijúcim srdcom** darca orgánov, u ktorého bolo potvrdené zastavenie srdcovej a dýchacej činnosti

(6) **mŕtvym darcom s bijúcim srdcom** darca orgánov, u ktorého bola potvrdená smrť mozgu.

Čl. II: Kritéria výberu živého a mŕtveho darcu

(1) U darcu orgánov sa uplatňujú všeobecne platné kritéria vylúčenia **prenosných infekčných** ochorení, **malígnych** ochorení a **iných** závažných systémových ochorení. Odber orgánu môže byť uskutočnený len v prípade, že darcovi boli **vyšetrené príslušné testy** uvedené v čl. XIII.

(2) Pri akomkoľvek **podozrení** na nedostatočnú kvalitu a nevhodnosť odobratých orgánov, vrátane orgánov dovážaných zo zahraničia za účelom ich prenosu príjemcovi pred ich prenosom

v záujme ochrany zdravia príjemcu **vedúci transplantačného tímu**, ktorý má uskutočniť prenos orgánu na príjemcu a ktorý je zodpovedný za splnenie všetkých kritérií a podmienok potrebných na prenos orgánu príjemcovi, požiada **referenčné laboratórium** o

a) vykonanie indikovaných testov uvedených v čl. XIII

b) prípadne aj o vykonanie ďalších testov, ktoré zodpovedajú epidemiologickej situácii v krajine odberu v dobe odberu orgánov z tiel darcov a prípadnému podozreniu na možný výskyt príslušného ochorenia darcu, ktoré zodpovedajú cestovateľskej a expozičnej anamnéze a charakteristike odobratého orgánu.

(3) V prípade dovozu orgánu zo zahraničia **poskytovateľ, ktorý vykonal dovoz zo zahraničia**, zabezpečuje **vyšetrenie testov** vyžiadaných vedúcim transplantačného tímu v referenčnom laboratóriu v Slovenskej republike, ktoré je oprávnené na výkon týchto činností na základe povolenia podľa osobitného predpisu.¹⁾

(4) V prípade, že dovážaný orgán **nesplňa požadované kritéria** na jeho prenos príjemcovi, **vedúci transplantačného tímu** prenos orgánu na príjemcu nevykoná.

(5) Ak je niektorý z povinne vyšetovaných testov podľa čl. XIII **pozitívny, odber** orgánu z tela darcu a ani jeho prenos na príjemcu sa **nevykoná, s výnimkou odborne akceptovaných postupov**, napr. použitie orgánu od HCV pozitívneho darcu HCV pozitívnemu príjemcovi pri transplantácii obličky. Ak bol odber orgánu pozitívne testovaného darcu z akéhokoľvek dôvodu napriek tejto skutočnosti **uskutočnený**, vedúci transplantačného tímu **prenos na príjemcu nevykoná, s výnimkou odborne akceptovaných postupov**.

(6) Pri výbere **živého darcu** sa posudzuje **genetická príbuznosť** darcu a príjemcu orgánu.

(7) Na účely posudzovania genetickej príbuznosti sa považujú za osoby **priamo geneticky príbuzné** darcovi pokrvne príbuzní, a to:

- a) rodičia
- b) deti
- c) súrodenci, ak mali spoločných oboch rodičov
- d) starí rodičia.

(8) Pri posudzovaní genetickej príbuznosti podľa odseku 7 má najvyššiu prioritu **monozygótne dvojča**.

(9) Na účely posudzovania genetickej príbuznosti sa za osoby **vzdialene geneticky príbuzné** darcovi považujú ostatné pokrvne príbuzné osoby, a to:

- a) strýkovia a tety
- b) bratanci a sesternice
- c) súrodenci, ak mali spoločného len jedného rodiča.

(10) Za osoby **geneticky nepríbuzné** darcovi sa považujú ostatné osoby, ktoré nie sú uvedené v odsekoch 7 a 9.

(11) Pre výber darcov ľudských orgánov platia **kritériá výberu darcov**, ktoré sa zakladajú na analýze rizík spojených s aplikáciou konkrétnych orgánov. Indikátory tohto rizika je potrebné identifikovať fyzikálnym vyšetrením, skúmaním lekárskej a behaviorálnej anamnézy, biologickým testovaním a iným vhodným vyšetrením.

(12) Ak doložené hodnotenie rizika potvrdené zodpovednou osobou potvrdí opak, **darca sa vylúči** v prípade, že bude platiť niektoré z rizikových kritérií uvedených v čl. III. až V.

Čl. III: Všeobecné kritériá na vylúčenie mŕtvych darcov

(1) **Neznáma príčina smrti**, pokiaľ pitva po odbere neposkytne informáciu o príčine smrti a nemôže sa uplatniť žiadne zo všeobecných kritérií vylúčenia, ktoré sú uvedené v čl. III a IV.

(2) Anamnéza **choroby neznámej etiológie**.

(3) Súčasná alebo minulá anamnéza **zhubnej choroby okrem** primárneho bazocelulárneho karcinómu, in situ karcinómu krčku maternice a niektorých primárnych malígnych nádorov centrálného nervového systému, ktoré sa musia hodnotiť na základe úrovne súčasného vedeckého poznania. Riziko prenosu chorôb zapríčinených **priónmi**. Toto riziko sa vzťahuje napríklad na:

a) osobu, u ktorej sa diagnostikovala Creutzfeldtova–Jacobova choroba alebo variant Creutzfeldtovej-Jacobovej choroby, alebo u ktorých sa v rodine vyskytla noniatrogénna Creutzfeldtova-Jacobova choroba

b) osobu s anamnézou rýchlej progresívnej demencie alebo degeneratívnej neurologickej choroby vrátane chorôb neznámeho pôvodu

c) príjemcu hormónov pripravených z ľudskej hypofýzy (ako sú rastové hormóny), príjemcovia transplantátov rohovky (cornea), skléry alebo dura mater, a osobu, ktorá sa podrobila nezdokumentovanej neurochirurgickej operácii (pri ktorej sa mohla použiť dura mater). V prípade variantu Creutzfeldtovej-Jacobovej choroby sa môžu odporučiť aj ďalšie preventívne opatrenia.

(4) **Systémová infekcia** nezvládnutá v čase darcovstva alebo významná lokálna **infekcia orgánov, ktoré sa majú odobrať**.

(5) Anamnéza, klinické dôkazy alebo laboratórne dôkazy **HIV, akútna alebo chronická hepatitída B** (okrem prípadov osôb s preukázanou imunitou), **hepatitída C** a riziko prenosu

HTLV I a II (Human T-Lymphotropic virus – typ I., II.) alebo dôkazy o rizikových faktoroch týchto infekcií.

(6) Anamnéza **chronickej systémovej autoimúnnej choroby**, ktorá by mohla mať škodlivé účinky na kvalitu orgánu, ktorý sa má odobrať.

(7) Dôkazy o akýchkoľvek **iných rizikových faktoroch prenosných chorôb** na základe hodnotenia rizika pri zohľadnení cestovnej anamnézy a anamnézy expozície darcu a miestnej prevalencie infekčných chorôb.

(8) **Očkovanie živým oslabeným vírusom** do 30 dní pred darcovstvom v prípade, že prichádza do úvahy riziko prenosu.

Čl. IV: Ďalšie kritériá vylúčenia v prípade mŕtvych detských darcov

(1) Všetky **deti, ktoré sa narodili matkám nakazeným** vírusom HIV alebo deti spĺňajúce kritériá vylúčenia podľa čl. III sa vylúčia ako darcovia, pokiaľ nebude možné vylúčiť riziko prenosu nákazy.

(2) **Deti vo veku do 18 mesiacov**, ktoré sa narodili **matkám nakazeným** vírusom HIV, hepatitídou B, hepatitídou C alebo HTLV alebo také, u ktorých existuje riziko takejto nákazy a ktoré **boli dojčené** matkami počas predchádzajúcich 12 mesiacov, sa nepovažujú za darcov bez ohľadu na výsledky analytických testov.

(3) Deti, ktoré sa narodili **matkám nakazeným** vírusom HIV, hepatitídou B, hepatitídou C alebo HTLV alebo také, u ktorých existuje riziko takejto nákazy, ktoré **neboli dojčené** matkami počas predchádzajúcich 12 mesiacov a ktorých analytické testy, fyzikálne vyšetrenie a posúdenie zdravotnej dokumentácie nedokazujú prítomnosť nákazy HIV, hepatitídy B, hepatitídy C alebo HTLV, **môžu byť prijaté ako darcovia**.

Čl. V: Všeobecné kritériá na vylúčenie živých darcov

(1) **Živý darca** sa vyberá na základe **informácií o jeho zdraví a lekárskej anamnézy** poskytnutých na základe **dotazníka a pohovoru s darcom** vedeného povereným zdravotníckym pracovníkom so zodpovedajúcimi teoretickými vedomosťami a praktickými skúsenosťami v problematike darcovstva orgánov, v súlade s čl. II ods. 6 až 12 a čl. III ods. 1. V tomto hodnotení sa uvádzajú relevantné faktory, ktoré môžu pomôcť pri identifikácii a skríningu osôb, ktorých darcovstvo môže predstavovať riziko pre iných, ako je možnosť prenosu chorôb alebo zdravotné riziko pre nich samotných. **Pri akomkoľvek darcovstve od živého darcu nesmie proces odberu narušiť alebo ohroziť zdravie alebo starostlivosť o darcu.**

(2) **Kritériá výberu pre živých darcov** vyhodnocuje, stanovuje a dokumentuje **poskytovateľ**, ktorý zabezpečuje prenos odobratých orgánov na živého príjemcu v transplantačnom centre. Prenos odobratého orgánu na príjemcu vyhodnocuje, stanovuje a dokumentuje lekár – **vedúci transplantačného tímu**, ktorý vykoná transplantáciu, pričom sa uvádzajú aj informácie o fyzickom stave darcu a údaje týkajúce sa lekárskej a behaviorálnej anamnézy, výsledkov lekárskeho prípadne psychologického vyšetrenia a laboratórnych testov hodnotiacich zdravotný stav darcu.

(3) V prípade odobratia orgánu z tela živého darcu poskytovateľ, ktorý vykonal prenos na príjemcu navrhuje príslušnej zdravotnej poisťovni zaradenie živého darcu do **dispenzárnej starostlivosti²⁾**, ako aj dĺžku dispenzarizácie, dispenzárne vyšetrenia vykonáva, vedie o nich v zdravotnej dokumentácii záznamy a raz ročne podáva hlásenie o zdravotnom stave darcu do registra Slovenského centra orgánových transplantácií.

Čl. VI: Odoberanie ľudských orgánov z tel živých a mŕtvych darcov

(1) Ľudské orgány z tel **mŕtvych darcov nemožno odobrať**, ak:

- a) prehliadajúci lekár nemôže zistiť príčinu smrti
- b) je podozrenie, že príčinou smrti je prenosná choroba
- c) ide o zomretých vo väzbe a vo výkone trestu odňatia slobody
- d) nie je zistená identita darcu.

(2) Odobrať ľudské orgány z tel **mŕtvych darcov je možné iba v prípadoch**, ak:

a) lekár zistí, že došlo k **trvalému zastaveniu dýchania a srdcovej činnosti** u osoby, ktorá bola privezená mŕtva alebo po neúspešnej resuscitácii a

1. zastavenie dýchania a srdcovej činnosti je **potvrdené odborným konzíliom** zloženým z ošetrojúceho lekára, lekára so špecializáciou v špecializačnom odbore anestéziológia a intenzívna medicína alebo v špecializačnom odbore anestéziológia a resuscitácia, ktorí nie sú členmi odberovej alebo transplantačnej skupiny

2. o zastavení dýchania a srdcovej činnosti je ihneď spísaná **zápisnica o určení smrti** v dôsledku zastavenia krvného obehu u darcu orgánov s nebijúcim srdcom.

b) odborné konzílium, zložené z ošetrojúceho lekára, lekára so špecializáciou v špecializačnom odbore neurológia a lekára so špecializáciou v špecializačnom odbore anestéziológia a intenzívna medicína, ktorí nie sú členmi odberovej alebo transplantačnej skupiny, určilo **smrť mozgu mŕtveho darcu s bijúcim srdcom** a

1. u detí do jedného roku života **klinické určenie mozgovej smrti** bolo vykonané **dvakrát** s časovým odstupom minimálne 24 hodín, u detí od jedného roku do 18 rokov minimálne 12 hodín, u dospelých nad 18 rokov **minimálne 2 hodiny**

2. o mozgovej smrti je **ihneď spísaná zápisnica o určení mozgovej smrti mŕtveho darcu s bijúcim srdcom**.

Čl. VII: Kritéria na stanovenie smrti mozgu, konfirmačné testy

(1) **Nevyhnutými kritériami na stanovenie smrti mozgu** sú:

a) **hlboké bezvedomie**

b) stanovenie **cerebrálnej areflexie nad spinálnym segmentom C1** a **strata reaktivity na vonkajšie a vnútorné podnety, ktoré sprostredkuje mozog**

c) **neprítomnosť spontánneho dýchania**

d) neprítomnosť dočasných alebo trvalých **kontraindikácií** pri akútnej intoxikácii, kombinácii miechovej lézie a intoxikácie, primárnej hypotermii, metabolickom a endokrinnom rozvrate.

(2) V prípade **nejednoznačného klinického vyšetrenia** alebo v prípade nemožnosti vylúčiť prítomnosť kontraindikácií uvedených v odseku 1 písm. d), klinická diagnóza mozgovej smrti sa potvrdí **konfirmačným testom**, a to:

a) **jedenkrát** vykonanou sériografickou cerebrálnou **panangiografiou** alebo mozgovou perfúznou **scintigrafiou** ako dôkaz selektívneho zastavenia mozgovej cirkulácie

b) **EEG** vyšetrením alebo vyšetrením **sluchových kmeňových evokovaných potenciálov**.

(3) Mozgová panangiografia, mozgová perfúzna scintigrafia, EEG vyšetrenie a vyšetrenie sluchových kmeňových evokovaných potenciálov sa vykonávajú **podľa odporúčaní príslušných odborných spoločností** – rádiologickej spoločnosti, spoločnosti nukleárnej medicíny a spoločnosti pre klinickú neurofyziológiu. Tieto konfirmačné testy sú **alternatívami, stačí vykonať jeden z nich**. Výber testu závisí od príčiny, charakteru poškodenia mozgu a od možností nemocničného zariadenia. **Výber testu vykoná konzílium**, ktoré stanovilo mozgovú smrť.

(4) U detí **do jedného roku** života sa **povinne** vykonáva **jeden z konfirmačných testov** uvedených v odseku 3.

(5) **Za čas smrti sa považuje čas určenia smrti mozgu po druhom vyšetrení alebo po vykonaní konfirmačného testu.**

(6) **Angiografické kritéria** smrti mozgu sú uvedené v prílohe č. 6.

Čl. VIII: Výkony po stanovení smrti mozgu

(1) Po stanovení smrti mozgu sa môžu vykonávať len zdravotné výkony potrebné **na účely odoberania orgánov**, vrátane **prevozu** darcu poskytovateľovi na odobratie orgánov, v sprievode lekára ambulancie záchranej zdravotnej služby alebo leteckej záchranej zdravotnej služby, ktoré sú prístrojovo a materiálne vybavené na udržiavanie životne dôležitých funkcií.

(2) V prípade podozrenia, že smrť bola spôsobená trestným činom, možno orgány odoberať iba v prípade, ak **nebude zmarený účel pitvy**. V tomto prípade sa vykonáva prehliadka odoberaného orgánu a miesta jeho odobratia tak, aby sa nález o obhliadke odoberaného orgánu a miesta jeho odobratia mohol stať **súčasťou pitevného protokolu** podľa osobitného predpisu³; tento nález vyhotovuje **lekár, ktorý vykonal odber orgánov**.

(3) Odberovým miestom pre odber orgánov od živých i mŕtvych darcov, ako aj pre viacnásobné odbery orgánov, tkanív a buniek, je **operačná sála** príslušného zdravotníckeho zariadenia, ktoré vykonáva odbery orgánov na základe povolenia podľa osobitného predpisu¹. Odberovým miestom môže byť aj operačná sála ktoréhokoľvek zdravotníckeho zariadenia, ktoré spĺňa materiálne – technické požiadavky na odbery orgánov. V takom prípade odber vykonáva **odberový tím**, ktorý má na takúto činnosť oprávnenie podľa osobitného predpisu¹.

(4) Odbery orgánov z tiel živých i mŕtvych darcov zabezpečujú a vykonávajú **lekári so špecializáciou** v špecializačnom odbore chirurgia, detská chirurgia, kardiochirurgia a urológia. Za činnosť klinického odberového tímu zodpovedá **vedúci odberového tímu**.

(5) Na odobratie orgánu sa používajú **sterilné zdravotnícke pomôcky**.⁴ Sterilizácia kontaminovaných zdravotníckych pomôcok sa vykonáva podľa osobitného predpisu.⁵

(6) Na odber orgánov sa používajú zdravotnícke **pomôcky dobrej kvality**, overené alebo špecificky certifikované a pravidelne udržiavané na účely odoberania orgánov; ak je to možné, používajú sa zdravotnícke pomôcky označené značkou zhody CE so zabezpečením primeraného školenia všetkých príslušných zamestnancov o používaní týchto pomôcok.

(7) Odporúčané maximálne **časové limity pre vykonanie prenosu** jednotlivých orgánov po ukončení odberu od mŕtveho darcu do začiatku výkonu prenosu orgánov živému príjemcovi (**čas studenej ischémie**) závisia od použitého **konzervačného roztoku** a sú pre

srdce 3 až 5 hodín

pečeň 10 až 14 hodín

obličku 24 až 36 hodín

pankreas 8 až 18 hodín

pľúca 5 až 7 hodín.

(9) Odobraté ľudské orgány sa po odbere pred ďalšou manipuláciou

a) odborne **vyšetrujú** a podrobujú **testovaniu** v súlade s čl. XIII; výsledky vyšetrení sa zaznamenávajú do zdravotnej dokumentácie darcu

b) balia spôsobom, ktorý minimalizuje riziko kontaminácie a ktorý umožňuje zachovanie požadovaných vlastností a biologickej funkcie odobratých orgánov; balenie musí zabrániť aj kontaminácii osôb, ktoré zodpovedajú za balenie a prepravu orgánov; **balenie odobratých ľudských orgánov** vykonáva poskytovateľ oprávnený na odbery orgánov podľa osobitného predpisu¹ podľa nižšie uvedených postupov.

Čl. IX: Balenie a uloženie odobratých orgánov

(1) Orgán sa po odbere dokonale **premýva** a **konzervuje** podľa najnovších poznatkov vedy: ponára sa do roztoku s teplotou **4°C** a bezpečne ukladá v najmenej **troch sterilných nepriepustných obaloch** primeranej veľkosti.

(2) V intervale od odberu po transplantáciu sa ukladá v **chladiacom boxe** pri 4°C alebo sa obkladá ľadom v transportnom chladiacom boxe. Ako **konzervačný roztok** možno použiť len roztok známeho zloženia, ktorý je zaručene sterilný a v návode na použitie sa uvádza konzervácia daného orgánu.

(3) Pri odberoch obličiek od darcu so zastavením krvného obehu a pri odberoch srdca môže byť orgán za sterilných podmienok napojený na **perfúzny prístroj** a permanentne premývaný aj normotermickým konzervačným roztokom do transplantácie.

Čl. X: Označovanie a sprievodná dokumentácia odobratých orgánov, náležitosti prepravného kontajneru

(1) V čase odberu sa **etiketou** označuje každé balenie, ktoré obsahuje odobraté orgány, prípadne jeho produkty. Na etikete sa uvádza jedinečný **číselný kód darcu**.⁶

(2) **Primárny kontajner** určený na prepravu odobratých ľudských orgánov sa **na etikete označuje týmito údajmi:**

- a) **identifikácia zariadenia**, z ktorého sa dané balenie prepravuje (adresa, telefónne číslo)
- b) **názov, typ a jedinečný číselný kód odobratého orgánu** a jeho produktu (odobratých produktov)
- c) informácie o **vhodnom zaobchádzaní** s transportným boxom: „**ĽUDSKÉ ORGÁNY - MANIPULOVAŤ OPATRNE !**“
- d) **dátum a čas zahájenia prepravy**
- e) identifikačné **údaje o poskytovateľovi**, ktorý kontajner s odobratým orgánom (orgánmi) a jeho produktov **preberie** (názov a adresa poskytovateľa).

(3) K orgánu, ktorý sa posielá na transplantáciu na iné pracovisko sa okrem **Sprievodného listu** k odobratému orgánu a hlásenie o transplantácii odobratého orgánu (ďalej len „sprievodný list“), ktorého vzor je uvedený v prílohe č. 7, prikladá:

- a) časť **sleziny** v chladnom sterilnom fyziologickom roztoku a ak je to možné aj **lymfatické uzliny** pre možnosť kontroly histokompatibility medzi darcom a príjemcom
- b) **dve 10 ml vzorky zrazenej krvi alebo séra darcu.**

(4) Zabalené orgány sa zasielajú v **kontajneri**, ktorý je vhodný na prepravu biologického materiálu a zachováva bezpečnosť a kvalitu prepravovaných orgánov podľa najnovších poznatkov.

(5) Všetky priložené vzorky orgánov, určené na testovanie, **sa presne označujú** tak, aby sa zabezpečila identifikácia darcu, s uvedením záznamu o čase a mieste ich odobratia.

Čl. XI: Dokumentácia darcu orgánov

(1) Dokumentáciu darcu orgánov tvorí **protokol darcu**, ktorý obsahuje najmä:

- a) meno a priezvisko darcu, prípadne titul darcu
- b) dátum narodenia darcu
- c) pohlavie darcu
- d) typ darcu (živý darca – mŕtvy darca)
- e) pridelený **jedinečný číselný kód darcu**, ktorý je rovnaký pre všetky produkty, ktoré súvisia s darcom
- f) lekársku a behaviorálnu anamnézu (zhromaždené informácie musia v prípade potreby postačovať na uplatnenie exklúzných kritérií)
- g) výsledok fyzikálneho vyšetrenia (telesnej prehliadky)
- h) klinické údaje
- i) výsledky laboratórnych testov a výsledky ostatných vykonaných testov
- j) zistené rizikové faktory u darcu
- k) správu HLA laboratória o tkanivovej typizácii darcu a príjemcu a o vyšetreniach imunokompatibility
- l) **chorobopis** vrátane operačnej správy o odbere orgánu z tela darcu s uvedením:
 1. názov a adresa poskytovateľa, ktorý vykonal odber ľudských orgánov z tiel živých alebo mŕtvych darcov,
 2. časové údaje o začiatku odberu (miesto, dátum, hodina, minúta)
 3. čas prerušenia krvného obehu
 4. názov, opis, typ a identifikácia odobratého orgánu vrátane vzoriek na testovanie
 5. relevantné charakteristiky odobratého orgánu
 6. meno, priezvisko, titul a podpis vedúceho odberového tímu, ktorý uskutočnil odber jednotlivých orgánov, tkanív a buniek a ktorý zodpovedá za uskutočnenie jednotlivých odberov
 7. mená, priezviská, tituly osôb, ktoré sa zúčastnili jednotlivých odberov z tela darcu
 8. časové údaje o ukončení odberu (miesto, dátum, hodina, minúta)
 9. použité postupy (štandardné pracovné postupy), vrátane akejkoľvek udalosti, ku ktorým došlo počas odberu.

m) **sprievodný list** s vyjadrením zodpovednej osoby o ich vhodnosti, prípadne nevhodnosti na transplantačné účely; sprievodný list vypracúva poskytovateľ, ktorý vykoná odber ľudských orgánov. Sprievodný list zasiela poskytovateľovi, ktorý vykoná prenos na príjemcu a v kópii aj Slovenskému centru orgánových transplantácií, jeden výtlačok sa zakladá do dokumentácie darcu.

n) operačnú správu o prenose odobratého orgánu na príjemcu, ak bola transplantácia vykonaná poskytovateľom, ktorý vykonal odber orgánu

o) u **živých darcov** mimo údajov uvedených v odseku 1 písmeno a) až n) aj:

1. podpísané poučenie a informovaný súhlas darcu s odberom orgánu na účely ich prenosu príjemcovi

2. čestné vyhlásenie darcu o bezodplatnosti darovania orgánu

3. operačná správa o prenose - transplantácii darovaného orgánu príjemcovi

4. písomný súhlas členov konzília poskytovateľa pri transplantácii od priamo geneticky príbuzných osôb alebo členov konzília určeného ministerstvom zdravotníctva pri transplantáciách od vzdialene geneticky príbuzných a geneticky nepríbuzných osôb

p) u **mŕtvych darcov** okrem údajov uvedených v odseku 1 písmeno a) až n) aj:

1. dátum, hodina a minúta úmrtia

2. príčina úmrtia

3. zápisnicu o určení smrti v dôsledku zastavenia dýchania a krvného obehu alebo zápisnicu o smrti mozgu

4. písomné potvrdenie Slovenského centra orgánových transplantácií, o nezaregistrovaní potenciálneho darcu v **registri nedarcov** s uvedením času (dátum, hodina, minúta), mena, priezviska a titulu osoby, ktorá túto skutočnosť overila

5. záznam o tom, ako a kým bol **darca**

znaky **identifikovaný**.

q) záznam o alokácii odobratého orgánu od živého alebo mŕtveho darcu od poskytovateľa, ktorý vykonal odber orgánu poskytovateľovi, ktorý vykoná prenos na príjemcu

r) identifikačné poskytovateľa, ktorému majú byť doručené odobraté orgány (názov, adresa)

(2) Na dokumentáciu darcu orgánov podľa odseku 1 sa vzťahuje osobitný predpis.⁷

(3) Prehľad používaných tlačív je uvedený v prílohách č. 1 až 5.

Čl. XII: Postup pri nepoužití odobratého ľudského orgánu

(1) V prípade, že v ktoromkoľvek kroku od odberu ľudského orgánu až po jeho prenos príjemcovi dôjde k zisteniu, že **odobratý ľudský orgán nie je možné z akéhokoľvek dôvodu použiť na transplantáciu** príjemcovi, pracovník, ktorý zistí danú skutočnosť informuje o vzniknutej situácii odborného zástupcu⁸ poskytovateľa, ktorý:

a) informuje o vzniknutej situácii poskytovateľa, ktorý vykonal odber orgánu a poskytovateľa, ktorý mal vykonať prenos na príjemcu, ako aj Slovenské centrum orgánových transplantácií

b) zabezpečí **bioptické vyšetrenie** nepoužitého ľudského orgánu

c) uvedie **príčiny nepoužitia** odobratého orgánu v sprievodnom liste, v ktorom uvedie stručné závery vykonaných vyšetrení odobratého orgánu, na základe ktorých došlo k pozastaveniu prenosu orgánu na príjemcu

d) zasiela jeden výtlačok sprievodného listu Slovenskému centru orgánových transplantácií

e) zabezpečí **likvidáciu** nepoužiteľného biologického odpadu v súlade s osobitným predpisom⁹

f) ponecháva **výsledok bioptického vyšetrenia nepoužitého orgánu** na transplantáciu v jednom výtlačku v dokumentácii svojho pracoviska, druhý výtlačok posiela Slovenskému centru orgánových transplantácií, ktoré zakladá tento záznam k dokumentácii darcu orgánov.

Čl. XIII: Testovanie darcov a odobratých ľudských orgánov

(1) Za správnosť postupov pri **testovaní darcov a odobratých ľudských orgánov** zodpovedá poskytovateľ, ktorý vykonáva testovanie darcov a odobratých ľudských orgánov.

(2) Testovanie darcu a odobratého ľudského orgánu sa vykonáva podľa písomne vypracovaných **štandardných pracovných postupov** v referenčnom laboratóriu. Poskytovateľ, ktorý nemá vlastné referenčné laboratórium, uzatvára zmluvu o vykonávaní testovania s iným poskytovateľom, oprávneným na túto činnosť podľa osobitného predpisu.¹

(3) **Biologické testy** sa vykonávajú na sére alebo plazme darcu.

(4) U každého darcu sa vykonávajú **laboratorné vyšetrenia**:

- a) krvnej skupiny
- b) krvnej podskupiny
- c) vyšetrenie Rh faktora
- d) a biologické testy.

(5) **Minimálnou požiadavkou** je vykonanie týchto biologických testov:

- a) test na vylúčenie prítomnosti vírusu HIV 1, anti - HIV 1
- b) test na vylúčenie prítomnosti vírusu HIV 2, anti - HIV 2
- c) test na vylúčenie prítomnosti vírusu hepatitis B = HBsAg a Anti -HBc test
- d) test na vylúčenie prítomnosti vírusu hepatitis C = Anti - HCV
- e) pri transplantácii obličky sa vyšetruje aj test HLA (súčasť alokačných kritérií).

(6) **Iné testy sa vyžadujú len v špecifických prípadoch**, napr. test na protilátky voči HTLV-I (Human T-Lymphotropic virus – typ I) sa vykonáva u darcu, ktorý žije alebo pochádza z oblastí s vysokým výskytom tohto ochorenia, alebo má sexuálnych partnerov, ktorí pochádzajú z týchto oblastí, alebo ak rodičia darcu pochádzajú z týchto oblastí.

(7) Pri pozitívnom anti-HBc a negatívnom HbsAg sa vyžadujú **d ďalšie vyšetrenia a hodnotenie rizík** na účel stanovenia spôsobilosti na klinické využitie.

(8) V závislosti od cestovateľskej a expozičnej anamnézy a od charakteristík darovaného orgánu na žiadosť príslušného poskytovateľa referenčné laboratórium vykonáva u darcu pred odberom orgánu **d ďalšie testy**, medzi ktoré patria najmä

- a) test RhD
- b) test HLA
- c) test na vylúčenie syfilisu (Treponema palidum) = RRR test, TPPA test
- d) test na vylúčenie prítomnosti vírusu ľudskej T-leukémie = HTLV – I test
- e) test prítomnosti cytomegalovírusu
- f) testy na vylúčenie prítomnosti Trypanosoma cruzi (Chagasovej choroby)
- g) test na zistenie hladiny choriongonadotropínu = HCG test
- h) test prítomnosti Epstein – Barrovej vírusu (lymfoproliferatívnych ochorení, infekčnej mononukleózy, Burkittovho lymfómu, nasopharyngeálneho karcinómu)
- i) testy prítomnosti vírusov herpes simplex HSV 1 a HSV 2
- j) testy na vylúčenie prítomnosti malárie (Plasmodium vivax, P. malariae, P. ovale, P. falciparum)
- k) u mužov test na prostatický špecifický antigén = PSA test
- l) testy toxoplazmózy.

(9) Pri dovoze **orgánu zo zahraničia**, referenčné laboratórium vykonáva na žiadosť vedúceho transplantačného tímu alebo na žiadosť odborného konzília kontrolné alebo vyžiadané doplňujúce vyšetrenia a testovanie dovezeného odobratého orgánu na účely transplantácie a prenosu príjemcovi. **Vedúci transplantačného tímu** vykonáva transplantáciu a prenos dovezeného odobratého orgánu na príjemcu iba v prípade, že všetky vyšetrenia štandardne vykonávaných testov ale aj všetkých vyžiadaných testov sú jednoznačne negatívne a závery referenčného laboratória nekontraindikujú ich prenos na príjemcu.

(10) Výsledky všetkých laboratórnych testov vykonaných u darcu sa zaznamenávajú do zdravotnej **dokumentácie darcu**. Pri dovoze orgánov zo zahraničia sa výsledky laboratórnych testov uskutočnených referenčným laboratóriom založia k dokumentácii dovážaného orgánu.

Čl. XIV

Zrušovacie ustanovenie

Zrušuje sa Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. SZS-4391/1996-Po o odberoch orgánov z tiel mŕtvych darcov uverejnené v čiaske 1-2/1997 Vestníka Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.

Čl. XV

Toto odborné usmernenie **nadobúda účinnosť 1. februára 2007**. Ivan Valentovič, v.r. minister

1) § 35 ods. 1 zákona č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení zákona č. 282/2006 Z. z.

2) § 6 ods. 1 písm. i) zákona č. 581/2004 Z. z. o zdravotných poisťovniach, dohlade nad zdravotnou starostlivosťou a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení zákona č. 353/2005 Z. z.

3) § 48 ods. 8 zákona č. 581/2004 Z. z. v znení zákona č. 353/2005 Z. z.

4) § 2 ods. 10 zákona č. 140/1998 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach, o zmene zákona č. 455/1991 Zb. o živnostenskom podnikaní (živnostenský zákon) v znení neskorších predpisov a o zmene a doplnení zákona Národnej rady Slovenskej republiky č. 220/1996 Z.z. o reklame v znení neskorších predpisov.

5) § 13 nariadenia vlády Slovenskej republiky č. 331/2006 Z. z. o podrobnostiach o požiadavkách na prevádzku zdravotníckych zariadení z hľadiska ochrany zdravia.

6) § 39 ods. 2 zákona č. 576/2004 Z. z. v znení zákona č. 282/2006 Z. z.

7) § 18 až 25 a § 39a ods. 4 zákona č. 576/2004 Z.z. v znení neskorších predpisov.

8) § 12 ods. 9 zákona č. 578/2004 Z. z. o poskytovateľoch zdravotnej starostlivosti, zdravotníckych pracovníkoch, stavovských organizáciách v zdravotníctve a o zmene a doplnení niektorých zákonov.

9) § 10 ods. 4 písm. h) zákona č. 126/2006 Z. z. o verejnom zdravotníctve a o zmene a doplnení niektorých zákonov.

Literatúra

1. Baron L, Shemie SD, Teitelbaum J, Doig CJ: Brief review: History, concept and controversies in the neurological determination of death. *Can J Anesth* 2006 53: 602-608.
2. Bell MD, Moss E, Murphy PG. Brain-stem death testing in the UK - time for reappraisal. *Br J Anaesth* 2004; 92:633-40.
3. Cota N, Burgess M, English W: Organ donation after circulatory death. *Anaesthesia tutorial of the week* 282, 2013. <http://www.anaesthesiologists.org/wfsa-education-resources/tutorial-of-the-week>
4. de Freitas GR, André C: Sensitivity of transcranial Doppler for confirming brain death: a prospective study of 270 cases. *Acta Neurologica Scandinavica* 2006, 113, 6, 426-432.
5. Diaz-Reganon G, Minambres E, Holanda M, Gonzalez-Herrera S, Lopez-Espadas F, Garrido-Diaz C. Usefulness of venous oxygen saturation in the jugular bulb for the diagnosis of brain death: report of 118 patients. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1724-8
6. Escudero D, Otero J, Muñiz G, Gonzalo JA, Calleja C, González A, Martínez A, Parra D, Yano R, Taboada F: The Bispectral Index Scale: its use in the detection of brain death. *Transplant Proc.* 2005, 37, 9, 3661-3.
7. Firment J, Merjavý P: Manažment darcu orgánov. Študijná príručka FEEA, V. postgraduálny kurz, 2000.
8. Firment J, Trenkler Š, Bohuš O., Onderčanin M. a spol.: História anestéziológie a intenzívnej medicíny na Slovensku. *Hanzlúvka* 2013, 486 s.

9. Hornby K, Shemie SD, Teitelbaum J, Doig C: Variability in hospital-based brain death guidelines in Canada. *Can J Anesth* 2006 53: 613-619.
10. <http://www.braindeath.org/clinical.htm>, 31. 10. 2013.
11. Lang CJ, Heckmann JG: How should testing for apnea be performed in diagnosing brain death? *Adv Exp Med Biol* 2004; 550:169–74
12. Lang CJG, Heckmann JG, Erbguth F, Druschky A, Haslbeck M, Reinhardt F, Winterholler M: Transcutaneous and intra-arterial blood gas monitoring: A comparison during apnoea testing for the determination of brain death. *Eur J Emerg Med* 2002; 9:51–6
13. Leclerc X, Taschner CA, Vidal A, Strecker G, Savage J, Gauvrit JY, Pruvo JP: The role of spiral CT for the assessment of the intracranial circulation in suspected brain-death. *J Neuroradiol.* 2006, 33, 2, 90-5.
14. Levesque S, Lessard MR, Nicole PC et al. Efficacy of a T-piece system and a continuous positive airway pressure system for apnea testing in the diagnosis of brain death. *Crit Care Med* 2006; 34: 2213–2216.
15. Munari M, Zucchetta P, Carollo C, Gallo F, De Nardin M, Marzola MC, Ferretti S, Facco E: Confirmatory tests in the diagnosis of brain death: Comparison between SPECT and contrast angiography. *Critical Care Medicine.* 2005, 33, 9, 2068-2073.
16. Odborné usmernenie MZ SR o darcovstve, odberoch ľudských orgánov z tiel živých a mŕtvych darcov, o testovaní darcov a o prenose ľudských orgánov na príjemcu. *Vestník MZ SR*, čiastka 1 – 5, 25. januára 2007, Ročník 55. [http://www.health.gov.sk/redsys/rsi.nsf/0/3e6b545e2697a78cc1256f970033e1b0/\\$FILE/vestnik0701.pdf](http://www.health.gov.sk/redsys/rsi.nsf/0/3e6b545e2697a78cc1256f970033e1b0/$FILE/vestnik0701.pdf) 14. 10. 2007.
17. Palmer S, Bader MK: Brain tissue oxygenation in brain death. *Neurocrit Care.* 2005, 2, 1, 17-22.
18. Slovenské centrum orgánových transplantácií <http://www.ncot.sk>
19. Slovenské centrum orgánových transplantácií. <http://www.ncot.sk/>, 31. 10. 2013.
20. Vivien B, Amour J, Nicolas-Robin A, Vesque M, Langeron O, Coriat P, Riou B: An evaluation of capnography monitoring during the apnoea test in brain-dead patients. *European Journal of Anaesthesiology*, 2007, 24, 10, 868-875.
21. Vivien B, Marmion F, Roche S, Devilliers C, Langeron O, Coriat P, Riou B: An evaluation of transcutaneous carbon dioxide partial pressure monitoring during apnea testing in brain-dead patients. *Anesthesiology* 2006; 104:701–7
22. Wijdicks EF: The diagnosis of brain death. *N Engl J Med* 2001; 344:1215-21.

Blokády brušnej steny

Peter Merjavý, Peter Lenčes

Pacienti, ktorí podstupujú brušnú operáciu sú vystavení významnej pooperačnej bolesti v súvislosti s incíziou brušnej steny. Adekvátne analgézie sú kľúčom ku rýchlemu zotaveniu po operácii. Regionálna anestézia v zmysle blokády brušnej steny dokáže poskytnúť zaujímavú alternatívu pri pooperačnej a pooperačnej analgézii.

Priblížime si techniky a ich indikácie dvoch najčastejšie vykonávaných blokád prednej brušnej steny **TAP – Transversus Abdominis Plane blok** a **Rectus Sheath blok**. Uvedené (často prehliadané) jednoduché bloky poskytujú v správnych indikáciách excelentnú kvalitu pooperačnej analgézie, znižujú spotrebu opiátov, umožňujú pacientom komfort pri dýchaní a kašli po operácii a pomáhajú pričasnej mobilizácii a kratšej hospitalizácii.

Anatómia

Kľúčom ku pochopeniu blokád prednej brušnej steny je dôkladná znalosť anatómie.

Povrch brušnej steny tvorí koža. Druhá vrstva je podkožná vrstva so suprafasciálnymi útvarmi a fasciami. Treťou vrstvou sú svaly, štvrtá je fascia transversalis a najhlbšie je peritoneum parietale. Suprafasciálne máme žily: *vena thoracoepigastrica*, *vena epigastrica superficialis*, *vena circumflexa ilium superficialis*, *venae pudendae externae*, *venae paraumbilicales* (pri patologických stavoch dilatujú a tvoria *caput medusae*, do vena cava superior cez *thoracoepigastrica*, do vena cava inferior cez *epigastrica superficialis*). Na brušnej stene sú zakončenia suprafasciálnych artérií z *arteria femoralis*. Suprafasciálne uložené nervy sú pokračovania suprafasciálnych štruktúr z hrudníka; *rami cutanei anteriores et laterales* z posledných 6 interkostálnych nervov. Horné 2/3 brušnej steny inervujú interkostálne nervy (spolu s nimi prebiehajú aj *vasa intercostalia posteriora*).

Po sňatí kože vidíme hneď pod povrchom *Kamperovu fasciu*, ktorá pokrýva tuk na pupku. V podkožnom tuku sa nachádza *fascia subcutanea* a prebieha v 2/3 hrúbky podkožného tuku. Pokračuje do oblasti perinea ako *fascia perinei superficialis*. Ďalej sa nachádza *fascia abdominalis superficialis*, prechádza do *fascia iliaca*. Fixuje sa na *crista iliaca*, prechádza súvislo do obalov *funiculus spermaticus* ako *fascia spermatica externa*.

Brušnú stenu tvoria tri svaly. Každý je obalený vlastnou fasciou. Najviac povrchné sa nachádza *musculus obliquus externus* (MOE), hlbšie leží *musculus obliquus internus* (MOI) a najhlbšie leží *musculus transversus abdominis* (MTA). Na oboch stranách stredovej čiary (*linea alba*) sa nachádza *musculus rectus abdominis* (MRA). Zasahuje laterálne až po *linea semilunaris*, kde začína uvedené svalová trojvrstva. Predná brušná stena je ohraničená kraniálne rebrovými oblúkmi a *processus xiphoides*, kaudálne *os pubis* a *ligamentum inguinale* a laterálne prednou axilárnou čiarou.

MOE odstupuje zo strednej a spodnej časti rebier a jeho svalové vlákna smerujú nadol a dopredu smerom ku *crista iliaca*, kde prechádza do svojej aponeurózy. MOI odstupuje z laterálnych dvoch tretín *ligamentum inguinale* a prednej časti *crista iliaca* a pokračuje dopredu a nahor. TAM je uložený najhlbšie a jeho vlákna smerujú priečne smerom ku stredovej čiare. Hlbšie sa nachádza malá vrstva extraperitoneálneho tuku a *peritoneum*.

Medzi MOI a MTA leží priestor veľmi podobný ako interkostálny priestor. Tu sa nachádzajú *rami anteriores* spodných hrudných nervov (Th7-Th12) a vlákna L1, zabezpečujúce inerváciu kože, svalov a parietálneho peritonea. V oblasti rebrových oblúkov hrudné nervy Th7-Th11 vchádzajú do neurovaskulárneho priestoru brušnej steny aby neskôr perforovali zadnú stenu priameho brušného svalu (MRA) ako *rami cutanei anteriores* inervujúce kožu v oblasti *linea alba*. Nervy Th7-Th9 zabezpečujú inerváciu brušnej steny nad umbilikom, Th 10 inervuje pupok a Th11, kožná vetvička Th12; *nervus iliohypogastricus* a *nervus ilioinguinalis* pokrývajú kožu pod umbilikom.

Musculus rectus abdominis odstupuje od chrupaviek 5. – 7. rebra a upína sa na os pubis. Má vsunuté väzivové pruhy *intersectiones tendinae*. *Musculus rectus abdominis* je obalený vo *vagina musculi recti abdominis*, ktorá vzniká z aponeuróz svalov bočnej skupiny. Pošva musculi recti abdominis má 2 časti. *Lamina anterior* je tvorená aponeurózou musculi obliquus internus et externus abdominis. *Lamina posterior* je tvorená aponeurózou musculi obliquus internus et musculi transversus abdominis. Lamina posterior na nachádza len v horných 2/3, v dolnej tretine sa všetky aponeurózy dostávajú pred musculus rectus abdominis a na zadnej strane svalu sa vytvára *linea arcuata Douglassi*. Táto skutočnosť môže prispievať ku šíreniu lokálneho anestetika v oblasti nad os pubis.

Indikácie

Blokády prednej brušnej steny dokážu poskytnúť dobrú analgéziu pre rôzne chirurgické výkony najmä ako súčasť tzv. multimodálnej analgézie. Hemodynamické zmeny sú minimálne, nakoľko vo väčšine prípadov lokálne anestetikum zostáva v mieste injekcie, t. z. v brušnej stene. Napriek tomu, že analgézia je obmedzená na prednú brušnú stenu a nepokrýva viscerálne orgány brušnej dutiny, majú blokády brušnej steny svoje nezastupiteľné miesto v znižovaní spotreby opiátov a bývajú často používané aj pri veľkých brušných výkonoch, kedy je epidurálna analgézia kontraindikovaná alebo nevhodná. Bloky brušnej steny sú mimoriadne vhodné v jednoduchšej chirurgii. Výber lokálnych anestetík by mal reflektovať cieľ pooperačnej analgézie a tak používame dlhodobu účinkujúce lokálne anestetiká (bupivacaine, levobupivacaine, ropivacaine). Vykonávame ich po úvode do celkovej anestézie pred incíziou kože chirurgom alebo niekedy na konci operačného výkonu pred prebudením pacienta. Blokády môžeme vykonávať ako jednorazovú injekciu (single shot) alebo zaviesť katéter na opakovanú injekciu lokálneho anestetika (LA). Vzhľadom na to, že sa jedná o aplikáciu LA do medzisvalového priestoru s relatívne veľkou objemovou kapacitou, odporúčame podávanie LA bólusmi a nie kontinuálnu infúziu pumpou.

Tabuľka 1. Prehľad najčastejších chirurgických výkonov a odporúčaných blokád

Chirurgický výkon	Inervácia	Odporúčaná blokáda
Horná stredná laparotómia	Th 7 – Th 9	Rectus sheath, subcostal TAP
Otvorená cholecystektómia	Th 7 – Th 9/10	Rectus sheath, subcostal TAP
Umbilikálna hernia	Th 9 – Th 11	Rectus sheath
Dolná stredná laparotómia	Th 10 – Th 12/L1	TAP, rectus sheath
Pfannenstieler rez pri s. caesarea	Th 12 – L 1	TAP, fascia transversalis block
Appendix	Th 10 – Th 11	TAP
Inguinálna hernia	Th 12 – L 1	TAP, Fascia transversalis block

TAP

TAP blok je relatívne nová technika blokády brušnej steny. V súčasnosti sú používané viaceré varianty. Klinická úspešnosť TAP bloku bola dokumentovaná na rôznych publikovaných prípadoch a na kontrolovaných randomizovaných štúdiách. Je jasné, že TAP blok poskytuje efektívnu pooperačnú analgéziu po dobu 24 - 48 hodín. Celkovo počas prvých 24 hodín po operačnom zákroku redukuje TAP blok spotrebu opiátov o vyše 70 %. Toto zníženie dávky opiátov má za následok aj zníženie výskytu nežiaducich účinkov opiátov, hlavne pooperačnej nauzey a vracania o viac ako polovicu. Sedácia je tiež významne redukovaná u pacientov s TAP blokom. TAP blok spolu v kombinácii s paracetamolom, nesteroidnými antiflogistikami a opioidmi na rescue analgéziu tvoria súčasť multimodálnej pooperačnej liečby bolesti. Klasický TAP blok bez použitia ultrazvuku je relatívne jednoduchý. Ultrazvukovo navigovaný blok zvyšuje účinnosť blokády a minimalizuje riziko vzniku komplikácií. Blok môže byť realizovaný v celkovej anestézii bez rizika neuraxiálnych komplikácií. Je vhodný na jedno-

strannú analgéziu brušnej steny, a vtedy, ak je epidurálna analgédia kontraindikovaná alebo nevhodná.

Klasický TAP (sec. McDonnell)

Tieto bloky spočívajú v podaní bolusu lokálneho anestetika do priestoru TAP. Miesto vpichu pri slepej technike (klasický TAP) je Petitov trojuholník. Povrch trojuholníka tvoria, od povrchu do hĺbky: koža, podkožie, dve svalové fascie, a to fascia musculus obliquus externus a obliquus internus abdominis, spodina je tvorená svalom transversus abdominis. Technika tohto bloku bola popísaná Rafim v roku 2001 a modifikovaná McDonnellom, ktorý popísal techniku dvoch klikov. Ihla smeruje kolmo na kožu v strede Petitovho trojuholníka, tesne nad crista iliaca za strednou axilárnou čiarou. Prvá rezistencia indikuje stret hrotu tupej ihly s fasciou musculus obliquus externus abdominis, a druhá kontakt ihly s fasciou musculus obliquus internus abdominis. Po prekonaní tohto druhého odporu „kliku“ je hrot ihly v TAP priestore. Ľahšie sa realizuje u ľudí starších, vzhľadom na stratu svaloviny a jej tonusu. U obéznych pacientov je niekedy ťažké identifikovať Petitov trojuholník a miesto vpichu je až 2.5cm za najvyšším bodom crista iliaca. Požadovaný priestor je v oveľa väčšej hĺbke a pocit dvoch klikov nemusí byť tak zrejímavý. Nedávna štúdia skúmala šírenie LA pomocou USG pri použití metódy dvoch klikov. Nielenže úspešnosť identifikácie TAP priestoru bola neakceptovateľne nízka (23.6%) ale vzhľadom na vysokú incidenciu perforácie peritonea (v skupine lekárov vo výcviku až 33%) musela byť z etických dôvodov predčasne ukončená! Autori jednoznačne odporúčajú vykonávať TAP blokádu pod USG kontrolou.

Laterálny TAP (sec. Hebbard)

Po zavedení ultrazvuku do techník regionálnej anestézie sa zvýšila úspešnosť a znížil sa počet komplikácií spojených so slepou technikou. Realizácia bloku spočíva v umiestnení ultrazvukovej sondy na laterálnej strane brušnej steny, v priestore medzi crista iliaca a okrajom rebier. Pohybom sondy získame optimálny obraz brušnej steny, v zložení troch vrstiev svalov, laterálne od rectus abdominis. Pri použití in plane techniky ihla smeruje z anteromediálnej pozície lateroposteriórne.

Úroveň senzorickej blokády, literatúrou uvádzaná, bola v začiatkoch od T7 po L1. Avšak viaceré klinické a kadaverózne štúdie poukázali na nižšie dosiahnutú úroveň blokády. Recentné literálne zdroje potvrdzujú rozsah blokády od T10 po L1. Ultrazvuková blokáda je odporúčaná na výkony pod umbilikom, to znamená dermatómy T10 až L1.

Subcostal TAP (sec. Hebbard)

TAP plocha sa môže využiť na analgéziu brušnej steny aj nad pupkom, a to i v prípade incízií, ktoré sú umiestnené v hornej polovici brucha. Napríklad pri cholecystektómii je vhodné deponovanie lokálneho anestetika do TAP priestoru anterosuperiórne oproti zadnému TAP bloku. Pri realizácii tohto bloku je potrebné identifikovať musculus rectus abdominis v blízkosti rebrového oblúka v transverzálnom reze. Potom je potrebné skĺznuť ultrazvukovou sondou laterálne a nájsť TAP priestor, laterálne od okraja rectus abdominis. Tento blok je možné uskutočniť ako samostatný blok, alebo v kombinácii so zadným TAP blokom.

Dual TAP – „Four point approach“ (sec. Broglum)

Je v podstate kombinácia dvoch subkostálnych a dvoch laterálnych injekcií lokálneho anestetika do TAP priestoru za účelom pokrytia väčšieho rozsahu brušnej steny (Th7-Th12/L1). Vykonáva sa pod USG kontrolou.

Subcostal oblique TAP (sec. Hebbard)

TAP rovina leží nad transversus abdominis v anterolaterálnej časti brušnej steny. Blokovanie nervov umiestnených v tejto ploche klasickým ultrazvukovo navigovaným blokom je vhodné pre pooperačnú analgéziu výkonov pod pupkom. Subcostal TAP je založený na podaní lokálneho anestetika do TAP roviny laterálne od linea semilunaris, tesne pri a paralelne s rebrovým oblúkom, a je zvlášť vhodný pre výkony v periumbilikálnej oblasti. Modifikáciou subcostal TAP je oblique subcostal, keď ihla preniká do TAP priestoru tesne pri rebrovom oblúku pri procesus xiphoideus, mediálne od linea similunaris, a následne pomocou hydrodissekcie ihla

postupuje pozdĺž rebrového oblúka až ku prednej časti crista iliaca. Táto línia sa nazýva oblique subcostal línia a je spojená s rovnomenným blokom. Cieľom tejto techniky je zabezpečiť širší rozsah analgézie brušnej steny vhodnej pre chirurgické zákroky pod aj nad pupkom.

Transversalis fascia plane (TFP) blok (sec. Hebbard)

Laterálne kožné vetvy torako-abdominálnych nervov (Th6 až L1) sa oddeľujú proximálne od zahnutia rebra a vynárajú sa k povrchu v strednej axilárnej čiare. Senzitívne zásobujú kožu bočnej strany hrudníka, brucha a hornej časti stehna po veľký trochanter. Prostredníctvom ultrazvukom navigovaného TAP bloku je skôr nepravdepodobné, že vyblokujeme tieto laterálne kožné vetvy. Laterálne kožné vetvy Th6 až Th10 opúšťajú interkostálne nervy ešte pred vstupom na brušnú stenu. Laterálna vetva Th11 opúšťa hlavný nerv v blízkosti konca 12. rebra a môže byť zasiahnutá lokálnym anestetikom pri zadnom TAP bloku. Subkostálny nerv Th12 a iliohypogastrický nerv vysielajú svoje laterálne kožné vetvy ešte pred vstupom do priestoru transverzálnej fascie, viac vzadu než dosiahne lokálne anestetikum pri TAP bloku.

Aplikácia lokálneho anestetika do vrstvy medzi aponeurózou musculus transversus abdominis a jeho hlbšie uloženou transverzálnou fasciou spôsobí jeho šírenie pozdĺž vnútorného okraja musculus quadratus lumborum a vyblokuje proximálnu časť Th12 a L1. Tento blok sa nachádza medzi ultrazvukovo navigovaným zadným TAP blokom a lumbal plexus blokom. Pacient môže pri tomto bloku ležať na chrbte.

Tento nový blok bol použitý v prípadoch odberu kostnej drene z crista iliaca a pri operáciách v podbruší, často v kombinácii s TAP blokom, ktorý je uskutočnený počas vyťahovania ihly z TFP priestoru. V porovnaní s ultrazvukovým zadným TAP blokom, táto blokáda pokrýva inervačné oblasti Th12 a L1, ktoré zabezpečujú senzorickú inerváciu bočnej strany crista iliaca až po veľký trochanter. Klinické skúsenosti s týmto blokom sú zatiaľ limitované, no TFP priestor mediálne plynule prechádza do priestoru lumbálneho plexu, a tak by aplikácia LA do tohto priestoru poskytovala alternatívny bočný prístup k lumbálnemu plexu pod ultrazvukovou kontrolou.

Quadratus Lumborum Block (sec. Blanco)

Tento ultrazvukom navádzaný blok brušnej steny bol zavedený Rafaelom Blancom, zakladateľom LSORA (London Society of Regional Anaesthesia). Jedná sa o blokádu, kde je lokálne anestetikum v dostatočnom množstve aplikované do priestoru laterálne od musculus quadratus lumborum a za svalstvo laterálnej strany brušnej steny. Rozsah dermatómov, ktoré sú týmto blokom vyblokované, je od Th6 po L1. Lokálne anestetikum je distribuované značne proximálne medzi predný a stredný list thorakolumbálnej fascie pozdĺž okraja musculus quadratus lumborum. Na realizáciu tohto bloku je potrebné aby pacient ležal na chrbte – čo je výhodné. 50mm dlhá ihla dosťahuje a po aplikácii 30 ml 0,125% levo/bupivakainu je nástup bloku 25 minút. Trvanie blokády je približne 24 hodín. Realizácia bloku je prísne ultrazvuková, bez spoliehania sa na „kliky“. Medzi indikácie tohto bloku patria plastiky brušnej steny, cisárske rezy a všetky laparotómie v dolnej polovici brucha. Spotreba opiátov pri výkonoch v dutine brušnej bola o 30 % nižšia v skupine pacientov s blokom oproti kontrolnej skupine.

Quadratus Lumborum Transmuscular Block (sec. Borglum)

Je variantou ku Blancovmu bloku. V tomto prípade je pacient polohovaný nabok. Oblúkovou USG sondou je identifikovaný processus transversus L4 a úpon m. quadratus lumborum. Ihla pri in-plane technike preniká cez sval zozadu smerom anteromediálne. LA je injikované medzi quadratus lumborum a musculus psoas. Autori popisujú spoľahlivú blokádu všetkých brušných dermatómov vrátane viscerálnej analgézie.

Komplikácie

Anestéziológ, praktizujúci tento blok, by si mal byť vedomý možného poškodenia priľahlých viscerálnych orgánov ihlou (pečeň, slezina, oblička), a to hlavne pri klasickom bloku naslepo. Boli publikované ojedinelé prípady nabadnutia pečene (dôležité je nepichať klasický blok pri hepatomegálii) a hematóm na čreve. Pri ilioinguinálnom a iliohypogastrickom bloku bolo v 2 % popísané intraperitoneálne podanie LA. Pri katéetrových technikách je samozrejme riziko

komplikaácií mierne vyššie, a preto dôsledná vizualizácia hrotu ihly je nevyhnutnou podmienkou každého ultrazvukom navádzaného bloku. Prechodná obrna femorálneho nervu je v 3,7 – 5 % popisovaná pri realizácii ilioinguinálneho a iliohypogastrického bloku. Mechanizmus tohto nežiadúceho účinku je spôsobený zostupom LA ponad ligamentum inguinále kaudálne pozdĺž fascia iliaca.

Nie nevýznamnou, ale pre spokojnosť pacienta dôležitou komplikáciou je zlyhanie bloku, ktoré je popisované až v 25 % prípadov, samozrejme v závislosti od skúseností anesteziológa.

Výskyt toxicity lokálnych anestetík po TAP bloku zatiaľ nebol zverejnený. Pri realizácii bilaterálnych TAP blokád s podaním maximálne možného množstva LA, boli zistené plazmatické hladiny LA podobné ako pri iných regionálnych technikách, napr. pri axilárnom bloku. Intravaskulárne podanie lokálneho anestetika pri TAP bloku nie je pravdepodobné, ale treba s ním počítať a byť pripravený na toxické reakcie, vzhľadom k používaniu veľkých objemov LA.

Záver

Ako rescue technika môže byť TAP blokáda vhodnou alternatívou epidurálu pre anesteziológov hlavne v pooperačnom období, po podaní LMWH. Ďalšou výhodou je aj to, že pacienta nie je potrebné polohovať. Samozrejme chýbajúca viscerálna komponenta tohto bloku musí byť pokrytá parenterálnym podávaním opioidov. Čo sa týka polohy katétra pri kontinuálnych technikách, najvhodnejším riešením sa zdajú byť tzv. multihole katétre. Podmienkami, ktoré môžu zavádzanie tohto bloku brzdiť sú: krytia rán, opuch a vzduch v podkoží, obezita. Ultrazvukovo navigovaný TAP blok dosahuje vrcholové koncentrácie LA v krvi za rovnako dlhý čas ako infraklavikulárny alebo axilárny blok. Na druhej strane, vrcholové koncentrácie LA sú dosiahnuté neskôr ako v prípade epidurálnej anestézie alebo pri interskalenickom bloku. Rovnako ako pri ostatných US navigovaných blokoch, je potrebná pri in plane technike vizualizácia hrotu ihly. Aseptické techniky sú podmienkou. Aplikácia vedomostí o anatómii brušnej steny, zručnosť pri používaní ultrazvuku umožňuje anesteziológovi ponúknuť alternatívnu formu pooperačnej analgézie pacientom po veľkých výkonoch v brušnej chirurgii.

Rectus sheath blok

Rectus sheath blok (RSB) poskytuje efektívnu analgéziu pre umbilikálne operácie a stredné laparotómie. Spočíva v aplikácii lokálneho anestetika (LA) do oblasti medzi zadnú stenu musculus rectus abdominis a lamina posterior vaginae muscoli recti abdominis (nazývaná aj ako zadná aponeuróza, zadná fascia alebo zadný rectus sheath (sheath – púzdro, kryt z angl.). Takto sa dosiahne blokáda predných vetiev niekoľkých interkostálnych nervov (Th7-Th11) napriek tomu, že ich nie je možné spoľahlivo vizualizovať – LA teda podávame do priestoru, kde sa uvedené nervy nachádzajú. Takmer vždy sa vykonáva obojstranne.

Prvýkrát bola táto technika popísaná v r.1899 Schleichom u dospelých na relaxáciu prednej brušnej steny. V roku 1996 Ferguson a kol. použili rectus sheath blok na analgéziu pri plastike umbilikálnej hernie u detí. Od tohto okamihu začala byť táto regionálna technika veľmi populárna pre operácie v oblasti umbiliku a epigastria.

Coureges a kol. popísal techniku, pri ktorej v prvom kroku je aplikované LA infiltračne do podkožia a druhá injekcia smeruje do priestoru medzi prednou aponeurózou a priamym brušným svalom. Ferguson použil techniku naslepo s cieľom aplikovať LA medzi zadnú stenu brušného svalu a zadnú aponeurózu. Veľmi presne popísal manipuláciu ihly a pocit „škriabania“ po povrchu zadnej pošvy musculus rectus abdominis a pocitu „kliku“ pri prechode ihly cez kožu a prednú pošvu brušného svalu. Táto metóda má aj logické opodstatnenie, keďže oblasť zadnej pošvy nie je rozdelený niekoľkými septami ako je tomu v prípade prednej pošvy a tým umožňuje šírenie LA kranio-kaudálnym smerom. Potenciálne komplikácie však zahŕňali zlyhanie blokády, punkciu epigastrických a dokonca aj mezenterických ciev a perforáciu čreva.

Používanie ultrazvuku na presnú injekciu lokálneho anestetika si získava v poslednej dobe čím ďalej väčšiu popularitu v regionálnej anestézii. Ultrazuková navigácia umožňuje neinvazívne zobrazenie anatomických štruktúr v reálnom čase a pohyb ihly ku cieľovým štruktúram pod priamou kontrolou zraku. Porovnanie správnosti uloženia hrotu ihly vykonal Dolan. Technikou „naslepo“ zaviedli ihlu do predpokladaného miesta RSB. Pri aplikácii LA bola priložená UZ sonda a bolo pozorované uloženie LA. V druhej skupine bol použitý ultrazvuk na detekciu správneho miesta injekcie a pozorovanie šírenia LA. V skupine „naslepo“ došlo ku správne šíreniu LA iba v 45 %. V 34 % bolo LA aplikované príliš superficiálne a v 21 % bolo aplikované pod zadnú aponeurózu. Autori zdôrazňujú prítomnosť fascie (*fascia subcutanea*) medzi kožou a svalom, čo môže vyvolať pocit „kliku“ a maskovať tak prechod cez prednú svalovú fasciu.

Komplikácie

Inkompletná blokáda alebo zlyhanie blokády sa vyskytuje najmä v prípade techník „naslepo“ založených na pocite straty odporu, „klikoch“ alebo „škrabkania“ po zadnej pošve brušného svalu. Uloženie ihly príliš povrchovo alebo naopak hlboko potvrdila aj Dolanová štúdia. Anatomická variabilita tu takisto môže zohrávať svoju úlohu, nakoľko podľa jednej štúdie až u 30% populácie odstupuje predná kožná vetva pred rectus sheath a tým pádom neperforuje oblasť zadnej pošvy priameho brušného svalu.

Boli popísané poranenia cievnych štruktúr, najčastejšie epigastrických ciev. V niektorých prípadoch došlo ku poškodeniu mezenterických a dokonca aj retroperitoneálnych cievnych štruktúr.

Punkcia čreva nastáva v prípade, ak hrot ihly perforuje zadnú pošvu a peritoneum. Ak ihla perforuje peritoneum, ale neperforuje črevo, LA je aplikované intraperitoneálne a ku blokáde nedôjde. Podľa jednej štúdie neexistuje spoľahlivý výpočet na odhad hĺbky zadnej pošvy, resp. peritonea od kože, čo v prípade pediatrickej populácie môže byť vzdialenosť menej ako 1cm. Dolan demonštroval kazuistiku, keď ultrazvuk odhalil črevo prirastené ku peritoneu v mieste plánovaného bloku. Použitie ultrazvuku preto odporúčajú v súčasnosti mnohí autori.

Záver

Rectus sheath blok poskytuje kvalitnú analgéziu v perioperačnom a pooperačnom období po operáciách v epigastriu a oblasti pupka. Znižuje spotrebu opiátov v pooperačnom období a tým aj redukuje ich nežiaduce účinky. Jednorazový aj kontinuálny blok sa takmer vždy vykonávajú obojstranne. Technika naslepo založená na pocite „klikov“ alebo straty odporu sa neodporúča. Ultrazuková navigácia prispieva ku vysokej úspešnosti a zároveň zvyšuje bezpečnosť blokády. Použitie ultrazvuku umožňuje kontrolovať celý proces prechodu ihly podkožnými tkanivami a svalom a rovnako aj šírenie lokálneho anestetika v reálnom čase. U začiatočníkov je preferovaná technika In Plane.

Literatúra

1. Blanco R. TAP block under ultrasound guidance: The description of a 'nonpopstechnique'. *Reg Anaesth Pain Med* 2007;32(Suppl 1):130.
2. Borglum J. et al: Ultrasound-guided bilateral dual transversus abdominis plane block: a new four-point approach *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011 Jul;55(6):658-63
3. Borglum J., Moriggl B., Jensen K., Lonnqvist P.A., Christensen A.F., Sauter A., Bendtsen T.F. Ultrasound-Guided Transmuscular Quadratus Lumborum Blockade *British Journal of Anaesthesia.* 2013; 110 (3) e-letter
4. Dolan J., Lucie P., Geary T., Smith M., Kenny G.N.: The rectus sheath block: accuracy of local anesthetic placement by trainee anesthesiologists using loss of resistance or ultrasound guidance. *Reg Anesth Pain Med.* 2009. 34, s. 247–250
5. Finnerty O., Carney J., McDonnell J.G.: Trunk blocks for abdominal surgery *Anaesthesia.* 2010. 65 (Suppl. 1), s. 76–8

6. Gurnaney H.G., Maxwell L.G., Kraemer F.W., et al.: Prospective randomized observer-blinded study comparing the analgesic efficacy of ultrasound-guided rectus sheath block and local anaesthetic infiltration for umbilical hernia repair. *British Journal of Anaesthesia*. 2011. 107 (5), s.790–795
7. Hebbard PD, Barrington MJ, Vasey C.: Ultrasound-guided continuous oblique subcostal transversus abdominis plane blockade: Description of anatomy and clinical technique. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:436-41
8. Hebbard PD et al: Transversalis fascia plane block, a novel ultrasound guided abdominal wall nerve block. *Can J Anesth* 2009, 56,: 618-620
9. Labat G.: Operations on the abdomen In: *Regional Anaesthesia. Its Technic and Clinical Application*. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1923, s. 348-384
10. Mach D., Červenka M.: Blokády na trupu. In: NALOS, D., MACH, D. *Periférní nervové blokády pro klinickou praxi včetně ultrazvukového navádění*. Praha: Grada Publishing, 2010, s.133
11. McDonnell JG, O'Donnell B, Farrell Tet al.: Transversus abdominis plane block: a cadaveric and radiological evaluation. *Reg Anesth Pain Med* 2007; 32 : 399 –404
12. Merjavý P.: Ultrazvuk v regionálnej anestézii. *Novinky v anestéziológii a intenzívnej medicíne* 2011. Prešov: A-Print, 2011, s.58-69
13. Merjavý P.: Rectus sheath Blok v brušnej chirurgii. 2011 www.i-med.sk e-learningový portál Slovenskej lekárskej komory pre celoživotné vzdelávanie lekárov (<http://www.i-med.sk/moodle/course/view.php?id=585&topic=6>)
14. Yarwood J., Berril A.: Nerve blocks of the anterior abdominal wall. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2010, 10, 6
15. Visoiu M, Yakovleva N: Continuous postoperative analgesia via quadratus lumborum block – an alternative to transversus abdominis plane block. *Paediatr Anaesth*. 2013;23(10):959-61.