

## Revijalni članak

## NEUROMIŠIĆNE BOLESTI I ANESTEZIJA

Vesna Antonijević<sup>1</sup>, Nataša Denčić<sup>1</sup>, Jelena Jovičić<sup>1</sup>,  
Ivan Jovanović<sup>2</sup>, Nebojša Lađević<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Centar za anesteziologiju i reanimatologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Klinika za opekotine, plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije, Beograd, Srbija

<sup>3</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

## Sažetak

Neuromišićne bolesti predstavljaju heterogenu grupu oboljenja koju, pored simptoma od strane neuromišićnog sistema, karakteriše i zahvaćenost mnogih organskih sistema. Zajedničke karakteristike svih neuromišićnih bolesti koje su od značaja za anesteziologa su širok dijapazon različitih kliničkih manifestacija, učestala zahvaćenost kardiovaskularnog, respiratornog i gastrointestinalnog sistema, upotreba velikog broja lekova i visok rizik od pojave perioperativnih komplikacija. Zato bi elektivni operativni zahvati trebalo da se izvode isključivo kada je bolest u remisiji. Preoperativna evaluacija i optimizacija komorbiditeta predstavljaju ključne zadatke koji značajno poboljšavaju ishod i podrazumevaju multidisciplinarni pristup (neurolog, fizijatar, pulmolog, kardiolog, hirurg). Cilj anesteziološkog pristupa je da se izbegnu perioperativne komplikacije, kao što su respiratorna i srčana insuficijencija i aspiracija želudačnog sadržaja. Prilikom upotrebe opšte endotrahealne anestezije trebalo bi da se ima na umu da je povećana senzitivnost na većinu anestetičkih lekova, da ona može da pogorša respiratornu i kardiovaskularnu insuficijenciju i da je češća pojava životno ugrožavajućih stanja: mijastenične krize, maligne hipertermije, rhabdomiolize, izražene hiperkalijemije. Zajednička karakteristika većine obolelih od neuromišićnih bolesti jeste nepredvidiva reakcija na depolarišuće mišićne relaksante i povećana senzitivnost na nedepolarišuće mišićne relaksante. Zato je perioperativna primena monitoringa neuromišićne blokade od esencijalnog značaja za obolele. Regionalna anestezija kod većine obolelih od neuromišićnih bolesti predstavlja anesteziju izbora uvek kada to operativni zahvat dozvoljava.

**Ključne reči:** anestezija; neuromišićne bolesti; monitoring neuromišićne blokade

## Review article

## NEUROMUSCULAR DISEASES AND ANESTHESIA

Vesna Antonijević<sup>1</sup>, Nataša Denčić<sup>1</sup>, Jelena Jovičić<sup>1</sup>,  
Ivan Jovanović<sup>2</sup>, Nebojša Lađević<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Center for Anesthesia and Resuscitation, Clinical centre of Serbia, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>Clinic for Burns, Plastic and Reconstructive Surgery, Clinical centre of Serbia, Belgrade, Serbia

<sup>3</sup>School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

## Summary

Neuromuscular diseases represent a heterogeneous group of diseases, which is characterized by the involvement of many organic systems in addition to the symptoms of the neuromuscular system. Common characteristics of all neuromuscular diseases of importance for anaesthesiologists are a wide range of different clinical manifestations, almost always the involvement of the cardiovascular, respiratory and gastrointestinal systems, the use of a large number of drugs and the high risk of occurrence of perioperative complications. Therefore elective surgery should only be performed when the disease is in remission. Preoperative evaluation and optimization of comorbidity is a key task that significantly improves the outcome and implies a multidisciplinary approach (neurologist, physiatrist, pulmonologist, cardiologist, surgeon). The goal of the anesthetic approach is to avoid perioperative complications such as respiratory and cardiac insufficiency and aspiration of gastric contents. When using general endotracheal anesthesia, it should be kept in mind that increased sensitivity to most anesthetic drugs, it can exacerbate respiratory and cardiovascular failure, the more frequent the emergence of life-threatening conditions: myasthenic crisis, malignant hyperthermia, rhabdomyolysis, severe hyperkalemia. A common feature of most patients with neuromuscular disease is the unpredictable reaction to depolarising muscle relaxants and increased sensitivity to non-relaxing muscle relaxants. Therefore, the perioperative application of neuromuscular blockade monitoring is essential for the patient. Regional anesthesia presents anesthesia of choice in most patients with neuromuscular disease whenever this surgical procedure permits.

**Key words:** anesthesia; neuromuscular diseases; monitoring of neuromuscular blockade

**Autor za korespondenciju:** Vesna Antonijević, Klinika za urologiju KCS, Resavska 51, 11000 Beograd, Telefon: 066/8300917, E-mail: vantoniyevic60@yahoo.com

**Corresponding author:** Vesna Antonijević, Department of Anesthesia, Urology Hospital, CCSerbia, Resavska 51, 11000 Belgrade, Telephone: +381 668300917, E-mail: vantoniyevic60@yahoo.com

## Uvod

Neuromišićne bolesti predstavljaju heterogenu grupu oboljenja koju, pored simptoma od strane neuromišićnog sistema, karakteriše i zahvaćenost mnogih organskih sistema. Zbog toga je i sama klasifikacija neuromišićnih bolesti i danas predmet rasprava<sup>1</sup>.

Najčešća podela bazirana je na mestu patološkog zbivanja:

- bolesti poremećenog sprovođenja na neuromišićnoj spojnici
- bolesti mišića i mišićne membrane
- periferne neuropatije
- bolesti centralnog nervnog sistema (CNS) sa neuromuskularnim manifestacijama
- bolesti deponovanja lipida/glikogena.

Zajedničke karakteristike svih neuromišićnih bolesti, a koje su od značaja za anesteziologa su širok dijapazon različitih kliničkih manifestacija, učestala zahvaćenost više organskih sistema (kardiovaskularnog, respiratornog i gastrointestinalnog), upotreba velikog broja lekova i visok rizik od pojave perioperativnih komplikacija. Zato je neophodna temeljna preoperativna evaluacija ovih bolesnika, kao i optimizacija komorbiditeta, kako bi se preupredila pojava perioperativnih komplikacija. Preoperativna priprema zahteva multidisciplinarni pristup i učešće lekara različitih specijalnosti<sup>1,2</sup>.

### **BOLESTI POREMEĆENOG SPROVOĐENJA NA NEUROMIŠIĆNOJ SPOJNICI**

*Mijastenija gravis* (MG) predstavlja autoimunsku bolest u kojoj dolazi do stvaranja autoantitela na postsinaptičke nikotinske acetilholinske receptore neuromišićne spojnice, što dovodi do zamora i slabosti muskulature u različitom stepenu. Incidencija bolesti je oko 5,3/1000000, a prevalencija oko 77 na million stanovnika<sup>3</sup>. Bolest se češće javlja kod žena (3:2), i pokazuje bimodalnu starosnu di-

stribuciju. Tipično se javlja kod žena u drugoj ili trećoj deceniji života. Nasuprot tome, kod muškaraca se javlja najčešće u šestoj ili sedmoj deceniji. Mortalitet je nekada iznosio preko 70%, dok je danas smrtnost od mijastenične krize manja od 5%<sup>4</sup>.

Kod 85% obolelih se detektuju patognomonična autoantitela na nikotinske acetilholinske (Ach) receptore i ovi bolesnici se označavaju kao seropozitivni, najčešće imaju timom ili abnormalnu funkciju timusa. Manje od 20% obolelih je seronegativno i ovi bolesnici imaju antitela na postsinaptičke mišićno specifične kinaze. Najčešće su to antitela na acetilholin-esterazu (oko 70%) ili antitela na rijanodinske receptore<sup>4</sup>.

Klinička prezentacija mijastenije gravis može da bude u vidu okularnih simptoma (15–50%): ptoza i diplopije, u vidu bulbarne simptomatologije (15%): disfagija, dizartrija, kao generalizovana mišićna slabost (85%) i u vidu najtežeg oblika egzacerbacije bolesti – mijastenična kriza (15–20% obolelih)<sup>6</sup>.

Najčešći faktori rizika za nastanak mijastenične krize su:

- fizički ili emocionalni stres
- infekcije
- trudnoća
- povišena telesna temperatura
- lekovi
- anestezija i operacija.

Za MG su karakteristične dve vrste krize: mijastenična kriza i holinergička kriza. Prva nastaje usled pogoršanja bolesti, a zbog dejstva najčešće pobrojanih faktora rizika, dok druga nastaje usled predoziranja antiholinesteraznim lekovima (piridostigmin). Bolesnik u holinergičnoj krizi ima ekscesivnu salivaciju, znojenje, grčeve u stomaku, inkontinenciju urina, bradikardiju, mišićne fascikulacije i slabost. Lečenje zahteva endotrahealnu intubaciju, primenu atropina i prestanak primene inhibitora holinesteraze. Zbog slične kliničke slike, nekada je teško razlikovati ove dve krize. Jednokratna doza edrofonijuma pomaže u dijagnozi, jer dovodi do popravljavanja simptoma u mijasteničnoj krizi, a do pogoršanja u holinergičnoj<sup>3</sup>. Za klasifi-

**Tabela 1:** Osermanova klasifikacija težine oboljenja<sup>7</sup>

Gradus 1	Fokalna bolest (samo okularni simptomi)
Gradus 2a	Blaga generalizovana bolest, istaknuta zahvaćenost ekstremiteta
Gradus 2b	Umerena generalizovana bolest, istaknuti bulbarni simptomi
Gradus 3	Akutna teška bolest sa respiratornom simptomatologijom
Gradus 4	Teška generalizovana bolest sa respiratornom simptomatologijom

kaciju težine oboljenja i danas se koristi Osermanova klasifikacija (Tabela 1).

Brojni komorbiditeti čine MG kompleksnijom, najčešće su to druge autoimune bolesti koje zahtevaju dodatnu dijagnostiku i terapiju pre operacije. Najčešće je prisutan timom, pa treba da se obrati pažnja na opstrukciju disajnog puta (uraditi nuklearnu magnetnu rezonanciju ili skener). Zatim su prisutni i tiroiditis (hipo ili hipertiroiditis), pa bi trebalo da se uradi TSH, FT4; sistemski lupus eritematodes, koji najčešće pokazuje simptome od strane centralnog nervnog sistema, bubrežnu insuficijenciju, hipertenziju (uraditi antinukleusna antitela, ureu, kreatinin, klirens); reumatoidni artritis, za koji je karakteristična atlantoaksijalna nestabilnost (potreban je rendgenski snimak cervikalne kičme ili skener); ankilozirajući spondilitis, usled koga je otežana pokretljivost zglobova kičmenog stuba i povećan je rizik od fraktura (uraditi rendgenski snimak kičme); kronova bolest i ulcerozni kolitis, koji dovode do češćeg postoperativnog abdominalnog bola i ileusa (uraditi skener abdomena); adrenalna supresija, koja dovodi do hipotenzije i postoperativne Adisonove krize (uraditi serumski nivo kortizola, testove adrenalne funkcije); diabetes mellitus sa komplikacijama kao što su ketoacidoza i koma (uraditi vrednosti glikoliziranog hemoglobina – HgbA1C, gasne analize); pulmonalne restriktivne i obstruktivne bolesti, koje dovode do češće produžene postoperativne mehaničke ventilacije i traheostomije (uraditi preoperativno spirometriju, radiografiju pluća, gasne analize)<sup>8</sup>. Sve nabrojano čini mijasteniju gravis jednom od najizazovnijih bolesti za anesteziologa.

Terapija mijastenije gravis je kompleksna i neophodno je poznavanje ovih lekova, kao i njihovih neželjenih dejstava i njihove interrekcije sa anestetikima.

Timus igra centralnu ulogu u patogenezi mijastenije gravis, a njegova abnormalna funkcija je najčešća među seropozitivnim bolesnicima. Timektomija, hirurška imunomodulacija, predstavlja obavezan tretman kod obolelih koji imaju timom, a pojava videoasistirane torakoskopske hirurgije značajno je unapredila hirurško lečenje ovih bolesnika. Terapijski efekat timektomije obično se vidi posle nekoliko godina od operacije, mada većina obolelih ima značajno poboljšanje simptoma odmah nakon operacije. Pokazan je benefit od ove operacije i kod obolelih od mijastenije, a koji nemaju timom. Pokazano je značajno smanjenje potrebne doze imunosupresivne terapije, a egzacerbacije bolesti i potrebne hospitalizacije su značajno ređe<sup>4,5</sup>.

Najčešće se za lečenje ove bolesti koriste<sup>8</sup>:

- Inhibitori acetilholinesteraze, kao prva terapijska opcija. Najčešće se koristi piridostigmin u dozi od 15–60 mg na 4–6 sati, a njegova najčešća neželjena dejstva su: bradikardija, pojačana sekrecija traheobronhijalnog stabla i bronhokonstrikcija.
- Kortikosteroidi, sledeći lekovi izbora koji se ordiniraju zajedno sa antiholinesterazama. Koriste se prednizolon u inicijalnoj dozi 0,8–1 mg/kg ili deksametazon u dozi većoj od 0,5 mg/kg dnevno. Međutim, oni često dovode do imunosupresije i pojave češćih infekcija kod obolelih.
- Antimetaboliti, kao što je azatioprin, koriste se u dozi od 2 do 3 mg/kg dnevno. Neželjena dejstva ovih lekova su hepatotoksičnost i supresija koštane srži.
- Imunosupresivi se ordiniraju obolelima kod kojih je azatioprin kontraindikovano. Upotrebljava se ciklosporin u dozi od 3 do 4 mg/kg dnevno, a potrebno je voditi računa da ovi lekovi mogu da izazovu povišen nivo kreatinina, hipertenziju i tremor.
- Antireumatici (metotreksat jednom nedeljno) omogućavaju značajno smanjenje doza kortikosteroida, ali pokazuju česta neželjena dejstva u vidu glavobolje, mučnine, stomatitisa.
- Intravenska primena imunoglobulina (400 mg/kg dnevno, 5 dana) može u značajnoj meri da popravi stanje bolesnika, gotovo isto efikasno kao plazmafereza. Međutim, njihovu primenu prate česte alergije, hiperviskoznost krvi, tromboembolijske komplikacije, migrene, aseptični meningitis.
- Plazmafereza, postupak tokom koga se uklanjaju autoantitela iz krvi u teškim pogoršanjima bolesti i mijasteničnoj krizi. Postupak može da dovede do poremećaja koagulacije i infekcije, a takođe i komplikacija vezanih za vaskularni pristup sprovođenja.
- Rituximab – specifična monoklonska antitela na antigen CD20 B-ćelija – nedovoljno ispitano

### **Lambert-Eatonov miastenični sindrom**

Lambert-Eatonov miastenični sindrom je autoimunska bolest koja nastaje usled stvaranja autoantitela na voltažno-zavisne kalcijumske kanale lokalizovane na neuromišičnoj spojnici i sinapsama autonomnog nervnog sistema. U 60% slučajeva udružen je sa karcinomom pluća. Kliničkom slikom dominira mišićna slabost, koja je praćena

i autonomnom disfunkcijom (oko 30% obolelih, najčešće pokazuju hemodinamsku nestabilnost). Ovi bolesnici su osjetljiviji na nedepolarišuće i depolarišuće mišićne relaksante nego oboleli od mijastenije. Leči se upotrebom 3,4-diaminopiridinom, koji blokira kalijumske kanale na terminalnom nervnom završetku i produžava trajanje akcionog potencijala, pa je potrebna posebna pažnja, jer ovaj lek pogoršava reaktivnost disajnih puteva i produžava QT interval<sup>1</sup>.

### Anesteziološki aspekti

Oboleli od mijastenije gravis i Lambert-Eatonovog mijasteničnog sindroma predstavljaju kompleksan izazov za anesteziologa, jer je rizik za nastanak intraoperativnih i postoperativnih komplikacija izrazito visok. Zato elektivni operativni zahvati treba da se rade isključivo kada je bolest u remisiji. Preoperativna evaluacija i optimizacija komorbiditeta predstavljaju ključni zadatak koji značajno poboljšava ishod i podrazumeva multidisciplinarni pristup (neurolog, fizijatar, pulmolog, kardiolog, hirurk).

U preoperativnoj pripremi, pored standardnih kliničkih i laboratorijskih pretraga, često su neophodne i dodatne analize i ispitivanja:<sup>9</sup>

- gasne analize, spirometrija, rendgenski snimak (RTG) grudnog koša (CT grudnog koša zbog timoma i dijagnostike prednje medijastinalne mase)
- ultrazvuk (EHO) srca ili nuklearna magnetna rezonancija (NMR)
- neurološki pregled, elektromioneurografija
- vrednosti keratin kinaze, mioglobina u krvi.

Levental je 1980. godine razvio šemu za predikciju razvoja mijastenične krize i potrebe za produženom postoperativnom mehaničkom ventilacijom (Tabela 2)<sup>10</sup>. Senzitivnost ove šeme je 100%, a specifičnost 87,5%. I danas je u upotrebi, mada su brojne studije pokazale da nije pogodna za prime-

nu kod svih obolelih. Skor od 10 do 34 ukazuje na potrebu za produženom postoperativnom mehaničkom ventilatornom potporom. Ostali faktori rizika za potrebom postoperativnom mehaničkom ventilacijom su i ozbiljna bulbarna simptomatologija, teški oblici mijastenije gravis, prethodne respiratorne krize, kardiorespiratorni komorbiditeti, preoperativne serumske vrednosti antitela na acetilholinske receptore  $> 100$  nmol/l, intraoperativni gubitak krvi preko 1000 ml.

Prilikom primene opšte endotrahealne anestezije treba da se ima na umu da je povećana senzitivnost bolesnika na većinu lekova, da ona može da pogorša respiratornu i kardiovaskularnu insuficijenciju, da je češća pojava životno ugrožavajućih komplikacija, kao što su mijastenična kriza, maligna hipertermija, rabdomioliza, ozbiljna hiperkalijemija. Zato je regionalna anestezija anestezija izbora uvek kada to operativni zahvat dozvoljava.

### Premedikacija i perioperativna upotreba redovne terapije

Rutinska premedikacija sedativima ili opioidima treba da se izbegne zbog depresivnog respiratornog dejstva. Ordiniranje redovne terapije koju bolesnik koristi se sprovodi u konsultaciji sa neurologom. Perioperativna upotreba imunosupresiva vrši se u zavisnosti od toga da li je bolesnik zavistan od imunosupresivne terapije ili ne. Većina imunosupresiva ne interreaguje sa anestetičkim lekovima, ali je važno znati da azatioprin produžava dejstvo sukcinilholina i nedepolarišućih neuromišićnih blokatora. Ordiniranje dnevne doze piridostigmina pre operacije je kontroverzno i još uvek nema jednoglasnog i jasnog odgovora. Neki autori zagovaraju obustavu zbog smanjenog dejstva holinesteraze i rizika od izražene vagalne stimulacije, dok drugi preporučuju uzimanje dnevne doze zbog većeg rizika od razvoja respiratorne insuficijencije. Studija Tripathi M. i saradnika je pokazala

**Tabela 2:** Leventalova šema za predikciju razvoja mijastenične krize i potrebe za produženom postoperativnom mehaničkom ventilacijom<sup>10</sup>

Faktor	Bodovi
Trajanje bolesti 6 i više godina	12
Prisustvo hronične plućne bolesti nevezane za MG	10
Dnevna doza piridostigmina veća od 750 mg	8
Fordirani vitalni kapacitet (FVC) manji od 2,9 litara	4
Maksimalni skor	34

da su bolesnici koji nisu primili jutarnju dozu piridostigmina preoperativno imali veću učestalost respiratorne insuficijencije i zahtevali su intraoperativnu primenu neostigmina<sup>3,8</sup>.

**Cilj anesteziološkog pristupa** je da se izbegnu perioperativne komplikacije, kao što su respiratorna i srčana insuficijencija i aspiracija želudačnog sadržaja. Profilaksa plućne aspiracije želudačnog sadržaja klasično se sprovodi upotrebom lekova za redukciju želudačnog volumena i smanjenje kislosti želudačnog sadržaja (H<sub>2</sub> blokatori ili blokatori protonske pumpe, metoklopramid). Preporučeno je izbegavanje cimetidina i citrata, jer negativno utiču na obolele. Antibiotička profilaksa treba standardno da se sprovodi, s tim što bi trebalo da se izbegnu fluorohinoloni (ciprofloxacina, moxifloxacina), makrolidi (eritromicin, azitromicin) i aminoglikozidi (streptomycin, gentamicin).

Hipnotici i opioidi se upotrebljavaju prema standardnim indikacijama. Tiopental je kontraindikovano, jer pri velikim koncentracijama ispoljava depresivno dejstvo na refleksne na nivou kičmene moždine i smanjuje tonusa skeletne muskulature. Različite tehnike anestezije za operacije mijasteničnih bolesnika bez upotrebe neuromišićnih relaksanata su opisane u literaturi: kombinacije propofol i fentanil, sevofluran i fentanil, propofol i remifentanil (najčešće opisivana)<sup>11,12</sup>.

Zbog malog broja normalnih acetilholinskih receptora, oboleli od mijastenije pokazuju specifične reakcije na mišićne relaksante. Kod bolesnika lečenih inhibitorima acetilholinesteraze, njihova i plazma holinesteraza je inhibirana, pa inaktivacija sukcinilholina traje znatno duže i bolesnici su u riziku od nastanka produžene mišićne blokade. Oboleli koji ne uzimaju ove inhibitore su relativno rezistentni na sukcinilholin, jer nemaju dovoljno normalnih receptora da bi nastala depolarizacija. Sa druge strane, osetljivost na nedepolarišuće mišićne relaksante je povećana zbog smanjenog broja receptora. Na kraju operacije, reverzija neuromišićnog bloka kod bolesnika tretiranih piridostigminom može da bude bezuspešna, jer je acetilholinesteraza već maksimalno inhibirana<sup>3</sup>.

Nema razlike u senzitivnosti na miorelaksante u odnosu na seropozitivnost bolesnika. Studije su pokazale da što je teži oblik bolesti i veća doza piridostigmina, veća je osetljivost na nedepolarišuće mišićne relaksante<sup>3</sup>.

Veoma su male razlike u senzitivnosti na različite nedepolarišuće mišićne relaksante. Razgradnja mivakurijuma može da bude inhibirana piridostigminom zbog hidrolize plazma holinesterazom. Rokuronijum, cisatrakurijum i vekuronijum

imaju sličan efekat na mijastenične pacijente. Preporučeno je smanjenje doze ovih lekova na 50% standardne doze<sup>13</sup>. Postavlja se pitanje da li su mišićni relaksanti apsolutno neophodni za bezbednu intubaciju i operaciju ovih obolelih? Prikazane su serije timektomija odrađenih bez upotrebe relaksanata, bez komplikacija prilikom intubacije i neželjenih pokreta tokom operacije. Ovakav pristup je, uopšteno govoreći, moguć, ali se ipak ne preporučuje zbog malog broja studija na obolelim od mijastenije. Kod dece obolele od mijastenije gravis, kao i kod zdrave dece, ova metode je u širokoj upotrebi<sup>8</sup>.

Primena monitoringa neuromišićne blokade je od esencijalnog značaja za obolele. Preporučuje se obavezna *intraoperativna* primena ovog monitoringa, što obezbeđuje tačnu titraciju doze mišićnog relaksanta i osigurava potpuni oporavak neuromišićne blokade (Train of four – TOF veći od 90%) pre isključivanja anestetika. Monitoring blokade može da se koristi i *preoperativno*. Pokazano je da preoperativne vrednosti odnosa T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> < 0,9 ukazuju na povećanu osetljivost na nedepolarišuće mišićne relaksante u odnosu na odnos T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> > 0,9, te kod ovih bolesnika doze treba posledično da se smanjuju<sup>8</sup>. Pokušaj reverzije neuromišićne blokade na kraju operacije kod bolesnika lečenih piridostigminom može da bude bezuspešan, jer je acetilholinesteraza maksimalno inhibirana. Antiholinesterazni lekovi (neostigmin ili edrofonijum) mogu bezbedno da se primene, kao i lekovi koji se inače administriraju sa njima radi prevencije antiholinesterazom-indukovane bradikardije i pojačane sekrecije (atropin ili glikopirolat)<sup>8</sup>.

Upotreba inhalacionih anestetika je bezbedna, ali trebalo bi da se ima na umu da oni ispoljavaju inhibitorni efekat na neuromišićnu spojnicu i da pojačavaju dejstvo nedepolarišućih mišićnih relaksanata. Ovo utiče na poželjnu smanjenu upotrebu mišićnih relaksanata. Inhalacioni anestetici smanjuju TOF odnos. Studije sa propofolom i remifentanilom nasuprot desfluranu i remifentanilu su pokazale veoma značajno smanjenje TOF odnosa u grupi sa desfluranom<sup>3</sup>. Sevofluran zbog svog niskog particionog koeficijenta krv/gas može da bude volatilan anestetik izbora kod obolelih od mijastenije. On potencira dejstvo nedepolarišućih mišićnih relaksanata, više nego bilo koji drugi inhalacioni anestetik. Nekoliko studija je pokazalo da je upotrebom inhalacione anestezije sa sevofluranom moguće izbegavanje nedepolarišućih relaksanata – uključujući i indukciju i intubaciju. U studiji Nitahare<sup>14</sup> je pokazano koncentraciono-zavisno smanjenje TOF odnosa kod pacijenata sa mijaste-

nijom gravis. Ovi bolesnici su osjetljiviji na primenu sevoflurana, i to: sevofluran u koncentraciji 2 MAC nakon 15 min smanjuje T4/T1 na 0,43 kod obolelih, a na 0,71 kod onih bez mijastenije. Nakon isključivanja sevoflurana, TOF odnos se vrlo brzo vraća na vrednosti približne preoperativnim, zbog niskog koeficijenta rastvorljivosti. Preoperativni TOF odnos može da bude prediktor stepena smanjenja transmisije uzrokovane sevofluranom. Isofluran takođe može da bude anestetik izbora, jer uzrokuje neuromišićnu blokadu od 30–50%<sup>15</sup>. Azotni oksidul može bezbedno da se koristi, jer ne utiče na pogoršanje bolesti.

### **Sugamadeks – nove mogućnosti za mijastenične pacijente**

Inhibitori holinesteraze su do skoro bili jedina opcija za reverziju neuromišićne blokade. Međutim, kod obolelih od mijastenije upotreba ovih lekova nije jednostavna i sprovodi se sa posebnom pažnjom. Oni mogu da budu neefikasni, ako su bolesnici lečeni inhibitorima holinesteraze (piridostigmin), a mogu da dovedu i do holinergičke krize, koja predstavlja životno ugrožavajuće stanje. Pojava sugamadeksa je otvorila nove mogućnosti za operativno lečenje mijasteničnih bolesnika. Sam mehanizam dejstva, intravaskularna inkapsulacija mišićnog relaksanta daleko od neuromišićne spojnice i acetilholinskih receptora ili acetilholinesteraze, čini ovaj lek najpogodnijim za reverziju neuromišićne blokade. Studije su pokazale brzu reverziju kod obolelih sa različitim stadijumom mijastenije u elektivnoj hirurgiji, bez postoperativnih pulmoloških komplikacija. Vreme otpusta iz jedinice intenzivnog lečenja bilo je neznatno duže nego nakon otpusta bolesnika bez mijastenije. Sugamadeks ima sposobnost brze reverzije dubokog neuromišićnog bloka, čak i kod obolelih od mijastenije. Međutim, i dalje je potreban veći broj studija na mijastenično obolelima<sup>3,16</sup>.

Oboleli od mijastenije gravis posle operacije neće biti u stanju da striktno zadovolje sve kriterijume za ekstubaciju. Potrebno je da pacijent bude potpuno budan i najbliže stanju u kom je bio pre operacije. Potrebno je da ima suficijentno spontano disanje pre ekstubacije, disajni volumen veći od 5 ml/kg TT, arterijski parcijalni pritisak ugljen dioksida (PaCO<sub>2</sub>) do 50 mmHg, arterijski parcijalni pritisak kiseonika (PaO<sub>2</sub>) do 90 mmHg, frekvencu disanja manju od 30/min. Rutinski prijem u jedinici intenzivne nege i rutinska primena mehaničke ventilacije se ne preporučuje zbog povećanog rizika od respiratorne insuficijencije<sup>3</sup>.

Obavezan je prijem u jedinicu intenzivnog lečenja nakon završene operacije, kao i detaljan monitoring bolesnika. Preporučuje se i *postoperativni* TOF monitoring kod bolesnika sa težim formama bolesti. Najvažnija je optimalna kontrola bola, zbog rizika od pojave miastenične krize. Opioidi bi trebalo da se izbegavaju, zbog negativnog uticaja na respiratorni i gastrointestinalni trakt. Ukoliko su neophodni, mogu da se primene u malim dozama, i to brzi i kratkododeljući. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi su adekvatna opcija za obolele od mijastenije gravis. Savetuje se normalizacija gastrointestinalne funkcije što ranije, kao i što pre per os inhibitori acetilholinesteraze. Otpust iz jedinice intenzivnog lečenja obavlja se uz konsultaciju neurologa<sup>3</sup>.

### **Regionalna i lokalna anestezija**

Regionalna i lokalna anestezija su anestezije izbora uvek kada je moguće i kada operativni zahvat to dopušta. Upotrebom regionalne anestezije smanjuje se potreba za mišićnim relaksantima i opioidima, smanjuje se potreba za postoperativnom mehaničkom ventilacijom i omogućava se bolja postoperativna kontrola bola. Mogu se primeniti sve tehnike regionalne anestezije: epiduralna/spinalna/periferni nervni blokovi. Potrebno je izbeći estarske lokalne anestezije, zbog razgradnje pseudoholinesterazom (ili smanjiti doze). Amidni lokalni anestetici su lekovi izbora zbog svog hepatičkog metabolizma. Nema jasnih dokaza da su mijastenični bolesnici osjetljiviji na lokalne anestezije u odnosu na zdrave osobe<sup>1,3,8</sup>. Opisana je čak i upotreba 100 mg 0,5% bupivakaina cervikalnom epiduralnom anestezijom, sa gotovo neznatnim uticajem na n. frenikus i respiratornu funkciju bolesnika<sup>17</sup>.

Prednosti epiduralne anestezije pogodne za obolele od mijastenije gravis su:

- ne izaziva depresiju ventilatornog odgovora na CO<sub>2</sub> kod bolesnika
- veoma često ne izaziva kompletni motorni blok
- ne izaziva blokadu inervacije dijafragme
- ne uzrokuje zamor muskulature.

Torakalna epiduralna anestezija izaziva respiratorne efekte kao što su:

- blago smanjenje vitalnog kapaciteta – VC
- blago smanjenje forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi – FEV1
- blago smanjenje totalnog plućnog kapaciteta – TLC.

Ove promene imaju minimalni klinički značaj kod zdravih osoba, ali kod mijasteničnih pacijenata sa oštećenom plućnom funkcijom mogu značajno da smanje efikasnost kašlja<sup>18</sup>.

Totalna intravenska anestezija / volatilno indukovana i održavana anestezija (TIVA/VIMA), plus epiduralna analgezija, trenutno predstavlja idealnu metodu. Obezbeđuje perioperativnu hemodinamsku stabilnost, obezbeđuje optimalne operativne uslove, smanjuje potrebu za hipnoticima i opioidima, skraćuje vreme ekstubacije.

#### Periferni nervni blokovi

Periferni nervni blokovi predstavljaju bezbednu metodu i anesteziju izbora, uvek kada je to moguće. Ipak, zbog svojih efekata na respiratornu funkciju, pojedine tehnike treba da se zaobiđu. Interskalenski blok brahijalnog pleksusa pokazuje izuzetno veliku incidenciju paralize n. phrenicusa, uzrokujući smanjenje FVC za oko 27%, tako da nije pogodan za obolele od mijastenije. Supraklavikularni blok brahijalnog pleksusa pokazuje incidenciju paralize hemidijafragme oko 50%, uzrokujući smanjenje FVC između 0 i 21% kod zdravih osoba, pa bi trebalo da se izbegava. Takođe, popularnost Kulenkampffovog supraklavikularnog pristupa je opala, zbog visoke učestalosti pneumotoraksa, pa ova tehnika nije preporučljiva za obolele.

## BOLESTI MIŠIĆA I MIŠIĆNE MEMBRANE

**Distrofinopatije. Dišenova mišićna distrofija i Bekerova mišićna distrofija** recesivno se nasleđuju vezano za X hromozom i javljaju se u ranom detinjstvu. Odlikuje ih proksimalna mišićna slabost, teški oblici skolioze, kontraktуре grudnog koša. Preko 70% pacijenata ima kardiomiopatiju, a česta je i insuficijentna hemostaza zbog deficita faktora koagulacije. Pacijenti su u povišenom riziku od povećanog intraoperativnog krvavljenja. Anesteziološka preoperativna evaluacija ovih bolesnika treba da bude fokusirana na bolesnikov kardiopulmonalni status. Rizici anestezije uključuju:

- opstrukciju gornjeg disajnog puta: veliki jezik, hipoventilacija, atelektaze, respiratorna insuficijencija
- kongestivnu srčana insuficijencija, aritmije
- visok potencijal za malignu hipertermiju
- rabdmiolizu.

Tokom anestezije bi trebalo da se izbegavaju oksidači maligne hipertermije, naročito volatilni inhalacioni anestetici i sukcinilholin. Primena azotnog oksidula je bezbedna. Učinak nedepolarišućih mišićnih relaksanata je nepredvidiv, pa je potrebna

pažljiva titracija doze. Regionalna anestezija je anestezija izbora uvek kada je to moguće<sup>1</sup>.

**Miotonična distrofija** predstavlja genetsku neuromišićnu bolest koju karakteriše klinička heterogenost. Najčešća je zahvaćenost skeletne muskulature, miotonija koja predstavlja odloženu relaksaciju nakon kontrakcije i slabost mišića. Ove promene su praćene disfagijom, abdominalnim bolom i konstipacijom. Česti su poremećaji srčanog ritma (atrijalna fibrilacija i flater), insulinska rezistencija i neuropsihijatrijski komorbiditeti. Anesteziološki pristup ovim bolesnicima treba da se fokusira na kardiopulmonalni status, rizik od plućne aspiracije i izbegavanje lekova koji mogu dodatno da potenciraju miotoniju. Preterana reakcija na sukcinilholin može da onemogući ventilaciju na masku i intubaciju bolesnika. Povećana je njihova osetljivost na nedepolarišuće relaksante, pa je potrebna pažljiva titracija uz neuromišićni monitoring.

Antiholinesteraze za reverziju blokade precipitiraju miotoniju, pa bi trebalo da se zaobilaze. Poželjna je upotreba sugamadeksa<sup>3,16</sup>. Povećana je njihova osetljivost na opioide, intravenske i inhalacione anestetike, usled abnormalnog centralnog ventilatornog dražva. Perioperativno zagrevanje bolesnika se preporučuje, jer hipotermija pojačava miotoniju. Ovi bolesnici su skloni intraoperativnim pojavama aritmija. Uprkos naporima, česte su i perioperativne pulmološke komplikacije – atelektaze, respiratorna insuficijencija, produžena mehanička ventilacija<sup>1</sup>.

**Inflamatorne miopatije** (Dermatomyositis, Polymyositis) su autoimunske bolesti koje zahvataju skeletnu muskulaturu, uzrokujući mišićnu slabost. Ekstramuskularne manifestacije uključuju poremećaje srčanog ritma, disfagiju usled zahvaćenosti mišića jezika, parezu glasniha žica i učestale aspiracione pneumonije. Kožne manifestacije su najčešće u vidu kalcifikacija kože, što može ometati plasiranje intravenske kanile. Redukovana pokretljivost ili nemogućnost fleksije i ekstenzije vrata, kao i ograničeno otvaranje usta, čine direktnu laringoskopiju otežanom, pa je potrebno pripremiti se za otežanu intubaciju (videolaringoskop, fiberoptički bronhoskop). Iako je sukcinilholin bezbedno davati, postoji povišen rizik od hiperkalijemije, pa ne bi trebalo rutinski da se primenjuje. Dejstvo nedepolarišućih relaksanata je nepredvidivo, pa se savetuje smanjenje doze uz monitoring neuromišićne blokade<sup>1,19</sup>.

**Mitochondrialne miopatije** su veoma retke bolesti koje karakterišu funkcionalne i strukturalne promene na mitohondrijama. Najviše su pogođena tkiva visoko zavisna od energije: mozak, srce, miši-

ći, pa su i klinički simptomi u vidu simptoma centralnog nervnog sistema, gubitak sluha i vida, miopatrije, poremećaji srčanog ritma i kardiomiopatije. Sklonost ka hipoglikemiji ukazuje na potrebu da se smanji preoperativno gladovanje i ordiniraju infuzije rastvora glukoze, preoperativno uz monitoring glikemije. Zbog povećanih nivoa serumskih laktata, trebalo bi da se izbegavaju rastvori koji sadrže laktate. Iako većina anestetika ima depresivni efekat na mitohondrijalnu funkciju, intravenski i inhalacioni anestetici se bezbedno primenjuju. Sukcinilholin treba da se izbegava, zbog opasnosti od hiperkalijemije. Nepredvidiv učinak nedepolarišućih relaksanata ukazuje na potrebu perioperativnog monitoringa mišićne blokade<sup>1</sup>.

### **BOLESTI CENTRALNOG NERVNOG SISTEMA SA NEUROMIŠIĆNIM MANIFESTACIJAMA**

**ALS (Amiotrofična lateralna skleroza)** nastaje usled progresivne degeneracije gornjeg i donjeg motoneurona, a koja uzrokuje mišićnu slabost, fascikulacije, atrofiju, hiperrefleksiju mišića i kvadriplegiju. Česti su bulbarni simptomi u vidu disfagija, dizartrija, aspiracione pneumonije i respiratorne insuficijencije. Respiratorna insuficijencija predstavlja najčešći uzrok smrti – 75%. Često oboleli imaju i poremećaje srčanog ritma. Sukcinilholin je kontraindikovano kod ovih bolesnika, a nedepolarišući relaksanti mogu se upotrebljavati u smanjenoj dozi i uz monitoring neuromišićne blokade. Po završetku operativnog zahvata, reverzija blokade je bezbedna upotrebom neostigmina. Neuroaksijalna blokada se preporučuje uvek kada je to moguće, uz preporučenu upotrebu ultrazvuka kod bolesnika sa težim deformitetima kičmenog stuba<sup>1,19</sup>.

### **PERIFERNE NEUROPATIJE**

**Gijen-Bareov sindrom** predstavlja akutnu autoimunu polineuropatiju, koja uzrokuje slabost donjih ekstremiteta i koja napreduje proksimalno i dovodi do respiratorne insuficijencije kod oko 1/3 obolelih. Kliničkom slikom dominira mišićna slabost, atrofija mišića, fascikulacije i spasticitet, kao i hiperrefleksija. Autonomna disfunkcija i hemodinamska nestabilnost su česti uzroci iznenadne smrti obolelih. Zbog denervacije mišića dolazi do povećanja broja ekstrajunkcionalnih acetilholinskih receptora, te je sukcinilholin kontraindikovano. Opisani su slučajevi srčanog zastoja usled hi-

perkalijemije nakon upotrebe sukcinilholina, čak i kod obolelih koji su duži period u remisiji bolesti. Dejstvo nedepolarišućih mišićnih relaksanata je varijabilno u zavisnosti od faze bolesti: *rezistentnost* na mišićne blokatore u denervacionoj fazi bolesti ili *hipersenzitivnost* u reinervacionoj fazi, usled nezrele neuromišićne spojnice nakon aksonalne regeneracije<sup>1,19</sup>.

Primena regionalne anestezije je diskutabilna kod ovih bolesnika. Opisani su bezbedno izvedeni slučajevi spinalne i epiduralne anestezije, međutim, neke studije su pokazale pogoršanje i progresiju bolesti nakon njih<sup>1,19</sup>.

### **BOLESTI DEPONOVANJA LIPIDA/GLIKOGENA**

Ove bolesti nastaju usled smanjene ili potpuno odsutne funkcije određenih enzima (karnitin palmitoiltransferaze II, miofosforilaze), te dovode do abnormalnog metabolizma masnih kiselina dugog lanca i glikogena, a zatim i do njihovog posledičnog nagomilavanja u mišićima. Neonatalne forme su obično letalne. Blaže forme se javljaju u vidu povremenih epizoda mialgije, dok kod težih oblika nastaje rhabdomioliza, mioglobinurija, hiperkalijemija, povišena keratin kinaza, akutna bubrežna insuficijencija. Kod ovih bolesnika postoji visok potencijal za pojavu maligne hipertermije (izbeći sukcinilholin i volatilne inhalacione anestetike), kao i visok potencijal za pojavu rhabdomiolize i akutne bubrežne insuficijencije perioperativno<sup>1</sup>.

### **Zaključak**

Pacijenti sa neuromišićnim bolestima zahtevaju posebne preoperativne, intraoperativne i postoperativne predostrožnosti, kako bi se izbegle brojne komplikacije. Dobra preoperativna evaluacija i optimizacija stanja je od krucijalnog značaja za ishod operativnog lečenja. Veliki broj komorbiditeta zahteva multidisciplinarni pristup i učešće lekara različitih specijalnosti u pripremi bolesnika. Potrebna je pažljiva upotreba mišićnih relaksanata uz obavezni monitoring neuromišićne blokade. Lekovi koji potenciraju mišićnu blokadu trebalo bi da se izbegavaju ili je potrebno smanjenje njihovih doza. Preporučuje se razumno korišćenje opioida, sedativa i hipnotika. Češći rizik od pojave maligne hipertermije nalaže izbegavanje sukcinilholina i inhalacionih anestetika. Regionalna anestezija je anestezija izbora uvek kada operativni zahvat to dozvoljava. Obavezan je postoperativni prijem u jedinicu inten-



zivnog lečenja i nastavak monitoringa neuromišićne blokade i kardiopulmonalnog statusa.

### Literatura

1. Romero A, Joshi GP. Neuromuscular disease and anesthesia. *Muscle Nerve* 2013; 48(3):451–60.
2. Brambrick AM, Hirsch JR. Perioperative care of patients with neuromuscular disease and dysfunction. *Anesthesiol Clin* 2007; 25:483–509.
3. Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD. Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56(1):17–22.
4. Hassan A, Yasawy ZM. Myasthenia Gravis: Clinical management issues before, during and after pregnancy. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2017; 17(3):259–267.
5. Nguyen GT, Nguyen TN, Nguyen NV, Nguyen KT, Le AV. Video-assisted thoracoscopic thymectomy for thymoma: a single-center experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2018; 26(3):207–211.
6. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: Emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009; 8:475–90.
7. Ossermann KE. *Myasthenia gravis*. New York: Grune and Stratton; 1958.
8. Francis X. Dillon. Anaesthesia issues in the perioperative management of Myasthenia gravis. *Seminars in neurology* 2004; 24:83–93
9. Klingler W, et al. Complications of anesthesia in neuromuscular disorders. *Neuromusc disor* 2015; 15:195–206.
10. Levental R, et al. Prediction of the need for postoperative mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Anesthesiology* 1980; 53:26–30.
11. Della Roca G, et al. Propofol or Sevoflurane anesthesia without muscle relaxants allow the ready extubation of myasthenic patients. *Can J Anesth* 2003; 50:547–552.
12. Narimatsu E, et al. Tracheal intubation without neuromuscular relaxants for tympanotomy in myasthenic patients. *J Med* 2003; 34:47–58
13. Paterson IG, et al. Mivacurium in myasthenic patient. *Br J Anesth* 1994; 73:494–8.
14. Nitahara K, Sugi Y, Higa K, Shono S. Neuromuscular effects of sevoflurane in myasthenia gravis patients. *British J of Anesth* 2007; 98(3):337–41.
15. Hubler M, Litz RJ, Albrecht DM – Combination of balanced and regional anaesthesia for minimally invasive surgery in a patient with myasthenia gravis. *Eur J Anaesthesiol*, 2000; 17:325–328.
16. Unterbucher C, Fink H, Blobner M. The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *Anaesthesia* 2010; 65:302–305.
17. Lion DG. Thoracic epidural: a retrospective study of 1240 cases. *Rev Bras Anesthesiol* 1997; 47:138–147.
18. Veering BT. Cardiovascular and pulmonary effects of epidural anaesthesia. *Minerva Anesthesiol* 2003; 69:433–437.
19. Racca F, et al. Recommendations for anesthesia and perioperative management of patients with neuromuscular disorders. *Minerva Anesthesiol* 2013; 79(4):419–33.

