

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 20.02.20223 • Zaakceptowano/Accepted: 15.03.2023

© Akademia Medycyny

Blokada nerwowo-mięśniowa u dzieci *Neuromuscular blockade in children*

**Paweł Radkowski^{1,2,3}, Bartosz Kędziora²,
Justyna Dawidowska-Fridrych⁴, Oliwia Mandziuk-Radkowska⁵,
Iwona Podlińska²**

¹ Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie

² Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

³ Klinika-Hospital zum Heiligen Geist we Fritzlar, Niemcy

⁴ Szpital Pro-Medica, Elk

⁵ Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Olsztyn



Streszczenie

U dzieci wykazano dużą zmienność w odpowiedzi na środki zwiotczające mięśnie, a także na czas powrotu do pełnej funkcji tkanki mięśniowej po zablokowaniu złącza nerwowo-mięśniowego. Noworodki i niemowlęta są grupą pacjentów, u których resztkowe zwiotczenie mięśni poprzecznie prążkowanych (ang. *postoperative residual curarisation* – PORC) jest szczególnie niebezpieczne. Nierozpoznany przetrwały blok nerwowo-mięśniowy lub brak możliwości całkowitego odwrócenia blokady nerwowo-mięśniowej może skutkować zwiększonym ryzykiem pooperacyjnych dysfunkcji mięśni oddechowych, a to prowadzić do niedotlenienia, konieczności wentylacji mechanicznej oraz wydłużenia pobytu w szpitalu. Używanie urządzeń do monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego znacznie poprawia bezpieczeństwo prowadzenia znieczulenia w anestezjologii dziecięcej. Z farmakokinetyki leków zwiotczających u dzieci (w porównaniu do dorosłych) wynika skrócenie czasu ich działania oraz przyspieszenie ustępowania blokady nerwowo-mięśniowej po podaniu dawek dostosowanych do należnej masy ciała. W poniższej pracy scharakteryzowano blokadę nerwowo-mięśniową w wieku dziecięcym, opisano także odrębności stosowania leków zwiotczających mięśnie poprzecznie prążkowane u pacjentów w tej grupie wiekowej. *Anestezjologia i Ratownictwo 2023; 17: 33-41. doi:10.53139/AIR.20231705*

Słowa kluczowe: *dzieci, przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, środki zwiotczające mięśnie, Train-of-Four, resztkowe zwiotczenie mięśni*

Abstract

In children, a high degree of variability has been demonstrated in response to muscle relaxants as well as in the recovery time of full muscle tissue function following neuromuscular junction blockage. Neonates and infants are patients in whom postoperative residual curarization (PORC) is particularly dangerous. Unrecognized residual neuromuscular block or the inability to completely reverse the effects of neuromuscular block can result in an increased risk of postoperative respiratory muscle dysfunction, which can lead to hypoxia, the need for mechanical ventilation, and prolonged hospital stay. The use of neuromuscular conduction monitoring devices significantly improves the safety of anaesthesia delivery in paediatric anaesthesiology. The pharmacokinetics of muscle relaxants in children (compared to adults) indicate a shorter duration of action and accelerated resolution of neuromuscular

blockade when doses are adjusted for body weight. The following paper characterizes neuromuscular blockade in childhood and describes the peculiarities of striated muscle relaxant use in patients in this age group. *Anestezjologia i Ratownictwo 2023; 17: 33-41. doi:10.53139/AIR.20231705*

Keywords: children, neuromuscular conduction, muscle relaxants, Train-of-Four, residual muscle relaxation, post-operative residual curarization

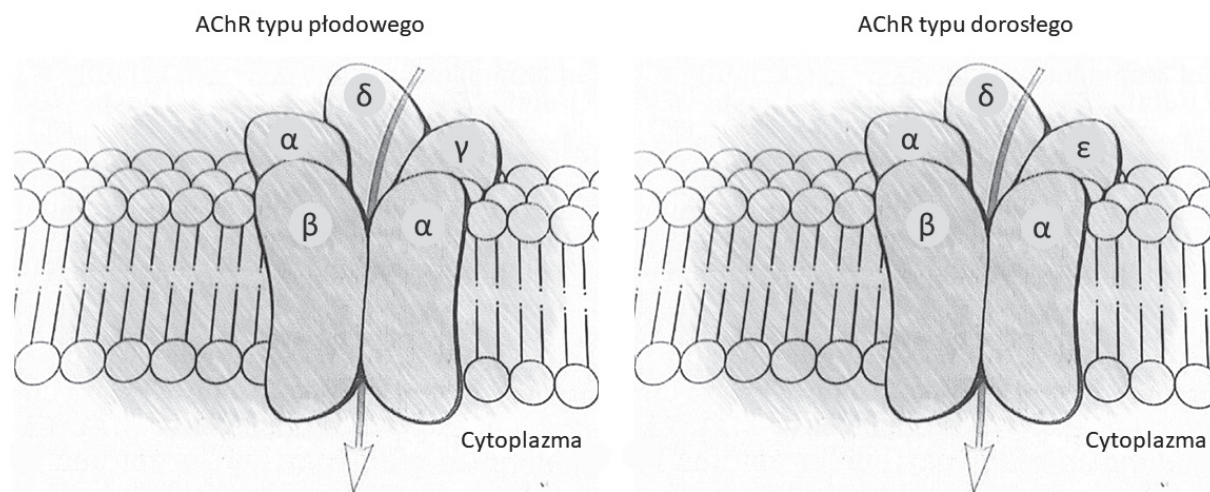
Wstęp

Leki zwiotczające powodują wiotkie porażenie mięśni szkieletowych poprzez łączenie się z receptorami cholinergicznymi płytki nerwowo-mięśniowej. Stosowanie ich w anestezji pediatricznej pozwala na przeprowadzenie zabiegów chirurgicznych bez zakłóceń w postaci skurczów mięśni i przy mniejszej całkowitej ilości zużywanego anestetyku. W trakcie rozwoju dziecka występują zmiany w budowie samej płytki nerwowo-mięśniowej. U dzieci do około 31 tygodnia ciąży receptor acetylocholino (AChR) ma strukturę płodową składającą się z 5 podjednostek: 2 α , β , γ i δ . Stopniowo zamieniający się receptor traci podjednostkę γ na rzecz podjednostki ϵ i tym samym nabiera strukturę dorosłą (Rycina 1). Typ płodowy receptora ma dłuższy czas otwarcia, więc do komórki może napłynąć więcej jonów sodu, wywołując wyższy potencjał depolaryzacji, co w konsekwencji zwiększa wrażliwość płytki nerwowo-mięśniowej na acetylocholinę (ACh) oraz sprawia, że staje się ona bardziej

oporna na antagonistów ACh [1,2]. Obecność receptora wrażliwego na ACh kompensuje zmniejszone zapasy przekaźnika w niedojrzałych zakończeniach nerwowych, ułatwiając w ten sposób spontaniczne ruchy płodu, które są niezbędne do prawidłowego rozwoju nerwowo-mięśniowego [2].

U noworodków natomiast występuje więcej receptorów poza-synaptycznych, których pobudzenie może spowodować hiperkaliemię. Przed 3 miesiącem życia dzieci są nadwrażliwe na niedepolaryzujące środki blokady nerwowo-mięśniowej, a to wynika z ponad trzykrotnego zmniejszenia dostępności ACh w rozwijających się nerwach ruchowych [2,3].

Wystąpienie blokady nerwowo-mięśniowej u niemowląt i dzieci następuje wcześniej niż u młodzieży i dorosłych, dzięki większemu rzutowi serca. Niemowlęta i dzieci mają stosunkowo dużą objętość wody w organizmie, co prowadzi do zwiększenia objętości dystrybucji. Im wyższa objętość dystrybucji tym wyższe dawki są wymagane, by uzyskać optymalny poziom blokady (nawet pomimo wyższej wrażliwości



Rycina 1. Porównanie budowy receptora acetylocholinowego typu płodowego i typu dorosłego [4]

Figure 1. Comparison of fetal and adult type acetylcholine receptor structures [4]

receptorów na niedepolaryzujące środki zwiotczające obserwowane w tej grupie pacjentów). Dlatego dawka w przeliczeniu na kg m.c. musi być podobna jak u dorosłych.

Dzieci od 1 do 3 roku życia wymagają zwiększonych dawek blokerów płytki nerwowo-mięśniowego w stosunku do dorosłych dla uzyskania takiego samego efektu. Spowodowane to jest szybszym metabolizmem i wydalaniem leków z moczem. Także działanie zwiotczenia nerwowo-mięśniowego ustępuje u dzieci szybciej niż u dorosłych [5]. Wpływ środków zwiotczających na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe u dzieci jest związany z procesami fizjologicznymi zamieszczonymi w Tabeli I.

W odróżnieniu od osób dorosłych, u dzieci do intubacji nie zawsze musi być podany lek zwiotczający mięśnie. Możliwe jest zaintubowanie dziecka jedynie po zastosowaniu anestetyku dożylnego bądź po głębokiej wziewnej indukcji. Jednak zastosowanie środków zwiotczających u dzieci z reguły poprawia warunki intubacyjne, a tym samym zmniejsza prawdopodobieństwo urazu fałdów głosowych. Należy dodać, że ułatwiona jest wówczas także ręczna wentylacja przy pomocy maski twarzowej. Mięśnie brzucha u noworodków są jeszcze słabo rozwinięte, dlatego nawet duże zabiegi w obrębie jamy brzusznej są możliwe do przeprowadzenia bez zwiotczenia mięśniowego. Wcześniaki nie wymagają zwiotczenia ani głębokiej sedacji podczas wentylacji, ponieważ „dopasowują się do pracy respiratora” [7]. Powinny być one jednak intubowane przy pomocy środków zwiotczających mięśnie. Do przykładów sytuacji, w których niezbędne może być użycie środków zwiotczających, należą: dzieci z pełnym żołądkiem, przeprowadzenie zabiegu wymagającego zwiotczenia oraz ciężki stan dziecka (szczególnie wstrząs, ponieważ głęboka narkoza może spotęgować hipotensję) [8]. Trzeba jednak pamiętać, że wysoka dawka leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe wiąże się z pooperacyjnymi powikłaniami oddechowymi, a do grupy osób szcze-

gólnie na to narażonych należą: niemowlęta, pacjenci pediatryczni poddawani krótkotrwałym zabiegom chirurgicznym oraz dzieci z ryzykiem ASA > 1 [9].

Przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

W praktyce klinicznej wyróżnia się dwa bloki płytki nerwowo-mięśniowej. Pierwszy z nich, blok depolaryzujący, osiąga się poprzez odwracalne przedłużenie depolaryzacji chemicznie wrażliwych kanałów jonowych receptora postsynaptycznego. Blokada niedepolaryzująca natomiast odbywa się poprzez kompetytywny antagonizm AChR oraz blokowanie presynaptycznych autoreceptorów ułatwiających, hamując w ten sposób uwalnianie ACh podczas wielokrotnych pobudzeń nerwów ruchowych.

Głównym miejscem działania leków zwiotczających są receptory postsynaptyczne, odpowiadające za pobudzenie włókien mięśniowych [7]. Na rozwój przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wpływa wiele elementów [10]. Szybkość przewodzenia u noworodka jest mała i zwiększa się wraz z mielinizacją włókien. Jest to częściowo wyrównywane przez mniejszą długość włókien nerwowych i przez krótszy odstęp między przewężeniami Ranviera. Zasoby acetylocholino w płycie nerwowo-mięśniowej są mniejsze u noworodka, jak również niewielka jest jej ilość uwalniana na poziomie błon synaptycznych. To wyjaśnia szybkie wygaśnięcie odpowiedzi mięśniowej w przypadku powtarzanej stymulacji nerwowej [11].

Skład włókien mięśniowych ulega zmianie w zależności od funkcji poszczególnych grup mięśniowych [12]. W większości grup mięśniowych liczba włókien szybkiego przewodzenia stopniowo się zwiększa, szczególnie na poziomie mięśni ręki. Liczba włókien wolno przewodzących zwiększa się natomiast w przeponie i mięśniach międzyżebrowych. Z tego powodu odpowiedź na impulsy urządzenia do neuromonitoringu np. TOF (ang. *train of four*) wynosi 90-95% u noworodka urodzonego w czasie, któremu nie podawano środka

Tabela I. Przyczyny różnic w farmakokinetyce i farmakodynamice leków zwiotczających u dzieci [5]

Table I. Reasons for differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of muscle relaxants in children [5]

Niedojrzałość złącza nerwowo-mięśniowego – niewydolność receptorów presynaptycznych
Wyższa objętość dystrybucji – ta sama dawka leku w przeliczeniu na kilogram masy ciała daje mniejsze stężenie krwi u małego dziecka
Niska masa mięśniowa i niedojrzałe włókna mięśniowe
Niedojrzałość wątroby i nerek – działanie leków zwiotczających, eliminowanych zależnie od tych narządów, przedłuża się u wcześniaków i noworodków

zwiotczającego, i tylko 83% u wcześniaka poniżej 32 tygodnia życia [13]. Jest niemożliwe uzyskanie stałego skurczu mięśni dla częstotliwości większych lub równych 50 Hz. Odpowiedź zbliżona do odpowiedzi u dorosłych jest osiągnięta w 3 miesiącu życia.

Leki zwiotczające mięśnie używane w anestezji dziecięcej

Leki wywołujące blokadę depolaryzacyjną

Sukcynylocholina (suksametonium). Jedyny lek depolaryzujący dostępny w anestezji pediatrycznej wyróżniający się wyłącznie postsynaptycznym miejscem uchwytu. Blokada złącza nerwowo-mięśniowego jest osiągnięta poprzez przedłużoną depolaryzację błony komórkowej z racji podobnej budowy sukcynylocholiny do ACh. Z powodu wielu działań niepożądanych lek ten obecnie jest praktycznie nieużywany.

Noworodki mają o prawie połowę mniej cholinesterazy osoczowej niż dzieci starsze, ale jej aktywność nie jest na tyle niska, by wydłużyć czas działania sukcynylocholiny [14]. Jednakże czas działania sukcynylocholiny w ogólnej populacji pacjentów pediatrycznych jest krótszy niż u dorosłych [15,16].

Dawka skuteczna wywołująca 90% redukcji wysokości pobudzenia jest znacznie większa u noworodków i niemowląt, w porównaniu do dzieci i dorosłych. Najprawdopodobniej jest to skutkiem większej objętości dystrybucji sukcynylocholiny u noworodków, niemowląt i dzieci (co przekłada się na większą dostępnością pseudocholinesterazy osoczowej powodującej szybszą eliminację leku) [17]. Zjawisko to występuje do osiągnięcia wieku około 2 lat, kiedy objętość płynu pozakomórkowego istotnie zaczyna się zmniejszać [18].

Początek działania sukcynylocholiny opóźnia się wraz z wiekiem. Warto wspomnieć, że sukcynylocholina jest lekiem, który może być stosowany także w iniekcji domięśniowej, jednak należy wówczas zwiększyć dawkę do 4 mg/kg masy ciała i poczekać na działanie około 4 min [19].

Dzieci mają mniejszą masę mięśniową i do ok. 6 r.ż. drżenie mięśniowe i mialgia występują rzadko po podaniu sukcynylocholiny. Natomiast częściej występuje u nich wzrost stężenia mioglobiny i kinazy kreatynowej w osoczu. Noworodki wymagają podania podwójnej dawki na kg/masy ciała, co nie skutkuje jednak szybszym początkiem działania. Niektóre choroby układu nerwowo-mięśniowego (np. dystrofia Duchenne'a) dają pierwsze objawy dopiero w wieku

przedszkolnym, dlatego stosując sukcynylocholinę u mniejszych dzieci, należy brać pod uwagę możliwość użycia jej u niezdiagnozowanego dziecka, co może spowodować ostrą rabdomiolizę, hiperkaliemię i kwasicę metaboliczną z nagłym zatrzymaniem krążenia właśnie [20]. Są to główne argumenty przemawiające za ograniczeniem stosowania leku depolaryzującego u dzieci jedynie do wyjątkowych sytuacjach.

Leki wywołujące blokadę niedepolaryzacyjną

Współcześnie stosowane leki zwiotczające w anestezji dziecięcej można zaliczyć do dwóch podstawowych grup farmakologicznych: pochodnych aminosteroidowych i benzylizochinolonów.

1. Pochodne benzylizochinolonów – nie są metabolizowane w wątrobie

Atrakurium. Wymagana dawka atrakurium u noworodków i niemowląt jest niższa niż u starszych dzieci. Ponadto atrakurium ma szybszy początek działania, a jego ustępowanie trwa krócej u noworodków aniżeli u starszych pacjentów pediatrycznych [21]. Wynika to z tego, że u młodszych dzieci występuje większa dostępność odpowiedzialnych za hydrolizę leku niespecyficznych esteraz osoczowych. Mimo to u dzieci wymagane są większe dawki atrakurium niż u dorosłych [22]. Atrakurium zwiększa także wydzielanie histaminy, lecz jest to słabiej wyrażone u dziecka niż u dorosłego i dlatego działanie na układ sercowo-naczyniowy jest ograniczone.

Cisatratrakurium. Początek działania cisatratrakurium jest szybszy u niemowląt w porównaniu do starszych dzieci – u nich także czas działania leku jest dłuższy. Jest to lek prawie całkowicie eliminowany poprzez samoistny rozpad w fizjologicznym pH i ciepłocie ciała (efekt Hofmanna), a marginalne znaczenie ma w tym przypadku hydroliza osoczowa. Jego metabolizm jest niezależny od funkcjonowania nerek i wątroby. Powyższe właściwości oraz wysokie stężenie niespecyficznych eteraz u młodszych dzieci tłumaczą, dlaczego czas działania cisatratrakurium (w porównaniu do atrakurium) jest w tej grupie pacjentów dłuższy [23].

Miwakurium. Jest to chętnie stosowany lek w anestezji dziecięcej z powodu krótkiego czasu działania (działa dwa razy krócej niż atrakurium). Możliwe jest podawanie miwakurium we wlewie ciągłym (0,5-1 mg/kg/h), choć jest to obecnie rzadko stosowana praktyka. Miwakurium uwalnia histaminę, co może doprowadzić do spadków ciśnienia tętniczego, dlatego

dawka intubacyjna (0,25 mg/kg) powinna być podzielona na tzw. *divided dose* (0,15 mg/kg początkowo, a po 20 sek. 0,1 mg/kg), aby uniknąć hipotensji. Obecna u od 0,061% do 3% europejskiej populacji pacjentów atypowa pseudocholinesteraza (PChE) ma ważną implikację kliniczną – przedłuża działanie miwakurium do kilku godzin, a odwrócenie takiego bloku nie jest możliwe [24]. U homozygot z atypową PChE taki blok utrzymuje się nawet do 6 godzin, a jedynym wyjściem jest oczekiwanie na eliminację nerkową leku, bez istotnych następstw [25]. Dlatego, tak jak przy sukcynylocholinie, powinno się odczekać, zanim poda się kolejną dawkę miwakurium, aby móc określić zdolność PChE do rozkładu leku. Niektórzy klinicyści stosują u dzieci tylko jedną dawkę miwakurium do indukcji znieczulenia, natomiast dalsze zwiótczenie uzyskują poprzez głęboką anestezję anestetykiem wziewnym.

2. Pochodne aminosteroidowe

Pochodne aminosteroidów są lekami długodziałającymi u dzieci. Metabolizowane są częściowo w wątrobie, a częściowo wydalane z moczem. Niektóre z nich są również eliminowane w postaci niezmienionej wraz z żółcią. Droga wątrobowa i nerkowa występują zamiennie, w związku z czym przedłużone ich działanie jest rzadko spotykane (z wyjątkiem niewydolności wielonarządowej). Mając na uwadze fakt, że wątroba niemowląt nie jest jeszcze w pełni dojrzała, czas działania pochodnych aminosteroidów będzie w tej grupie pacjentów dłuższy aniżeli u starszych dzieci. Ponadto pankuronium, wekuronium i rokuronium nie uwalniają histaminy.

Pankuronium. Jest lekiem zwiótczającym długodziałającym. Niemowlęta z powodu niedojrzałości czynnościowej nerek są bardziej wrażliwe na pankuronium niż dzieci starsze. Farmakokinetyka tego leku jest taka sama u dzieci powyżej 3 lat, jak i u dorosłych. Po podaniu pankuronium u dzieci częściej niż u dorosłych obserwuje się tachykardię [26].

Wekuronium. U małych dzieci należy do leków długodziałających. Noworodki i niemowlęta są bardziej wrażliwe na wekuronium niż dzieci starsze, młodzień i dorośli. Po jednorazowej dawce wekuronium samoistne ustąpienie bloku nerwowo-mięśniowego jest wolniejsze u niemowląt niż u starszych pacjentów [27]. Noworodki i niemowlęta wymagają najwolniejszego podawania wekuronium. U dzieci od 3 lat do 10 lat iniekcja leku musi być najszybsza, a młodzież wymaga podaży substancji z taką szybkością jak

dorośli. Dodatkowo u młodzieży zapotrzebowanie na wekuronium jest mniejsze niż u dzieci a porównywalne z tym jakie wykazywano u dorosłych [28].

Rokuronium. Jest lekiem zwiótczającym długodziałającym. Największą korzyścią wynikającą ze stosowania rokuronium jest możliwość szybkiej intubacji. Podając rokuronium u dzieci trzeba odpowiednio pogłębić znieczulanie, żeby nie doprowadzić do odruchów obronnych, ponieważ iniekcje są bolesne [29,30]. Dopuszczalne jest domięśniowe podanie leku w dawce 1 mg/kg u niemowląt i 1,8 mg/kg u dzieci, jednak należy liczyć się z tym, że początek działania nastąpi po około 5-9 minutach, a warunki intubacji nie zawsze będą zadowalające [31].

Odwrócenie blokady nerwowo-mięśniowej u dzieci

Powrót przewodnictwa nerwowo-mięśniowego u dzieci ustępuje szybciej niż u dorosłych. W celu określenia momentu rozpoczęcia podaży neostygminy konieczne jest zastosowanie urządzenia do monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Neostygminę należy podawać, gdy pierwsza odpowiedź skurczowa stymulatora nerwów obwodowych jest znacznie większa niż 10% wartości wyjściowej lub gdy występuje drugie drgnięcie. Lek wstrzykuje się dożylnie w postaci bolusa. Dawka wynosi od 0,03 mg/kg do 0,07 mg/kg (do maksymalnie 5 mg). Całkowity antagonizm występuje po około 7 do 10 minutach, a czas działania wynosi od 55 do 75 minut. Główną drogą eliminacji leku są nerki [32]. Ustalono, że dawki neostygminy, które należy zastosować u dziecka są o połowę mniejsze niż u dorosłych. Zalecane wartości wynoszą zatem 0,02 mg/kg masy ciała i muszą być poprzedzone podaniem atropiny (0,02 mg/kg) [33]. Należy także pamiętać o wadach neostygminy takich jak: wolny początek reakcji i krótki czas działania. Neostygmina jest również nieskuteczna w przypadku odwrócenia głębokiego bloku nerwowo-mięśniowego ze względu na efekt pułapowy (brak reakcji na zwiększanie ilości inhibitora acetylocholinesterazy, po maksymalnym wysyceniu nim wszystkich enzymów). Tym samym nie zostaje uzyskany odpowiedni stopień konkurencyjności wobec środków zwiótczających, by odpowiednio odwrócić ich działanie [34]. Ponadto u niemowląt to zjawisko jest znacznie bardziej nasilone, ponieważ zasoby ACh w płytce nerwowo-mięśniowej są mniejsze, a na dodatek leki niedepolaryzujące hamują

uwalnianie ACh z i tak niedojrzałego jeszcze złącza presynaptycznego.

Hipotermia znacznie wzmacnia działanie niedepolaryzujących leków zwiotczających. Dziecko powinno zatem zostać najpierw ogrzane, a antagonistę należy podać tylko w przypadku, gdy temperatura centralna podwyższy się do 35°C [7].

Bezkonkurencyjny w porównaniu z inhibitorami acetylocholinesterazy jest sugammadex, gdyż odwraca blokadę nerwowo-mięśniową szybko, kompletnie i w każdej fazie zwiotczenia, nie wykazując przy tym działania cholinergicznego, a także jest związany z mniejszą o 30% częstością powikłań oddechowych [35]. Obecnie w literaturze dostępne jest niewiele danych o stosowaniu sugammadexu u niemowląt i dzieci. Wynika to głównie z trudności w uzyskaniu zgody rodziców dzieci na przeprowadzenie badań. W badaniu Libra grupę pacjentów podzielono na 4 grupy wiekowe: niemowlęta (28 dni do 23 miesięcy), dzieci (2 do 11 lat), młodzież (12-17 lat) i dorosłych (18 do 65 lat). Wszystkich zwiotczano podaniem 0,6 mg/kg rokuronium a blok odwracano po pojawieniu się 2 odpowiedzi na TOF sugammadexem w dawkach: 0,5; 1,0; 2,0; i 4,0 mg/kg oraz placebo. Najszybciej po typowych dawkach sugammadexu blok dawało się odwrócić u niemowląt (TOF wracał do 0,9 po 0,6-0,7 sekundach). U dzieci po dawce 2,0 mg/kg przewodnictwo nerwowo-mięśniowe powracało po 1,2 min. Natomiast po dawce 4 mg/kg – po 0,6 min. Niewiele dłużej trzeba było czekać u młodzieży i dorosłych – odpowiednio 1,1 i 1,2 minuty. Praca ta ma jednak dość ograniczoną wartość, ze względu na małą liczbę pacjentów [36]. Jak dotąd sugammadex został zatwierdzony dla odwrócenia bloku nerwowo-mięśniowego tylko u dzieci w wieku powyżej 2 lat w dawce 2 mg/kg masy ciała [36]. Jednak nadal utrzymująca się wysoka cena leku może być argumentem przeciwko rutynowemu stosowaniu tego środka w praktyce anestezjologicznej. Niemniej jednak jest to lek powszechnie stosowany w anestezjologii dziecięcej, szczególnie wśród anestezjologów z krótszą praktyką [37].

Kliniczne monitorowanie zwiotczenia oraz problem resztkowego zwiotczenia mięśni po znieczuleniu ogólnym u dzieci

Najpopularniejszą techniką oceniania stopnia zwiotczenia, a tym samym przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w praktyce pediatrycznej jest pomiar

Train-of-Four (TOF). Metoda ta polega na wysłaniu serii czterech impulsów elektrycznych co 0,5 sekundy, w sekwencji co 10 sekund, poprzez elektrody przymocowane w okolicy przebiegu łatwo dostępnego nerwu. Następnie oceniana jest odpowiedź mięśniowa na opisaną wyżej stymulację. Na tej podstawie wyliczany jest wskaźnik tzw. TOF Ratio, czyli stosunek odpowiedzi czwartej do pierwszej (T4/T1). Zaleca się stosowanie stymulacji niską częstotliwością (0,1-0,15 Hz), która pozwala ocenić stopień bloku nerwowo-mięśniowego. Wartość TOF Ratio > 0,9 według aktualnej wiedzy oznacza, że dziecko dopiero wtedy może być bezpiecznie ekstubowane [8]. Niestety badanie ankietowe z 2015 roku na około 100 polskich anestezjologach nie pozostawia złudzeń, że nadal trzeba podejmować wiele wysiłku edukacyjnego dotyczącego monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego u pacjentów pediatrycznych oraz doceniania kwestii ryzyka pozostawienia resztkowego zwiotczenia [38].

Powszechne stosowanie kryteria kliniczne jak test uniesienia głowy, uciśnięcia, podniesienia ręki czy wysuwanie języka nie gwarantują bezpieczeństwa, poza tym testy te wykazują niewielką skuteczność u małych dzieci. Również oddech spontaniczny dziecka może być błędnie interpretowany, ponieważ przepona jest jednym z najmniej wrażliwych mięśni na leki zwiotczające, dlatego w czasie wystąpienia spontanicznego oddechu może być zajętych jeszcze ok. 80% receptorów acetylocholinowych [11]. Niestety ekstubowanie dziecka wyłącznie na podstawie wydolnego oddechu zdarza się nierzadko w praktyce anestezjologicznej i może prowadzić do poważnych powikłań. Z uwagi na to, monitorowanie blokady nerwowo-mięśniowej jakąkolwiek obiektywną metodą powinno być obowiązującą składową każdego znieczulenia ogólnego przebiegającego ze zwiotczeniem. U dzieci poniżej 1 roku życia preferowanym rozwiązaniem jest elektromiografia, niestety skąpo dostępna na rynku. U starszych pacjentów pediatrycznych można używać akcelerometrii, jednak należy pamiętać, żeby zastosować czujnik pediatryczny oraz aby palec wskazujący zmieścił się w otworze czujnika po krzywiźnie. W innym wypadku mały zakres ruchu palców dziecka przy nieproporcjonalnie dużym przetworniku może zafałszować odczyt [11,39]. Dodatkowo udowodniono, że pacjenci poddani jakościowemu monitorowaniu TOF mięśni oka mieli ponad 5-krotnie wyższe ryzyko pooperacyjnego porażenia resztkowego niż pacjenci monitorowani w okolicy przywodziela kciuka [40].

Resztkowa blokada nerwowo-mięśniowa występuje, gdy TOF Ratio wynosi mniej niż 0,9. Jest istotnym i niebezpiecznym zjawiskiem w anestezji pediatrycznej. Resztkowe zwiócenie mięśni poprzecznie prążkowanych (PORC) jest ważnym czynnikiem zwiększającym chorobowość i śmiertelność u znieczulanych pacjentów w okresie pooperacyjnym. W australijskim badaniu z 2015 roku, u 28,1% dzieci odnotowano występowanie PORC na sali wyburzeń [41].

Pod względem działania, środki zwióczające mięśnie wykazują duże różnice międzyosobnicze także w anestezji pediatrycznej. Czas działania zależy od wieku dziecka, dojrzałości wątroby i nerek, a także stosowania anestetyków wziewnych, które znacznie nasilają blokadę nerwowo-mięśniową. Noworodki i niemowlęta mają następujące odrębności fizjologiczno-anatomiczne: 1) zwiększone zapotrzebowanie na tlen, 2) wąskie drogi oddechowe, 3) niestabilną klatkę piersiową, 4) niską objętość zalegająca płuc i 5) niedojrzałe mięśnie oddechowe. W związku z powyższym ich zdolności kompensacyjne niedostateczną podaż tlenu są mocno ograniczone. Dlatego też niepełny powrót przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po znieczuleniu ogólnym jest w tej grupie pacjentów szczególnie niebezpieczny.

Kliniczne objawy przetrwałego bloku resztkowego to przede wszystkim: nieskoordynowane ruchy oddechowe, niecałkowite otwarcie oczu i niekontrolowane ruchy kończyn. Brak możliwości całkowitego odwrócenia blokady nerwowo-mięśniowej może skutkować zwiększonym ryzykiem pooperacyjnych dysfunkcji oddechowych, takich jak niedotlenienie, koniecznością wentylacji mechanicznej oraz wydłużeniem czasu pobytu w szpitalu [42].

Wnioski

- Noworodki i niemowlęta są bardziej wrażliwe na niedepolaryzujące środki zwióczające, ale ich dawka w przeliczeniu na kg m.c. musi być podobna jak u dorosłych z uwagi na większą objętość dystrybucji.
- Działanie blokady nerwowo-mięśniowej występuje i ustępuje u dzieci szybciej niż u dorosłych.

- U dzieci około 3 miesiącu życia następuje dojrzewanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.
- Występowanie zaburzeń rytmu serca po pojedynczej dawce sukcynylocholino u dzieci jest bardzo rzadkie, natomiast przy dawkach powtarzanych występuje znacząca bradyarytmia, słabo reagująca na atropinę. Nie obserwuje się drżeń mięśniowych ani wzrostu ciśnienia w jamie brzusznej u dzieci poniżej 3 roku życia.
- Wraz z wiekiem dziecka opóźnia się początek działania zarówno sukcynylocholino jak i wekuro-nium, a czas działania tych leków jest dłuższy.
- Stosowanie sugammadexu u noworodków, niemowląt i dzieci do 2 roku życia jest nadal ograniczone z powodu braku pewnych dowodów na efektywność takiego postępowania.
- Podobnie jak u dorosłych, odwrócenie blokady nerwowo-mięśniowej przy użyciu neostygminy jest możliwe jedynie w warunkach częściowego samoistnego powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, a więc po upływie czasu działania charakterystycznego dla danego leku.
- Wyłącznie poprzez monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego i efektywne odwrócenie blokady nerwowo-mięśniowej można skutecznie zapobiegać występowaniu resztkowego zwióczenia mięśni.

Podziękowania / Acknowledgments

Autorzy składają serdeczne podziękowania anonimowemu Recenzentowi za jego duży wkład w ostateczną wersję artykułu.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Paweł Radkowski

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Specjalistycznego Szpitala Wojewódzkiego w Olsztynie
ul. Żołnierska 18, 10-561 Olsztyn

☎ (+48) 882 815 714

✉ pawelradkowski@wp.pl

Piśmiennictwo/References

- Mishina M, Takai T, Imoto K, Noda M, Takahashi T, Numa S, Methfessel C, Sakmann B. Molecular distinction between fetal and adult forms of muscle acetylcholine receptor. *Nature*. 1986;321(6068):406-11.
- Meakin GH. Neuromuscular blocking drugs in infants and children. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2007;7(5):143-7.
- Fisher DM, O'Keeffe C, Stanski DR, Cronnelly R, Miller RD, Gregory GA. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of d-Tubocurarine in Infants, Children, and Adults. *Anesthesiology*. 1982;57(3):203-8.
- Fuchs-Buder T. Neuromuskuläres Monitoring in Klinik und Forschung. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008.
- Gronert BJ, Brandom BW. Neuromuscular Blocking Drugs in Infants and Children. *Pediatr Clin North Am*. 1994;41(1):73-91.
- Booij LH, Drobnik L. Zmienność działania środków zwiotczających mięśnie. Czynniki odpowiedzialne za profil farmakodynamiczny blokerów nerwowo- mięśniowych. Część 1 i 2. *Anestezjol i Ratow*. 2009;3:144-84.
- Jöhr M. Kinderanästhesie. Mit Zugang zur Medizinwelt. 9th ed. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2019.
- Radkowski P, Barańska A, Mieszkowski M, Dawidowska-Fidrych J. Leki zwiotczające mięśnie poprzecznie prążkowane w anestezjologii, intensywnej terapii i medycynie ratunkowej z uwzględnieniem ostatnich doniesień dotyczących pacjentów zakażonych COVID-19. *Anestezjol i Ratow*. 2021;15(1):55-69.
- Scheffenbichler FT, Rudolph MI, Friedrich S, Althoff FC, Xu X, Spicer AC, Patrocinio M, Ng PY, Deng H, Anderson TA, Eikermann M. Effects of high neuromuscular blocking agent dose on post-operative respiratory complications in infants and children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020;64(2):156-67.
- Naguib M, Gomaa M, Samarkandi AH, Bevan DR, Akkielah AK, Watson C, Billecke S, La Du BN. Increased Plasma Cholinesterase Activity and Mivacurium Resistance: Report of a Family. *Anesth Analg*. 1999;89(6):1579.
- Saint-Maurice C, Murat Isabelle, Ecoffey C. Podręcznik anestezjologii pediatrycznej. Paris: Editions Pradel; 1994.
- Rump AFE, Schierholz J, Biederbick W, Theisohn M, Diefenbach C, Abel M, Börner U, Buzello W, Klaus W. Pseudocholinesterase-Activity Reduction during Cardiopulmonary Bypass. *Gen Pharmacol Vasc Syst*. 1999;32(1):65-9.
- 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(4):724-33.
- Lehmann H, Cook J, Ryan E. Pseudocholinesterase in early infancy. *Proc R Soc Med*. 1957;50(3):147-50.
- Cook DR, Fischer CG. Neuromuscular Blocking Effects of Succinylcholine in Infants and Children. *Anesthesiology*. 1975;42(6):662-5.
- Keats AS, Telford J, Buttiglierio J. [Succinylcholine in anesthesia for cardiovascular surgery in children]. *An Cir (B Aires)*. 23(1):40-7.
- Mirakhur RK, Elliott P, Lavery TD. Plasma cholinesterase activity and the duration of suxamethonium apnoea in children. *Ann R Coll Surg Engl*. 1984;66(1):43-5.
- Meakin G, McKiernan EP, Morris P, Baker RD. Dose—response curves for suxamethonium in neonates, infants and children. *Br J Anaesth*. 1989;62(6):655-8.
- Donati F, Bevan DR. Controlled succinylcholine infusion in a patient receiving echothiophate eye drops. *Can Anaesth Soc J*. 1981;28(5):488-90.
- Radkowski P, Barańska A, Mieszkowski M, Dawidowska-Fidrych J. Muscle relaxants in anaesthesiology, intensive care and emergency medicine, including recent reports about patients with COVID-19 infection. *Anestezjol i Ratow*. 2021;15:55-69.
- Meakin G, Shaw EA, Baker RD, Morris P. Comparison of atracurium-induced neuromuscular blockade in neonates, infants and children. *Br J Anaesth*. 1988;60(2):171-5.
- Kushimo OT, Darowski MJ, Morris P, Hollis S, Meakin G. Dose requirements of atracurium in paediatric intensive care patients. *Br J Anaesth*. 1991;67(6):781-3.
- Taivainen T, Meakin GH, Meretoja OA, Wirtavuori K, Perkins RJ, Murphy AK, Fisher GR, Waiter MRD. The safety and efficacy of cisatracurium 0.15 mg.kg⁻¹ during nitrous oxide-opioid anaesthesia in infants and children. *Anaesthesia*. 2000;55(11):1047-51.
- Harrys B, Ferguson K. Butyrylcholinesterase (Pseudocholinesterase) Deficiency. In: Abd-Elseyed A, editor. *Advanced Anesthesia Review*. Oxford University Press; 2023. p. 102.
- Frampton JE, McTavish D. Mivacurium. *Drugs*. 1993 Jun;45(6):1066-89.
- Johnson PN, Miller J, Gormley AK. Continuous-Infusion Neuromuscular Blocking Agents in Critically Ill Neonates and Children. *Pharmacotherapy*. 2011;31(6):609-20.
- Fisher DM, Miller RD. Neuromuscular Effects of Vecuronium (ORG NC45) in Infants and Children during N₂O, Halothane Anesthesia. *Anesthesiology*. 1983;58(6):519-23.
- Meretoja OA. Vecuronium infusion requirements in pediatric patients during fentanyl-N₂O-O₂ anesthesia. *Anesth Analg*. 1989;68(1):20-4.
- Meretoja OA. Neuromuscular Blocking Agents in Paediatric Patients: Influence of Age on the Response. *Anaesth Intensive Care*. 1990;18(4):440-8.
- Rapp H-J, Altenmueller CA, Waschke C. Neuromuscular recovery following rocuronium bromide single dose in infants. *Pediatr Anesth*. 2004 Apr;14(4):329-35.
- Shaw I, Trueger NS, Pirotte MJ. What Is the Time to Muscle Relaxation After Intramuscular Administration of Neuromuscular Blockers?

- Ann Emerg Med. 2015;66(4):390-3.
32. Thomsen JLD, Marty AP, Wakatsuki S, Macario A, Tanaka P, Gätke MR, Østergaard D. Barriers and aids to routine neuromuscular monitoring and consistent reversal practice—A qualitative study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020;64(8):1089-99.
 33. Luo J, Chen S, Min S, Peng L. Reevaluation and update on efficacy and safety of neostigmine for reversal of neuromuscular blockade. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:2397-406.
 34. Booi LHDJ, Drobnik L. Neostygmina jako środek odwracający blokadę: Działanie i efekty uboczne. *Anestezjol i Ratow*. 2009;(3):304-35.
 35. Khetarpal S, Vaughn MT, Dubovoy TZ, Shah NJ, Bash LD, Colquhoun DA, Shanks AM, Mathis MR, Soto RG, Bardia A, Bartels K, McCormick PJ, Schonberger RB, Saager L. Sugammadex *versus* Neostigmine for Reversal of Neuromuscular Blockade and Postoperative Pulmonary Complications (STRONGER). *Anesthesiology*. 2020;132(6):1371-81.
 36. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, Raft J, Stoddart PA, van Kuijk JHM, Hermens Y, Mirakhur RK. Reversal of Rocuronium-induced Neuromuscular Blockade with Sugammadex in Pediatric and Adult Surgical Patients. *Anesthesiology*. 2009;110(2):284-94.
 37. Faulk DJ, Austin TM, Thomas JJ, Strupp K, Macrae AW, Yaster M. A Survey of the Society for Pediatric Anesthesia on the Use, Monitoring, and Antagonism of Neuromuscular Blockade. *Anesth Analg*. 2021;132(6):1518-26.
 38. Rzetelski P, Wołoszczuk-Gębicka B. Monitorowanie i farmakologiczne przerywanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego podczas znieczulenia u dzieci - wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 99 anestezjologów. *Anestezjol i Ratow*. 2015;9:54-64.
 39. Yhim H-B, Jang Y-E, Lee J-H, Kim E-H, Kim J-T, Kim H-S. Comparison of the TOFscan and the TOF-Watch SX during pediatric neuromuscular function recovery: a prospective observational study. *Perioper Med*. 2021;10(1):45.
 40. Thilen SR, Hansen BE, Ramaiah R, Kent CD, Treggiari MM, Bhananker SM. Intraoperative Neuromuscular Monitoring Site and Residual Paralysis. *Anesthesiology*. 2012;117(5):964-72.
 41. Ledowski T, O'Dea B, Meyerkort L, Hegarty M, von Ungern-Sternberg BS. Postoperative Residual Neuromuscular Paralysis at an Australian Tertiary Children's Hospital. *Anesthesiol Res Pract*. 2015;2015:1-4.
 42. Radkowski P, Dawidowska-Fidrych J, Fidrych R, Podlińska I, Mandziuk-Radkowska O, Mieszkowski M. Postoperative residual curarization as a complication after general anesthesia. *Polish Ann Med*. 2021.