

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Intensive care unit acquired weakness' pathophysiology and features of pharmacological risk factors: literature review

Deivydas Pavydis¹

¹*Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Background. Intensive care unit-acquired weakness is a huge problem worldwide. The pathophysiological mechanisms of this disease are not fully understood, and pharmacological risk factors have not been identified.

Aim. To review scientific literature and summarize information about pathophysiology of weakness acquired in the intensive care unit and the most relevant pharmacological risk factors.

Materials and methods. The literature search was conducted in the international database PubMed. Keywords such as "ICU-acquired weakness", "pathophysiology", "polyneuropathy", "myopathy", "risk factors" and their combinations were used. 477 publications were found in the search results, of which 414 articles were rejected that did not match the topic. The literature review includes 63 articles in English, published between 1986 and 2020.

Results. ICU-acquired weakness is caused by more than one mechanism, such as mitochondrial damage, calpain, caspase 3, ubiquitin-proteasome, autophagy-lysosome systems, microcirculation disorders and channelopathies. The prevalence of this disorder is slightly higher, though not statistically significant, in patients who receive corticosteroids, sedatives, or neuromuscular blocking agents, as well as those who have been exposed to hyperglycaemia during treatment.

Conclusions. There is evidence that intensive care unit-acquired weakness is a multifactorial disorder. Multiple processes explaining its pathogenesis have been described, but further studies are required to comprehensively elucidate the underlying mechanisms involved in this condition. In clinical practice, there are pharmacological agents that potentially cause critical illness polyneuropathies and/or myopathies, but due to the inconsistency of the available literature, additional research is necessary to identify significant pharmacological risk factors associated with ICU-acquired weakness.

Keywords: ICU-acquired weakness, pathophysiology, polyneuropathy, myopathy, risk factors.

Intensyvios terapijos skyriuje įgyto silpnumo patofiziologija ir farmakologinių rizikos faktorių ypatybės: literatūros apžvalga

Deividas Pavydis¹

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva*

Santrauka

Įvadas. Raumenų silpnumas yra ganėtinai dažnai stebima problema intensyvios terapijos skyriaus pacientams. Jis išsivysto kaip antrinis sutrikimas ir jis įvardinamas bendrinio terminu „intensyvios terapijos skyriuje įgytas silpnumas“ ir yra didžiulė problema pasauliniu mastu. Šios ligos patofiziologiniai mechanizmai nėra iki galo suprasti, o farmakologiniai rizikos faktoriai nėra nustatyti.

Tikslas. Remiantis moksline literatūra, apžvelgti ir pateikti apibendrintą informaciją apie intensyvios terapijos skyriuje įgyto silpnumo patofiziologiją ir aktualiausius farmakologinius rizikos faktorius.

Metodai. Literatūros paieška buvo atlikta tarptautinėje duomenų bazėje PubMed. Naudoti raktiniai žodžiai „intensive care unit acquired weakness“, „pathophysiology“, „polyneuropathy“, „myopathy“, „risk factors“ ir jų kombinacijos. Pagal paieškos rezultatus buvo surastos 477 publikacijos, iš kurių buvo atmesti 414 straipsnių, neatitinkę nagrinėjamos temos. Į literatūros apžvalgą įtraukti 63 straipsniai anglų kalba, publikuoti 1986-2020 metais.

Rezultatai. Intensyvios terapijos skyriuje įgytas silpnumas yra sukeliamas daugiau nei vieno mechanizmo. Nustatyta, jog šios ligos miopatijos komponentą lemia mitochondrijų pažaidos, kalpainas, kaspazė 3, ubikvitino-proteosomų bei autofagijos-lizosomų sistemos, o neuropatinį komponentą – mikrocirkuliacijos sutrikimai ir kanalopatijos. Teigiama, jog šis sutrikimas dažniau nustatomas pacientams, gaunantiems kortikosteroidų terapija, kurių imobilizacija yra prailginta dėl sedacijos ar neuroraumeninių blokatorių skyrimo ir tiems, kurie gydymo metu buvo veikiami hiperglikemijos.

Išvados. Yra įrodymu, kad intensyvios terapijos skyriuje įgytas silpnumas yra multifaktorinis sutrikimas. Aprašyta daug jo patogenezę aiškinančių procesų, tačiau reikalingos tolimesnės studijos, kurios galėtų paaiškinti minėtus mechanizmus kaip vieną visumą. Klinikinėje praktikoje yra išskiriami farmakologiniai preparatai, potencialiai lemiantys kritinių būklių polineuropatijas ir/ar miopatijas, tačiau dėl turimos literatūros prieštaravimo, tolimesnės studijos reikalingos įvardinti reikšmingus intensyvios terapijos skyriuje įgyto silpnumo farmakologinius rizikos faktorius.

Raktažodžiai: intensyvios terapijos skyriuje įgytas silpnumas, patofiziologija, polineuropatija, miopatija, rizikos faktoriai.

1. Įvadas

Globaliai apie 13-20 milijonų žmonių kasmet yra gydomi intensyvios terapijos skyriuose (ITS) (1). Raumenų silpnumas yra ganėtinai dažnai stebima problema ITS pacientams (2). Tai gali lemti įvairios priežastys bei sutrikimai, tokie kaip Guillain Barré sindromas, sunkioji miastenija (lot. *miastenia gravis*), ūminės uždegiminės miopatijos, ūmios rabdomiolizės ar kitos, tačiau minėtos būklės kaip pirminės priežastys pacientų stacionarizavimui į ITS apima <0,5 % visų ITS hospitalizacijų (3). Pacientams gydomiems ITS dėl kitų gyvybei pavojų keliančių būklių, dažniausiai raumenų silpnumas išsivysto kaip antrinis sutrikimas ir jis įvardinamas bendrinio terminu „intensyvios terapijos skyriuje įgytas silpnumas“ (ITSIS). Tipiškai tai generalizuotas, simetrinis, labiausiai paveikiantis galūnių ir liemens raumenų silpnumas (4), kuris gali būti neurogeninės kilmės – kritinių būklių polineuropatija, miogeninės kilmės – kritinių būklių miopatija ar abiejų sutrikimų kombinacija – kritinių būklių neuromiopatija (2). ITSIS yra didžiulė problema pasauliniu mastu, nes lemia didesnę ITS pacientų komplikacijų skaičių, ilgesnes hospitalizacijas bei reikšmingai aukštesnes gydymui ITS skirtas išlaidas (5).

Šiame straipsnyje bus apžvelgiamos dabartinėje literatūroje sukauptos žinios bei įžvalgos, aiškinančios patogenetinius mechanizmus bei farmakologinių rizikos faktorių, lemiančių ITSIS išsivystymą, ypatybės.

2. Metodika

Literatūros paieška buvo atlikta tarptautinėje duomenų bazėje PubMed. Pagal paieškos rezultatus buvo surasta 477 publikacijų, iš kurių buvo atmesti 414 straipsnių, neatitikę nagrinėjamos temos. Į literatūros apžvalgą buvo įtraukti 63 straipsniai anglų kalba.

3. Rezultatai

3.1. Patofiziologija

ITSIS patofiziologija nėra iki galo suprasta ir įrodyta, tai būtų galima paaiškinti tuo, jog studijos, kurios leistų pilnai suvokti mechanizmus, vykstančius ITS pacientų organizmuose, kelia rimtų praktinių bei etinių problemų. Šių tyrimų vykdymui reikalingos raumeninio ir nervinio audinių biopsijos, kurios yra invazyvios bei potencialiai gali sukelti komplikacijas, o biologinės terapijos taikymas, skiriant numanomų centrinių patofiziologinių veiksnių aktyvatorius ar inhibitorius yra pavojingas dėl potencialios žalos pacientų sveikatai. Tačiau atliktos studijos su gyvūnais suteikė svarbių įžvalgų ITSIS patofiziologijoje, o kartu pritaikę jau turimus studijų su pacientais rezultatus, tyrėjai pristatė keletą mechanizmų, kurie galimai lemia ITSIS išsivystymą (2).

3.2. Kritinių būklių miopatija

Raumenų atrofija yra lemiamas sutrikusio balanso tarp raumenų baltymų sintezės ir nekontroliuojamos degradacijos (6). Kritinių būklių pacientų raumeninės masės sumažėjimas daugiausiai yra lemiamas su miozino ir mioglobino susijusių baltymų netekties galūnių ir liemens srityse (7). Aprašoma keletas procesų, kurie atsakingi už minėtų baltymų, ypač miozino, sunaudojimą – uždegimas, imobilizacija, endokrininės sistemos atsakas į stresą, ūmiai besivystantis mitybos nepakankamumas, sutrikusi mikrocirkuliacija ir denervacija (8–10). Šie procesai per mediatorius aktyvuoja įvairias sistemas, dėl kurių pradedamas katabolinis aktyvumas ir tai lemia raumeninės masės nykimą. W. Wang ir bendraautoriai (6) atliktoje literatūros apžvalgoje išskyrė keturias pagrindines proteolitines sistemas, atsakingas už su ITSIS susijusias miopatijas: ubikvitino-proteosomų sistema (UPS), kalpains, kaspadė 3 ir autofagijos-lizosomų sistema (ALS).

3.2.1. Ubikvitino-proteosomų sistema

UPS yra laikoma pačiu svarbiausiu skeleto skersaruožių raumenų proteolizės reguliatoriumi (11). Kritinių būklių pacientų organizmuose ši sistema yra stimuliuojama aktyvaus uždegimo metu sintezuojamų prouždegiminių faktorių (TNF- α , IL-1, IL-6), aukštų koncentracijų superoksido radikalų bei kitų laisvų deguonies radikalų (5,12). Prouždegiminiai citokinai reguliuoja raumeninės masės pokyčius per tiesioginius ir netiesioginius signalo perdavimo kelius (13). IL-1 geba jungtis prie ubikvitino geno ir taip aktyvinti jo transkripciją, dėl to tiesiogiai intensyvėja skersaruožių raumenų katabolizmas sintezuojant ubikvitiną bei netiesiogiai - didinant hidrolizinių 20S- ir 26S-proteosominių kompleksų aktyvumą, o tai sukelia spartų ubikvitiną jungiančių baltymų degradaciją (14). Nors UPS atlieka svarbią rolę raumenio audinio hidrolizėje, tačiau vien ja negalima paaiškinti ITSJS miopatijų metu stebimų procesų, nes miozinas ir aktinas yra tvirtai tarpusavyje išsidėstę sarkomeros struktūroje (6).

3.2.2. Kalpains ir kaspazė 3

Kalpains ir kaspazė 3, manoma, yra kiti du veiksniai, kurie atlieka svarbų vaidmenį kritinių būklių miopatijų patofiziologijoje, kurių aktyvumas lemiamas ITS pacientų imobilizacijos (15). Minėti proteoliziniai fermentai turi savybę skaidyti raumeninius baltymus iš citoskeleto, išardydami sarkomeros tvirtą struktūrą. Kalpains ir kaspazė 3 be minėto veikimo mechanizmo, taip pat geba aktyvuoti atroginą 3 ir MuRF1 raumenims specifiską E3 ubikvitino ligazes, dėl kurių UPS gali aktyviai katabolizuoti su mioziniu ir mioglobinu susijusius baltymus (14).

3.2.3. Autofagijos-lizosomų sistema

ALS yra taip pat svarbus komponentas aiškinant kritinių būklių miopatijos patofiziologiją. Ją, kaip ir

aukščiau aptartus mechanizmus, aktyvuoja imobilizacijos proceso nulemtas raumeninio audinio stimuliacijos stygius. Autofagija pirmiausiai buvo laikoma neselektyvia degradacijos forma, tačiau įvairios studijos aprašo naujas selektyvias autofagijos formas. Viena iš jų autofagijos aktyvuota specifinės organelės degradacija, pvz.: mitochondrijos per mitofagiją (16). I. Vanhorebeek su bendraautorais (17) atliko studiją, kurioje vertino kepenų ir skeleto skersaruožių raumenų struktūrinius pakitimus, lygindami baltymų, atspindinčių autofagijos procesą, koncentracijas tarp ilgalaikių kritinių būklių pacientų ir kontrolinės grupės. Rezultatai parodė, jog nekontroliuojama autofagija reikšmingai aktyvina kritinių būklių pacientų raumenų atrofijos procesus. Badavimo, oksidacinio streso ir denervacijos sąlygomis autofagija laikoma įprastu skersaruožių raumenų baltymų degradacijos mechanizmu (18). ALS per katapsiną-L pašalina pažeistus ar nefunkcionalius intraląstelinius baltymus ar organeles, taip palaiko raumeninio audinio hemostazę (6,19). Autofagijos procesai yra reguliuojami forkhedo dėžės O (FoxO) baltymų, su mikrotubulėmis susijusio baltymo 1A/1B lengvosios grandies 3 (LC3), su autofagija susijusio baltymo 7 (Atg7) ir žinduolinės rapamicino taikinio (mTOR) kinazės (16). Yra įrodyta, jog tam, kad „in vivo“ vyktų raumeninių skaidulų autofagija, reikalinga nuolatinė aktyvi FoxO ekspresija, o maža interferuojanti ribonukleorūgštis (siRNA) patekusi į LC3 geną, gali prislopinti jo transkripciją ir taip dalinai sustabdyti FoxO indukuotą ALS raumenų atrofiją (20). Vienoje studijoje su pelėmis (21), taikant siRNA metodą Atg7 baltymo transliacijos blokavimui, buvo stebima raumeninio audinio atrofija, silpnumas ir kitos miopatinės ypatybės.

Tiek ALS, tiek UPS veikimo mechanizmai paaiškinami FoxO baltymų genų transkripcijos reguliavimu, kuriuos aktyvuojant stebimas proteosomų indukuotas baltymų ardymas ir

autofagijos inicijuotas organelių šalinimas (20). Įvykus lizosominės autofagijos disreguliacijai, stebima nekontroliuojama raumeninių baltymų degradaciją, o ITS pacientams sekianti raumenų atrofijs kaip ITSJS dalis dėl charakteringo kritinių būklių pacientų mobilumo suvaržymo (6).

3.2.4. Mitochondrijų pažeidimas

Nors mokslinių studijų duomenys prieštaringi, tačiau svarstoma, jog mitochondrijų pažeidimas taip pat atlieka svarbų vaidmenį kritinių būklių miopatijos patofiziologijoje. Mitochondrijos yra itin svarbios organelės, atsakingos už ląstelės energijos produkciją, signalo perdavimą, diferenciaciją bei apoptozę. Jos taip pat yra svarbus superoksido ir laisvų deguonies radikalų (vandenilio peroksido, hidroksilo radikalų, peroksinitrito) šaltinis (22). Normaliomis fiziologinėmis sąlygomis sintetinami nedideli kiekiai šių molekulių ir jie atlieka signalo perdavimo funkciją. Sunkių susirgimų metu, tokių kaip sepsis, minėtų molekulių produkcijos mastai išauga ir jos žaloja mitochondrijų sudedamąsias dalis, įskaitant organeles, lipidus, baltymus ir DNR, o pažeistos mitochondrijos toliau sekretuoja laisvus deguonies radikalus proteolizės indukcijai. (23,24). R. C. Kalamgi ir kitų atlikta studija (25) pademonstravo, jog mechaninis slopinimas, toks kaip imobilizacija kritinių susirgimų metu skersaruožiams raumenims ar dirbtinė plaučių ventilacija diafragmai, sukelia už mitochondrijų dinamiką atsakingų genų transkripcijos pokyčius bei mitofagiją, o tai lemia miocitų apoptozę.

Kritinių būklių miopatijos patofiziologijos mechanizmai išlieka kontraversiška tema. Mokslinė literatūra teigia, jog UPS, kalpains, kaspazė 3, ALS bei mitochondrijų pažeidimas atlieka svarbų vaidmenį aiškinant kritinių būklių pacientų miopatijas, tačiau reikalingi tolimesni tyrimai bei studijos siekiant pilnai išaiškinti mechanizmus slypinčius po šia patologija.

3.3. Kritinių būklių polineuropatija

Patofiziologiniai mechanizmai vykstantys žmogaus organizme, kurie lemia kritinių būklių polineuropatiją, yra kompleksiniai ir susideda tiek iš funkcinių, tiek iš struktūrinių pakitimų (26). Šio sutrikimo metu pagrindinis patologinis radinys yra aksoninė degeneracija (27). Minėto pakitimo patogenezę nėra iki galo išaiškinta dėl reikalingų nervinio audinio biopsijų invazyvumo. Šiuolaikinė literatūra siūlo, jog galimai svarbius vaidmenis kritinių būklių polineuropatijos patogenezėje atlieka mikrocirkuliacijos, membranos ir jonų kanalų sutrikimai, tiesioginis toksinis mitochondrijų poveikis per laisvuosius deguonies radikalus bei centrinę nervų sistemą.

3.3.1. Mikrovaskuliniai sutrikimai

Šiuo metu nėra tiesioginių įrodymų, jog mikrocirkuliacijos sutrikimai daro įtaką polineuropatijos patogenezei. N. Latronico ir C. F. Balton atliktoje literatūros apžvalgoje (28) nurodo, jog stebimi distaliniai aksono pakitimai galimai yra sukelti mikrocirkuliacijos sutrikimų. Padidėjusi endotelio aktyvacijos žymens E-selektino ekspresija epineuralinėse ir endoneuralinėse kraujagyslėse sukelia leukocitų aktyvaciją. Dėl to lokaliai aktyvėja citokinų produkcija, didėja mikrovaskulinis pralaidumas ir formuojasi endoneuralinė edema, kuri gali būti dar labiau sustiprinama hiperglikemijos ir hipoalbuminemijos (29). Šie sutrikimai gali sutrikdyti lokalią perfuziją bei deguonies pristatymą. Tiek raumeninio, tiek nervinio audinių pakenkimas, sukeltas endoneuralinės edemos spaudimo, išlieka diskutuotinas, tačiau hipoperfuzijos sukeltas neuronų pažeidimas bei aksonų degeneracija laikomi svarbiais veiksniais kritinių būklių polineuropatijos patogenezėje (2).

3.3.2. Kanalopatijos

Neurono membranos ir jonų kanalų sutrikimai, manoma, jog taip pat prisideda prie ITSIS patogenezės vystymosi. Natrio kanalų inaktyvacija galimai yra vienas iš elementų, lemiančių nervinių ir raumeninių membranų sumažėjusį ar išnykusį elektrinį jaudrumą (5). K. R. Novak su bendraautorais atliko studiją (30), kurioje tyrė sepsio būklėje esančias žiurkes ir nustatė, jog jų nugarinių nervų šaknelių aksonuose buvo sumažėjusi veikimo potencialo amplitudė, o taikant į šias struktūras hiperpoliarizuojančias sroves, veikimo potencialo amplitudės grįžo į normos ribas. Šia studija tyrėjai nustatė, jog sumažėjęs nervų jaudrumas bei natrio jonų kanalų inaktyvacija atlieka reikšmingus vaidmenis neuropatijų patogenezėje kritinėse būklėse esančiuose organizmuose. Kiti šaltiniai nurodo, jog sumažėjusį nervinio audinio jaudrumą sukelia endoneurinė membranos hiperkalemija ar hipoksija, sumažėjęs natrio jonų kanalų kiekis taip pat gali būti svarbus faktorius neuropatijų vystymosi procese (28).

Naujausi tyrimai teigia, jog elektrinio impulso perdavimo sutrikimai neuroraumeninėje jungtyje galimai yra centrinės nervų sistemos siunčiamų nepavykusių koordinuotų kartotinių impulsų pasekmė (2), taip pat negalima atmesti ir prie miopatijų patogenezės aptarto mitochondrijų laisvųjų radikalų sukeliama tiesioginio toksinio poveikio neuronui. Taigi negalima teigti, jog mikrovaskuliniai bei kanalopatijų sukelti mechanizmai yra vieninteliai veiksniai, atsakingi už kritinių būklių polineuropatijos patogenetinį vystymąsi, tolimesnės šios srities studijos reikalingos, jog mechanizmai lemiantys ITSIS būtų pilnai suprasti.

3.4. Rizikos faktoriai

Šiuo metu yra atlikta daugybė studijų siekiant išsiaiškinti ITSIS klinikinius rizikos faktorius,

tačiau aiškumo, kurie veiksniai išties yra svarbūs kritinių būklių miopatijų ir polineuropatijų vystymuisi, vis dar trūksta (31). Vieni dažniausių bendri skirtingoms studijoms nepriklausomi rizikos faktoriai buvo nemodifikuojami ir susiję su ligos sunkumu, tokie kaip šokas, sepsis ir dauginis organų nepakankamumas (32–36). Tačiau klinikinėje praktikoje didesnė svarba dažniau teikiama modifikuojamiems rizikos faktoriams, nes žinant juos, galima tikslingai modifikuoti jau taikomą kitų patologijų ITS gydymą taip, kad būtų užkertamas kelias ITSIS išvystymui. Dėl šios priežasties toliau šiame darbe detaliau bus apžvelgiami modifikuojami su farmakologija susiję ITSIS rizikos faktoriai.

3.4.1. Hiperglikemija

Kritinių būklių pacientų hiperglikemija siejama su kepenų gliukoneogenezės procesų aktyvumo padidėjimu, inicijuotu prouždegiminių faktorių, bei sumažėjusiu periferiniu gliukozės sunaudojimu dėl skersaruožių skeleto raumenų imobilizacijos (37). S. Nanas ir bendraautorų atliktoje studijoje (38) buvo nustatyta statistiškai reikšminga koreliacija tarp aukštos kraujo gliukozės koncentracijos ir kritinių būklių miopatijos vystymosi. Tai paaiškinama tuo, jog hiperglikemija potencialiai prisideda prie periferinių nervų mikrocirkuliacijos sutrikimo atsiradimo (39). Sunkių susirgimų metu ITS pacientų nervų sistema bei kiti organai, turinys pasyvius nuo insulino nepriklausomus gliukozės pernešėjus, taip pat galimai yra pažeidžiami tiesioginio gliukozės pertekliaus (40). Įrodyta, jog intensyvi insulino terapija ITSIS pacientams reikšmingai sumažina mirtingumo ir sergamumo rodiklius (41). Kita studija tyrinėjusi kritinių būklių pacientų nervinio audinio laidumą atskleidė, jog euglikemija, o ne insulino dozės yra pagrindinis veiksnys, lemiantis kritinių būklių polineuropatijos vystymosi mažėjimą (42). Pastarasis tyrimas taip pat

parodė, jog ITS pacientams taikoma ankstyva mobilizacija ir skiriamos dviem trečdaliais mažesnės insulino dozės, leido pasiekti tokių pat kraujo gliukozės kontrolės tikslų kaip ir kontrolinės grupės pacientams (42). Ankstyva mobilizacija bei pacientų aktyvinimas yra gera alternatyva kraujo gliukozės kontrolei, nes farmakologinis hiperglikemijos gydymas yra sudėtingas dėl galimu hipoglikemijos epizodų, be to, yra įrodymų už tai, jog griežta gliukozės kontrolė leidžiamu insulino potencialiai didina pacientų mirtingumą (43).

3.4.2. Kortikosteroidai

Kritinių būklių pacientų gydymo gairės neretai nurodo kortikosteroidus kaip vieną iš esminių terapijos elementų (44). Šie medikamentai, pasižymintys priešuždegiminiu bei antifibrozinu poveikiu leidžia pacientams sutrumpinti dirbtinės plaučių ventilacijos laiką (45), palengvina hipoksijos simptomus (46) bei sutrumpina hospitalizacijos ITS laiką (47). Nepaisant kortikosteroidų teikiamų privalumų, jų naudojimas ITSIS kontekste išlieka kontraversiškas. T. Yang ir bendraautorai atliko sisteminę literatūros apžvalgą ir meta analizę (48), kurioje nustatė statistiškai reikšmingą koreliaciją tarp kortikosteroidų naudojimo ir ITSIS išsivystymo pacientams, kuriems taikoma dirbtinė plaučių ventilacija, tačiau šios koreliacijos nebuvo nustatyta pacientams su sepsiu. Teigiama, jog kortikosteroidų skyrimo trukmė nėra atskiru nepriklausomu rizikos faktoriumi ITSIS išsivystymui (49), tačiau kita studija parodė, jog skirtos akumuliacinės kortikosteroidų dozės tiesiogiai koreliuoja su kritinių būklių miopolineuropatijos atsiradimu (50). Taip pat, nurodoma, jog aptariama patologija gali būti sukelta kortikosteroidų ir miorelaksantų sinergetinio poveikio, tačiau daugiau duomenų sukaupia už tai, jog tai labiau lemia neuroraumeniniai blokatoriai (NRB) (51). Taigi dėl

tyrimų kompleksiško ir rezultatų kontraversiško, tikslus kortikosteroidų vaidmuo ITSIS išsivystymui nėra nustatytas, todėl jų naudojimas klinikinėje praktikoje ITS pacientams neturėtų būti vengiamas, tačiau skiriamas racionaliai.

3.4.3. Miorelaksantai

NRB yra vieni iš medikamentų, pasitelkiamų susidūrus su kasdieniais ITS kylančiais iššūkiais, tokiais kaip dirbtinės plaučių ventilacijos optimizavimas, terapinės hipotermijos sukkelto drebjimo kontrolė ar susidūrus su gyvybei pavojingomis būklėmis kaip padidėjęs intrakranijinis spaudimas. Tačiau nepaisant miorelaksantų teikiamų privalumų, jie taip pat pasižymi ženkliais komplikacijų skaičiumi, įskaitant ir ITSIS (52). Keletoje atliktų klinikinių studijų, kuriose nagrinėta sąsaja tarp NRB ir ITSIS, buvo nustatyta koreliacija tarp minėtų tyrimo objektų (27,53,54), tačiau kiti tyrėjai minėtos koreliacijos nenustatė (38,55,56). Svarbu paminėti tai, jog daugelis studijų (54,57–59), nustačiusios asociacijas tarp NRB naudojimo ir ITSIS išsivystymo naudojo stipriai heterogeniškas ITS pacientų imtis. Svarbu atsižvelgti, jog tirtųjų amžiaus vidurkis yra plačiai varijuojantis tarp studijų – todėl interpretuojant studijų rezultatus reikėtų įvertinti vyresnių pacientų potencialaus sarkopenijos faktoriaus aktyvumą (60). Studijose naudojama metodologija patvirtinti ar atmesti ITSIS varijuoja, labiausiai paplitę diagnostiniai metodai yra elektrofiziologiniai testai bei invazyvios audinių biopsijos. Tačiau įrodyta, jog elektrofiziologinių tyrimų diagnostinė vertė yra ribota, nes jų rezultatai ne visada koreliuoja su raumenų funkcinė veikla ir išėjimais ankstyvajame kritinių būklių laikotarpyje (60). Taigi, nepriklausoma asociacija tarp NRB naudojimo ir ITSIS išsivystymo skirtingų autorių duomenimis

išlieka kontraversiška, todėl pilnai jai atmesti ar patvirtinti reikalingi tolimesni tyrimai.

3.4.4. Sedacija ir imobilizacija

Naudojant NRB kaip vieną ITS pacientų terapijos sudedamųjų komponentų, kartu būtina ir tinkama sedacija, kurie kartu lemia imobilizaciją. Teigiama, jog kritinių būklių pacientų ūminėje fazėje imobilizacija ar/ir mechaninė ventiliacija atlieka svarbų vaidmenį raumenų atrofijos bei silpnumo atsiradimo patogenezėje (5). Raumenų struktūriniai ir funkciniai pakitimai, tokie kaip raumens ilgis, diametras ir kontraktiliškumas, vystymasis koreliuoja su imobilizacijos laiku (31). J. Ochala atlikta studija (61) parodė, jog mechanškai slopinant gyvūnus, stebima statistiškai reikšminga miozino netektis, kurią galima paaiškinti aukščiausiai aptarta mechaninio slopinimo sukelta už mitochondrijų dinamiką atsakingų genų inicijuota mitofagija. Kitos studijos įrodė, jog imobilizacijos laikas yra neprielaidus rizikos faktorius neurorauumeninių komplikacijų išsivystymui kritinių būklių pacientams ITS (62,63). Manoma, jog slopinančių preparatų skyrimas gali paveikti imobilizacijos laiką, tačiau keletas atliktų tyrimų nenustatė šių medikamentų skyrimo kaip nepriklausomo rizikos faktoriaus neuromiopatijos vystymuisi (5). Priešingai, ankstyva mobilizacija ir fizinė reabilitacija sumažina ITS išsivystymo riziką bei minimizuoja sedacijos poreikį (2). Teigiama, kad taikant ITS sumažintų dozių sedacijos protokolus, stebimi geresni pacientų fizinės būklės rezultatai yra potencialiai nulemti sumažėjusių ITS dažnio ir sunkumo (60). Dėl klinikinių studijų metodologinio kompleksiško, NRB ir slopinamųjų neatsiejamo naudojimo, farmakologinės sedacijos kaip nepriklausomo rizikos faktoriaus ITS vystymuisi patvirtinimas ar atmetimas yra apsunkintas. Ateityje reikalingos didesnių imčių, labiau fokusuotos studijos šiai

asociacijai nustatyta, tačiau dabartinė literatūra rekomenduoja minimalistinį požiūrį į sedaciją ir labiau akcentuoja fizinės reabilitacijos naudą trumpinant imobilizaciją siekiant išvengti ar palengvinti ITS.

4. Išvados

Intensyvios terapijos skyriuje įgyto silpnumo patofiziologiniai mechanizmai iki šiol nėra iki galo išaiškinti, tačiau dabartiniai literatūros šaltiniai nurodo, jog kritinių būklių metu ubikvitino-proteosomų ir autofagijos-lizosomų sistemos, kalpains, kaspazė 3 ir pažeistos mitochondrijos veikdami išvien reikšmingai katabolizuoja sarkomeroze esančius raumenų baltymus bei sukelia miocitų apoptozę. Lokalūs mikrocirkuliacijos sutrikimai epineuralinėje srityje gali lemti neuronų degeneraciją, o sisteminis uždegimas per jonų ir membraninius kanalus sumažina aksonų veikimo potencialo amplitudę. Visi šie mechanizmai potencialiai prisideda prie intensyvios terapijos skyriuje įgyto silpnumo atsiradimo, tačiau reikalingos tolimesnės studijos, kurios leistų pilnai suprasti patogenetinius mechanizmus atsakingus už šį sutrikimą.

Tiek kortikosteroidai, tiek sedacijai ir miorelaksacijai naudojami medikamentai potencialiai lemia kritinių būklių polineuropatijos ir/ar miopatijas, tačiau jie kaip reikšmingi rizikos faktoriai šios patologijos išsivystymui nebuvo nustatyti nepaisant klinikinėje praktikoje matomos asociacijos. Reikalingi tolimesni ateities tyrimai su didesnėmis ir įvairesnėmis imtimis, jog galėtų identifikuoti intensyvios terapijos skyriuje įgyto raumenų silpnumo reikšmingus farmakologinius rizikos faktorius.

Literatūros šaltiniai

1. Adhikari NKJ, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden

- of critical illness in adults. *Lancet*. 2010 Oct 16;376(9749):1339–46.
2. Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):637–53.
 3. Damian MS, Wijdicks EFM. The clinical management of neuromuscular disorders in intensive care. *Neuromuscul Disord*. 2019 Feb;29(2):85–96.
 4. Latronico N, Herridge M, Hopkins RO, Angus D, Hart N, Hermans G, et al. The ICM research agenda on intensive care unit-acquired weakness. *Intensive Care Med*. 2017 Sep;43(9):1270–81.
 5. Friedrich O, Reid MB, Van den Berghe G, Vanhorebeek I, Hermans G, Rich MM, et al. The Sick and the Weak: Neuropathies/Myopathies in the Critically Ill. *Physiol Rev*. 2015 Jul;95(3):1025–109.
 6. Wang W, Xu C, Ma X, Zhang X, Xie P. Intensive Care Unit-Acquired Weakness: A Review of Recent Progress With a Look Toward the Future. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Nov 23;7:559789.
 7. Kalamgi RC, Larsson L. Mechanical Signaling in the Pathophysiology of Critical Illness Myopathy. *Front Physiol*. 2016;7:23.
 8. Bloch S, Polkey MI, Griffiths M, Kemp P. Molecular mechanisms of intensive care unit-acquired weakness. *Eur Respir J*. 2012 Apr;39(4):1000–11.
 9. Batt J, dos Santos CC, Cameron JI, Herridge MS. Intensive care unit-acquired weakness: clinical phenotypes and molecular mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 1;187(3):238–46.
 10. Weber-Carstens S, Schneider J, Wollersheim T, Assmann A, Bierbrauer J, Marg A, et al. Critical illness myopathy and GLUT4: significance of insulin and muscle contraction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 15;187(4):387–96.
 11. Reid MB, Judge AR, Bodine SC. CrossTalk opposing view: The dominant mechanism causing disuse muscle atrophy is proteolysis. *J Physiol*. 2014 Dec 15;592(24):5345–7.
 12. Callahan LA, Supinski GS. Hyperglycemia-induced diaphragm weakness is mediated by oxidative stress. *Crit Care*. 2014 May 3;18(3):R88.
 13. Gordon BS, Kelleher AR, Kimball SR. Regulation of muscle protein synthesis and the effects of catabolic states. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013 Oct;45(10):2147–57.
 14. Levine S, Biswas C, Dierov J, Barsotti R, Shrager JB, Nguyen T, et al. Increased proteolysis, myosin depletion, and atrophic AKT-FOXO signaling in human diaphragm disuse. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 15;183(4):483–90.
 15. Talbert EE, Smuder AJ, Min K, Kwon OS, Powers SK. Calpain and caspase-3 play required roles in immobilization-induced limb muscle atrophy. *J Appl Physiol (1985)*. 2013 May 15;114(10):1482–9.
 16. Bonaldo P, Sandri M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Dis Model Mech*. 2013 Jan;6(1):25–39.
 17. Vanhorebeek I, Gunst J, Derde S, Derese I, Boussemaere M, Güiza F, et al. Insufficient Activation of Autophagy Allows Cellular Damage to Accumulate in Critically Ill Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Apr 1;96(4):E633–45.
 18. Saha S, Panigrahi DP, Patil S, Bhutia SK. Autophagy in health and disease: A comprehensive review. *Biomed Pharmacother*. 2018 Aug;104:485–95.
 19. Cid-Díaz T, Santos-Zas I, González-Sánchez J, Gurriarán-Rodríguez U, Mosteiro CS, Casabiell X, et al. Obestatin controls the ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosome systems in glucocorticoid-induced muscle cell atrophy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 Dec;8(6):974–90.
 20. Mammucari C, Milan G, Romanello V, Masiero E, Rudolf R, Del Piccolo P, et al. FoxO3 controls

autophagy in skeletal muscle in vivo. *Cell Metab.* 2007 Dec;6(6):458–71.

21. Blaauw B, Canato M, Agatea L, Toniolo L, Mammucari C, Masiero E, et al. Inducible activation of Akt increases skeletal muscle mass and force without satellite cell activation. *FASEB J.* 2009 Nov;23(11):3896–905.

22. Brand MD. Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling. *Free Radic Biol Med.* 2016 Nov;100:14–31.

23. Supinski GS, Schroder EA, Callahan LA. Mitochondria and Critical Illness. *Chest.* 2020 Feb;157(2):310–22.

24. Moncada S, Erusalimsky JD. Does nitric oxide modulate mitochondrial energy generation and apoptosis? *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002 Mar;3(3):214–20.

25. Corpeno Kalamgi R, Salah H, Gastaldello S, Martinez-Redondo V, Ruas JL, Fury W, et al. Mechano-signalling pathways in an experimental intensive critical illness myopathy model. *J Physiol.* 2016 Aug 1;594(15):4371–88.

26. Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care.* 2015;19(1):274.

27. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, Guarneri B, Tomelleri G, Tonin P, et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet.* 1996 Jun 8;347(9015):1579–82.

28. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol.* 2011 Oct;10(10):931–41.

29. Latronico N, Peli E, Botteri M. Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care.* 2005 Apr;11(2):126–32.

30. Novak KR, Nardelli P, Cope TC, Filatov G, Glass JD, Khan J, et al. Inactivation of sodium channels underlies reversible neuropathy during

critical illness in rats. *J Clin Invest.* 2009 May 1;119(5):1150–8.

31. Jolley SE, Bunnell AE, Hough CL. ICU-Acquired Weakness. *Chest.* 2016 Nov;150(5):1129–40.

32. Latronico N. Critical illness polyneuropathy and myopathy 20 years later. No man's land? No, it is our land! *Intensive Care Med.* 2016 Nov;42(11):1790–3.

33. Yang T, Li Z, Jiang L, Wang Y, Xi X. Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: A systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* 2018 Aug;138(2):104–14.

34. Berek K, Margreiter J, Willeit J, Berek A, Schmutzhard E, Mutz NJ. Polyneuropathies in critically ill patients: a prospective evaluation. *Intensive Care Med.* 1996 Sep;22(9):849–55.

35. Hund E, Genzwürker H, Böhler H, Jakob H, Thiele R, Hacke W. Predominant involvement of motor fibres in patients with critical illness polyneuropathy. *Br J Anaesth.* 1997 Mar;78(3):274–8.

36. Druschky A, Herkert M, Radespiel-Tröger M, Druschky K, Hund E, Becker CM, et al. Critical illness polyneuropathy: clinical findings and cell culture assay of neurotoxicity assessed by a prospective study. *Intensive Care Med.* 2001 Apr;27(4):686–93.

37. Langouche L, Van den Berghe G. Glucose metabolism and insulin therapy. *Crit Care Clin.* 2006 Jan;22(1):119–29, vii.

38. Nanas S, Kritikos K, Angelopoulos E, Siafaka A, Tsirikli S, Poriazi M, et al. Predisposing factors for critical illness polyneuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit. *Acta Neurol Scand.* 2008 Sep;118(3):175–81.

39. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve.* 2005 Aug;32(2):140–63.

40. Hermans G, Vanhorebeek I, Derde S, Van den Berghe G. Metabolic aspects of critical illness polyneuromyopathy. *Crit Care Med.* 2009 Oct;37(10 Suppl):S391-397.
41. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006 Feb 2;354(5):449–61.
42. Patel BK, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Impact of Early Mobilization on Glycemic Control and ICU-Acquired Weakness in Critically Ill Patients Who Are Mechanically Ventilated. *Chest.* 2014 Sep;146(3):583–9.
43. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med.* 2003 Feb;31(2):359–66.
44. Annane D, Pastores SM, Rochweg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med.* 2017 Dec;43(12):1751–63.
45. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med.* 2018 Mar 1;378(9):797–808.
46. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Feb 1;171(3):242–8.
47. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest.* 2007 Apr;131(4):954–63.
48. Yang T, Li Z, Jiang L, Xi X. Corticosteroid use and intensive care unit-acquired weakness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2018 Aug 3;22:187.
49. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H, et al. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Mar 1;175(5):480–9.
50. Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J, García-Garmendía JL, Madrazo-Osuna J, Garnacho-Montero MC, Luque R, et al. Steroid-induced myopathy in patients intubated due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med.* 2005 Jan;31(1):157–61.
51. Douglass JA, Tuxen DV, Horne M, Scheinkestel CD, Weinmann M, Czarny D, et al. Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Aug;146(2):517–9.
52. deBacker J, Hart N, Fan E. Neuromuscular Blockade in the 21st Century Management of the Critically Ill Patient. *Chest.* 2017 Mar;151(3):697–706.
53. Kesler SM, Sprenkle MD, David WS, Leatherman JW. Severe weakness complicating status asthmaticus despite minimal duration of neuromuscular paralysis. *Intensive Care Med.* 2009 Jan;35(1):157–60.
54. Adnet F, Dhissi G, Borron SW, Galinski M, Rayeh F, Cupa M, et al. Complication profiles of adult asthmatics requiring paralysis during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2001 Nov;27(11):1729–36.
55. Weber-Carstens S, Deja M, Koch S, Spranger J, Bubser F, Wernecke KD, et al. Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness: a prospective observational study. *Crit Care.* 2010;14(3):R119.

56. Hermans G, Schrooten M, Van Damme P, Berends N, Bouckaert B, De Vooght W, et al. Benefits of intensive insulin therapy on neuromuscular complications in routine daily critical care practice: a retrospective study. *Crit Care*. 2009;13(1):R5.
57. Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA, Sharma ML, Gruenke LD, Miller RD. Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *N Engl J Med*. 1992 Aug 20;327(8):524–8.
58. Behbehani NA, Al-Mane F, D'yachkova Y, Paré P, FitzGerald JM. Myopathy following mechanical ventilation for acute severe asthma: the role of muscle relaxants and corticosteroids. *Chest*. 1999 Jun;115(6):1627–31.
59. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar A, et al. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med*. 2001 Aug;27(8):1288–96.
60. Puthucheary Z, Rawal J, Ratnayake G, Harridge S, Montgomery H, Hart N. Neuromuscular blockade and skeletal muscle weakness in critically ill patients: time to rethink the evidence? *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 May 1;185(9):911–7.
61. Ochala J, Ahlbeck K, Radell PJ, Eriksson LI, Larsson L. Factors Underlying the Early Limb Muscle Weakness in Acute Quadriplegic Myopathy Using an Experimental ICU Porcine Model. *PLoS One*. 2011 Jun 14;6(6):e20876.
62. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology*. 2005 Apr 26;64(8):1348–53.
63. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA*. 2002 Dec 11;288(22):2859–67.