

**ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ИПО

Зав .кафедрой: д.м.н., профессор Грицан А. И.

Реферат на тему:

**МИОРЕЛАКСАНТЫ, ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В
АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ**

Выполнила: Ординатор 1 года Кудинова И.С.

Красноярск 2019

Общая характеристика и классификация миорелаксантов по химической структуре и механизму действия

Миорелаксанты - это препараты, блокирующие нейромышечную передачу. Используются они для проведения контролируемой механической вентиляции легких, создания условий для работы хирургической бригады, особенно при операциях на органах груди и живота, для уменьшения внутричерепной гипертензии, снижения потребления кислорода, устранения дрожи, обеспечения неподвижности при некоторых диагностических манипуляциях, купирования судорожного синдрома и в ряде других случаев.

Все блокаторы нейро-мышечной передачи по своей химической структуре похожи на ацетилхолин. Так, например, сукцинилхолин фактически состоит из 2-х молекул ацетилхолина. Недеполяризующие релаксанты скрывают свою подобную ацетилхолину структуру в виде кольцевых систем 2-х типов - изохинолиновой и стероидной. Наличие одного или двух четвертичных атомов азота у всех блокаторов нейро-мышечной передачи делает эти препараты плохо растворимыми в липидах, что предотвращает их попадание в ЦНС.

Все блокаторы нейро-мышечной передачи высокополярны и неактивны при пероральном приеме. Их вводят только внутривенно.

По механизму действия миорелаксанты подразделяют на 2 класса: депполяризующие и недеполяризующие. Кроме того, миорелаксанты делят по продолжительности действия.

Основные сведения о структуре и функции нейро-мышечного синапса

На подходе к мышечному волокну аксон теряет миелиновую оболочку и разветвляется на множество конечных веточек (терминалей). Поверхность каждой такой веточки, непосредственно прилежащая к мышце, называется пресинаптической мембраной и вместе с так называемой концевой пластинкой (участком мышечного волокна в месте контакта с нервным окончанием) образует нейро-мышечный синапс.

Терминаль нерва содержит большое количество митохондрий и везикул с медиатором ацетилхолином. Между пре- и постсинаптическими мембранами находится пространство, заполненное гелем и называемое синаптической щелью.

Мембрана концевой пластинки (постсинаптическая мембрана) образует множественные складки. На постсинаптической мембране находятся н-холинорецепторы. Постсинаптическая мембрана в покое поляризована. Разница потенциалов наружной и внутренней поверхности мембраны (потенциал покоя) составляет 90 мВ.

Процесс нейро-мышечной передачи выглядит следующим образом. Приходящее по аксону возбуждение в виде потенциала действия активирует кальциевые каналы, способствуя вхождению кальция внутрь нервного волокна. Повышение концентрации кальция внутри терминали нерва приводит к слиянию везикулярной мембраны с мембраной нервного окончания и выбросу ацетилхолина из везикул в синаптическую щель. Далее ацетилхолин связывается с холинорецепторами постсинаптической мембраны, что приводит к открытию ионных каналов и переходу по градиенту концентрации Na и Ca внутрь клетки и выходу K из клетки. Быстрое перемещение Na внутрь клетки вызывает депполяризацию мембраны (за счет уменьшения отрицательного заряда внутренней поверхности мембраны), а возникший потенциал концевой пластинки при определенном количестве связанных с ацетилхолином

рецепторов достигает такой величины, что распространяется на соседние участки мышечного волокна в виде потенциала действия, приводя к сокращению мышцы.

Ацетилхолин же быстро гидролизруется специфическим ферментом ацетилхолинэстеразой на холин и уксусную кислоту. Молекулы фермента фиксированы в концевой пластинке в непосредственной близости от холинорецепторов.

Освобожденная от ацетилхолина концевая пластинка переходит в свое прежнее состояние. Каналы закрываются, электролиты возвращаются к своим прежним уровням за счет активного транспорта. Мышца расслабляется. После кратковременного рефрактерного периода, во время которого восстанавливается потенциал покоя, мембрана вновь становится готова реагировать на поступление в синаптическую щель очередной порции ацетилхолина, а мышца - реагировать на приходящий потенциал действия сокращением.

3. Механизм действия миорелаксантов

А. Недеполяризующие релаксанты.

В низких дозах они действуют на никотиновые рецепторы как конкурентные антагонисты ацетилхолина. В больших дозах некоторые из препаратов этой группы проникают непосредственно в поры ионных каналов, еще больше ослабляя нейро-мышечную передачу. Кроме того, недеполяризующие миорелаксанты могут блокировать пресинаптические каналы, затрудняя транспорт ацетилхолина из нервных окончаний в синаптическую щель. Важным следствием конкурентности их действия является способность ингибиторов холинэстеразы уменьшать или даже полностью прекращать блокаду.

Б. Деполяризующие миорелаксанты.

Действуют в 2 фазы. Первая - деполяризующая, связана с действием сукцинилхолина, аналогичным ацетилхолину, с деполяризацией концевой пластинки. Более того, сукцинилхолин может проникать в ионные каналы, вызывая в них “мерцающие” изменения проводимости.

Для поддержания мышечного сокращения необходимы продолжающееся поступление потенциалов концевой пластинки с формированием серии потенциалов действия на миоците. Для формирования очередного потенциала концевой пластинки она должна сначала реполяризоваться, а затем вновь деполяризоваться. Поскольку сукцинилхолин не гидролизруется в синапсе быстро, рецепторы остаются заблокированными, повторные импульсы с концевой пластинки не поступают, мышечное волокно реполяризуется, развивается миорелаксация. Этому же способствует и проникновение препарата непосредственно в каналы.

Кроме того, существует гипотеза, согласно которой на мембране миоцита вокруг концевой пластинки возникает невозбудимая зона, что препятствует распространению возбуждения даже при поступлении импульсов с холинорецепторов (десенсibilизация, 2-я фаза блока). Это наблюдается при введении большой дозы сукцинилхолина.

4. Влияние миорелаксантов на основные функциональные системы организма и обмен веществ

Как указывалось выше, миорелаксанты в силу своей химической структуры неспособны проникать в ЦНС, поэтому влияния на ее функции не оказывают. Необходимо еще раз подчеркнуть, что препараты данной группы не вызывают ни анестезию, ни аналгезию, ни сон.

На сердечно-сосудистую систему миорелаксанты действуют по-разному. Так векуроний, пипекуроний, доксакурий и рокуроний практически не вызывают изменений ее функций.

Тубокурарин и в меньшей степени метокурин, мивакурий и атракурий могут вызывать гипотензию. Что обусловлено, по большей части, высвобождением гистамина (премедикация антигистаминными препаратами уменьшает этот эффект), а при использовании больших доз – ганглионарной блокадой.

Введение панкурония приводит к умеренному увеличению ЧСС, сердечного выброса, незначительному повышению ОПС. Это является следствием блокады м-холинорецепторов сердца (вагусная блокада) и высвобождением норадреналина из адренергических нервных окончаний и снижением его реаптейка. Аналогичным образом влияет на сердечно-сосудистую систему и галламин.

Сукцинилхолин вызывает многообразные эффекты.

Он стимулирует н-холинорецепторы в симпатических и парасимпатических ганглиях и м-холинорецепторы сердца. При введении в небольших дозах вызывает отрицательные ино- и хронотропные эффекты, которые купируются введением атропина. В больших дозах может, наоборот, оказывать положительное ино- и хронотропное действие. При введении повторных доз без предварительной атропинизации часто наблюдается выраженная брадикардия вплоть до асистолии.

Сукцинилхолин может вызывать выраженную гиперкалиемую, чреватую остановкой сердца. Особенно это опасно для больных с тяжелыми травмами, ожогами, повреждением головного, спинного мозга или периферических нервов, инсультом, энцефалитом, другими неврологическими заболеваниями (дистрофия Дюшенна, полинейропатии, синдром Гийена-Барре, паркинсонизм), почечной недостаточностью, тяжелой внутрибрюшной инфекцией, столбняком, после разрыва артериальной аневризмы головного мозга, утопления, на фоне метаболического ацидоза, у лиц, длительно находящихся в неподвижном состоянии. Механизм этого явления неизвестен.

Сукцинилхолин повышает внутриглазное давление. Это начинает проявляться через 1 мин после введения, максимума достигает на 2-4 минуте, прекращается через 5 мин после инъекции. Механизм данного явления также неизвестен. Предполагается, что это связано с сокращением тонических миофибрилл или расширением сосудов хориоидального сплетения. При офтальмологических операциях применение сукцинилхолина не противопоказано, если не вскрывается передняя камера глаза.

У больных с большим объемом мышечной ткани миофасцикуляции могут приводить к значительному повышению внутрижелудочного давления, регургитации и последующей аспирации.

С миофасцикуляциями связаны и возникающие у значительной части больных (по разным данным от 0,2 до 92%) в течение 2-3 –х суток после введения препарата мышечные боли.

Считается, что это вызвано повреждением мышц во время их фибрилляций (что подтверждается миоглобинурией).

У некоторых больных сукцинилхолин вызывает повышение мозгового кровотока и рост внутричерепного давления.

Сукцинилхолин является провоцирующим фактором злокачественной гипертермии – гиперметаболического заболевания скелетных мышц, сопровождающегося выраженным повышением температуры тела, тахикардией, метаболическим ацидозом.

5. Показания к применению миорелаксантов в анестезиологии и реаниматологии

1. Обеспечение условий для интубации трахеи.
2. Обеспечение миорелаксации во время оперативных вмешательств для создания оптимальных условий работы хирургической бригады без избыточных доз препаратов для общей анестезии, а также необходимость мышечного расслабления при некоторых диагностических манипуляциях, выполняемых в условиях общей анестезии (например, бронхоскопия).
3. Подавление самостоятельного дыхания с целью проведения ИВЛ.
4. Устранение судорожного синдрома при неэффективности противосудорожных препаратов.
5. Блокада защитных реакций на холод в виде мышечной дрожи и гипертонуса мышц при искусственной гипотермии.
6. Миорелаксация при репозиции отломков костей и вправлении вывихов в суставах, где имеются мощные мышечные массивы.
7. Характеристика основных препаратов, методика их применения

Единственным используемым в настоящее время представителем деполаризующих миорелаксантов является сукцинилхолин (дитилин, листенон).

Основными качествами, определяющими его популярность вопреки многочисленным побочным эффектам являются очень быстрое начало действия (от 30 до 60 с) и его кратковременность (менее 10 мин). Препарат вводится в дозе 1-1,5 мг/кг. Следует однако отметить, что если применяется прекураризация, то интубационная доза сукцинилхолина увеличивается в 1,5 раза.

Сукцинилхолин быстро разрушается плазменной псевдохолинэстеразой. После дозы 1 мг/кг продолжительность действия его составляет 6-8 мин. Иногда его применяют и для поддержания релаксации, вводя в виде инфузии со скоростью от 20 до 110 мкг/кг/мин (в среднем – 60 мкг/кг/мин), особенно для кратковременных манипуляций (например, бронхоскопия) и операций.

Учитывая многочисленность и выраженность побочных эффектов, зачастую перечеркивающих положительные качества сукцинилхолина, в настоящее время показания к его применению все более суживаются. Полагают, что имеет смысл использовать деполаризующие релаксанты только при предполагающейся трудной интубации (для быстрого восстановления мышечного тонуса и перевода больного на самостоятельное дыхание в случае неудачи – хотя даже это положение спорно, ряд авторов полагает, что в этой ситуации следует вообще отказаться от применения миорелаксантов) или при высоком риске регургитации и аспирации ("полный" желудок), в целях наиболее быстрого выполнения интубации трахеи и перевода больного на ИВЛ2.

Элиминация препарата осуществляется за счет его разрушения псевдохолинэстеразой (бутирилхолинэстеразой) плазмы крови на холин и сукцинилмонохолин с последующим дальнейшим гидролизом последнего на янтарную кислоту и холин.

Метаболизм препарата нарушается при гипотермии (замедление гидролиза) и при низкой концентрации или наследственном дефекте псевдохолинэстеразы. Недеполяризующие релаксанты проявляют к сукцинилхолину антагонистическое действие. Так даже прекураризация (о чем уже говорилось выше) вынуждает увеличивать дозу сукцинилхолина на 50-100%. Исключение здесь составляет панкуроний. Он усиливает действие сукцинилхолина за счет угнетения активности псевдохолинэстеразы.

По данным литературы, наиболее используемыми недеполяризующими миорелаксантами в мире на сегодняшний день являются атракурий и цисатракурий, доксакурий, мивакурий, векуроний, и быстро набирающий популярность рокуроний. В нашей стране по-прежнему широко используются панкуроний (павулон) и пипекуроний (ардуан). В связи с этим более подробно остановимся на основных и побочных эффектах именно этих представителей класса недеполяризующих релаксантов.

Атракурий

Несомненным достоинством препарата является его способность подвергаться спонтанному разрушению в организме за счет двух процессов – гидролиза эфирной связи (катализируется неспецифическими эстеразами без участия ацетилхолин- и псевдохолинэстеразы), и элиминации Хоффмана (спонтанное неферментативное разрушение при физиологических значениях pH и температуры тела). С мочой и желчью выводится не более 10% препарата.

Для интубации трахеи необходима доза 0,5 мг/кг. Эффективный блок развивается через $2,3 \pm 1,1$ мин (Mellinghoff et al., 1996) или даже через 1,2 мин (Debaene B. et al., 1995). Продолжительность блока при этом составляет 20-30 мин (Sharpe M.D., 1992). Нагрузочная доза для интраоперационной миорелаксации – 0,25 мг/кг, поддерживающая – 0,1 мг/кг каждые 10-20 мин, может применяться инфузия 5-9 мкг/кг/мин. Beattie W.S. с соавт. (1992) сообщает об эффективности инфузионной дозы $7,6 \pm 1,1$ мкг/кг/мин.

Причем даже после длительной инфузии препарата при проведении интенсивной терапии отмечается быстрое спонтанное восстановление нейромышечной проводимости. Sharpe M.D. (1992) приводит результаты исследования, в котором после 90-часовой инфузии препарата прекращение блока наступало в среднем через 39 мин, что связано с отсутствием кумуляции на фоне разрушения атракуриума за счет элиминации Хоффмана.

Побочные эффекты препарата (Sharpe M.D., 1992; Morgan G.E., Mikhail M.S., 1996):

артериальная гипотензия и тахикардия, связанные с высвобождением гистамина, возникают редко, особенно при медленном введении и исключении передозировки. Наблюдаются преимущественно у пожилых пациентов и больных с гиповолемией;

бронхоспазм может возникать даже без имеющейся в анамнезе бронхиальной астмы;

возбуждение ЦНС и судороги, связанные с действием метаболита атракуриума – лауданозина, могут наблюдаться при абсолютной или относительной (печеночная недостаточность) передозировке препарата.

Kumar A. A. et al. (1993) описали тяжелый анафилактический шок после введения атракурия, потребовавший больших доз адреналина и длительной сердечно-легочной реанимации.

Необходимо помнить, что гипотермия и ацидоз, затрудняя элиминацию Хоффмана, удлиняют действие препарата (Morgan G.E., Mikhail M.S., 1996).

Цисатракурий

Этот препарат является изомером атракурия. Он также подвергается элиминации Хоффмана, однако, в отличие от атракурия, не разрушается неспецифическими эстеразами. Печеночная и почечная недостаточность не влияют на метаболизм цисатракурия (Prielipp R.C. et al., 1995; De Wolf A.M. et al., 1996; Morgan G.E., Mikhail M.S., 1996).

Доза для интубации составляет 0,1 – 0,15 мг/кг. Причем при введении соответственно 0,1; 0,15 и 0,2 мг/кг эффективный блок развивается через 4,6; 3,4 и 2,8 мин, а продолжительность его составляет 45; 55 и 61 мин. Интубировать можно соответственно через 2 мин после введения 0,1 мг/кг и через 1,5 мин при введении большей дозы (Bluestein L.S. et al., 1996). По данным Буняня А.А. с соавт. (1999) и Мизикова В.М. с соавт. (1999) после введения 0,15 мг/кг препарата хорошие условия для интубации трахеи возникают через 3 мин.

Для поддержания релаксации используется инфузия со скоростью 1-2 мкг/кг/мин (Morgan G.E., Mikhail M.S., 1996) или повторные болюсные дозы 0,03 мг/кг (Буняня А.А. с соавт., 1999; Мизиков В.М. с соавт., 1999). Повторные болюсные дозы обеспечивают клинически эффективную миоплегию в течение 18-26 мин, а продолжительность 95%-го блока после первоначальной дозы 0,15 мг/кг составила, в среднем, 54 ± 10 мин (Буняня А.А. с соавт., 1999).

Mellinghoff H. et al. (1996) в качестве первоначальной дозы использовали 0,1 мг/кг цисатракуриума. Эффект развивался через $3,1 \pm 1,0$ мин. Для поддержания 95%-ного блока требовалась инфузия препарата со скоростью $1,5 \pm 0,4$ мкг/кг/мин. После прекращения инфузии спонтанное время восстановления от 25% до 75% TOF составило 18 ± 11 мин, при проведении декураризации - 5 ± 2 мин.

В отличие от атракурия препарат не вызывает повышения уровня гистамина в плазме и, соответственно, не влияет на ЧСС, АД и вегетативную нервную систему. Не отмечено также кожных аллергических реакций и бронхоспазма (Lepage J.-Y. et al., 1996; Буняня А.А. с соавт., 1999; Мизиков В.М. с соавт., 1999).

Токсичность лауданозина, образующегося при элиминации Хоффмана, и чувствительность к температуре и pH аналогичны таковым у атракуриума (De Wolf A.M. et al., 1996; Morgan G.E., Mikhail M.S., 1996).

К преимуществу цисатракурия по сравнению с векуронием и рокуронием является его дозозависимая скорость прекращения блока. Преимущество по сравнению с атракурием сводится практически только к явно меньшей либерации гистамина и трехкратному преимуществу по силе действия (Prielipp R.C. et al., 1995; Bluestein L.S. et al., 1996; De Wolf A.M. et al., 1996). Восстановление после длительной инфузии цисатракурия происходит быстрее, нежели после аналогичного введения векурония (Prielipp R.C. et al., 1995).

Таким образом, как отмечает большинство исследователей, цисатракурий является сильным недеполяризующим миорелаксантом средней продолжительности действия, характеризующийся отсутствием влияния на кровообращение и не вызывающий высвобождения гистамина, что позволяет использовать его у пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском.

Мивакурий

Отличительной особенностью данного препарата является его гидролиз, подобно сукцинилхолину, с помощью псевдохолинэстеразы. Хотя при наличии даже минимально восстановленного мышечного тонуса эффективны в плане декураризации антихолинэстеразные препараты. При печеночной и почечной (?) недостаточности снижается концентрация холинэстеразы, увеличивая тем самым продолжительность действия мивакрона.

Для проведения интубации трахеи необходима доза 0,15-0,2 мг/кг. В дальнейшем рекомендуется поддерживать миорелаксацию инфузией со скоростью 4-10 мкг/кг/мин или дробным введением по 0,1-0,15 мг/кг. Полный мышечный блок после введения интубационной дозы развивается через 1,5-2,2 мин, продолжительность блока при этом составляет 10-12 мин (Башев Н.Н. с соавт., 1998). По другим данным, начало действия препарата – 2-3 мин, а продолжительность блока составляет около 20 мин (Sharpe M.D., 1992; Morgan G.E., Mikhail M.S., 1996; Гриненко, Т.Ф. с соавт., 1998).

Мивакурий способен вызывать либерацию гистамина, что может проявляться артериальной гипотензией и тахикардией. Поэтому рекомендуют в премедикацию включать антигистаминные препараты (Башев Н.Н. с соавт., 1998). Хотя по данным Ровиной А.К. с соавт. (1998), выраженные изменения гемодинамики, гистаминогенные осложнения при применении мивакурия отсутствовали. Sharpe M.D. (1992) указывает, что гипотензия развивается чаще при введении дозы, выше, чем 0,15 мг/кг, или при быстром болюсном введении препарата (быстрее, чем за 60 с).

Мивакурий снижает внутриглазное давление, поэтому рекомендуется для внутриглазных операций (Малоярославцев В.Д. с соавт., 1998).

В целом, мивакрон считается препаратом выбора при коротких операциях, особенно в стационаре одного дня (Гриненко Т.Ф. с соавт., 1998).

Доксакурий

Частично гидролизуется псевдохолинэстеразой. Основной же путь элиминации – выделение почками (до 40%) и с желчью (Sharpe M.D., 1992; Morgan G.E., Mikhail M.S., 1996). Поэтому его эффект продлевается при печеночной и/или почечной недостаточности.

Для проведения интубации необходима доза 0,05 мг/кг. При этом приемлемые условия создаются через 5 (Morgan G.E., Mikhail M.S., 1996) или 6 мин (Sharpe M.D., 1992), при этом средняя продолжительность блока – 83 мин (60-90 мин) – наибольшая среди всех миорелаксантов. Нагрузочная доза для интраоперационной миорелаксации 0,02 мг/кг, для поддержания достаточно вводить препарат дробно по 0,005 мг/кг.

Доксакурий не высвобождает гистамин и поэтому не влияет на кровообращение.

В связи с невыраженными побочными эффектами и большой продолжительностью действия считается наиболее удобным для длительной релаксации при проведении интенсивной терапии (Sharpe M.D., 1992).

Панкуроний (павулон)

В определенной степени подвергается деацетилированию в печени, кроме того, основная часть препарата выводится почками. Поэтому печеночная и почечная недостаточность влияют на фармакокинетику препарата.

Для интубации трахеи требуется доза 0,08-0,12 мг/кг. Удовлетворительные условия для интубации возникают через 2-3 мин. Нагрузочная доза для миорелаксации – 0,04 мг/кг, поддерживающая доза 0,01 мг/кг каждые 20-40 мин (Morgan G.E., Mikhail M.S., 1996). По Sharpe M.D. (1992), после введения 0,1 мг/кг препарата удовлетворительные условия для интубации трахеи возникают через 90-120 с. При этом блок длится до 60 мин. Для проведения продленной миоплегии рекомендуется использовать инфузию 0,02-0,04 мг/кг/ч.

Почечная, печеночная недостаточность, цирроз печени, нарушение оттока желчи удлиняют действие препарата (вплоть до двухкратного). Поэтому следует осторожно применять его в интенсивной терапии, где возможно существенная пролонгация нейромышечного блока (Sharpe M.D., 1992). Для продленной миоплегии в интенсивной терапии Khuenl-Brady K.S. с соавт. (1994) рекомендует среднюю дозу 3 мг/ч.

Отличительной особенностью препарата является его способность блокировать влияние вагуса и высвобождать катехоламины из адренергических нервных окончаний, а также ингибировать реаптейк норадреналина. В связи с этим побочными эффектами препарата являются тахикардия, умеренная гипертензия, аритмии, повышение потребности миокарда в кислороде (Sharpe M.D., 1992; Morgan G.E., Mikhail M.S., 1996).

В целом, препарат имеет достаточно неприятные побочные эффекты, при печеночно-почечной недостаточности действие его может существенно удлиняться, но среди всех недеполяризующих релаксантов среднего и длительного действия – это самый дешевый препарат.

Векуроний

Очень близок по химической структуре к панкуронию, в связи с чем значительно менее выражены побочные эффекты.

В небольшой степени метаболизируется в печени, выделяется с желчью и почками. Векуроний равноэффективен панкуронию, вводится в аналогичных дозах. При введении 0,1 мг/кг через 90-120 с создавались идеальные условия для интубации. Длительность действия препарат при этом составляла от 20-25 мин (Налапко Ю.И., 1998) до 45 мин (Sharpe M.D., 1992).

Применение его в начальной дозе 0,4 мг/кг сокращало время до развития блока до 78 с без проявления каких-либо гемодинамических эффектов. Применение дозы 0,5 мг/кг вызывало развитие блока, сходное по скорости с сукцинилхолином. Поэтому Sharpe M.D. (1992) заключает, что у больных, которым противопоказан сукцинилхолин, векуроний в дозе 0,4-0,5 мг/кг является альтернативой для проведения интубации трахеи. Однако при этом средняя продолжительность блока составляет 115 мин.

Huemer G. с соавт. (1995) рекомендует для ускорения развития блока вводить сначала 0,01 мг/кг, затем через 4 мин 0,05 мг/кг. При этом спустя 1-2 мин после введения второй дозы возникают хорошие условия для интубации трахеи. Продолжительность блока при этом небольшая, что важно для амбулаторной анестезиологии.

Прирачиваемая болюсная доза 0,03 мг/кг, продолжительность ее действия 25-30 мин (Бабаева Н.П., 1998). Возможна инфузия в дозе 1-2 мкг/кг/мин (Morgan G.E., Mikhail M.S., 1996) или 0,1-0,2 мг/кг/ч (Sharpe M.D., 1992). Однако последнее относится преимущественно к операциям, поскольку при проведении интенсивной терапии либо могут потребоваться большие дозы, либо (при наличии почечной или печеночной недостаточности, холестаза) блок может быть значительно пролонгирован (Sharpe M.D., 1992). Во всяком случае, в литературе нет единого мнения по поводу целесообразности применения векурония для миоплегии в интенсивной терапии, хотя в этом смысле привлекает практически полное отсутствие у него побочных эффектов.

Beattie W.S. с соавт. (1992) отмечает, что при необходимой продолжительности блока до 30 мин, следует инфузировать препарат со скоростью $1,01 \pm 0,16$ мкг/кг/мин, при блоке до 60 мин – $0,89 \pm 0,12$ мкг/кг/мин, а при блоке 90 и более мин – $0,85 \pm 0,17$ мкг/кг/мин (в среднем, $0,94 \pm 0,23$ мкг/кг/мин). Подобное уменьшение скорости инфузии для поддержания достаточной релаксации (что свидетельствует о кумуляции) отметил и Martineau R.J. с соавт. (1992). В его исследовании скорость инфузии оказалось возможным уменьшить до $0,47 \pm 0,13$ мкг/кг/мин.

Длительность действия препарата в целом несколько короче, чем у панкурония, за счет более быстрой элиминации. Влияния на кровообращение не оказывает, поскольку не имеет ганглиоблокирующего эффекта, не высвобождает гистамин. Поэтому рекомендуется для применения у больных с высоким анестезиологическим риском (Бабаева Н.П., 1998), а также в военно-полевой анестезиологии и медицине катастроф (Бакеев Р.Ф., 1998). В последнем случае особую важность приобретают небольшая продолжительность действия, быстрое восстановление мышечного тонуса и спонтанного дыхания, отсутствие кумуляции при повторном введении, что позволяет увеличить пропускную способность этапа медицинской эвакуации, обеспечить, при необходимости, немедленную эвакуацию раненых.

В связи с быстрым восстановлением мышечного тонуса, не требующим применения антихолинэстеразных средств, рекомендуется для применения при торакальных операциях (Кузнецова О.Ю. с соавт., 1998), при лапароскопических холецистэктомиях (Налапко Ю.И., 1998).

Препарат считают оптимальным с позиций критерия стоимость/эффективность при средней продолжительности и длительных операциях (Гриненко Т.Ф. с соавт., 1998).

Пипекуроний (ардуан)

Также очень похож по структуре на панкуроний. Метаболизм незначителен. Элиминация определяется экскрецией через почки (70%) и с желчью (20%). Препарат немного мощнее панкурония. Доза для интубации 0,06-0,1 мг/кг. Дозы для поддержания на 20% меньше, чем у панкурония. Препарат не вызывает высвобождение гистамина и не влияет на кровообращение (Morgan G.E., Mikhail M.S., 1996). При введении 0,07 мг/кг оптимальные условия для интубации возникают через 3 мин, а клинически эффективный блок длится 70 мин (Sharpe M.D., 1992).

Так же, как и для панкурония, для продленной миоплегии в интенсивной терапии рекомендуется средняя доза 3 мг/ч (Khuenl-Brady K.S. et al., 1994).

Рокуроний

Не подвергается метаболизму и элиминируется в основном с желчью, меньше через почки. Причем, по данным Суслова В.В. с соавт (1998), фармакодинамические характеристики препарата не зависят от степени почечной недостаточности. Мощность препарата значительно ниже, чем у других релаксантов, в частности, соотношение его силы по сравнению с атракуриумом и векурониумом выглядит как 1 : 1,2 : 8,5 (Bartkowski R.R. et al., 1993). Для проведения интубации необходимо ввести 0,45-0,6 мг/кг препарата. После введения 0,6 мг/кг через 90 с создаются хорошие или отличные условия для интубации (Marenovic T., Markovich M., 1998). А Puuhringer F.K. с соавт. (1992) отмечал приемлемые условия для интубации трахеи уже через 60 с после применения указанной дозы препарата. Для поддержания рокуроний вводят по 0,15 мг/кг.

Рокуроний в дозе 0,9-1,2 мг/кг начинает действовать практически так же быстро, как сукцинилхолин. Поэтому он удобен для интубации трахеи. Длительность действия и время восстановления после интубационной дозы сходна с таковой у векурония и атракурия, кумуляции не наблюдалось на протяжении 7 последовательных введений, не влияет на гемодинамику и не высвобождает гистамин, дает достаточно выраженный ваголитический эффект. Поэтому препарат приближается к "идеальному" релаксанту (Marenovic T., Markovich M., 1998; Суслов В.В. с соавт, 1998), и его считают наиболее предпочтительным при операциях у больных пожилого и старческого возраста (Суслов В.В. с соавт, 1998), пациентов с высоким анестезиологическим риском (McCoy E.P. et al., 1993).

Сравнительная оценка препаратов

J. Viby-Mogensen (1998) считает, что экономически более выгодно применять более дорогие релаксанты средней и короткой продолжительности действия (векуроний, атракурий) по сравнению с дешевыми но длительно действующими препаратами (панкуроний, тубокурарин), поскольку это значительно (в 4 раза) уменьшает частоту остаточной кураризации и послеоперационных легочных осложнений.

Beattie W.S. с соавт. (1992), сравнивая атракурий и векуроний, отмечают, что на прогнозирование времени окончания блока в первом случае влияет только возраст, в случае же векурония, кроме возраста следует учитывать и продолжительность поддерживающей инфузии. В этой же работе указывается, что 19% анестезиологической смертности приходится на острую дыхательную недостаточность в постнаркозном периоде, вызванную остаточным действием релаксантов. До 42% больных поступают в палату пробуждения с признаками неполного восстановления нейромышечной проводимости. Применение же таких препаратов, как атракурий и векуроний (в отличие от, например, панкурония), позволяет снизить частоту осложнений, поскольку время восстановления нейромышечной проводимости до 85%-ного уровня (на фоне декураризации неостигмином) при их использовании в виде инфузии составляет у большинства больных менее 20 мин.

Влияние некоторых параметров гомеостаза на фармакологию миорелаксантов. Гипотермия удлиняет блок за счет угнетения метаболизма и замедления экскреции. Потенцируют действие недеполяризующих миорелаксантов респираторный ацидоз, гипокальциемия, гипокалиемия, гипермагниемия. Печеночная и почечная недостаточность увеличивают объем внеклеточной жидкости и соответственно объем распределения и, тем самым, уменьшают концентрацию препаратов в плазме. В то же время, за счет замедленной

элиминации препаратов их продолжительность действия увеличивается. Поэтому рекомендуется использовать большую нагрузочную, но меньшие поддерживающие дозы.

8. Сущность декураризации и методика ее проведения

Зачастую возникает необходимость ускорить восстановление нейромышечной проводимости по окончании общей анестезии. Искусственное прекращение действия недеполяризующих миорелаксантов называется декураризацией.

Ее рекомендуется проводить при наличии хотя бы минимально восстановленного мышечного тонуса. При наличии монитора нейромышечной проводимости это соответствует 10% и более от ее исходного уровня. В противном случае риск рекураризации (то есть возобновления действия миорелаксанта высок) чрезвычайно высок.

Для декураризации используются ингибиторы ацетилхолинэстеразы, приводящие к накоплению в синапсе ацетилхолина, его конкуренции с недеполяризующим релаксантом и облегчению нейромышечной проводимости. Кроме того, неостигмин и его аналоги способствуют облегчению высвобождения ацетилхолина нервными окончаниями.

Механизм действия ингибиторов ацетилхолинэстеразы сводится к следующему. Препарат связывается с активным центром фермента, блокирует его, не давая возможность реагировать с ацетилхолином. Причем сам антихолинэстеразный препарат при этом подвергается гидролизу, аналогичному происходящему с ацетилхолином. Только если при взаимодействии с ферментом самого ацетилхолина гидролиз завершается за период около 150 мкс, то реакция с эдрофониумом продолжается от 2 до 10 мин, а неостигмин и аналоги (за счет двухэтапности процесса) находятся в ковалентной связи с ферментом от 30 мин до 6 ч.

Учитывая развивающийся при введении антихолинэстеразных препаратов выраженный м-холиномиметический эффект (брадикардия, саливация, бронхорея, ларингоспазм), необходимо предварять их введение инъекцией атропина (порядка 0,01 мг/кг).

Неостигмин и его аналоги (прозерин) вводится в дозе 40-80 мкг/кг (но не более 5 мг) под контролем частоты сердечных сокращений. При необходимости повторяют инъекцию атропина. При недостаточном эффекте допускается повторное введение антихолинэстеразных препаратов (суммарная доза неостигмина, тем не менее, не должна превышать 5 мг, т.е. 10мл. 0,05% р-ра). Эффект развивается через 5-10 мин после инъекции.

Эдрофоний вводится в дозе 0,5-1 мг/кг. При этом его эффект развивается быстрее – спустя 1-2 мин, но и продолжается значительно меньше, чем у неостигмина.

9. Осложнения, связанные с применением мышечных релаксантов, их профилактика и лечение

Как и при использовании любых других препаратов при применении миорелаксантов возможны различные осложнения. Большинство из них связаны с основным и побочными действиями самих релаксантов, поэтому частота их невелика при грамотном использовании.

Естественно, возможны аллергические реакции вплоть до анафилактических. Диагностика и лечение их проводится по общепринятым правилам, поэтому позволяйте на них не останавливаться.

Наиболее часто встречаются мышечные боли после применения сукцинилхолина (ранее уже говорилось, что их отмечают до 90% больных). Профилактика заключается в проведении прекураризации, т.е. введении за несколько минут до инъекции сукцинилхолина приблизительно $\frac{1}{2}$ расчетной дозы недеполяризующего миорелаксанта, хотя эта мера не всегда эффективна. Альтернативой прекураризации является внутривенное введение также за несколько минут до сукцинилхолина 60-120 мг лидокаина.

Достаточно часто наблюдаются эффекты, связанные с высвобождением гистамина и ганглионарной блокадой в виде нарушений ритма сердца и артериальной гипотонией. К резкой брадикардии и даже остановке сердца может привести гиперкалиемия в ответ на введение деполяризующих миорелаксантов при тяжелой травме, ожогах и в других ситуациях, о которых говорилось выше.

Длительное остаточное действие миорелаксантов при гиповолемии, нарушениях кровообращения, электролитных расстройствах и ацидозе может приводить к продленному апноэ. Если использовалась декураризация, то при прекращении действия антихолинэстеразных средств возможно возобновление достаточно выраженного нейромышечного блока, называемое рекураризацией. Профилактике данного осложнения способствует внимательный контроль за больным, применение декураризации только после появления отчетливых признаков восстановления мышечного тонуса (желательно использовать нейромышечный мониторинг). Если же рекураризация все же развилась, необходимо, либо выполнить повторную декураризацию, либо произвести реинтубацию трахеи и перевести больного на вспомогательную или искусственную вентиляцию легких.

Как уже указывалось ранее, при использовании миорелаксантов, особенно у больных с "полным" желудком, возможны регургитация и аспирация желудочного содержимого в трахеобронхиальное дерево. С целью профилактики рекомендуется опорожнить желудок с помощью зонда, выполнить прием Селлика, обеспечить возвышенное положение головы и туловища. Кроме того, рекомендуют в премедикации использовать препараты, уменьшающие желудочную секрецию (например, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов).

Однако более подробно хотелось бы остановиться на синдроме злокачественной гипертермии, редком, но чрезвычайно опасном осложнении с высокой летальностью.

Злокачественная гипертермия – самое опасное осложнение, встречаемое при использовании сукцинилхолина. Оно проявляется в виде гиперметаболического ответа на пусковое воздействие некоторых лекарственных средств или стресса.

Фатальные пирогенные реакции во время анестезии не находили объяснения, пока в 1963 г. в Австралии М. Денборо (M. Denborough) не описал синдром злокачественной гипертермии. Это осложнение встречается достаточно редко (по разным данным, порядка 1:100000 анестезий). Однако в некоторых местностях (например, Канада) бывает значительно чаще (до 1:1500) в связи с семейной природой состояния. Наиболее часто встречается у лиц от 3 до 30 лет. У мужчин распространено более часто, учитывая их большую мышечную массу. Летальность превышает 70%, однако может быть значительно снижена при своевременной диагностике. Специфическое лечение дантроленом с 1979 г. позволило повысить выживаемость до 90%.

Синдром может развиваться как во время вводной анестезии, так и спустя несколько часов после ее окончания. Самые частые триггеры – сукцинилхолин и галотан, хотя ими могут быть и другие препараты (калипсол, лидокаин и проч.). Злокачественная гипертермия может усиливаться адреналином, сердечными гликозидами, солями кальция, деривентами

теофиллина. Она может возникать и без применения каких-либо лекарств, в ответ на эмоциональную реакцию (предполагается участие эндогенного норадреналина).

Злокачественная гипертермия – функциональные нарушения обмена кальция при патологических отклонениях в физиологии мышц, хотя повреждаются при этом и другие структуры, связанные с кальцием (миокард, нервы, тромбоциты, лимфоциты и др.).

Для выявления "группы риска" используют сбор анамнеза, а также предложены исследование уровня КФК, выявление аномалий строения миофибрилл (особенно вариации их диаметра), биопсия мышц с пробой *in vitro* на галотан и кофеин (самый точный метод).

Литература:

1. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология: Пер. с англ.- М.; СПб., 1998.- Т.1.- 611 с.
2. Морган Д.Э., Михаил М.С. Клиническая анестезиология: Пер. с англ.- М.; СПб., 1998.- 430 с.
3. Левшанков А.И., Сомов С.В. Сравнительная оценка современных миорелаксантов: Отчет о науч.-иссл. работе № 4.99.276п.12.- СПб.: ВМедА, 2000 (в печати).
4. Фармакология миорелаксантов.- М.: Медицина, 1989.- 288 с.