

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

# ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ МЫШЕЧНЫЕ РЕЛАКСАНТЫ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2012

УДК 615.216.5 (075.8)

ББК 55.4 я73

П26

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 14.12.2011 г., протокол № 3

**А в т о р ы:** канд. мед. наук, доц. О. Т. Прасмыцкий; канд. мед. наук, ассист. С. С. Грачев; канд. мед. наук, доц. А. Е. Скрягин; канд. мед. наук, доц. И. М. Ровдо

**Р е ц е н з е н т ы:** канд. мед. наук, доц. кафедры анестезиологии и реаниматологии Белорусского государственного медицинского университета А. Е. Кулагин; д-р мед. наук, проф., зав. каф. детской анестезиологии и реаниматологии Белорусской медицинской академии последипломного образования В. В. Курек

**Периферические мышечные релаксанты** : учеб.-метод. пособие / О. Т. Прасмыцкий [и др.]. – Минск : БГМУ, 2012. – 28 с.

ISBN 978-985-528-534-3.

Содержит краткое описание механизма действия мышечных релаксантов периферического типа действия.

Предназначено для студентов 3–4-го и 6-го курсов лечебного и педиатрического факультетов, врачей-интернов.

УДК 615.216.5 (075.8)

ББК 55.4 я73

---

Учебное издание

**Прасмыцкий Олег Терентьевич**  
**Грачев Сергей Сергеевич**  
**Скрягин Александр Егорович**  
**Ровдо Игорь Михайлович**

## **ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ МЫШЕЧНЫЕ РЕЛАКСАНТЫ**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск О. Т. Прасмыцкий  
Редактор И. В. Дицко  
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 16.12.11. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Zoom».

Печать ризографическая. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,54. Тираж 85 экз. Заказ 69.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-528-534-3

© Оформление. Белорусский государственный медицинский университет, 2012

## МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Расслабление скелетных мышц может быть вызвано регионарной анестезией, высокими дозами ингаляционных анестетиков, а также препаратами, блокирующими нервно-мышечную передачу (их общепринятое название — миорелаксанты). Миорелаксанты вызывают расслабление скелетной мускулатуры, но при этом не приводят к утрате сознания, амнезии и анальгезии.

Научно обоснованное клиническое применение мышечных релаксантов во время анестезии при оперативных вмешательствах началось около 50 лет назад. Отправным моментом считается 23 января 1942 г., когда в Монреальском Гомеопатическом госпитале Н. R. Griffith и G. E. Johnson впервые использовали тубокурарин при выполнении аппендэктомии. В качестве миорелаксанта ими был использован интокострин — смесь алкалоидов растения *Chondrodendron tomentosum*. До этого при общей анестезии применялись только ингаляционные анестетики (закись азота, эфир, циклопропан и хлороформ), что затрудняло выполнение некоторых оперативных вмешательств из-за недостаточной миорелаксации. Для достижения значительного расслабления мышц приходилось углублять анестезию, что способствовало частому развитию сердечно-сосудистых и респираторных осложнений. Единственной альтернативой в данном случае была местная анестезия. Годом позже Каллен (Cullen) описал опыт применения d-тубокурарина у 131 пациента, которым проводилась общая анестезия, где указал, что он вызывает более выраженную мышечную релаксацию, чем изолированное применение анестетиков.

Однако в последующие годы вследствие получения очищенных и улучшенных препаратов использование мышечных релаксантов стало важным компонентом анестезиологического пособия.

Так, в 1952 г. Theselff и Folders с сотрудниками внедрили в клиническую практику сукцинилхолин, который явился революционным препаратом в анестезиологии, обеспечил более выраженный нейромышечный блок, очень быстрое начало действия и его короткую длительность, и, соответственно, значительно облегчил интубацию трахеи. Тем не менее, в 1954 г. Бичер и Тодд опубликовали клинические данные, в которых отмечалось 6-кратное повышение летальности у пациентов, получавших миорелаксанты, по сравнению с теми, кто был оперирован без их применения. В следующее десятилетие в практической анестезиологии появились синтетические и полусинтетические препараты — альтернатива d-тубокурарину. В 1967 г. Baird и Reid первыми сообщили о клиническом применении синтетического аминостероида панкурония. В начале 80-х годов появились два новых миорелаксанта средней длительности действия — атракурий и векуроний. В начале 1990 г. в США начали применяться два миоре-

лаксанта длительного действия, практически не обладающие побочными эффектами — пипекуроний и доксакурий. Кроме того, в арсенале анестезиолога появился недеполяризующий миорелаксант короткого действия, который гидролизуется холинэстеразой плазмы (мивакурий), и препарат средней длительности действия — рокуроний.

Знание фармакодинамики мышечных релаксантов необходимо врачу любой специальности, не только анестезиологу-реаниматологу, для принятия решения в неотложных ситуациях. Данное пособие подготовлено в соответствии с типовой учебной программой по дисциплине «Анестезиология и реаниматология» в рамках раздела «Общая неингаляционная анестезия и ее ведение».

**Тема:** Занятие № 1. Неингаляционная общая анестезия, виды и методы. Клинико-фармакологическая характеристика неингаляционных анестетиков, возможности сочетания, показания, противопоказания, осложнения. Мышечные релаксанты.

Занятие № 2. Комбинированная общая анестезия. Виды. Особенности периода введения, поддержания и выведения из общей анестезии.

**Время занятия:** 7 академических часов.

**Характеристика темы:** Понимание механизмов нервно-мышечной передачи, особенностей взаимодействия препарата с рецептором и течения общей эндотрахеальной анестезии является основой для клинического применения мышечных релаксантов. Данная тема является интегративной и базируется на знаниях, полученных с 1 по 6 курсы обучения в университете.

**Цель занятия:** закрепить полученные на предыдущих курсах знания по физиологии нервно-мышечной передачи, основам фармакокинетики и фармакодинамике мышечных релаксантов, изучить особенности клинического применения релаксантов, опасности и возможные осложнения, их профилактику и лечение.

**Задачи занятия:**

1. Закрепить знания о физиологии нервно-мышечной передачи, структуре синапса, медиаторах нервно-мышечной трансмиссии.
2. Закрепить знания о фармакологии мышечных релаксантов.
3. Определить показания для введения мышечных релаксантов в ходе анестезии в различных областях хирургии.
4. Изучить осложнения при использовании мышечных релаксантов разных фармакологических групп, их профилактику и лечение, противопоказания для введения мышечных релаксантов депполяризующего и недеполяризующего типа действия.

**Требования к исходному уровню знаний.** Для успешного усвоения темы необходимо повторить следующий материал:

1. Нормальная физиология: структура нервно-мышечного синапса, механизм нервно-мышечной передачи, медиаторы передачи.

2. Фармакология: классификация, химическая структура мышечных релаксантов, взаимодействие с рецептором, агонисты, антагонисты.

3. Биохимия: структура медиаторов, участвующих в синаптической передаче возбуждения, строение холинорецептора.

#### **Контрольные вопросы из смежных дисциплин:**

1. Представьте схематически структуру нервно-мышечного синапса.

2. Опишите механизм нервно-мышечной передачи и назовите медиаторы передачи.

3. Дайте классификацию мышечных релаксантов по химической структуре.

4. Как осуществляется взаимодействие мышечного релаксанта с рецептором? Дайте определение понятиям «агонист» и «антагонист».

5. Какова химическая структура медиаторов, участвующих в синаптической передаче возбуждения?

6. Из каких структурных субъединиц состоит холинорецептор?

#### **Контрольные вопросы по теме занятия:**

1. Дайте определение понятию «мышечный релаксант» и приведите их классификацию. Понятие об агонисте и антагонисте М-холинорецепторов.

2. В чем отличие деполяризующего и недеполяризующего нервно-мышечного блока?

3. Назовите противопоказания к применению мышечных релаксантов недеполяризующего типа действия.

4. Дайте классификацию недеполяризующих мышечных релаксантов по химической структуре и длительности действия.

5. Дайте определение понятию «прекураризация» и укажите ее цель.

6. Цели и задачи декураризации. Методика проведения, осложнения, их профилактика.

7. Опасность рекураризации, профилактика возникновения.

8. Назовите оборудование, которое необходимо для обеспечения безопасности и эффективности общей эндотрахеальной анестезии с миоплегией.

9. Каков ориентировочный алгоритм выбора мышечного релаксанта при оперативном вмешательстве в хирургической практике?

## **ФИЗИОЛОГИЯ НЕЙРОМЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ**

**Ацетилхолин (АХ)**, являющийся передатчиком (нейротрансмиттером) в нервно-мышечном сочленении, синтезируется из холина и ацетилкофермента А с участием холинацетилтрансферазы и хранится в везикулах нервного окончания (рис. 1).

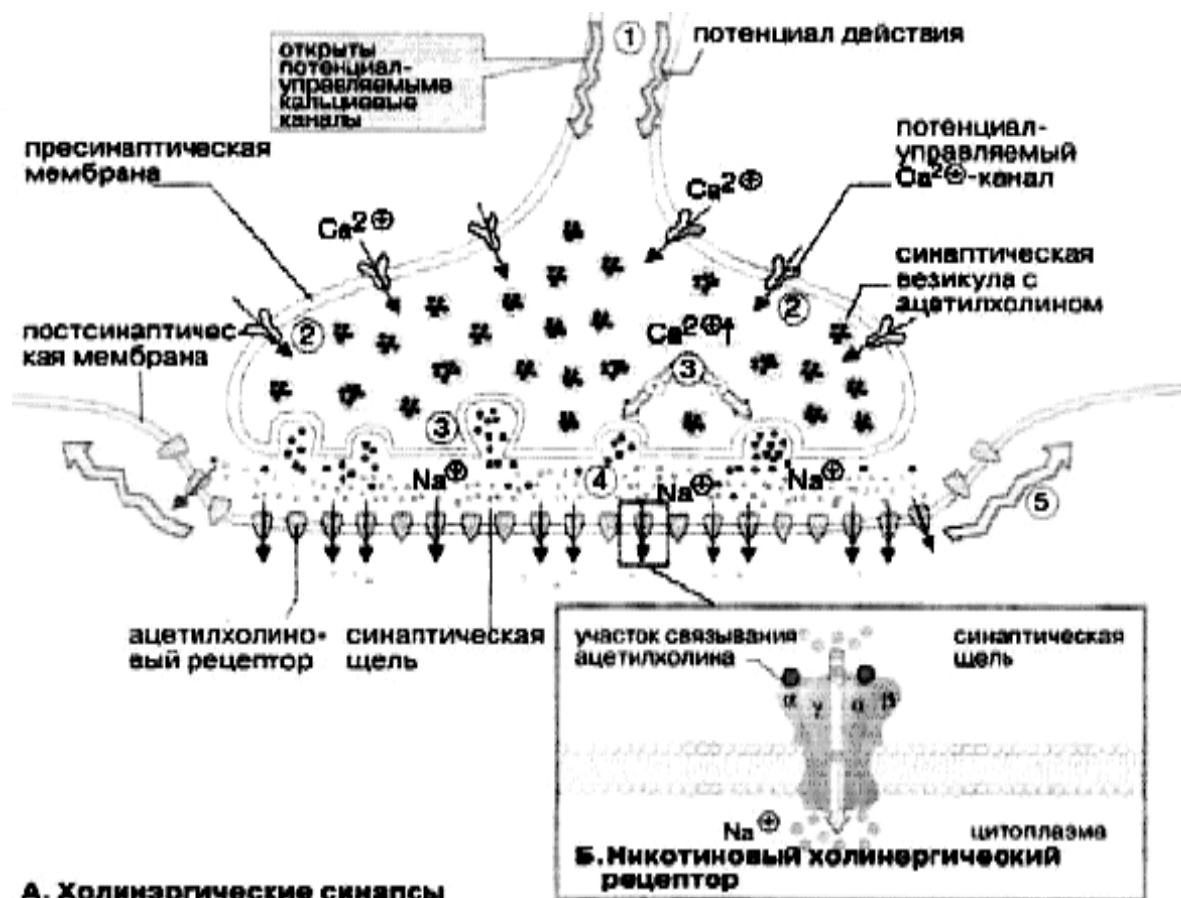


Рис. 1. Схема строения нейромышечного окончания

Нервный импульс (потенциал действия) вызывает деполяризацию нервного окончания, что сопровождается высвобождением АХ. Деполяризация и высвобождение АХ происходят после вхождения в клетку нервного окончания ионов кальция. Поступление потенциала действия вызывает перемещение везикул в активные зоны, расположенные в аксональной мембране. В этих зонах везикулы сливаются с мембраной, высвобождая АХ в синаптическую щель. Синаптическая щель (пространство между нервным окончанием и мышечной мембраной) имеет ширину всего 60 нм. В ней содержится фермент **ацетилхолинэстераза**, разрушающий АХ после выполнения своей роли — передачи нервного импульса на мышцу. Этот фермент (в более высоких концентрациях) присутствует и в складках постсинаптической мембраны. Холин, высвобождающийся при разрушении АХ, проходит через пресинаптическую мембрану назад для повторного использования в синтезе АХ.

На постсинаптической мембране в области синаптических складок находятся никотиновые АХ-рецепторы. Каждый рецептор состоит из пяти субъединиц, две из которых идентичны ( $\alpha$ -субъединицы с молярной массой 40 000 дальтон). Остальные три имеют несколько больший размер и обозначены как  $\beta$ -,  $\delta$ - и  $\epsilon$ -субъединицы. В мышцах плода вместо  $\epsilon$ -субъеди-

ницы находится  $\gamma$ -субъединица. Каждая субъединица представляет собой гликолизированный протеин (цепочку аминокислот), закодированную тем или иным геном.

Рецепторы представлены в виде своеобразных цилиндров, пронизывающих мембрану и имеющих в центре канал — **ионофор**, который обычно закрыт. Каждая  $\alpha$ -субъединица имеет на своей поверхности одну зону связывания АХ, которая также способна связываться и с нейромускульными блокаторами (рис. 2).

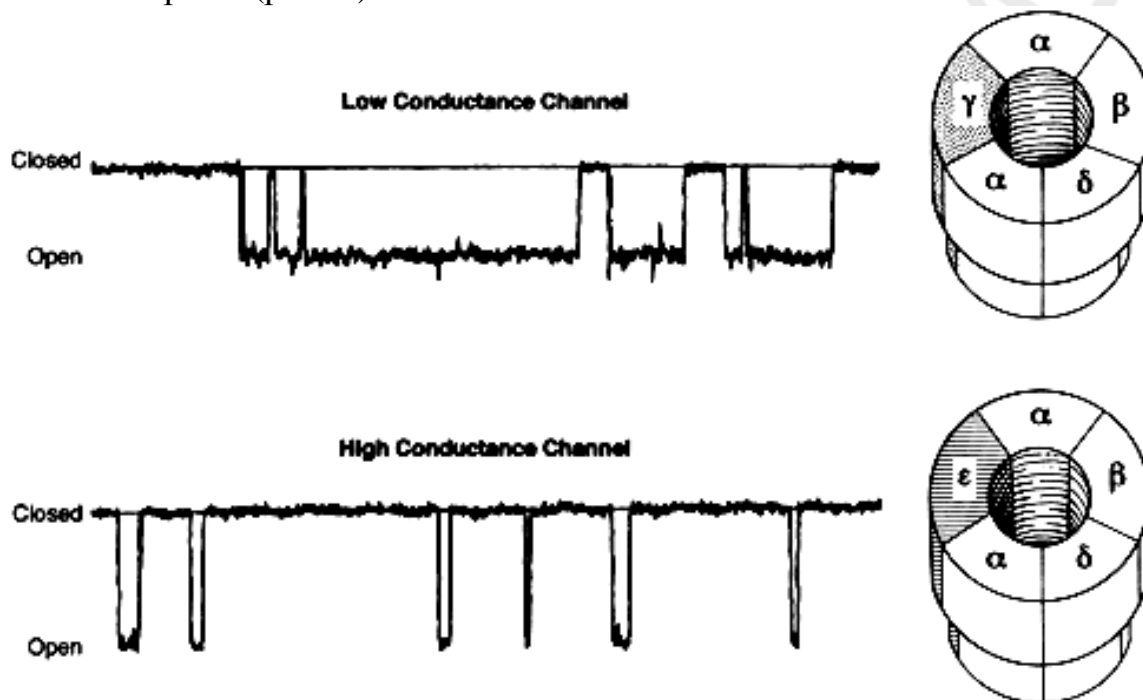


Рис. 2. Примерная схема строения АХ-рецепторов

Для активации рецептора обе  $\alpha$ -субъединицы должны быть заняты; это приводит к структурному изменению рецепторного комплекса, что вызывает открытие центрального канала (ионофора) между рецепторами на очень короткое время — около 1 мс (рис. 3).

При открытии ионного канала начинается перемещение катионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$  в соответствии с их концентрационными градиентами, т. е. калий и магний будут выходить из клетки, а кальций и натрий — входить в нее. Основное изменение заключается в притоке  $\text{Na}^+$  (ток в зоне концевой пластинки) с последующим оттоком  $\text{K}^+$ . Такое перемещение ионов через большое количество рецепторных каналов в итоге понижает трансмембранный потенциал в области концевой пластинки, вызывая ее деполяризацию и генерируя мышечный потенциал действия, что приводит к мышечному сокращению.

В состоянии покоя трансмембранный потенциал составляет примерно  $-90$  мВ (заряд с внутренней стороны мембраны отрицательный). В нормальных физиологических условиях деполяризация происходит при сни-

жении трансмембранного потенциала до  $-50$  мВ. Как только потенциал концевой пластинки достигает этого критического порога, запускается потенциал действия «**все или ничего**», который проходит по всей сарколемме, активируя процесс мышечного сокращения посредством выброса  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума. Зона концевой пластинки деполяризуется всего лишь на несколько мс, после чего происходит ее реполяризация и она вновь готова к передаче следующего импульса.

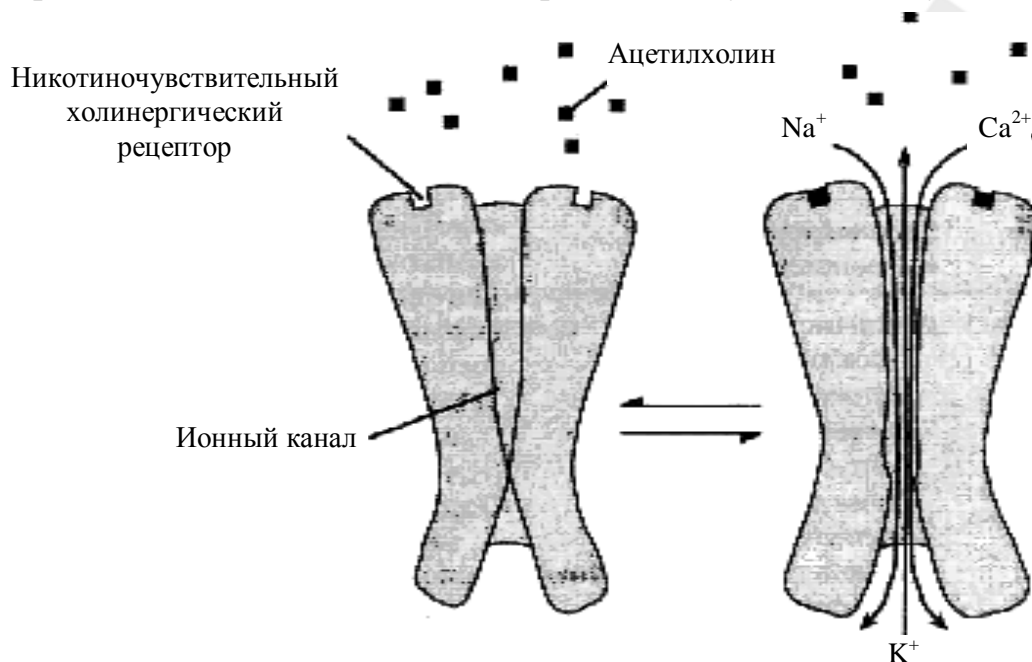


Рис. 3. Схема активации АХ-рецептора

Каждая молекула АХ участвует в открытии одного ионного канала только до момента ее быстрого разрушения ацетилхолинэстеразой; молекулы АХ не взаимодействуют с какими-либо другими рецепторами. Факторами определенной гарантии нейромышечной передачи являются большое количество высвобождающегося АХ и число свободных постсинаптических АХ-рецепторов. Надо сказать, что АХ выбрасывается значительно больше, нежели этого требуется для запуска потенциала действия в нейромышечном соединении. Количество высвобожденного АХ обычно значительно превосходит минимум, необходимый для развития потенциала действия. Некоторые заболевания нарушают процесс нервно-мышечной передачи: при миастеническом синдроме Итона–Ламберта высвобождается недостаточное количество АХ, при миастении (*myasthenia gravis*) снижено число холинорецепторов.

Фермент (специфическая холинэстераза) ацетилхолинэстераза быстро гидролизует АХ на уксусную кислоту и холин. В итоге ионные каналы закрываются, что приводит к реполяризации концевой пластины. Когда распространение потенциала действия прекращается, ионные каналы в



мембране мышечного волокна тоже закрываются. Кальций поступает обратно в саркоплазматическую сеть, и мышечное волокно расслабляется.

**Понятие об «идеальном миорелаксанте».** Очевидно, что это *лишь ориентир*. Однако препарат, используемый ежедневно в анестезиологической практике, должен обладать указанными ниже свойствами:

- высокая активность;
- недеполяризующий механизм действия;
- избирательное действие на Н-холинорецепторы скелетных мышц;
- быстрое начало эффекта;
- кратковременный нервно-мышечный блок (не более 15–20 мин при однократном введении);
- отсутствие потенцирования или кумуляции при повторном введении;
- незначительные побочные эффекты (в том числе минимальный эффект гистаминолиберации);
- наличие эффективных антагонистов;
- стойкость при хранении.

## ФАРМАКОЛОГИЯ МИОРЕЛАКСАНТОВ

Периферические мышечные релаксанты, применяемые в анестезиологии, делятся на **деполяризующие (или неконкурентные)** и **недеполяризующие (конкурентные)**.

### ДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ МЫШЕЧНЫЕ РЕЛАКСАНТЫ

Из депполяризующих миорелаксантов, применяющихся сегодня в клинической практике, используется **сукцинилхолин (суксаметониум хлорид, листенон)**.

**Сукцинилхолин (СХ)** является четвертичным аммониевым соединением, представляющим собой две молекулы АХ, соединенные вместе. Два четвертичных аммониевых радикала  $N^+(CH_3)_3$  способны связываться с каждой из  $\alpha$ -субъединиц постсинаптического АХ-рецептора, изменяя его структурное строение и открывая ионный канал на более длительный период, чем это отмечается при воздействии молекулы АХ. Таким образом, введение СХ вначале приводит к депполяризации и мышечному сокращению, известному как **фасцикуляция**. Но поскольку этот эффект сохраняется дольше обычного, последующие потенциалы действия не могут пройти через ионные каналы и мышца расслабляется; **реполяризация** в этом случае наступает спонтанно вследствие блокады последующих потенциалов действия.

Доза СХ, которая требуется для интубации трахеи у взрослого, составляет примерно 1,5–2,0 мг/кг. Такая доза обеспечивает быстрое начало

действия, а также развитие глубокого блока в течение 1 мин. Анестезиологи Европы и США отказались от повседневного использования СХ из-за его побочных эффектов. Однако СХ является препаратом выбора в тех случаях, когда необходима быстрая интубация трахеи, например, у пациента с полным желудком или в акушерской практике. Он также показан в случаях предполагаемой трудной интубации (вследствие анатомических причин), поскольку обеспечивает оптимальные условия для ее выполнения.

Препарат очень быстро метаболизируется плазменной холинэстеразой (псевдохолинэстеразой). Восстановление после нейромышечного блока начинается через 3 мин и полностью завершается в течение 12–15 мин. Применение антихолинэстеразных препаратов с целью продления нейромышечного блока при использовании СХ противопоказано. Ингибиторы холинэстеразы значительно удлиняют **I фазу деполяризующего блока**. Это объясняют следующим образом:

- во-первых, угнетение ацетилхолинэстеразы приводит к повышению концентрации АХ в нервном окончании, что дополнительно стимулирует деполяризацию;
- во-вторых, антихолинэстеразные препараты угнетают активность псевдохолинэстеразы, замедляя, таким образом, гидролиз СХ. Некоторые антихолинэстеразные соединения, например фосфорорганические, способны продлить действие СХ на 20–30 мин.

**Пояснение:** После начального возбуждения под влиянием СХ натриевые каналы закрываются и не могут снова открываться, пока не произойдет реполяризация концевой пластинки. Однако реполяризация невозможна, пока миорелаксант связан с холинорецепторами. Поскольку натриевые каналы в области синапса остаются закрытыми, потенциал действия истощается и мембрана мышечной клетки реполяризуется, что и приводит к миорелаксации. Такую блокаду нервно-мышечной проводимости принято называть **I фазой деполяризующего блока**. При чрезмерно высокой дозе деполяризующего миорелаксанта нервно-мышечный блок начинает напоминать недеполяризующий. Этот феномен получил название **II фазы деполяризующего блока**.

Первичный метаболит СХ (сукцинилмонохолин) обладает значительно более слабым нейромышечным блоком и очень медленно расщепляется до сукциниловой кислоты и холина. Около 10 % СХ выводится с мочой; его метаболизм в печени очень незначителен, а вот в плазме разрушение сукцинилхолина происходит также под влиянием других ферментов (неспецифических эстераз). Нужно отметить, что псевдохолинэстераза (ПХЭ) имеет огромную способность к гидролизу СХ, причем с высокой скоростью; вследствие этого только небольшая фракция исходной внутривенной дозы СХ достигает нейромышечного окончания и ока-

зывает миорелаксирующее действие. При структурно аномальной плазменной холинэстеразе, что может быть обусловлено наследственными факторами, или при снижении ее уровня в плазме длительность действия СХ может значительно и непредсказуемо увеличиться.

**Наследственные факторы холинэстеразной недостаточности.** Точная структура плазменной холинэстеразы в настоящее время установлена полностью. Известно, что она определяется генетически (аутосомными генами). Выявлен ряд наследственных аномалий в аминокислотной последовательности холинэстеразы. Эти аномалии обозначаются как  $E^u_1$ . Наиболее часто встречается отклонение, вызванное атипичным геном  $E^a_1$ , имеющимся примерно у 4 % европейцев. У пациента, *гетерозиготного по атипичному гену* ( $E^u_1, E^a_1$ ), действие стандартной дозы СХ может длиться 30 мин, а у лиц, *гомозиготных по атипичному гену* ( $E^a_1, E^a_1$ ), длительность действия СХ иногда превышает 2 часа. У пациентов с атипичной холинэстеразой, обусловленной генетическими аномалиями, постепенный клиренс препарата из плазмы осуществляется неспецифическими эстеразами. В подобных случаях предлагалось вводить свежемороженную плазму, как источник холинэстеразы, или применять для реверсии нейромышечного блока антихолинэстеразные препараты, к примеру неостигмин, однако вещества с антихолинэстеразной активностью в данном случае приводят к развитию двойного блока. Чтобы выйти из этой ситуации, следует:

- сохранить анестезию и продолжить ИВЛ;
- тщательно контролировать нейромышечную передачу вплоть до полного исчезновения признаков остаточной миорелаксации.

Удлинение нейромышечной блокады вследствие дефекта холинэстеразы не является угрожающим состоянием, однако риск осведомленности пациента о развитии такой клинической ситуации достаточно велик, особенно после окончания операции, когда анестезиолог, еще не имеющий какой-либо информации о пролонгировании нейромышечного блока, пытается разбудить больного. Поэтому еще раз следует напомнить, что **анестезия и ИВЛ должны продолжаться до полного восстановления нейромышечной проводимости.**

Пациент, у которого обнаружено снижение активности холинэстеразы или выявлена аномальная структура этого фермента, должен быть информирован об этом. Кроме того, в медицинской документации (история болезни, выписка из нее) необходимо сделать соответствующую запись, а также поставить в известность ближайших родственников пациента.

В 1957 г. **Kalow** и **Genest** впервые предложили метод определения структурно аномальной холинэстеразы. Если плазму пациента с нормальным генотипом поместить на водяную баню и добавить к ней бензоилхолин, то вследствие химической реакции с плазменной холинэстеразой бу-

дет излучаться свет с определенной длиной волны. Это излучение можно определить спектрофотометром. Если же к плазме добавить еще и дибукаин, то произойдет ингибирование реакции бензоилхолина с холинэстеразой и излучение наблюдаться не будет. Относительный процент ингибирования называется **дибукаиновым числом**. Пациенты с нормальной холинэстеразой имеют высокое дибукаиновое число (от 77 до 83). У пациентов, гетерозиготных по атипичному гену, это число составляет 45–68, а у гомозиготных — менее 30.

**Приобретенные факторы холинэстеразной недостаточности.** Приобретенные факторы увеличивают продолжительность нейромышечного блока не столь выражено, как генетические аномалии. Речь в данном случае идет скорее не о часах, а о минутах. Нужно отметить, что в этих случаях плазменная холинэстераза, как правило, структурно нормальная, и наблюдается лишь снижение ее активности или концентрации под влиянием определенных причин. К ним относятся:

- **заболевания печени** (снижен синтез фермента);
- **онкозаболевания с признаками метастазирования, голодание, ожоги** (снижен синтез фермента);
- **беременность:** увеличение циркулирующего объема крови (эффект разведения) и понижение синтеза фермента;
- **антихолинэстеразные препараты** (неостигмин, эдрофониум, экотиопат);
- **препараты, метаболизирующиеся плазменной холинэстеразой и снижающие тем самым ее доступность** (этомидат, местные анальгетики эфирной группы, метотрексат, ингибиторы MAO,  $\beta$ -блокатор короткого действия эсмолол);
- **другие лекарственные препараты** (метоклопрамид, гексафлуорениум);
- **гипотиреозидизм;**
- **искусственное кровообращение, плазмаферез;**
- **заболевания почек с проявлением их дисфункции.**

Существует мнение, что препараты, влияющие на продолжительность действия СХ, могут оказывать подобный эффект и в отношении недеполяризующего миорелаксанта **мивакурия**, а также гидролизующегося ПХЭ.

**Побочные эффекты СХ.** Хотя СХ достаточно широко применяется в стационарах Республики Беларусь, он имеет ряд побочных эффектов, которые ограничивают его применение. Наиболее важными среди них являются:

1. **Мышечные боли.** Причиной их, очевидно, являются фасцикуляции в начале действия препарата. Наиболее часто боли наблюдаются у молодых пациентов с хорошей мышечной массой. Боль возникает в таких

необычных местах, как межлопаточная область, диафрагма и плохо устраняется обычными анальгетиками. Она может быть уменьшена с помощью небольшой дозы недеполяризующего мышечного релаксанта, введенного перед применением СХ (**прекураризация**), например, 1–2 мг панкурония или 2,5–5 мг атракуриума. Однако этот метод снижает мощность СХ, что требует введения более высокой дозы препарата для получения такого же эффекта (данный тезис спорный и не всегда подтверждается в ходе мониторинга нервно-мышечной блокады).

2. **Повышение внутриглазного давления.** Предполагалось, что повышение внутриглазного давления отчасти обусловлено сокращением наружных глазных мышц при введении СХ (фасцикуляции), однако оказалось, что проведение прекураризации не предупреждает развитие этого побочного эффекта. Более того, он сохраняется на всем протяжении нейромышечного блока. Существует также предположение, что СХ может повышать и внутричерепное давление.

3. **Повышение внутрижелудочного давления.** При нормальной функции пищеводного сфинктера повышение внутрижелудочного давления, обусловленное действием СХ, обычно бывает недостаточным для регургитации желудочного содержимого. Однако у больных с недостаточностью этого сфинктера, например при грыже пищеводного отверстия диафрагмы, регургитация вполне возможна.

4. **Гиперкалиемия.** В 1959 г. Paton установил, что при анестезии галотаном введение СХ приводит к повышению содержания сывороточного калия на 0,5 ммоль/л. Полагают, что данный эффект обусловлен мышечной фасцикуляцией. Аналогичный подъем уровня калия наблюдается у пациентов с почечной недостаточностью, причем исходно высокий уровень калия после введения СХ вследствие дополнительного прироста его концентрации может привести к тяжелым нарушениям сердечного ритма и проводимости вплоть до остановки сердца. При некоторых патологических состояниях, сопровождающихся отеком мышечной ткани или ее повреждением, выброс калия может быть еще более существенным. Это наиболее заметно у больных с ожогами, когда после введения СХ уровень калия в плазме может достигать 10 ммоль/л и выше. *Прекураризация у таких пациентов бесполезна и в данном случае лучше избегать применения СХ.* Гиперкалиемия при использовании СХ может возникать и при заболеваниях мышечных клеток или нарушении их иннервации: мышечная дистрофия, миотоническая дистрофия и параплегия. Описаны случаи смерти таких больных вследствие гиперкалиемии. **Применение СХ не показано во всех случаях нейромышечных расстройств.**

5. Введение деполяризующих релаксантов может провоцировать проявление **синдрома злокачественной гипертермии.**

6. **Кардиоваскулярные расстройства.** СХ, также как и АХ, обладает мускарино- и никотиноподобным эффектами. Прямой вагостимулирующий (мускариноподобный) эффект сопровождается синусовой брадикардией, особенно у пациентов с высоким тонусом блуждающего нерва (дети и физически крепкие люди). Чаще всего это наблюдается в ситуациях, когда премедикация проводится без атропина, а также после введения повторных доз препарата. Наиболее выраженным проявлением кардиоваскулярных расстройств, обусловленных СХ, является узловая или желудочковая экстрасистолия.

7. Существенным недостатком является наличие высокого **гистаминолиберирующего эффекта.**

### **НЕДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ МЫШЕЧНЫЕ РЕЛАКСАНТЫ**

Недеполяризующие миорелаксанты, в отличие от депполяризующих, не изменяют структурной конформации постсинаптических АХ-рецепторов и, таким образом, не вызывают мышечных фасцикуляций после первого введения. **Они являются конкурентами АХ**, обратимо связываясь с одной или двумя свободными  $\alpha$ -субъединицами рецептора (т. е. конкурентный антагонизм). Вследствие этого потенциал концевой пластинки нейромышечного соединения не достигает порогового уровня, при котором наступает инициация потенциала действия и активация сарколеммы. В результате мышечного сокращения не наблюдается. Для того, чтобы мышечные сокращения стали невозможными, необходимо, чтобы 75 % постсинаптических рецепторов были заблокированы недеполяризующим миорелаксантом. Следует отметить, что клинический эффект при использовании препаратов этой группы является дозозависимым: в больших дозах недеполяризующие миорелаксанты существенно нарушают нейромышечную передачу и вызывают глубокий нейромышечный блок.

Недеполяризующие миорелаксанты (за исключением мивакуриума) не гидролизуются ни ацетилхолинэстеразой, ни ПХЭ. Прекращение их действия происходит за счет снижения уровня препарата в зоне концевой пластинки вследствие его диффузии обратно в плазму по градиенту концентрации. Введение антихолинэстеразных препаратов ускоряет диффузию миорелаксанта в плазму и, соответственно, облегчает восстановление нейромышечной проводимости.

Недеполяризующие миорелаксанты имеют следующие характерные особенности:

1. Вызывают наступление нейромышечной блокады в течение 1–5 мин (в зависимости от вида препарата и его дозы), что значительно медленнее по сравнению с депполяризующими препаратами.

2. Длительность нейромышечной блокады в зависимости от вида препарата составляет от 15 до 60 мин.

3. Введение недеполяризующих релаксантов не сопровождается мышечными фибрилляциями.

4. Окончание нейромышечного блока с его полным восстановлением может быть ускорено с помощью введения антихолинэстеразных препаратов, хотя при этом остается опасность рекураризации.

5. Одним из недостатков препаратов этой группы является кумулирование. Наименее выражен данный эффект у тракриума, нимбекса и рокурониума.

6. Также к недостаткам относится зависимость характеристик нейромышечного блока от функции печени и почек. У больных с нарушением функций этих органов длительность блока и, особенно, восстановление могут значительно увеличиваться.

Для характеристики нейромышечного блока используются такие показатели как начало действия препарата (время от окончания введения до наступления полного блока), длительность действия (длительность полного блока) и период восстановления (время до восстановления 75 % проводимости). Точная оценка приведенных показателей проводится на основании миографического исследования с электростимуляцией. Разделение это достаточно условно и к тому же в значительной степени зависит от дозы релаксанта.

Клинически важно то, что начало действия — это время, через которое может быть проведена интубация трахеи в комфортных условиях; длительность блока — это время, через которое требуется повторное введение миорелаксанта для продления миоплегии; период восстановления — это время, когда может быть выполнена экстубация трахеи и больной способен к адекватному самостоятельному дыханию.

По химической структуре они подразделяются на следующие группы:

- **бензилизохинолиновые соединения** (тубокурарин, доксакурий, атракурий, цисатракурий, мивакурий);
- **аминостероидные соединения** (панкуроний, векуроний, пипекуроний, рокуроний, рапакуроний);
- **фенольные эфиры** (галламин);
- **алкалоиды** (алькуроний).

Миорелаксанты недеполяризующего действия отличаются друг от друга различной **длительностью нейромышечного блока**, что позволяет разделить их на три группы:

1. **Миорелаксанты длительного действия** (тубокурарин, панкуроний, галламин, алькуроний). Общим для препаратов этой группы является относительно медленное развитие максимального нейромышечного блока (от 3 до 6 мин) после введения миорелаксанта в дозе, достаточной для интубации. Восстановление судорожного ответа до 25 % от нормы при их применении наблюдается через 80–120 мин. Как правило, недеполяри-

зующие миорелаксанты этой группы требуют последующего введения препаратов, ускоряющих реверсию нейромышечного блока.

Выбор миорелаксанта длительного действия определяется в первую очередь выраженностью побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Все препараты этой группы подвергаются крайне незначительным метаболическим превращениям или не метаболизируются вовсе и экскретируются главным образом через почки в неизменном виде.

**2. Миорелаксанты промежуточного (среднего) действия** (векуроний, рокуроний, атракурий, цисатракурий). Начало нейромышечного блока после введения препаратов этой группы в интубационной дозе — 2 ED<sub>95</sub> (эффективные дозы, необходимые для индукции 95 % нейромышечного блока) — наступает через 2–2,5 мин. Чтобы обеспечить адекватные условия для интубации трахеи, необходимо введение миорелаксантов в дозах, равных примерно 2 ED<sub>95</sub>. Длительность клинического эффекта — 30–60 мин, а 95 % восстановление ответа на стимуляцию наступает через 45–90 мин.

У векурония и рокурония средняя продолжительность действия обусловлена наличием двух альтернативных путей элиминации из организма (печень и почки); у атракурия и цисатракурия эта особенность обусловлена тем, что они элиминируются из организма путем хофманновской деградации (при температуре 37 °С происходит спонтанное разрушение молекулы препарата с уменьшением эффекта релаксации).

**3. Миорелаксанты короткого действия** (мивакурий и рапакуроний). Эффект после введения мивакурия наступает примерно через 2 мин, а начало действия рапакурония — через 1 мин. Длительность клинического действия у мивакурия составляет 12–20 мин, а 95 % восстановление судорожного ответа наблюдается на 25–35 минуте.

Все перечисленные соединения имеют по крайней мере одну четвертичную аммониевую группу N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> для связывания с α-субъединицами на постсинаптическом АХ-рецепторе. Структура молекулы препарата в значительной степени определяет многие его химические свойства. Так, некоторые бензилизохинолиновые соединения состоят из четвертичных аммониевых групп, связанных тонкой цепочкой метиловых групп. Благодаря такому строению они в большей степени, чем аминостероиды, способны подвергаться частичному разрушению в плазме. Кроме того, они в большей степени вызывают выброс гистамина.

*Сегодня в клинической практике используется множество миорелаксантов разных фармакологических групп. Авторы считают целесообразным описать лишь те, которые представляют исторический интерес, активно используются в мире и Республике Беларусь.*



## ОТДЕЛЬНЫЕ ГРУППЫ МЫШЕЧНЫХ РЕЛАКСАНТОВ

### БЕНЗИЛИЗОХИНОЛИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

**Тубокурарина хлорид (кураре, d-тубокурарин).** Этот миорелаксант изготавливается из коры южноамериканского растения **Chondrodendron tomentosum** и уже использовался индейцами Южной Америки в качестве яда для стрел. Он является *первым миорелаксантом, примененным в клинической практике*. Показан при длительных операциях (3–4 часа), когда не ставится вопрос о ранней экстубации больного, а также в случаях, когда допустимо или желательно снижение артериального давления. Доза для интубации составляет 0,5–0,6 мг/кг. Это препарат с длительным развитием эффекта и продолжительным действием.

Доза тубокурарина, необходимая для проведения интубации, составляет 0,5–0,6 мг/кг, ее вводят медленно в течение 3 мин. Интраоперационная релаксация достигается нагрузочной дозой 0,15 мг/кг, что сменяется дробным введением по 0,05 мг/кг. Тубокурарин обладает выраженной способностью *высвободить гистамин*, приводя к развитию гипотензии и возможному возникновению компенсаторной тахикардии. Эти эффекты могут усиливаться при применении больших доз препарата, когда начинают проявляться его ганглиоблокирующие свойства. Препарат выводится в неизменном виде с мочой и частично с желчью. Наличие почечной недостаточности удлиняет действие препарата.

Бронхоспазм обусловлен высвобождением гистамина. Тубокурарин не следует использовать при бронхиальной астме.

**Атракурия бесилат (тракриум).** Препарат разработан в Страдклайдском университете Stenlake в Великобритании и внедрен в клиническую практику в 1981 г. Stenlake установил, что четвертичные аммониевые соединения спонтанно разрушаются при различной температуре и разных величинах рН (этот феномен известен уже более 100 лет как хофмановская деградация). Многие из этих соединений обладают способностью вызывать нейромышечный блок. В поисках таких соединений, способных разлагаться при температуре и рН тела, и был синтезирован атракурий. У здоровых пациентов наблюдается частичное выведение препарата почками (10 %), а при помощи хофмановской деградации элиминируется, вероятно, лишь около 45 % препарата. Для ослабленных пациентов с ухудшением выделительной функции печени и почек хофмановская деградация может рассматриваться как своеобразный «страховочный пояс», поскольку и в этих условиях препарат будет выводиться из организма. Эта реакция является чисто химическим процессом, который ускоряется при сдвиге рН в щелочную сторону и при повышении температуры тела. Фактически же рН мало влияет на скорость хофмановской элиминации, а вот снижение температуры тела пациента до 34 °С существенно замедляет

деградацию препарата и удлиняет нейромышечный блок. Атракурий не вызывает столь быстрого наступления нейромышечной блокады как СХ.

Доза в пределах 0,3–0,6 мг/кг (в зависимости от требуемой длительности блока) обеспечивает адекватную миоплегию на 15–35 мин. Интубация трахеи может быть выполнена через 90 с после в/в инъекции тракриума в дозе 0,5–0,6 мг/кг. Полный блок может быть пролонгирован дополнительными инъекциями тракриума в дозах 0,1–0,2 мг/кг. При этом введение дополнительных доз не сопровождается явлениями кумуляции нейромышечного блока. Спонтанное восстановление нейромышечной проводимости наступает примерно через 25–35 мин и определяется восстановлением тетанического сокращения до 95 % от исходного. Эффект действия атракурия можно быстро и надежно прекратить введением антихолинэстераз совместно с атропином.

Атракурий способен высвобождать гистамин в больших количествах, хотя и в 3 раза меньше, чем СХ. Это наблюдается в тех случаях, когда доза атракурия превышает 0,5 мг/кг или препарат вводится слишком быстро. При повышении уровня гистамина в плазме более 1000 пг/мл у пациента могут наблюдаться гиперемия лица и преходящее снижение артериального давления. Высвобождение гистамина может быть уменьшено путем медленного (в течение 30–60 с) введения атракурия, либо снижением дозы препарата, либо дробным введением рассчитанной дозы. Предупредить кардиоваскулярные расстройства, обусловленные высвобождением гистамина (но не выброс гистамина), можно при помощи блокаторов  $H_1$ - и  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, например, 4 мг/кг циметидина и 1 мг/кг дифенгидрамина, введенные за 30 мин до введения атракурия способны предупредить развитие артериальной гипотензии, несмотря на 10–20-кратное увеличение уровня гистамина в плазме. Атракурий не обладает ваготоническим действием и не вызывает блокады аутономных ганглиев.

**Цисатракурий (нимбекс).** Этот нейромышечный блокатор введен в клиническую практику в 1996 г. Он является R-цис-R'-цисизомером атракурия (одним из 10 изомеров исходного соединения). Такая структурная конформация обуславливает повышение мощности препарата и значительное снижение числа побочных эффектов вследствие уменьшения высвобождения гистамина по сравнению с атракурием. Цисатракурий в 3–4 раза мощнее атракурия и имеет более длительное действие.

Доза для интубации составляет 0,1–0,15 мг/кг, ее вводят в течение 2 мин, что вызывает нервно-мышечную блокаду средней продолжительности действия (25–40 мин). Инфузия в дозе 1–2 мкг/(кг×мин) позволяет поддерживать интраоперационную миорелаксацию. Таким образом, цисатракурий равноэффективен векуронию.

Основное преимущество этого препарата — отсутствие высвобождения гистамина. Установлено, что даже 8-кратная ED<sub>95</sub> цисатракурия (в

том числе и при быстром в/в введении — в течение 5 с) не вызывает увеличения содержания гистамина в плазме и изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, поэтому препарат обеспечивает кардиоваскулярную стабильность и может применяться у лиц с отягощенным аллергологическим анамнезом. Как и атракурий, он подвергается хофмановской деградации. Метаболитом цисатракурия является лауданозин и моночетвертичный спирт. Как следствие этой деградации, происходящей в плазме и экстрацеллюлярной жидкости, восстановление нейромышечной проводимости не зависит от дозы и длительности применения препарата. Цисатракурий не гидролизуется неспецифическими плазменными эстеразами. Примерно 23 % препарата элиминируется органозависимым путем, причем через почки выводится около 16 % от этого количества. Однако у больных ХПН не наблюдается увеличения длительности действия цисатракурия, поскольку в целом клиренс препарата у данной категории больных снижается незначительно (на 13 %). При печеночной недостаточности увеличивается объем распределения препарата, хотя фармакодинамика его при этом изменяется минимально.

**Мивакурия хлорид.** Он гидролизуется холинэстеразой плазмы на 70–88 % со скоростью гидролиза СХ. Этот путь метаболизма обеспечивает короткую длительность действия препарата. Длительность релаксации составляет  $1/2-1/3$  от длительности нейромышечного блока недеполяризирующих миорелаксантов промежуточного действия и примерно в 2–3 раза больше, чем у СХ.

Доза, необходимая для интубации, — 0,15–0,2 мг/кг; интубацию трахеи можно проводить через 2–2,5 мин. При дробном введении сначала 0,15 и затем еще 0,10 мг/кг интубация возможна через 1,5 мин. Препарат используется у детей старше 2 лет в дозе 0,2 мг/кг. Из-за возможного значительного выброса гистамина препарат следует вводить медленно, в течение 20–30 с.

Короткая длительность действия препарата дает возможность поддерживать релаксацию путем его инфузии (особенно при оперативных вмешательствах продолжительностью 30–60 мин и более). Инфузия в начальной дозе 4–10 мкг/(кг×мин) позволяет обеспечить интраоперационную миорелаксацию. При этом длительные инфузии мивакурия дают минимальное удлинение времени восстановления нейромышечной проводимости. Время восстановления не зависит от дозирования или времени инфузии препарата. Устранение остаточного блока осуществляется назначением антихолинэстеразных препаратов или донаторов ПХЭ (плазма, цельная кровь).

Мивакурий может быть причиной высвобождения гистамина. При быстром его введении в дозе 0,2–0,25 мг/кг могут наблюдаться преходящее понижение артериального давления и гиперемия лица. Чтобы мини-

мизировать высвобождение гистамина, можно замедлить скорость введения миорелаксанта до 30 с. Мивакурий не блокирует автономные ганглии и не обладает ваголитическим действием.

Как уже указывалось, мивакурий почти полностью подвергается гидролизу ПХЭ. Через почки в неизменном виде выделяется лишь около 5 % препарата. Метаболиты мивакурия — моноэфир мивакурия и аминок-алкоголь, элиминируются с мочой и желчью. Хотя нет прямой зависимости скорости элиминации мивакурия от функции почек и печени, однако фармакодинамика препарата при печеночной или почечной недостаточности существенно нарушается, что может привести к удлинению нейромышечного блока. Например, при почечной недостаточности длительность действия мивакурия увеличивается примерно на 10–15 мин.

В настоящее время **мивакуриум** является мышечным *релаксантом выбора при операциях в стационаре одного дня*, при эндоскопической хирургии. Также он может быть рекомендован при операциях с непредсказуемой продолжительностью. Однако данный препарат не зарегистрирован в Республике Беларусь.

#### АМИНОСТЕРОИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

**Панкурония бромид (павулон).** Этот длительно действующий миорелаксант первым из стероидных соединений был применен в клинике. Он является бис-четвертичным амином. Синтезирован в 1964 г. **Hewett** и **Savage** и сразу же получил признание как очень мощный миорелаксант, не обладающий гипотензивным действием. Панкуроний имеет умеренный ваголитический эффект, в связи с чем *может вызывать тахикардию и повышение артериального давления*. Идеально подходит для длительных оперативных вмешательств. Отсутствие выброса гистамина при его применении позволяет использовать препарат у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом.

Умеренный ваголитический эффект панкурониума и стимуляция им симпатической нервной системы обычно служат причиной повышения ЧСС, артериального давления и сердечного выброса. Механизмы, вызывающие эти проявления, заключаются в *облегчении панкуронием ганглионарной передачи*, увеличении выброса катехоламинов и снижении обратного захвата катехоламинов пресинаптической мембраной.

Время с момента введения препарата до момента развития максимального эффекта (время начала действия) изменяется в зависимости от введенной дозы. Время начала действия при введении дозы 0,06 мг/кг 5 мин, а продолжительность действия с момента введения до момента восстановления 25 % мышечных сокращений составляет приблизительно 35 мин, до момента восстановления 90 % сокращений — 73 мин. Более

высокие дозы вызывают уменьшение времени начала действия и увеличивают продолжительность.

Рекомендуемые дозы для интубации — 0,08–0,1 мг/кг. Хорошие условия для проведения интубации обеспечиваются в течение 90–120 с после в/в введения дозы 0,1 мг/кг и в течение 120–150 с после введения 0,08 мг/кг панкурония.

При интубации с применением СХ рекомендовано использовать панкуроний в дозе 0,04–0,06 мг/кг.

Дозы для поддержания интраоперационной миорелаксации — 0,01–0,02 мг/кг каждые 20–40 мин.

Панкуроний медленно выводится через почки в неизменном виде. 10–20 % препарата дезацетилируются в печени. При тяжелых нарушениях функции почек и печени общий клиренс препарата снижается и значительно возрастает длительность его действия. Метаболит панкурония по мощности нейромышечного блока вдвое слабее основного соединения, но по длительности действия и кинетике аналогичен панкуронию. При использовании панкурония наблюдается ингибирование ПХЭ плазмы, что удлиняет время действия любого препарата, подвергающегося гидролизу с ее участием.

**Пипекурония бромид (ардуан).** Он является аналогом панкурония, в молекуле которого содержатся две пиперазиновые группы. Синтезирован в 1982 г. в Венгрии. Примерно на 20–30 % мощнее панкурония. Как и панкуроний, имеет длительное действие.

Время до развития максимума эффекта и длительность зависит от дозы. Измеряемая периферическим нервным стимулятором 95%-ная блокада достигается за 2–3 мин после введения СХ, тогда как без СХ — за 4–5 мин. Для 95%-ной нейромышечной блокады после применения СХ достаточно вводить 0,02 мг/кг препарата, эта доза обеспечивает хирургическую мышечную релаксацию в среднем на 20 мин. Блокада аналогичной интенсивности наступает без сукцинилхолина при введении 0,03–0,04 мг/кг препарата со средней длительностью эффекта в 25 мин. Длительность эффекта 0,05–0,06 мг/кг препарата составляет в среднем 50–60 мин при индивидуальных колебаниях.

Пипекуроний немного более мощный препарат, чем панкуроний. Доза для проведения интубации — 0,04–0,08 мг/кг, оптимальные для интубации условия наступают через 2–3 мин. В случае необходимости повторного введения рекомендуется применение  $\frac{1}{4}$  начальной дозы. При такой дозировке кумуляция не встречается. При введении повторных доз  $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{3}$  начальной дозы можно считаться с кумуляцией эффекта. При недостаточности почечной функции не рекомендуется вводить препарат в дозе больше 0,04 мг/кг.

Ваголитическая активность препарата примерно в 10 раз меньше, чем у панкурония. Кроме того, пипекуроний не обладает ганглиоблокирующим действием и не высвобождает гистамин. В связи с этим он практически не оказывает влияния на сердечно-сосудистую систему, обеспечивая отчетливую кардиоваскулярную стабильность по сравнению с панкуронием. Метаболические превращения пипекурония весьма незначительны. Только около 5 % препарата подвергаются деацетилированию в печени. Главный путь экскреции — выведение через почки. При тяжелых нарушениях функции печени и почек наблюдается замедление экскреции пипекурония и увеличение его периода полувыведения.

**Рокуроний** (зарегистрирован в Республике Беларусь в июне 2008 г.). Это стероидный релаксант средней длительности действия (30–45 мин), у которого начало нейромышечного блока проявляется раньше, чем у векурония. Длительность действия рокурония лимитируется поглощением препарата печенью и элиминацией с желчью, что объясняется его повышенной липофильностью по сравнению с векуронием.

Интубация трахеи возможна через 60–90 с при введении в дозе 0,5–0,6 мг/кг, что позволяет считать его альтернативой СХ при необходимости срочной интубации трахеи.

Доза рокурония для проведения интубации составляет 0,45–0,6 мг/кг, интубация может быть проведена в пределах 1 мин. Длительность нейромышечного блока при этом составляет 30 мин, при увеличении дозы длительность блока возрастает до 50–70 мин. Для поддержания интраоперационной миорелаксации препарат вводят болюсно в дозе 0,15 мг/кг. Инфузионная доза варьирует от 5 до 12 мкг/(кг×мин). Длительность действия рокурония у больных в преклонном возрасте значительно увеличивается.

При введении в дозе до 1,2 мг/кг рокуроний оказывает минимальное влияние на сердечно-сосудистую систему как у здоровых пациентов, так и у больных с кардиоваскулярной патологией. Указанная доза не приводит к увеличению уровня гистамина в плазме. Имеющиеся указания на то, что он вызывает учащение сердечного ритма, могут быть связаны либо с болезненностью инъекции рокурония, либо с его слабым ваголитическим эффектом. В целом рокуроний практически не оказывает негативного влияния на сердечно-сосудистую систему в дозах до 0,6 мг/кг, а в более высоких дозировках (0,9–1,2 мг/кг) приводит к увеличению ЧСС на 10–25 % от исходного уровня вследствие своих ваголитических свойств.

Главный путь элиминации рокурония — метаболические превращения в печени. Около 10 % препарата выводится через почки. Он активно поглощается печенью при помощи активной транспортной системы переноса. Предполагаемый метаболит рокурония — 17-деацетилрокуроний. У больных с печеночной недостаточностью (чаще всего при циррозе печени) объем распределения рокурония возрастает и его клиренс может

снижаться. Длительность действия рокурония при печеночной патологии увеличивается, поэтому дозировать рокуроний у таких пациентов следует осторожно, с применением тщательного мониторинга нейромышечного блока. При почечной недостаточности плазменный клиренс рокурония также снижен, а объем распределения увеличен, однако длительность действия препарата при однократном или повторном его введении в этом случае существенно не изменяется. У пожилых пациентов длительность действия рокурония увеличена.

В начале 2000–2001 гг. появилась информация о том, что выпущен препарат Sugammadex (BRIDION), который является специфическим химическим антагонистом мышечных релаксантов недеполяризующего типа действия аминостероидной структуры (рокуроний, векуроний), выпускаемых компанией. В 2005 г. члены Европейского общества анестезиологов-реаниматологов выступили с циклом лекций, в которых отмечали уникальность данного лекарственного соединения. Sugammadex предлагает принципиально новый подход к восстановлению нервно-мышечной передачи. Это модифицированный водорастворимый гамма-циклодекстрин, который селективно связывается с миорелаксантами аминостероидного ряда, что приводит к восстановлению нервно-мышечной передачи. Препарат селективно взаимодействует только с аминостероидными миорелаксантами (рокуроний, векуроний). На миорелаксанты бензилизохинолинового ряда (атракурий, цисатракурий) и депполяризующие миорелаксанты он практически не влияет. Отмечается возможность полной реверсии блока — даже при глубокой мышечной релаксации — в течение 90 с, последующая возможность повторной интубации трахеи в течение 60 с и отсутствие побочных реакций. Рекомендуемые дозы для немедленного устранения блока — 16 мг/кг, для реверсии глубокого нервно-мышечного блока (1–2 ответа на стимуляцию в режиме РТС) — 4 мг/кг, неглубокого блока (появление второго ответа в режиме ТОФ-стимуляции) — 2 мг/кг. Между тем работы по клиническому использованию препарата продолжаются — ведется исследование об использовании Sugammadex у пациентов с ХПН. Препарат зарегистрирован в Европе и Российской Федерации, однако его цена высока.

## **ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ НЕДЕПОЛЯРИЗУЮЩЕГО НЕЙРОМЫШЕЧНОГО БЛОКА**

На длительность действия недеполяризующих миорелаксантов влияет множество факторов, причем в большей степени это влияние наблюдается при использовании недеполяризующих миорелаксантов длительного действия, таких как тубокурарин и панкуроний:

1. *Предшествующее введение СХ* приводит к увеличению продолжительности действия и глубины нейромышечного блока недеполяри-

зующих миорелаксантов. На протяжении длительного времени обсуждался вопрос о возможности комбинированного применения СХ в ходе восстановления из недеполяризующего блока ввиду опасности развития так называемого «двойного блока». Вопрос до сих пор остается нерешенным и актуальным, т. к. нет объективной информации об эффективности и безопасности такого сочетания.

**2. Одновременное применение мощного ингаляционного анестетика** увеличивает длительность нейромышечного блока. Особенно выражено это увеличение при использовании эфирных анестетиков изофлюрана и энфлюрана; в меньшей степени этот эффект выражен при ингаляции галотана. Данный тезис основан на том, что все ингаляционные анестетики вызывают так называемую центральную миоплегию. Однако на электрофизиологический механизм проводимости они не влияют.

**3. Изменения рН.** Длительность нейромышечного блока возрастает при метаболическом и (в меньшей степени) дыхательном ацидозе. У монотетрациклических аминов (тубокурарина и векурония) этот эффект, по видимому, связан с ионизацией в кислой среде второго атома азота в молекуле препарата, что повышает его мощность.

**4. Температура тела.** Снижение температуры тела потенцирует блок в связи с замедлением метаболизма и экскреции миорелаксантов недеполяризующего действия вследствие ухудшения функции органов, ответственных за их элиминацию.

**5. Возраст пациента.** Действие недеполяризующих миорелаксантов более продолжительно у пожилых людей в связи с ослаблением органного функционирования. У здоровых новорожденных вследствие большего объема экстрацеллюлярной жидкости может наблюдаться резистентность к недеполяризующим миорелаксантам, а у больных детей и у недоношенных ввиду незрелости нейромышечных синапсов или органных функций наблюдается повышенная чувствительность к препаратам этой группы. У детей школьного возраста при расчете доз недеполяризующих миорелаксантов на массу тела может отмечаться снижение ожидаемого эффекта.

**6. Электролитные нарушения.** Потенцирование нейромышечного блока наблюдается при снижении сывороточной концентрации калия в связи с изменением значения потенциала покоя постсинаптической мембраны, а также при низком содержании кальция в сыворотке, что приводит к ухудшению высвобождения ацетилхолина пресинаптической мембраной.

**7. Миастения.** Эта патология характеризуется сокращением количества и времени жизни постсинаптических АХ-рецепторов под влиянием аутоантител, продуцируемых тимусом. Следовательно, такие пациенты более чувствительны к недеполяризующим миорелаксантам, тогда как может наблюдаться резистентность к СХ.



8. *Другие патологические состояния.* Увеличение длительности недеполяризующих миорелаксантов может наблюдаться при патологии печени и почек, что связано с изменением фармакокинетики этих препаратов, особенно если экскреция их в значительной степени зависит от этих органов.

## ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

Для лучшего усвоения темы целесообразно разделить ее на три части:

1. Общие вопросы физиологии нервно-мышечной передачи.
2. Основные моменты клинической фармакологии мышечных релаксантов.
3. Особенности применения данных препаратов в анестезиологии и интенсивной терапии неотложных состояний. Повторите стадии ингаляционной анестезии по Гведелу, особенности хирургической стадии, особенности мышечной релаксации и цель введения мышечных релаксантов; строение наркозной аппаратуры.

Перед началом самоподготовки ознакомьтесь с целью практического занятия. Затем проверьте, а при необходимости восстановите свои знания исходного материала, необходимого для успешного освоения темы.

В последующей работе изучите особенности применения мышечных релаксантов в анестезиологической и общеклинической практике. Проанализируйте выполненную работу: ответьте на контрольные вопросы, решите ситуационные задачи.

Подготовьте вопросы по материалу, который остался неясным, для совместного обсуждения с преподавателем в ходе практического занятия.

### **Задание 1:**

1. Понятие о мышечном релаксанте. Классификация мышечных релаксантов.
2. Понятие о полном агонисте и антагонисте N-холинорецепторов.
3. Особенности развития деполяризующего и недеполяризующего нервно-мышечного блока.
4. Опасности и осложнения использования мышечных релаксантов в анестезиологической практике, их профилактика.
5. Оборудование, необходимое для обеспечения безопасности пациента при общей эндотрахеальной анестезии с миоплегией.

В случае затруднения при ответах на указанные вопросы необходимо обратиться к соответствующим разделам теоретического материала данного пособия.

**Задание 2:** Изучите теоретические вопросы, на основании которых возможно выполнение целевых видов деятельности.

1. Клинические особенности достижения деполяризующего и недеполяризующего блока.
2. Противопоказания для применения деполяризующих миорелаксантов (дитилин, листенон).
3. Что такое миофасцикуляции и как можно уменьшить их интенсивность?
4. Назовите мышечные релаксанты недеполяризующего типа действия и расположите их по длительности действия.
5. Что такое прекураризация и какова ее цель?
6. Влияние мышечных релаксантов недеполяризующего типа действия на системную гемодинамику.
7. Что такое декураризация? Каковы ее фармакологические принципы? Назовите препараты для проведения декураризации.
8. В чем опасность рекураризации? Как ее избежать?
9. Алгоритм выбора мышечных релаксантов в различных областях хирургии.

### СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. Пациенту Н., 35 лет, без сопутствующей патологии (ASA II «Е») предстоит выполнить аппендэктомию под общей анестезией с ИВЛ. Предполагаемая длительность вмешательства — 40–45 мин. Какой мышечный релаксант подойдет данному пациенту?
  - а) Пипекурония бромид;
  - б) рокурония бромид;
  - в) панкурония хлорид;
  - г) атракурия бесилат.
2. Пациент Б., 27 лет, поступил в хирургическое отделение в экстренном порядке. Из анамнеза известно, что во время занятий спортом в тренажерном зале получил закрытую травму брюшной полости. Пациент нормального телосложения, нормального питания с выраженной скелетной мускулатурой. Предстоит экстренная лапаротомия. В ходе вводной анестезии после введения мышечного релаксанта на ЭКГ-мониторе зафиксирована преходящая синусовая брадикардия до 38–44/мин. Чем обусловлено данное состояние (каков его патофизиологический механизм)?
  - а) Применением тиопентала натрия для вводной анестезии;
  - б) применением СХ;
  - в) повышением уровня трансаминаз печени;
  - г) повышением уровня плазменного калия.

3. Пациентка К., 52 лет, поступила в стационар для выполнения холецистэктомии в плановом порядке. Из анамнеза известно, что около 10–12 лет назад перенесла аппендэктомию и очень боится «болей во всем теле после наркоза». С чем были связаны указанные симптомы?

а) Боли были связаны с трихинеллезом;

б) боли были связаны с использованием СХ в качестве мышечного релаксанта.

Можно ли избежать указанных симптомов в ходе предстоящей операции под общей анестезией?

б) Устранить боли анальгином или кеторалаком;

г) устранить боли путем быстрой индукции;

д) боли можно устранить путем прекураризации.

4. Пациентке А., 40 лет, предстоит некрэктомия по поводу ожоговой болезни (30 % поверхности тела). Применение какого мышечного релаксанта крайне нежелательно при данной патологии?

а) Сукцинилхолина;

б) рокурония бромида.

К какой группе он относится?

а) Деполяризующие мышечные релаксанты;

б) недеполяризующие мышечные релаксанты.

## ЛИТЕРАТУРА

### *Основная*

1. *Анестезиология и реаниматология* : учеб. / под ред. О. А. Долиной. 3-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. 576 с.

2. *Детская анестезиология и реаниматология* / под ред. В. А. Михельсона. М. : Медицина, 2001. 450 с.

### *Дополнительная*

1. *Миронов, Л. Л.* Миорелаксанты : учеб. пособие / Л. Л. Миронов, О. Е. Сатишур. Минск : БелМАПО, 2002. 42с.

2. *Руководство по анестезиологии* : в 2 т. Т. 1 : пер. с англ. / под ред. А. Р. Эйтенхеда, Г. Смита. М. : Медицина, 1999. 488 с.

3. *Морган, Дж. Э.* Клиническая анестезиология : книга 1-я / Дж. Э. Морган ; пер. с англ. М., СПб. : БИНОМ, Невский Диалект, 1998. 431 с.

4. *Miller, R. D.* Anesthesia / R. D. Miller. 5th ed. Churchill Livingstone, 2000. 620 с.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы .....	3
Физиология нейромышечной передачи .....	5
Фармакология миорелаксантов .....	9
Депполяризующие мышечные релаксанты .....	9
Недеполяризующие мышечные релаксанты .....	14
Отдельные группы мышечных релаксантов .....	17
Бензилизохинолиновые соединения .....	17
Аминостероидные соединения .....	20
Факторы, влияющие на длительность недеполяризующего нейромышечного блока.....	23
Задания для самостоятельной работы .....	25
Ситуационные задачи .....	26
Литература .....	27