

Стратегия управляемой нейромиорелаксации в клинической анестезиологии

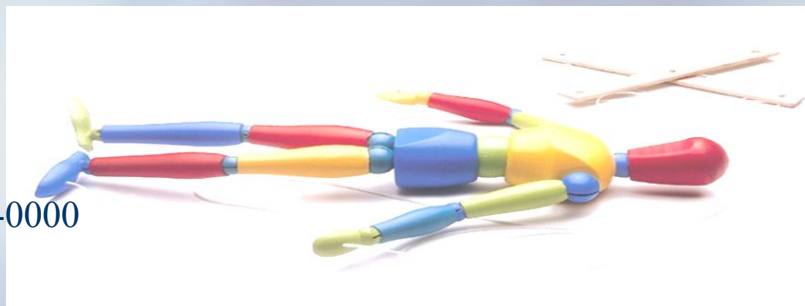
ANES-1096550-0000



Клиническое использование миорелаксантов

- Облегчение эндотрахеальной интубации
- Предотвращение рефлексорной активности произвольной мускулатуры в течение операции
- Быстрая интубация на фоне риска регургитации и аспирации (быстрая последовательная индукция и интубация – rapid -sequence induction RSI)
- Возможность адекватного выполнения хирургических вмешательств и эндоскопических процедур
- Микрохирургические операции
- В отделении интенсивной терапии
- Уменьшение потребности в анестетиках

ANES-1096550-0000



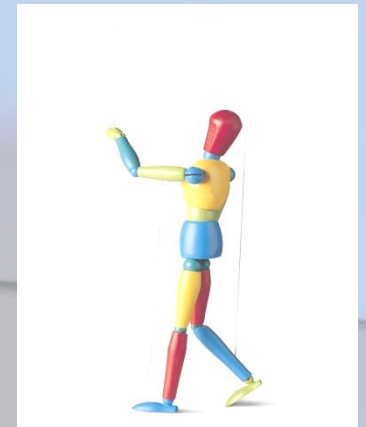


Классификация МР

Медикаментозный нервно-мышечный блок



Идеальный МР

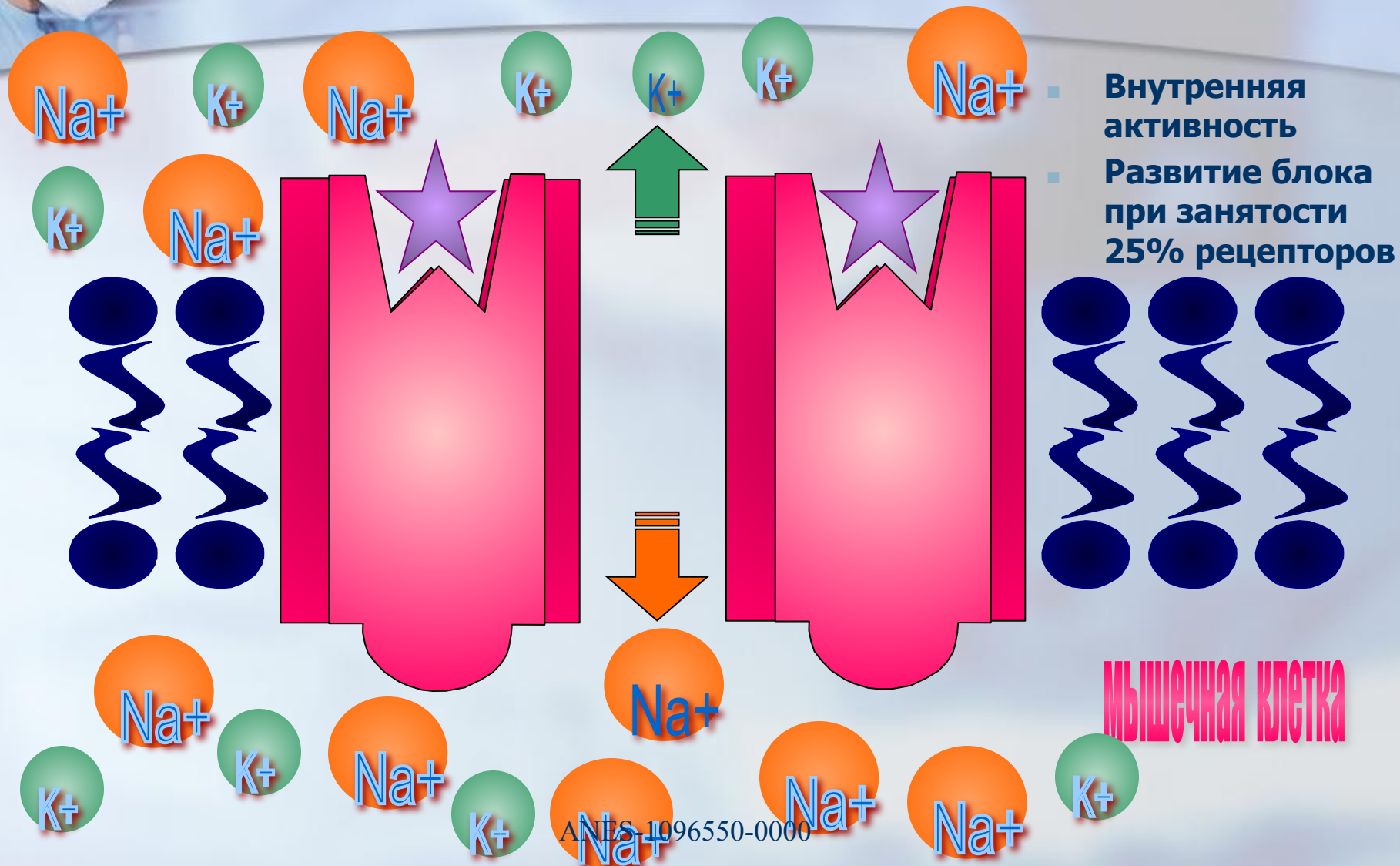


1. Недеполяризующий механизм действия
2. Быстрое наступление блока.
3. Короткая продолжительность действия
4. Быстрое разрешение нервно-мышечного блока
5. Отсутствие кумуляции.
6. Отсутствие нежелательного воздействия на сердечно-сосудистую систему
7. Отсутствие способности к высвобождению гистамина.
8. Возможность декураризации с помощью ингибиторов холинэстеразы
9. Высокая сила действия.
10. Образование фармакологически неактивных метаболитов

1. **Быстрое наступление блока – 60%**
2. **Быстрое восстановление – 55%**
3. **Отсутствие высвобождения гистамина- 47%**
4. **Управляемость (титрование) – 41%**
5. **Стабильная гемодинамика – 36%**
6. **Отсутствие бронхоспазма – 34%**
7. **Низкие расходы – 28%**
8. **Отсутствие кумуляции – 24%**
9. **Отсутствие фасцикуляций – 9%**

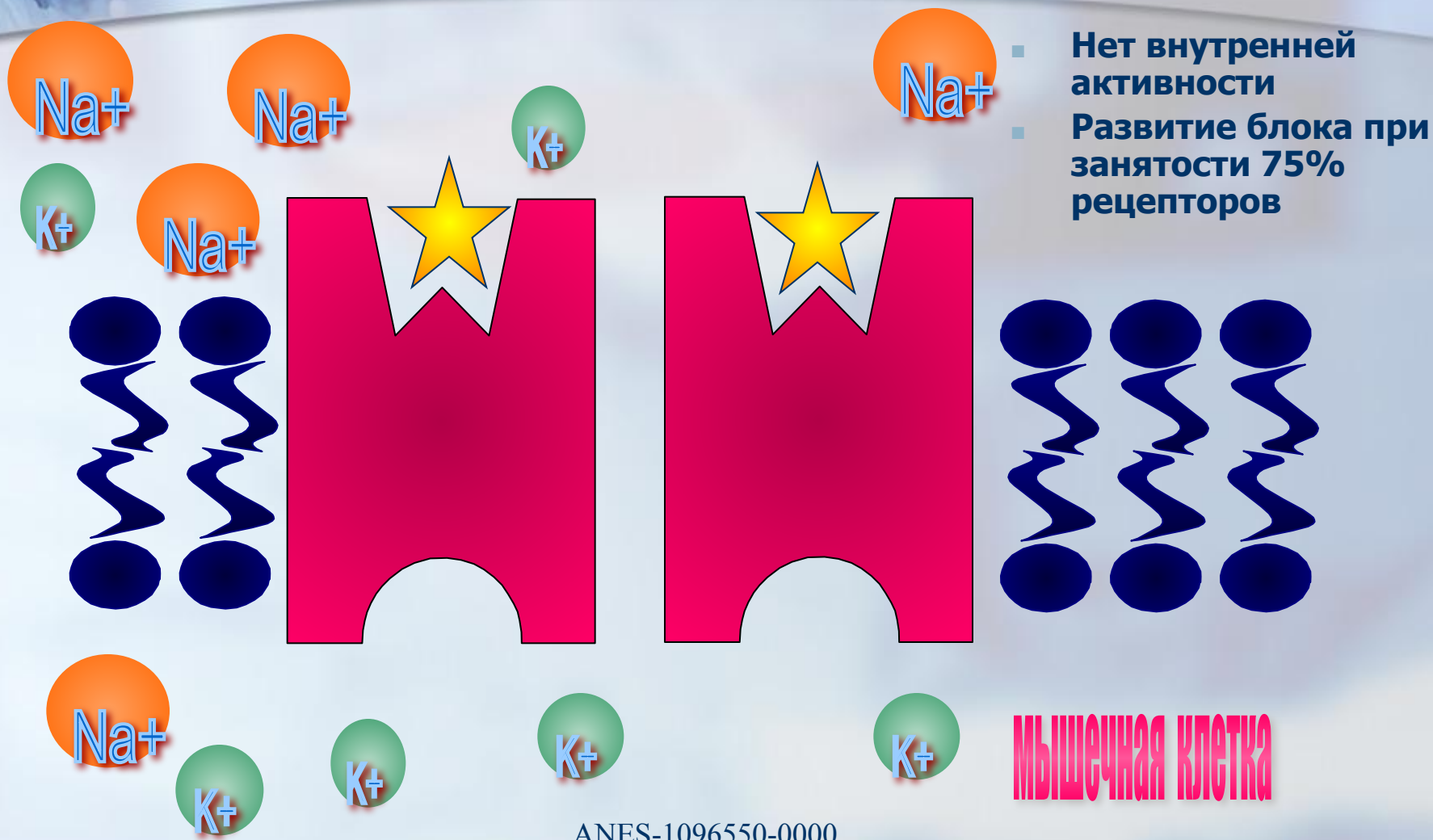
Нейромышечный блок

деполяризирующие миорелаксанты





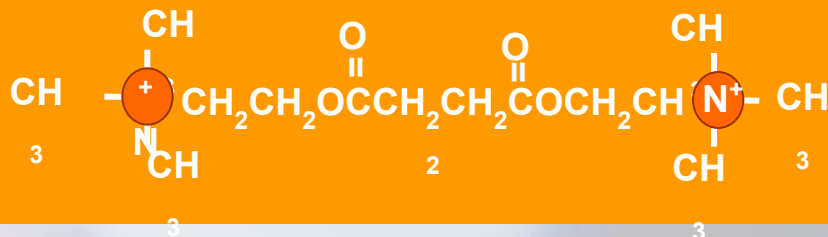
Нейромышечный блок недеполярирующие миорелаксанты





Сукцинилхолин (Листенон®, Дитилин®): обзор

Сукцинилхолин



Деполяризирующий миорелаксант (2 молекулы ацетилхолина)

- ED₉₀ = 0.5 мг/кг
- короткое время наступления и продолжительности действия:
хорошие/отличные условия для интубации 30 – 60 сек (1 мг/кг)
Dur₂₅ = 2 - 6 мин
Dur₉₀ = 8 мин
- Фармакологический антагонизм невозможен
- Для быстрой последовательной индукции:
■ 1,0 – 1,5 мг/кг

ANES-1096550-0000



Сукцинилхолин: метаболизм и выведение

- Метаболизм: плазменная холинэстераза (псевдохолинэстераза)
- Атипичная псевдохолинэстераза 1:2000
- Снижение количества нормального фермента:
 - введение других препаратов (миорелаксанты, неостигмин....)
 - почечная/печеночная недостаточность
 - беременность
 - дефицит массы тела
 - злокачественные новообразования

Предосторожности:

- Продолжительность действия при наличии атипичной холинэстеразы значительно увеличивается
- Фасцикуляции мышц
- Является триггером злокачественной гипертермии
- Высвобождает калий ANES-1096550-0000



Сукцинилхолин: побочные эффекты

- Фасцикуляции
 - Миалгии в послеоперационном периоде (смягчаются при «прекураризации» с помощью недеполяризующих миорелаксантов)
- Злокачественная гипертермия
- Гиперкалиемия, особенно при
 - Детском возрасте
 - Множественных травмах
 - Ожогах
 - Нервно-мышечных заболеваниях
 - Иммобилизации



Сукцинилхолин: побочные эффекты

- Стимуляция мускариновых холинорецепторов
 - Повышение внутриглазного, внутричерепного, внутрижелудочного давления
 - Брадикардия, аритмия, гипотония
 - Гиперсаливация
- Повышение периферического сосудистого сопротивления
- Анафилактические реакции
- Длительное апноэ и подавление дыхания
- Ригидность жевательной мускулатуры, избыточная саливация, миоглобинемия

ANES-1096550-0000



Сукцинилхолин: предосторожности и противопоказания

- Почечная недостаточность
- Поражение печени
- Дисфункция сердечно-сосудистой системы
- Нервно-мышечные заболевания

Противопоказания:

- *Дети и подростки*
- Наличие атипичной псевдохолинэстеразы
- Ожоговая болезнь
- Множественные травмы, переломы костей
- Злокачественная гипертермия или анафилаксия в семейном анамнезе
- Калиемия $> 5,5$ ммоль/л
- Проникающие ранения глаз

Рекомендации DGAI:

- Сукцинилхолин применять только при неотложных и специальных ситуациях!
- Не применять при стандартных плановых вмешательствах!

DGAI = Немецкое общество анестезиологов и реаниматологов

ANES-1096550-0000



Недеполяризующие миорелаксанты

- Недеполяризующие миорелаксанты связываются с ацетилхолиновыми рецепторами
 - Конкурентная блокада холинергических рецепторов
 - Антагонистическое действие □ Ионные каналы остаются закрытыми
 - Деполяризация мембраны не происходит
 - Возможен фармакологический антагонизм
- Аминостероиды и бензилизохинолины
- Недостатки и побочные эффекты
 - Медленное начало действия
 - Кумуляция
 - Зависимость от состояния почек/печени
 - Аллергические реакции
 - Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы
 - Высвобождение гистамина
 - Остаточный блок



Недеполяризующие миорелаксанты

Бензилизохинолины

- атракурий
«Тракриум[®]» 1983
- мивакурий
«Мивакрон[®]» 1992
- цисатракурий
«Нимбекс[®]» 1996

Аминостероиды

- панкуроний
«Павулон[®]» 1968
- векуроний
«Норкурон[®]» 1983
- рокуроний
«Эсмерон[®]» 1994



Бензилизохинолины

Атракурий

- Тракриум® **1983г.**
- Средняя продолжительность действия

Метаболиты

Лауданозин

- известен как конвульсант (оказывает возбуждающее действие на головной мозг)
- выводится с желчью/мочой

Акрилат

- гепатотоксичен



Атракурий

Выделение гистамина

- Анафилактоидные/анафилактические реакции
- Дозозависимое выделение гистамина:
стимуляция выброса гистамина даже при интубационной дозе $\leq 2 \times ED_{95}$
- Гиперемия
- Гемодинамическая нестабильность:
 - АД↓
 - рефлекторная тахикардия



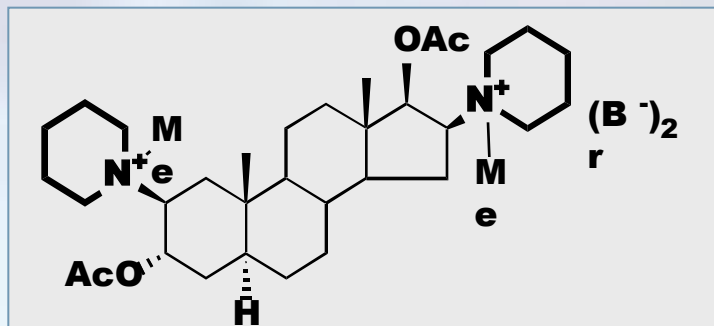
Атракурий Заключение

- Выброс гистамина
- Нестабильная гемодинамика
- Аллергические реакции
- Токсичные метаболиты (in vitro)
- **Нестабильный продукт** (эффективность снижается ~ по 6% в год при хранении в холодильнике)

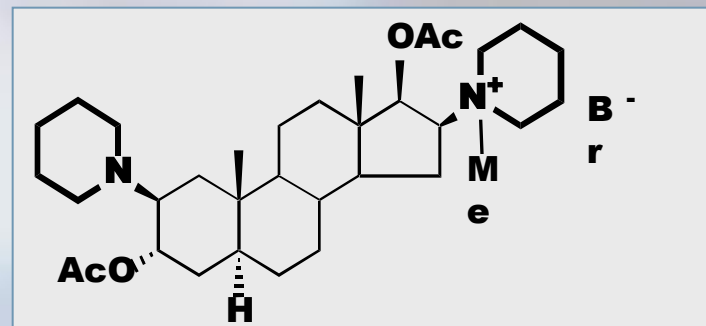


Недеполяризующие миорелаксанты

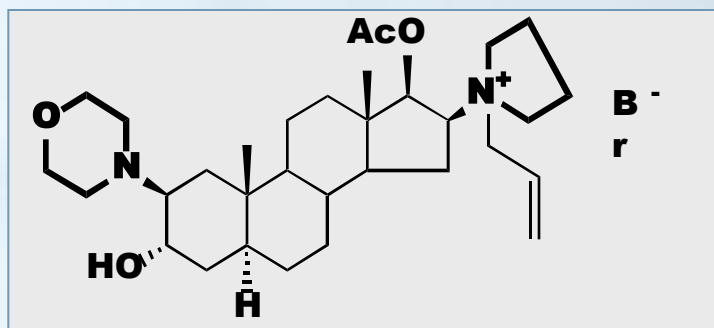
Аминостероиды



Панкурония бромид
Павулон® Мол. вес: 733



Векурония бромид
Норкурон® Мол.вес: 637.7



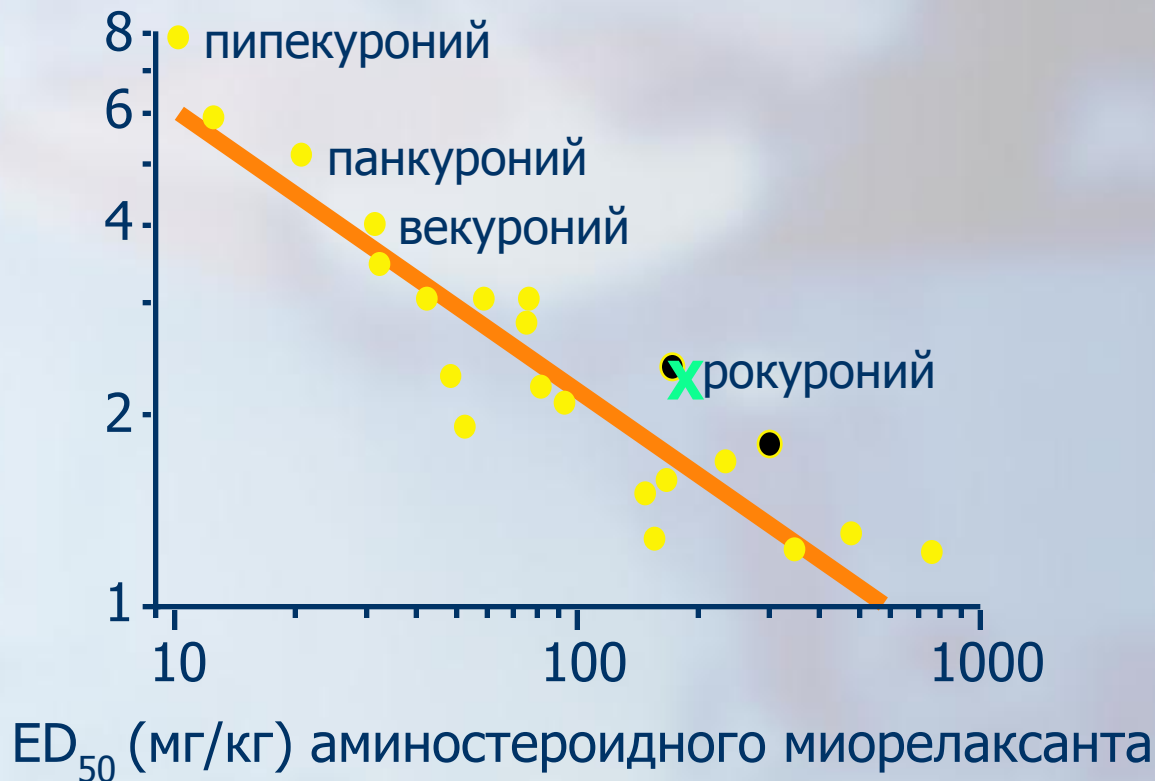
Рокурония бромид
Эсмерон® Мол. вес: 609.7



Недеполяризующие миорелаксанты

Аминостероиды (3)

Время
максимального
эффекта (мин)



Adapted from Bowman et al., Anesthesiology 69:57, 1988



Аминостероиды

Рокурония бромид

- Эсмерон®
- **1994**
- Средняя продолжительность действия



Эсмерон®

Дозировка

- ED₉₅ 0.3 мг/кг
- Интубационная доза 0.6 мг/кг (2хED₉₅)
Интубация в течение 60 секунд
- Клиническая продолжительность действия 30-40 мин



Neuromuscular blocking effects and train-of-four fade with cisatracurium: comparison with other nondepolarising relaxants

M. T. Carroll,¹ R. K. Mirakhur,¹ D. W. Lowry,¹ K. C. McCourt¹ and C. Kerr²

¹ Department of Anaesthetics, The Queen's University of Belfast, Whitla Medical Building, 97 Lisburn Road, Belfast BT9 7BL, UK

² The Royal Group of Hospitals, Belfast, UK

Summary

Neuromuscular blocking drugs exhibit different degrees of fade in response to tetanic stimulation believed to represent their relative prejunctional effects. The present study was designed to compare the train-of-four fade after cisatracurium and compare this with other commonly used muscle relaxants. Train-of-four fade during onset and recovery was recorded after administration of cisatracurium 0.05 or 0.1 mg.kg⁻¹, atracurium 0.08 mg.kg⁻¹, vecuronium 0.15 mg.kg⁻¹ or rocuronium 0.6 mg.kg⁻¹ in patients anaesthetised with fentanyl, nitrous oxide and a propofol infusion. Neuromuscular block was assessed by stimulation of the ulnar nerve and recording the force of contraction of the adductor pollicis muscle. The onset and recovery of block were also measured. Train-of-four fade was greater with the lower dose of cisatracurium compared with the higher dose.

Rocuronium Onset of Action: A Comparison with Atracurium and Vecuronium

Richard R. Bartkowski, MD, PhD, Thomas A. Witkowski, MD, Said Azad, MD, Jennifer Lessin, RN, and Alexander Marr, CRNA

Department of Anesthesiology, Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania

The onset, maximal neuromuscular block, and duration of rocuronium were compared with atracurium and vecuronium during enflurane anesthesia. Sixty patients received rocuronium (80, 100, 120, or 160 µg/kg). Enflurane enhanced a rocuronium neuromuscular block in a dose-related manner; the ED₅₀ was 104 ± 11 and 83 ± 7 µg/kg (SEM) during 1% and 2% enflurane anesthesia, respectively. Patients receiving atracurium (0.12 mg/kg) or vecuronium (0.02 mg/kg) were studied during 1% enflurane anesthesia until seven in each group qualified by achieving a maximal block between 85% and 97%. These patients were matched with each other and with patients who had received rocuronium. Seven groups of three patients (rocuronium, vecuronium, and atracurium) were obtained. The average difference in maximal block was less than 2% between matched patients. The ratio of dose used to achieve a

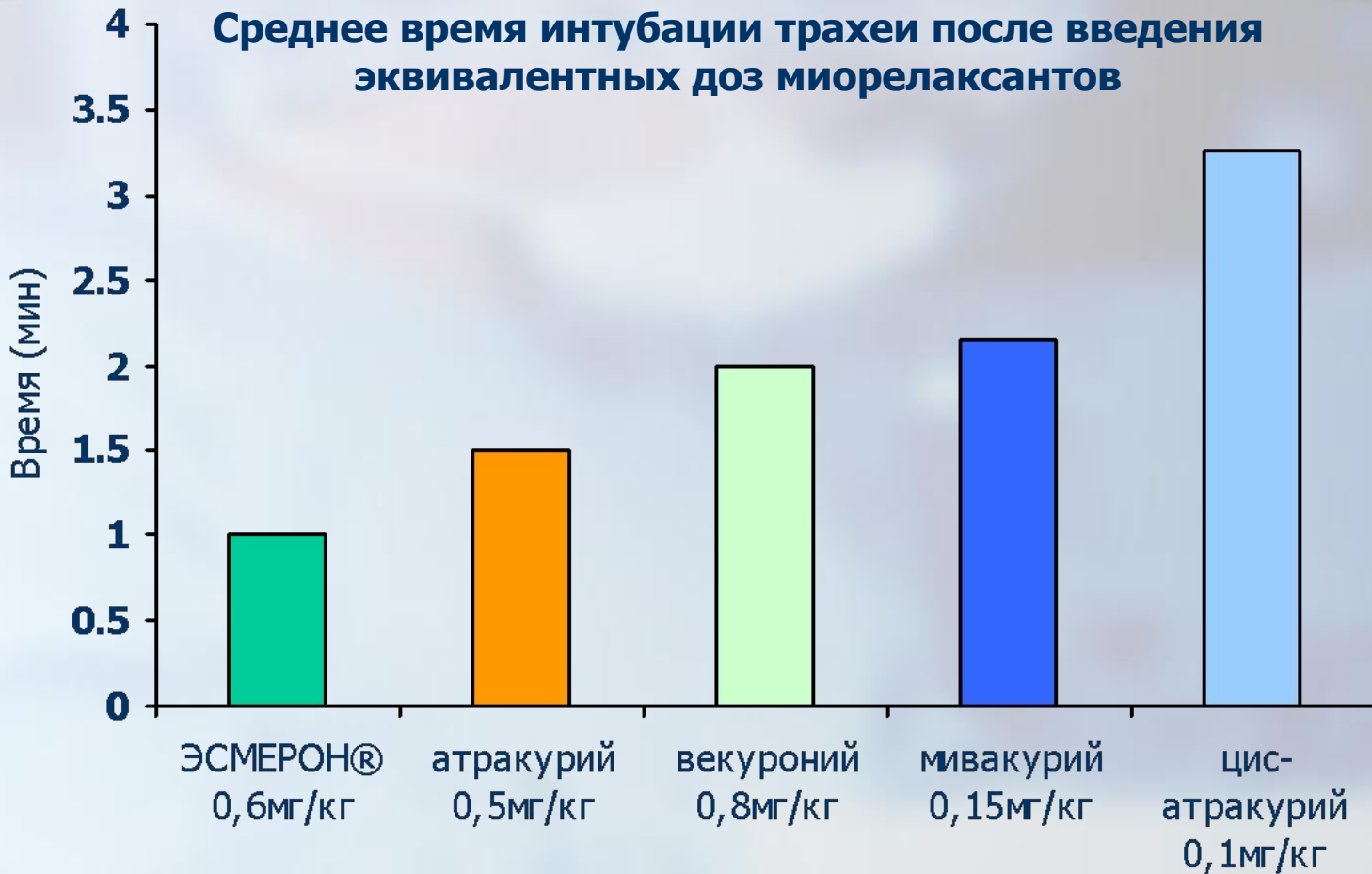
similar final block suggests potency ratios of 1, 8.5, and 1.2 for rocuronium, vecuronium, and atracurium. Rocuronium's onset time (time from drug administration to 50%, 75%, and 90% of final block) was significantly faster than either of the other two muscle relaxants ($P < 0.01$). Time to 90% of final block was 1.35 min for rocuronium, 3.06 min for atracurium, and 3.71 min for vecuronium. Using these equipotent doses, atracurium also had a shorter time to develop neuromuscular block than vecuronium ($P < 0.05$). For these three intermediate duration neuromuscular blockers, speed of onset was inversely related to their potency, confirming a relationship that had been demonstrated for the long-acting drugs pancuronium, *d*-tubocurarine, and gallamine.

(Anesth Analg 1993;77:574-8)



Эсмерон®

Быстрое начало действия



Caroll MT et al. Anaesthesia 1998; 53: 1169-1173
Bartkowski, Anesth. Analg. 1993; 77: 574-578



Эсмерон®

Фармакодинамика

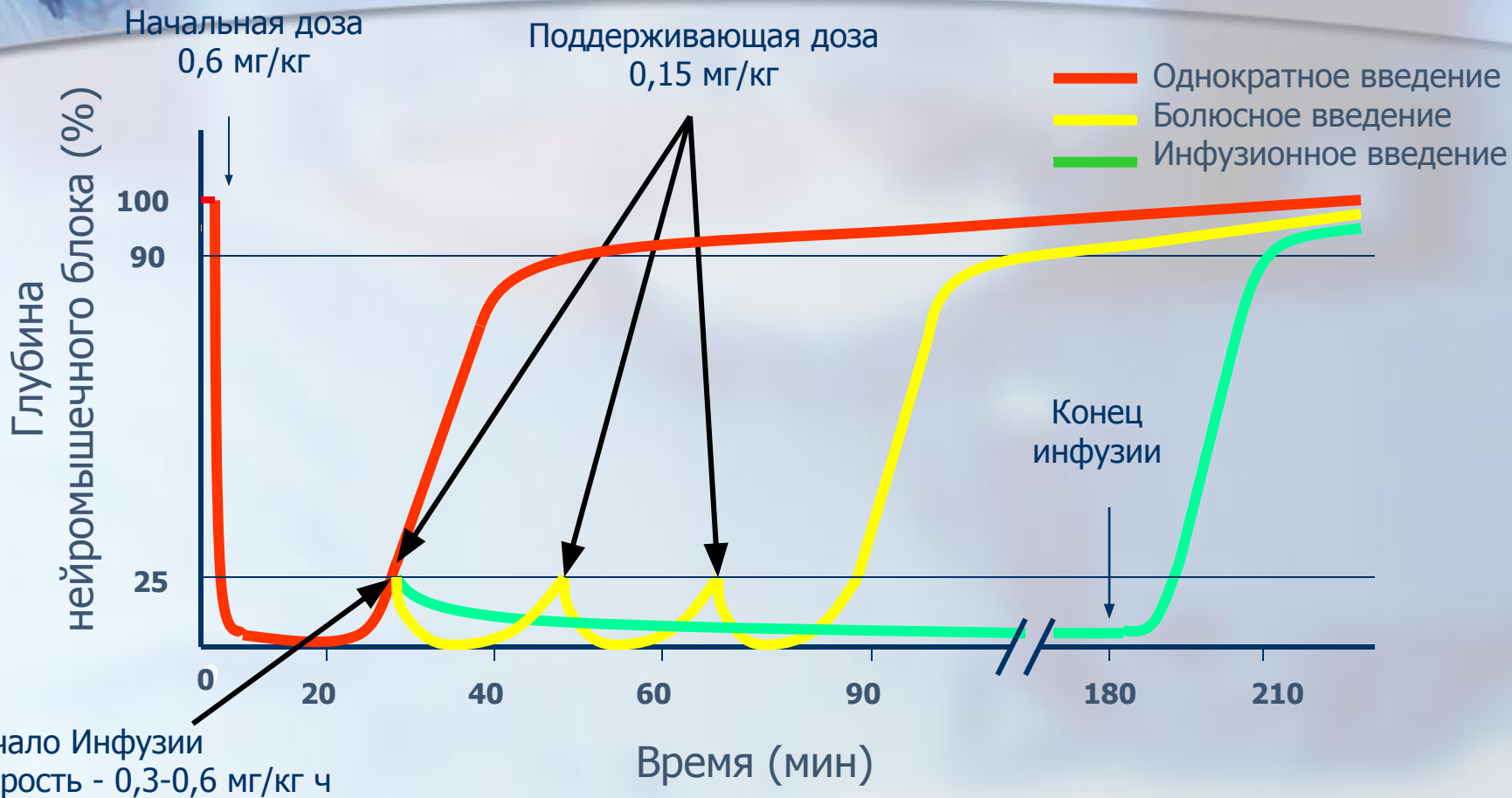
Дозозависимый эффект

доза (мг/кг)	начало действия (мин)	продолжительность действия (мин)
0.3	2	15
0.45	1.5	25
0.6	1	30-40
0.9	0.75	50-55
1.2	0.75	73



Эсмерон® Управляемость

Разнообразные методы введения

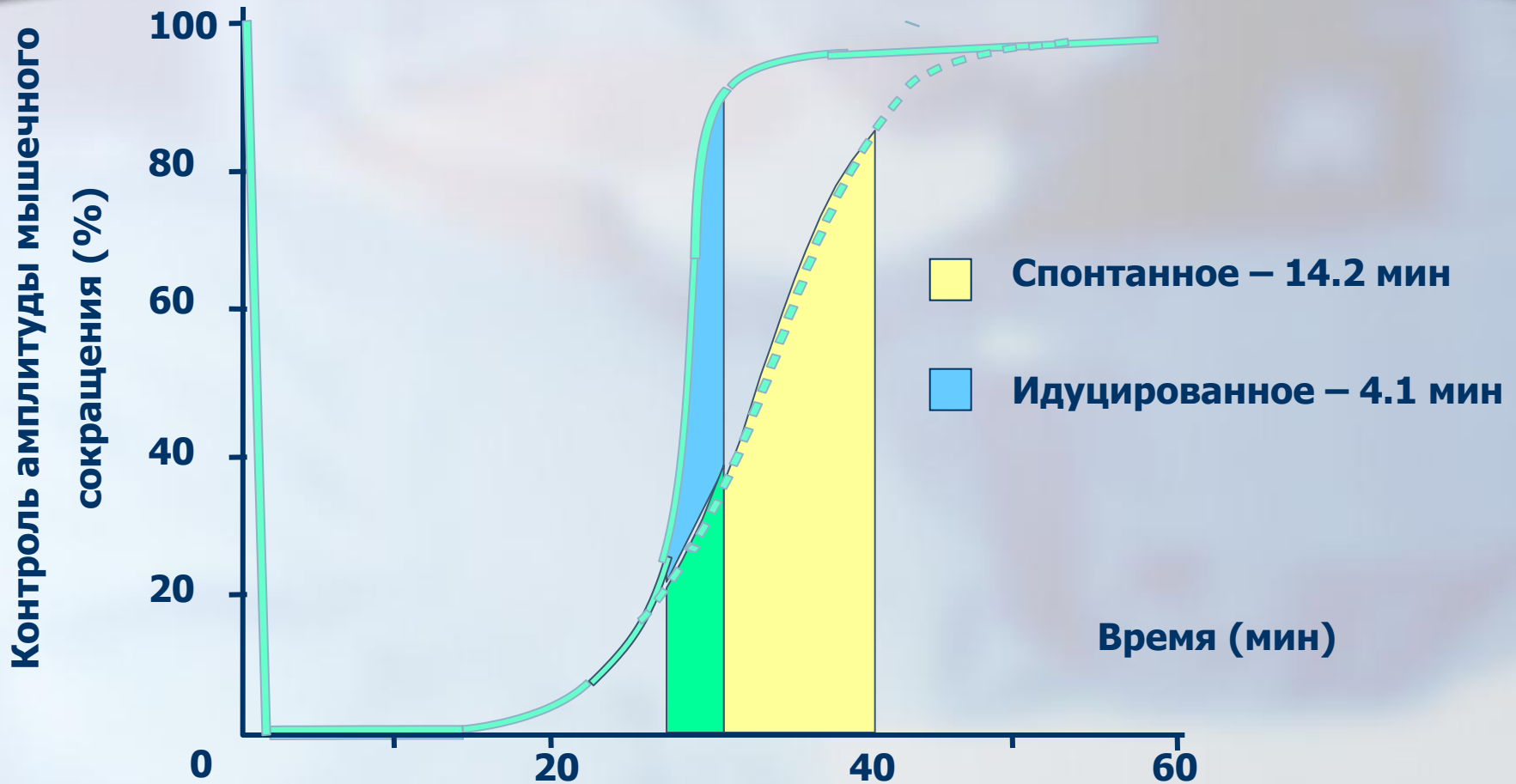


Folders et al. Excerpta Medica Amsterdam. 1990
Sparr HJ. Et al. Eur. J. Anesth. 1994



Эсмерон®

Восстановление НМП (0,6 мг/кг - TW25% - 75%)





Эсмерон®

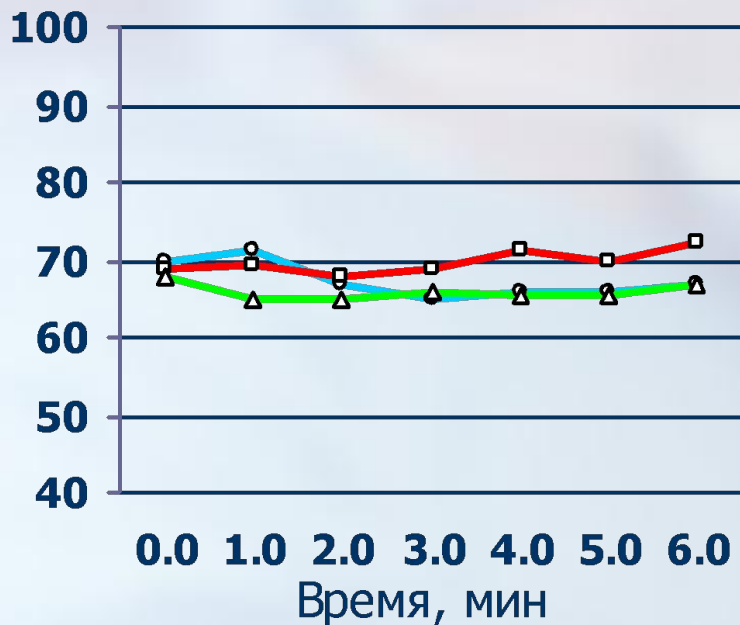
Безопасность

- Стабильная гемодинамика
- Отсутствие значимого влияния на выброс гистамина
- Отсутствие активных метаболитов
- Лекарственные взаимодействия
≈ другие недеполяризующие миорелаксанты

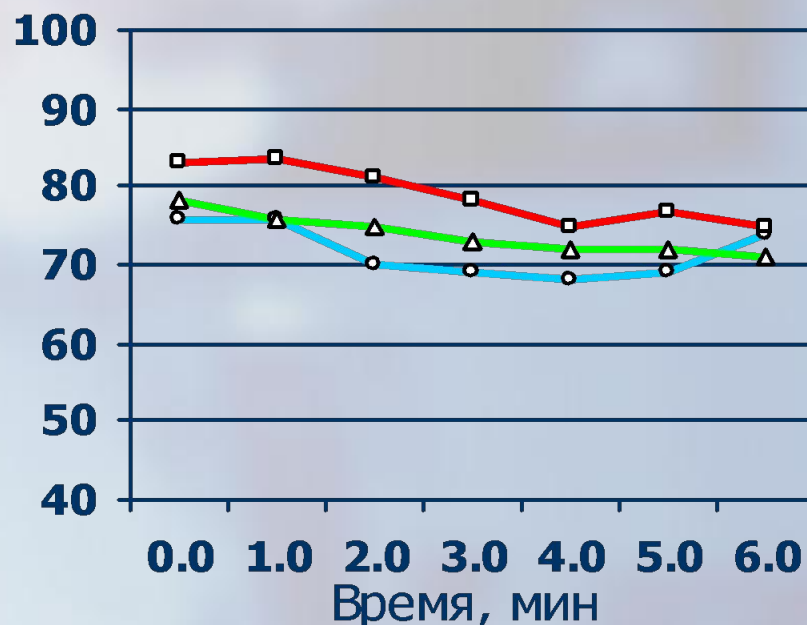


Эсмерон® Безопасность Стабильная гемодинамика

ЧСС, уд. в мин



Среднее АД, мм рт. ст.



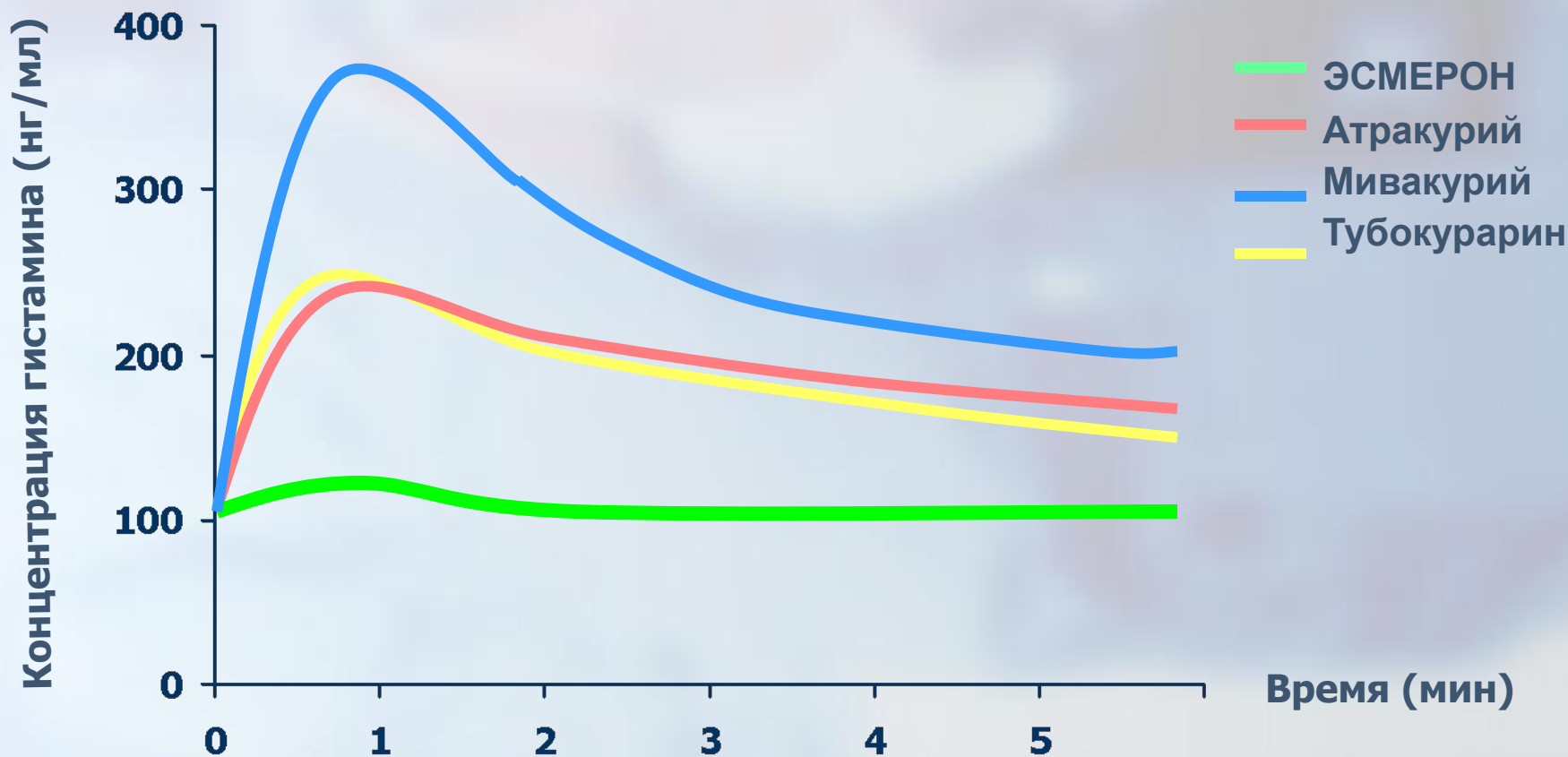
— 0,6 мг/кг (2 ED₉₅)
— 0,9 мг/кг (3 ED₉₅)
— 1,2 мг/кг (4 ED₉₅)



Эсмерон® Безопасность

Отсутствие высвобождения гистамина

Изменения плазменной концентрации гистамина при использовании различных миорелаксантов





Эсмерон®

Особые группы пациентов

Возможность использования:

- Кесарево сечение (0,6 мг/кг – интубация через 80 с)
- Быстрая последовательная индукция анестезии (рекомендуемая доза для интубации 1,0 мг/кг – интубация через 60 с)
- Отделения интенсивной терапии

Сравнение миорелаксантов



Критерий	Эсмерон	Ардуан	Норкурон	Тракриум	Нимбекс	Листенон
Недеполяризующий	✓	✓	✓	✓	✓	
Быстрое начало действия	✓ ✓					✓ ✓
Дозозависимый эффект	✓	✓	✓			
Быстрое+предсказуемое восстановление	✓		✓	✓	✓	✓ ✓
Не кумулирует	✓		✓	✓	✓	✓
Не высвобождает гистамин	✓	✓	✓			
Стабильная гемодинамика	✓	✓	✓		✓	
Обратимость действия	✓	✓	✓	✓	✓	
«Низкая» цена		✓	✓	✓		✓
Неактивные метаболиты	✓			✓	✓	✓
Нетоксичные метаболиты	✓	✓	✓			✓
Стабильный раствор	✓	✓	✓			✓
Готовность к	✓	ANES-1096550-0000		✓	✓	✓



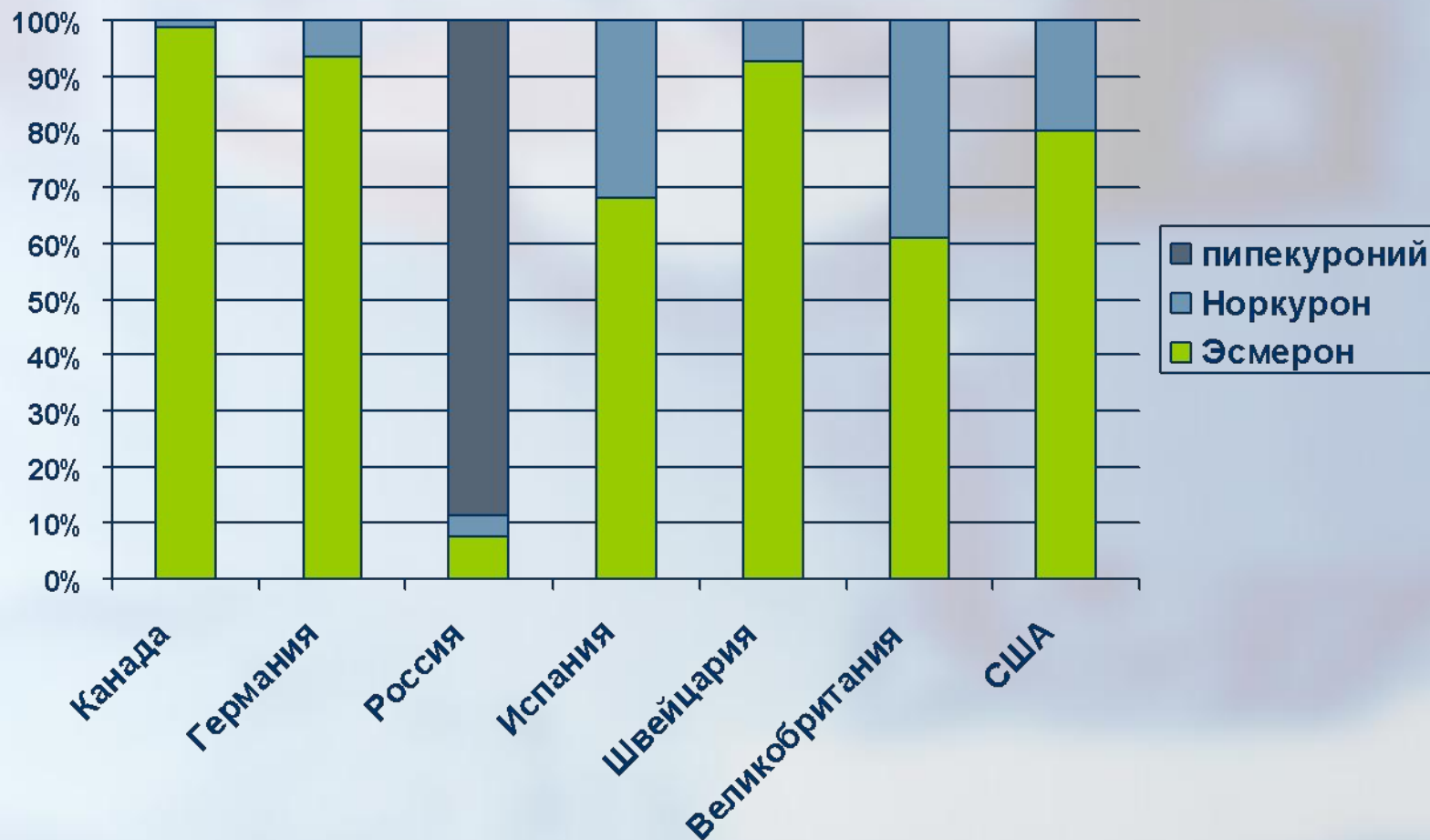
Эсмерон®

Выводы

- Быстрое начало действия, средняя продолжительность действия
- Высокая безопасность
- Возможно использование при быстрой последовательной индукции анестезии, кесаревом сечении, в отделении интенсивной терапии
- Дозозависимый эффект (короткие, средние, длительные процедуры)
- Удобные дозировки
- Удобные условия хранения



Стероидные миорелаксанты Применение





Восстановление НМП Деполяризующие МР

- Не существует методов восстановления НМП
- Необходимо ждать, пока:
 - миорелаксант не диффундирует из нейромышечного соединения
 - псевдохолинэстераза не разрушит сукцинилхолин



Восстановление НМП Недеполяризующие МР

Антихолинэстеразный препарат



Увеличение содержания ацетилхолина



Конкуренция с недеполяризующим МР за
связывание с рецептором



Ацетилхолин выигрывает



НМП восстанавливается



Восстановление НМП

Антихолинэстеразные препараты

- Неостигмин
- Эндروفоний

В комбинации с антихолинэргическими препаратами:

- гликопирролат
- атропин



Восстановление НМГ

Мускариновое действие ацетилхолина

- Активация мускариновых рецепторов (парасимпатическая нервная система)
 - ↑ моторика ЖКТ и тонус мочевого пузыря
 - саливация
 - бронхоспазм
 - брадикардия/ АВ блок
- Эффект блокируется атропином и гликопирролатом



Неостигмин (положительные характеристики)

- Клинико-фармакологические свойства хорошо изучены и известны
- Не оказывает влияния на связывание миорелаксантов с рецепторами ацетилхолина



Неостигмин (отрицательные характеристики)

- Краткая продолжительность действия – возможна рекураризация
- Относится к М-холиномиметикам (брадикардия, гиперсаливация, бронхоспазм, усиление перистальтики)
- Не подходит для полного реверса эффекта сукцинилхолина после краш-интубации



Сугаммадекс (Брайдан®)

- Действие ингибиторов холинэстеразы – опосредованно через конкурентный антагонизм
- Действие сугаммадекса – непосредственная, прямая инактивация стероидных миорелаксантов



Фармакодинамика сугаммадекса (Брайдан®)

- Может противодействовать эффектам только стероидных миорелаксантов
- Эффект необратим – рекураризация не возможна



Преимущества использования сугаммадекса (Брайдан®)

- Значительное уменьшение времени восстановления нейро-мышечного проведения
- Полное изменение философии быстрой последовательной индукции из-за отсутствия риска апноэ
- Отсутствие эффекта рекураризации



Преимущества использования сугаммадекса (Брайдан®)

- Безопасность использования миорелаксантов у пациентов с заболеваниями печени или почек
- Изменение подхода к анестезии при миастении, нейромышечных заболеваниях, болезнях печени и почек
- Отсутствие характерных неостигмину и гликопирролату побочных эффектов
- Отсутствие проблем связанных с применением сукцинилхолина (ожоги, паралич, глазная хирургия, злокачественная гипертермия)



Заключение

Осознанный выбор миорелаксанта и использование препарата, восстанавливающего НМП позволяют обеспечить максимально управляемую и безопасную миоплегию во время оказания анестезиологического пособия