

МИОРЕЛАКСАНТЫ

Цель лекции

- Цель: изучить механизм действия, фармакокинетику и фармакодинамику мышечных релаксантов, показания и противопоказания к использованию мышечных релаксантов.
- Формируемые компетенции: ПК 1, ПК 2, ПК 3, ПК 4, ПК 5, ПК 6, ПК 7, ПК 8, ПК 9, ПК 10, ПК 11, ПК 12.

План лекции

1. Классификация миорелаксантов, основные группы.
2. Характеристика «идеального» миорелаксанта
3. Виды нейромышечного блока, основная характеристика отдельных видов блока.
4. Мониторинг нейромышечной передачи - показания, методика проведения, значения для анестезиолога.
5. Основные виды импульсов, используемых для оценки нейромышечного блока, преимущества и недостатки различных видов стимуляции.
6. Сукцинилхолин – показания для использования, преимущества и недостатки, возможные осложнения при использовании препарата.
7. Мономиоплегия - обоснование принципа, какие препараты используются.

Миорелаксанты

- Лекарственные средства, которые в минимальных дозах вызывают временный обратимый паралич скелетных мышц, обусловленный нарушением нормальной нейромышечной передачи.
- Это нарушение называется нейромышечным блоком

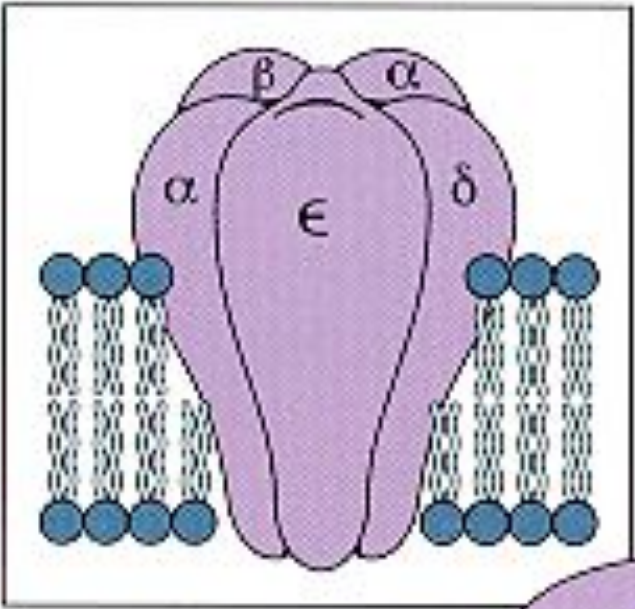
«Идеальный» миорелаксант должен обладать следующими характеристиками:

- Вызывать быструю, стабильную и хорошо прогнозируемую нейро-мышечную блокаду
- Быть хорошо управляемым, не обладать кумулятивным действием
- Не влиять на основные витальные функции организма (гемодинамика, паренхиматозные органы)
- Быть «органонезависимым», прежде всего не зависеть от функции печени и почек
- Не вызывать реакций непереносимости (через освобождение гистамина или иными путями)
- Не взаимодействовать (по крайней мере, непрогнозируемо) с препаратами, используемыми при анестезии
- Быть удобным в хранении и применении

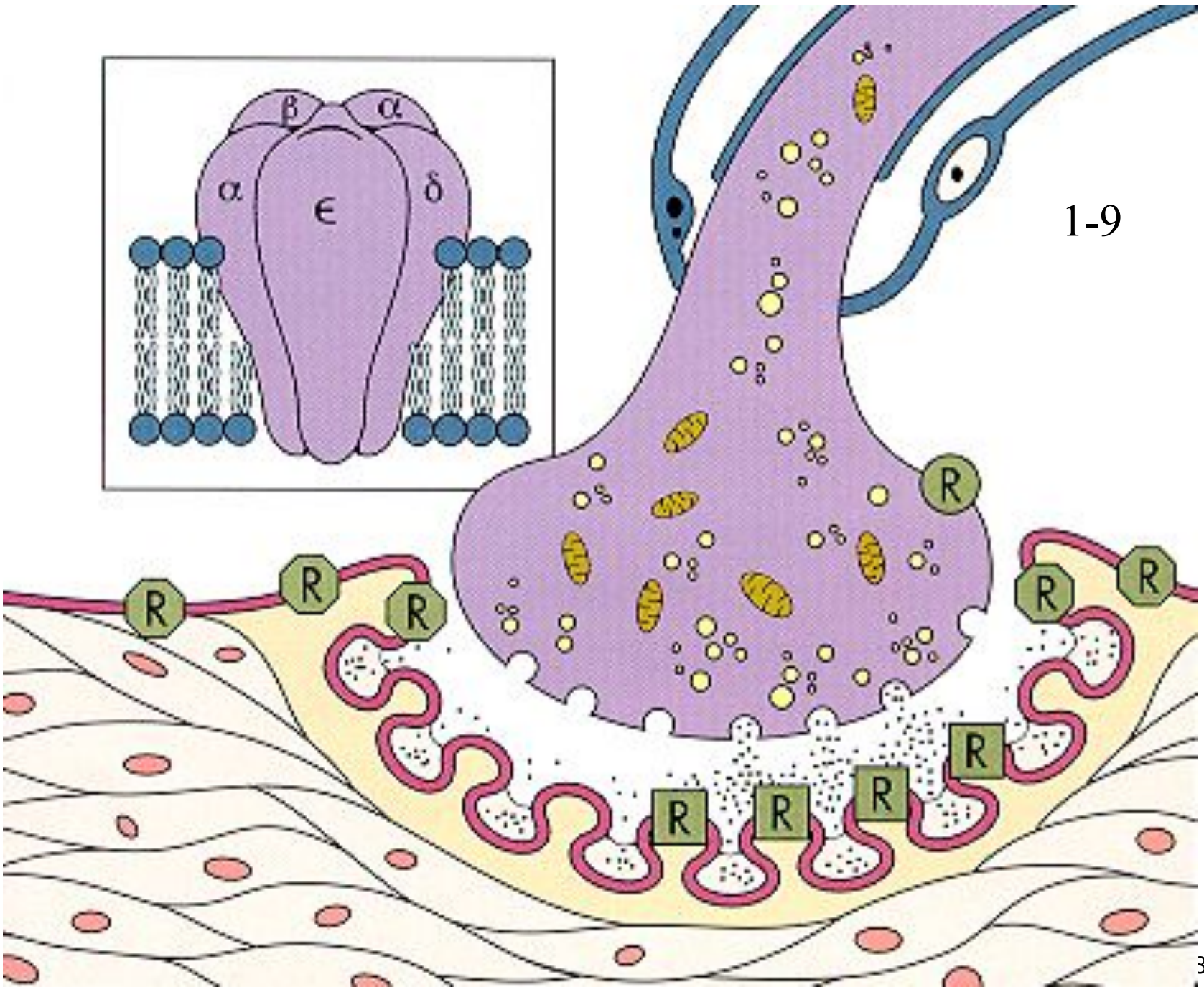
Этапы в развитии современных миорелаксантов

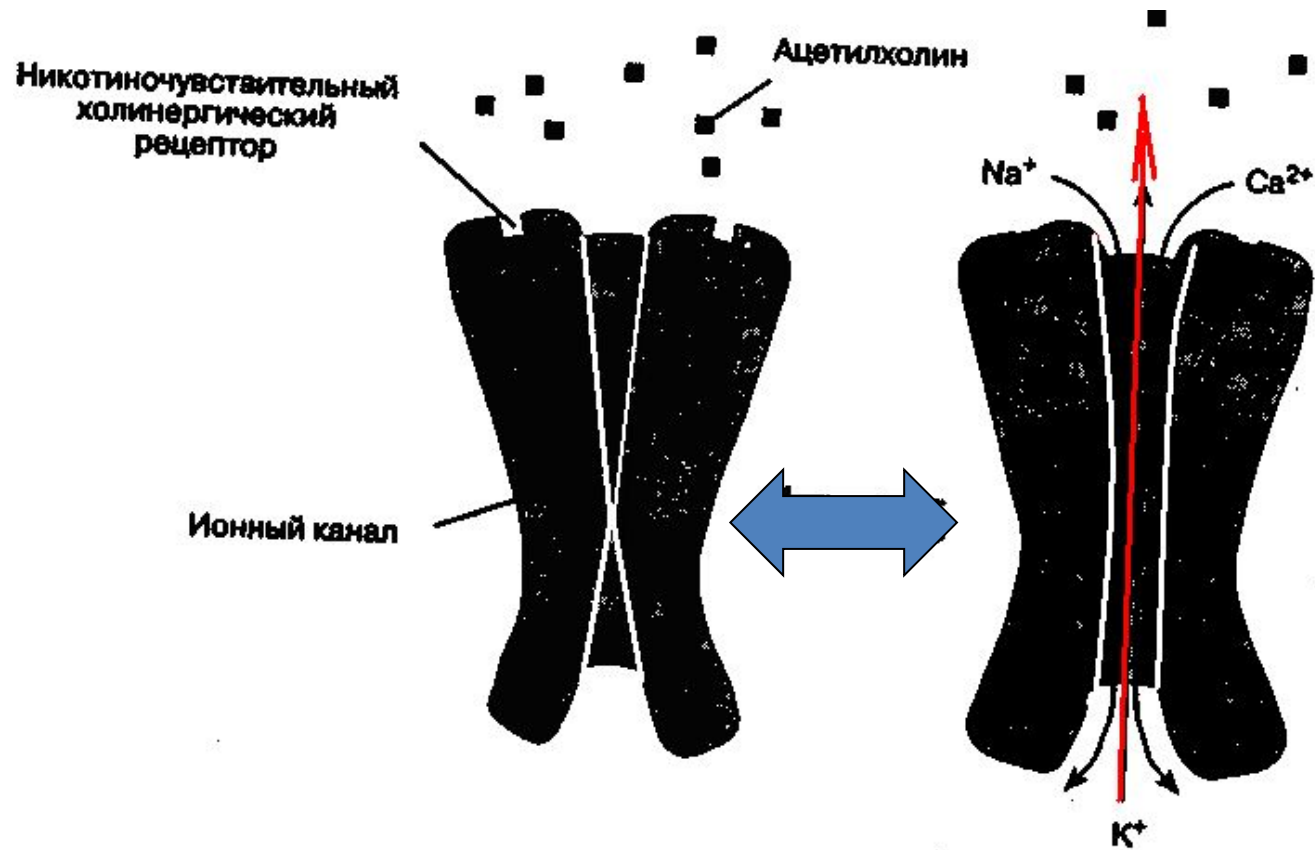
- Панкуроний, 1970-ые, лучший, чем тубокурарин
- Атракурий и векуроний. Фармакокинетические преимущества и отсутствие сердечно-сосудистых побочных эффектов
- Рокуроний, мивакурий, и цисатракурий. 1990-е.
Дополнительная клиническая гибкость по сравнению с векуронием и атракурием
- Рапакурий. Быстрое начало и короткая продолжительность действия. Последняя попытка в поиске препарата способного заменить сукцинилхолин, впервые за последние 50 лет.
Побочный эффект бронхоспазм – причина удаления с рынка

- Более новые миорелаксанты улучшили качество лечения пациентов (уменьшили вероятность развития остаточного паралитического действия, а также негативных сердечно-сосудистых эффектов, главным образом, из-за изменений в их фармакокинетическом профиле)
- Идеальный миорелаксант всё ещё не придуман
- Не создан идеальный агент для краш-интубации (БПИ)
- Рост требований: более быстрое время оборота пациентов в операционной, более тяжелые пациенты
- На данном этапе не ожидается существенного прорыва в развитии миорелаксантов Отсутствует прогресс в разработке антидотов миорелаксантов



1-9





Прохождение нервного импульса → потенциал действия

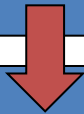


Деполаризация мембраны

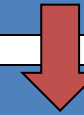
Слияние мембраны везикул с пресинаптической мембраной



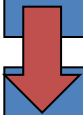
Выброс АХ в синаптическую щель



Взаимодействие АХ с рецептором



Открытие ионных каналов



Распространение ПД на окружающее мышечное волокно → мышечное сокращение



Гидролиз АХ под действием АХЭ
Заккрытие ионных каналов



Реполаризация мембраны

Виды нейро-мышечного блока

- Недеполяризующий блок
- Деполяризующий блок
- Смешанный блок
- Блок от недостатка ацетилхолина
- Антихолинэстеразный блок

Классификация миорелаксантов

- Деполяризующие миорелаксанты
 - Ультракороткого действия (Сукцинилхолин)
- Недеполяризующие миорелаксанты
 - Короткого действия
 - Мивакурия хлорид (мивакрон)
 - Рапакуроний
 - Средней продолжительности действия
 - Атракурий (тракриум)
 - Цисатракуий (нимбекс)
 - Векуроний (норкурон)
 - Рокуроний (эсмерон)
 - Длительного действия
 - Панкуроний (павулон)
 - Пипекуроний (ардуан)

Мониторинг НМП

1. Время для проведения интубации трахеи
2. Степень глубины миоплегии
3. Время для назначения поддерживающих доз миорелаксантов
4. Исключить остаточную миоплегию
5. Время для назначения антихолинэстеразных препаратов
6. Время для проведения экстубации трахеи

Контроль состояния НМП

- Клинические критерии
- Электроимпульсная стимуляция периферического нерва (ЭСН)

Клинические критерии оценки НМП

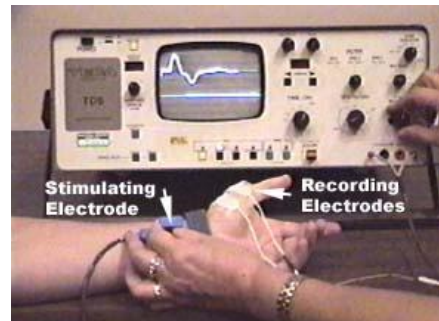
Присутствие мышечного тонуса

1. Способность удерживать голову
2. Крепко сжимать руку
3. Открывать глаза, рот
4. Покашливание
5. ЖЕЛ > 10 мл/кг
6. Инспираторное усилие не менее 25 см вод. ст.

Объективный мониторинг НМП

Стимуляция периферического нерва

1. Механомиография (ММГ)
2. Электромиография (ЭМГ)
3. Акселеромиография (АМГ)



Объективный мониторинг НМП

Стимуляция периферического нерва

Акселеромиография (АМГ)

Измерение ускорения, возникающего в результате сокращения стимулируемой мышцы ($F = m \times a$)

Если масса постоянна, то ускорение прямо пропорционально силе



!!! Правильное размещение электродов

!!! Жесткая фиксация руки

!!! Подвижность сокращающейся мышцы

!!! Следует избегать прямой стимуляции мышцы, располагая электроды

по ходу нерва, но не над самой мышцей!!

Объективный мониторинг НМП

Стимуляция периферического нерва

Акселеромиография (АМГ)

Преимущества:

Легкая калибровка и установка

Высокая точность

Простота использования

Помехоустойчив

Недостатки:

Подвижность сокращающейся мышцы

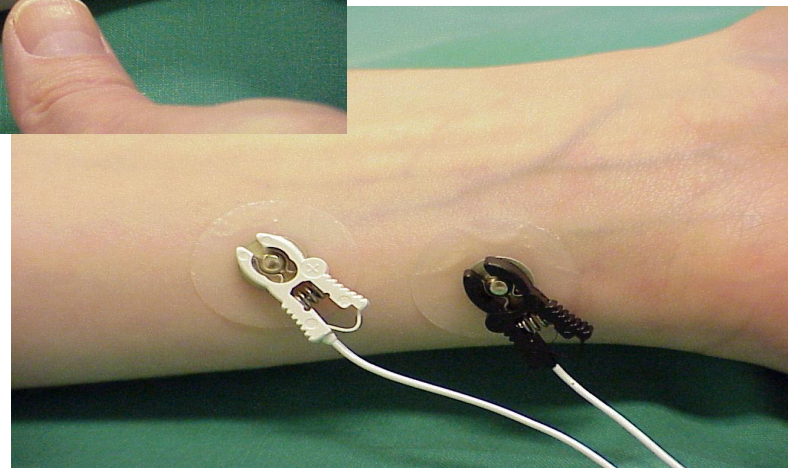
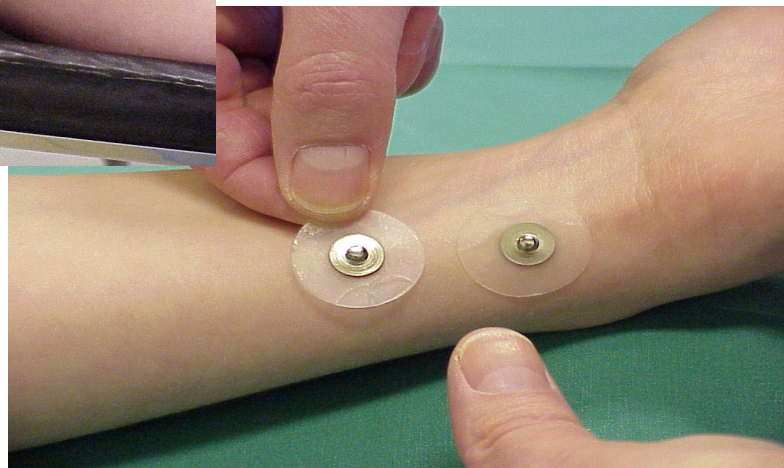


TOF Watch SX



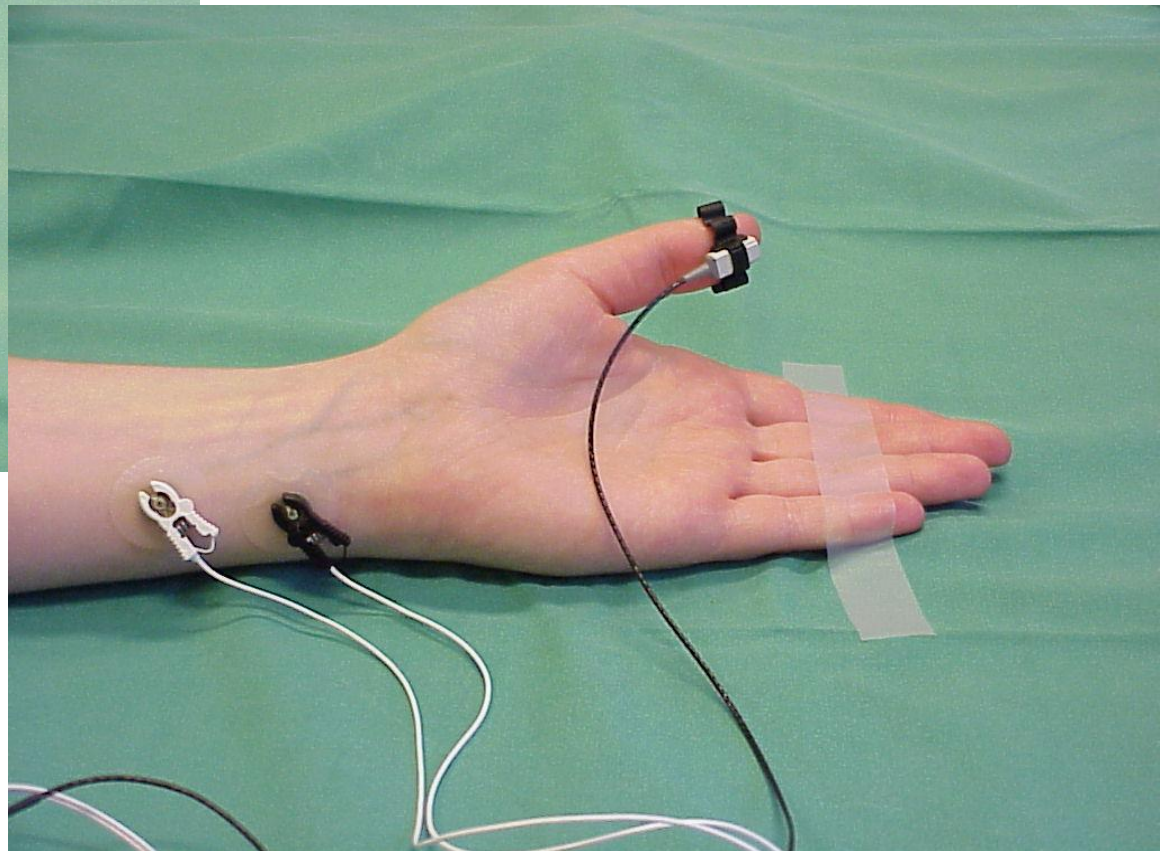
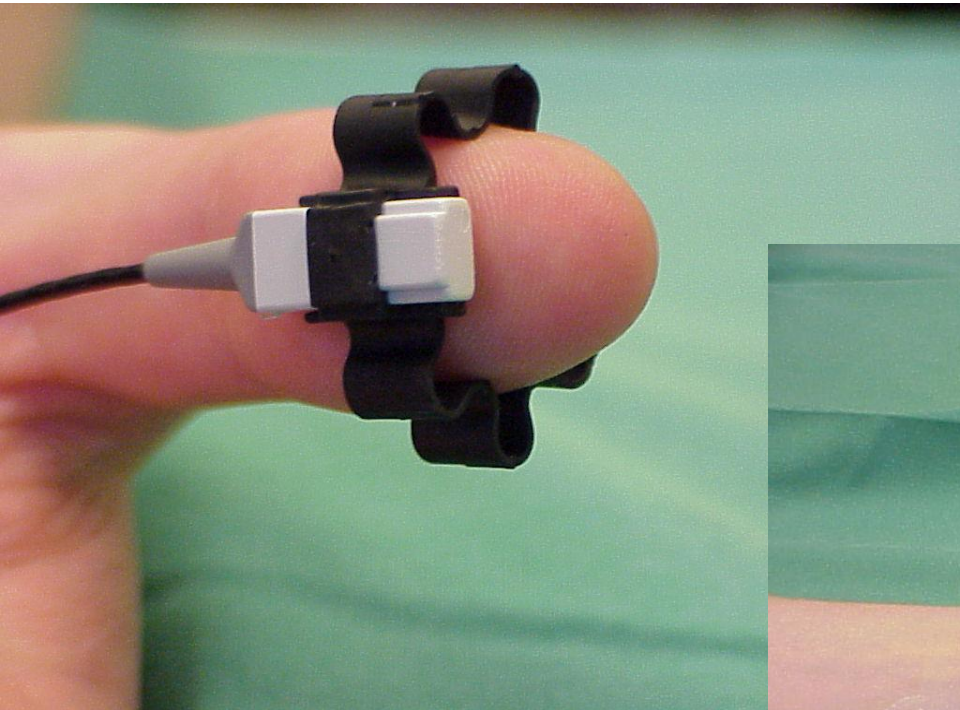
TOF Watch SX

Подключение к пациенту



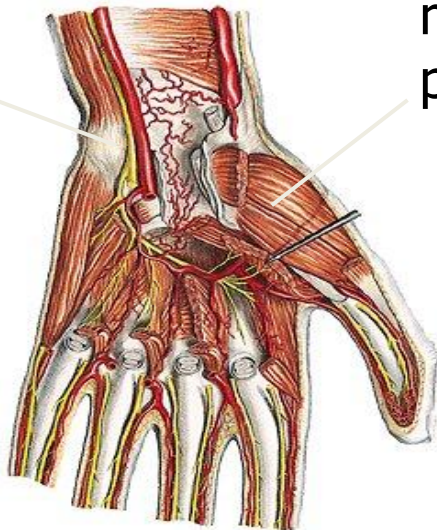
TOF Watch SX

Подключение к пациенту

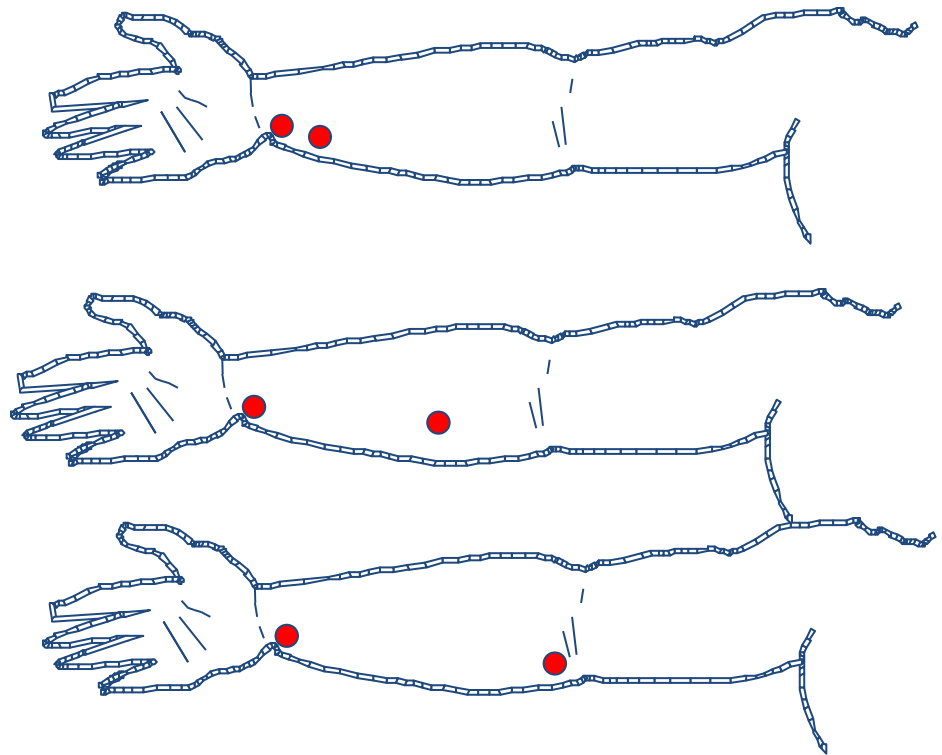
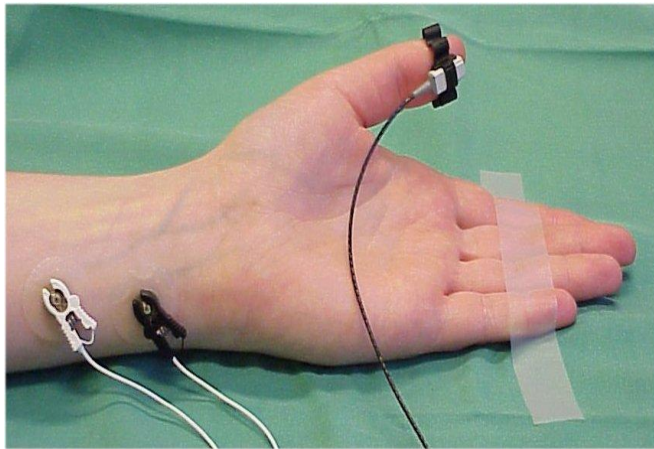


Стимуляция локтевого нерва

n. ulnaris



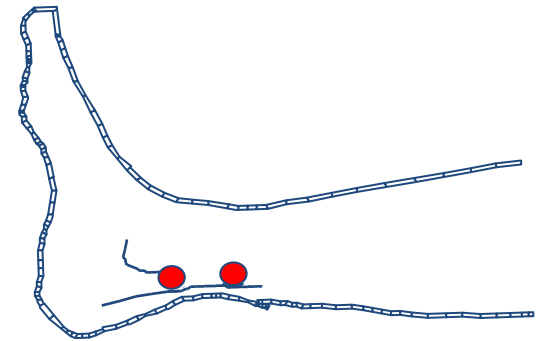
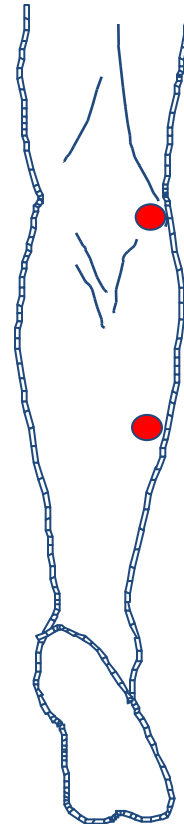
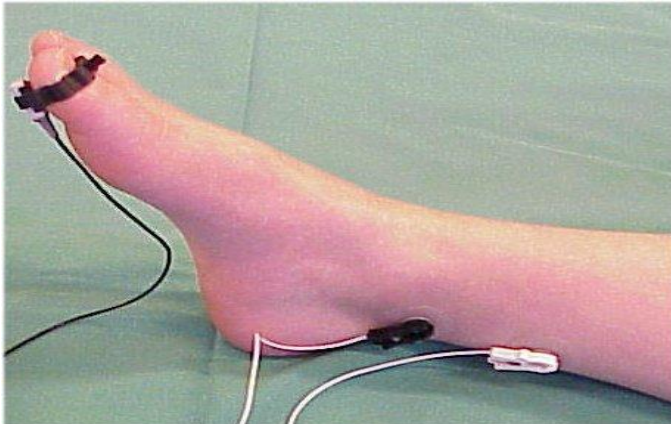
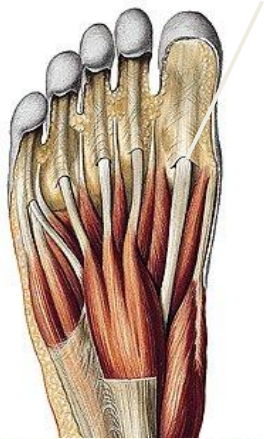
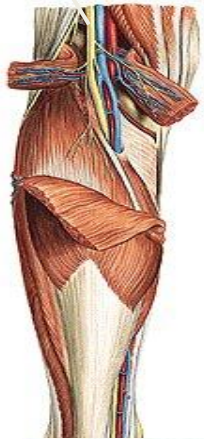
m. adductor pollicis



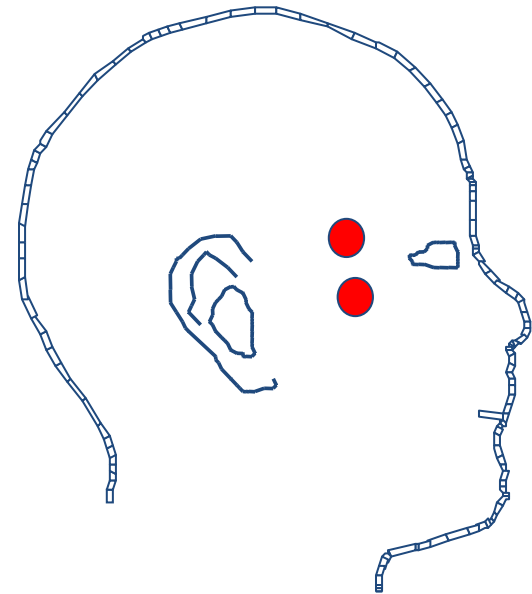
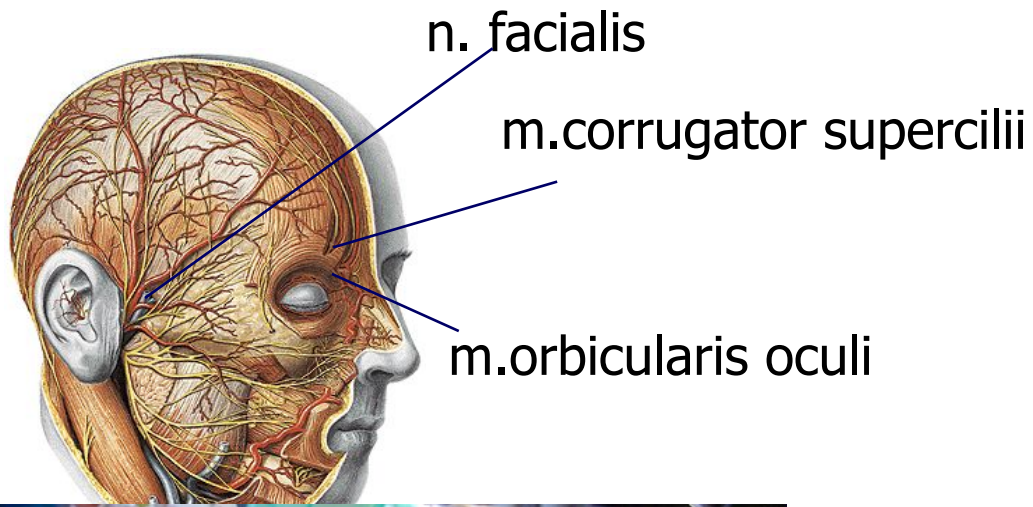
Стимуляция большеберцового нерва

n. tibialis posterior

m. flexor
hallucis brevis



Стимуляция лицевого нерва



Размещение электродов

Различная чувствительность различных групп мышц

- **Высокочувствительные:**

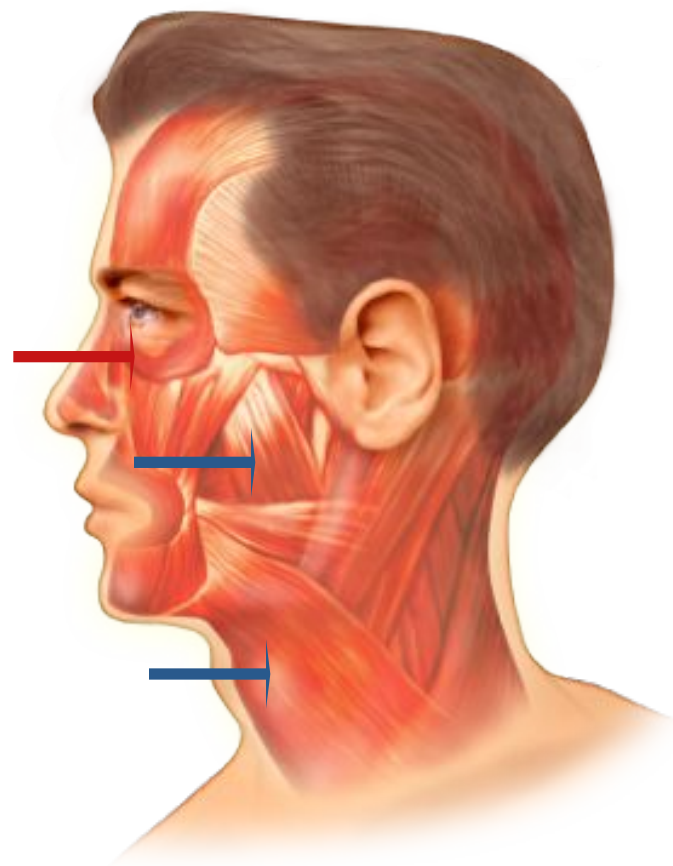
Мышцы гортани и жевательные мышцы

- **Среднечувствительные:**

M. adductor pollicis
M. orbicularis oculi

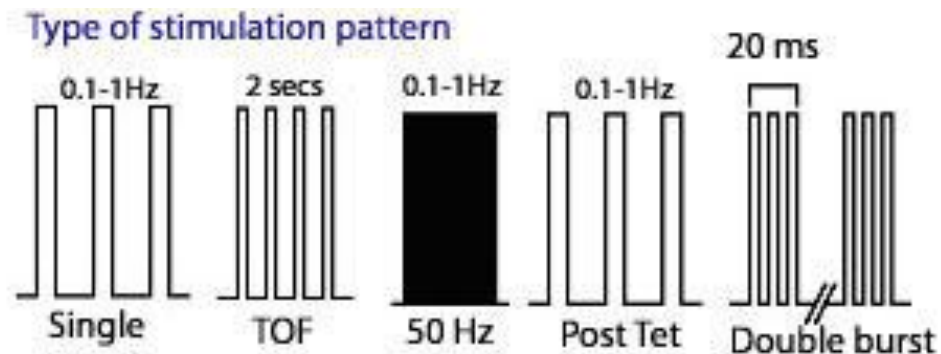
- **Слабочувствительные:**

диафрагма, межреберные мышцы, голосовые связки



Виды нервно-мышечной стимуляции

- Одиночный стимул (Single Twitch ST)
- Четырехразрядная стимуляция (Train-of-four TOF)
- Посттетанический счет (Post tetanic count PTC)
- Двойная разрядная стимуляция (Double burst stimulation DBS)



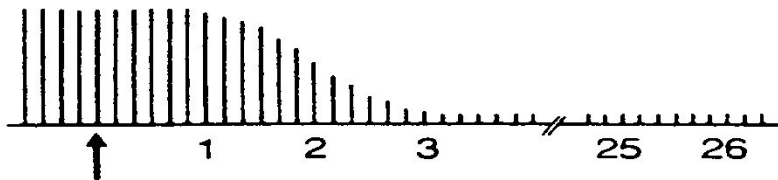
Одиночный стимул (Single Twitch ST)

- Частота 1 Гц (каждую секунду) и 0,1 Гц (каждые 10 с)
- Длительность 0,2/0,3 мс

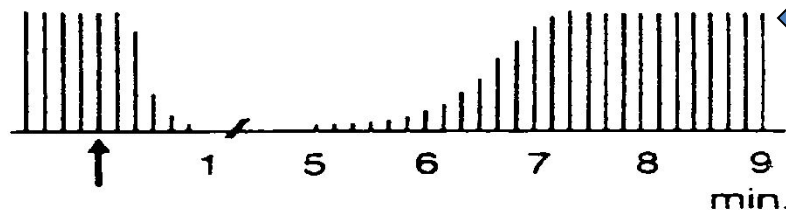
0.1–1.0 Hz.



Супрамаксимальные
стимулы

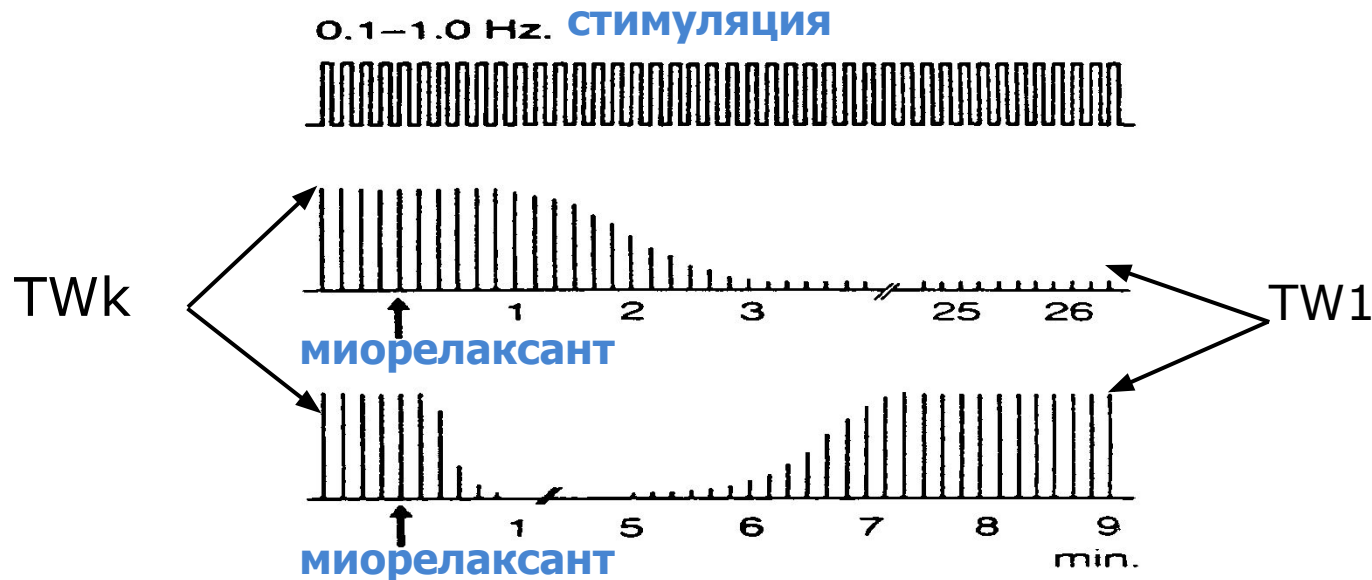


Ответ на стимуляцию
Какой вводился МР?



Одиночный стимул (Single Twitch ST)

- Амплитуда (TW1) сопоставляется с контрольной величиной (TWk), полученной до введения миорелаксанта и принятой за 100%

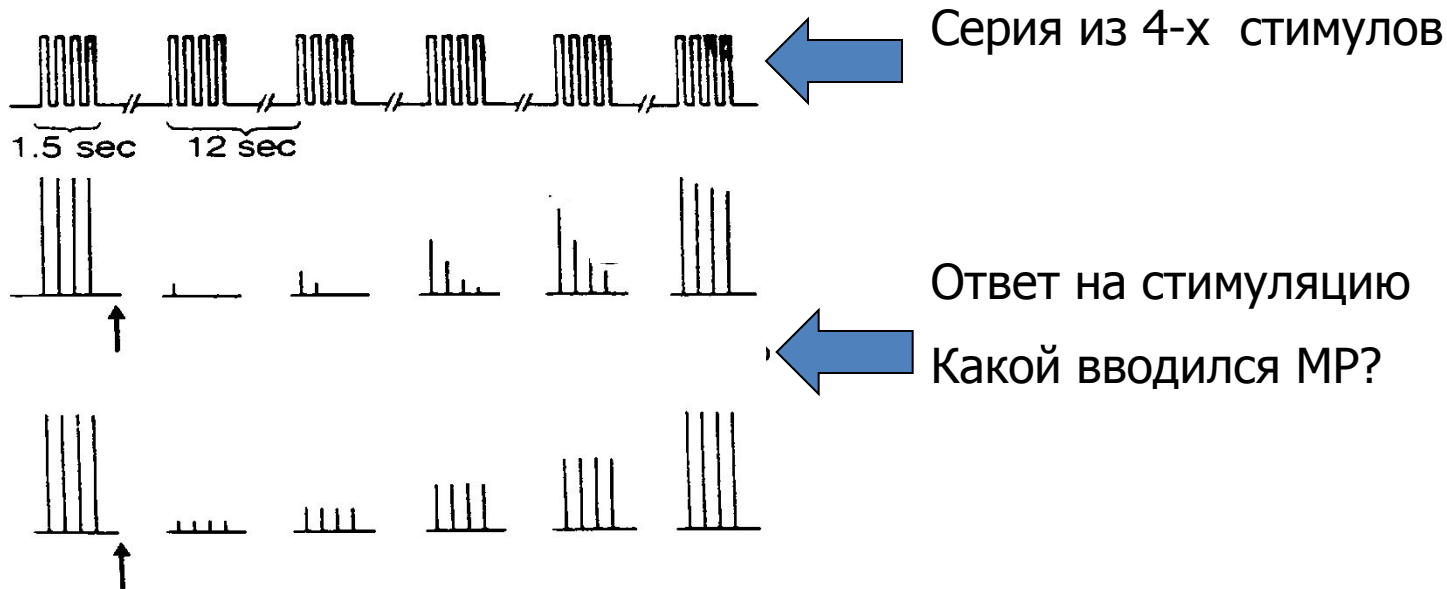


Одиночный стимул (Single Twitch ST) - недостатки

- Необходимость калибровки – оценки TW_k
- Влияние на TW₁ положения мышцы
- Влияние на TW₁ температуры
- Необходимость использовать ST фиксированной частоты – различные частоты не могут использоваться для сопоставления данных

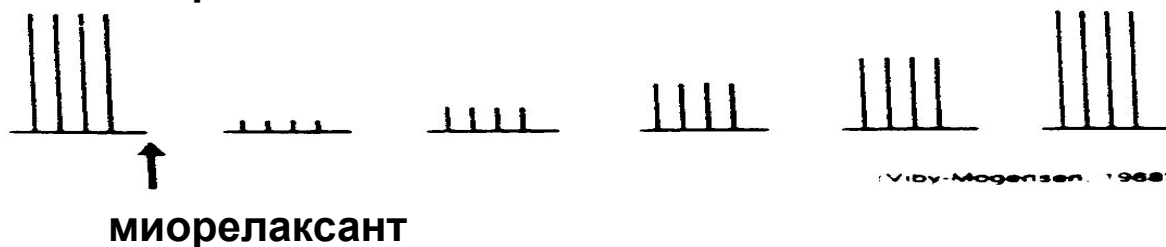
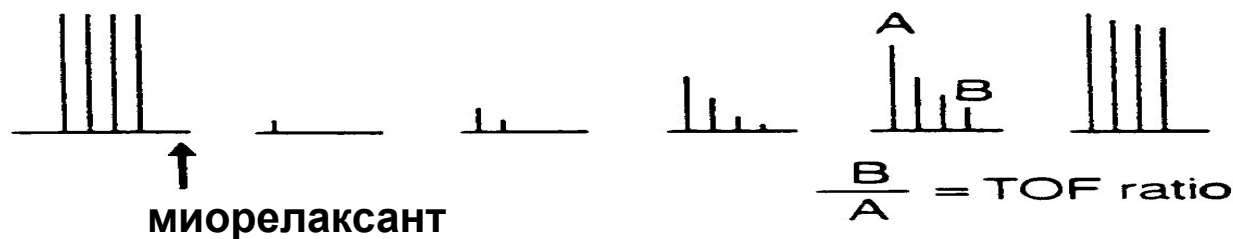
Четырехразрядная стимуляция (Train-of-four TOF)

- 4 супрамаксимальных импульса подаются каждые 0,5 с
- Частота 2 Гц
- Серия повторяется каждые 12 с
- Каждый импульс вызывает сокращение мышцы



Четырехразрядная стимуляция (Train-of-four TOF)

- Оценка количества TOF - ответов
- Угасание ответа мышцы – основа оценки НМП (только для недеполяризующего блока) - снижение чувствительности рецепторов к ацетилхолину
- TOF - отношение: соотношение четвертого ответа мышцы на стимуляцию к первому ответу (амплитуды ответов TW_4/ TW_1 выраженное в %, доли)



(Viby-Mogensen, 1988)

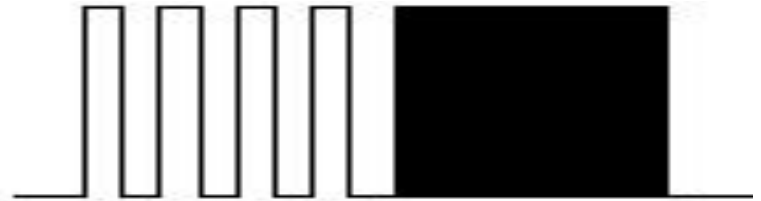
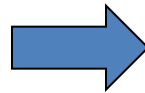
Четырехразрядная стимуляция (Train-of-four TOF)

- TOF – соотношение может быть рассчитано, только если присутствуют все четыре ответа
Преимущество: измерение соотношения, поскольку его относительная величина не зависит от внешних воздействий.
- TOF - отношение начинает снижаться, когда миорелаксантом занято 70-75% рецепторов концевых пластинок синапса. Позволяет оценить остаточный блок.
- Другое преимущество режима TOF – позволяет оценить степень НМБ
- 3 ответа: - 75% блока
2 ответа: - 80% блока
1 ответ: - 90% блока

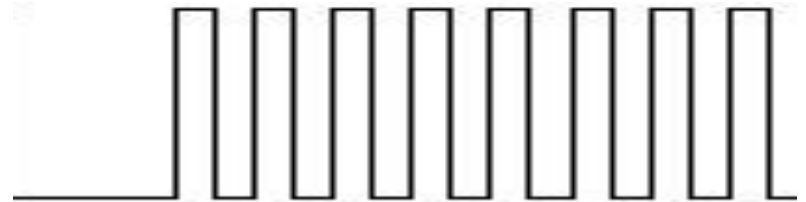
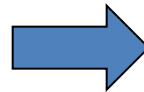
Посттетанический счет (post tetanic count PTC)

- Непрерывная серия импульсов с частотой 50-100 Гц в течение 5 с (тетаническая стимуляция)
- Подача отдельного импульса (ST) с частотой 1 Гц через 3 с после окончания тетанической стимуляции
- Число ответов на единичную стимуляцию после тетанической стимуляции называется посттетаническим счетом

Непрерывная стимуляция

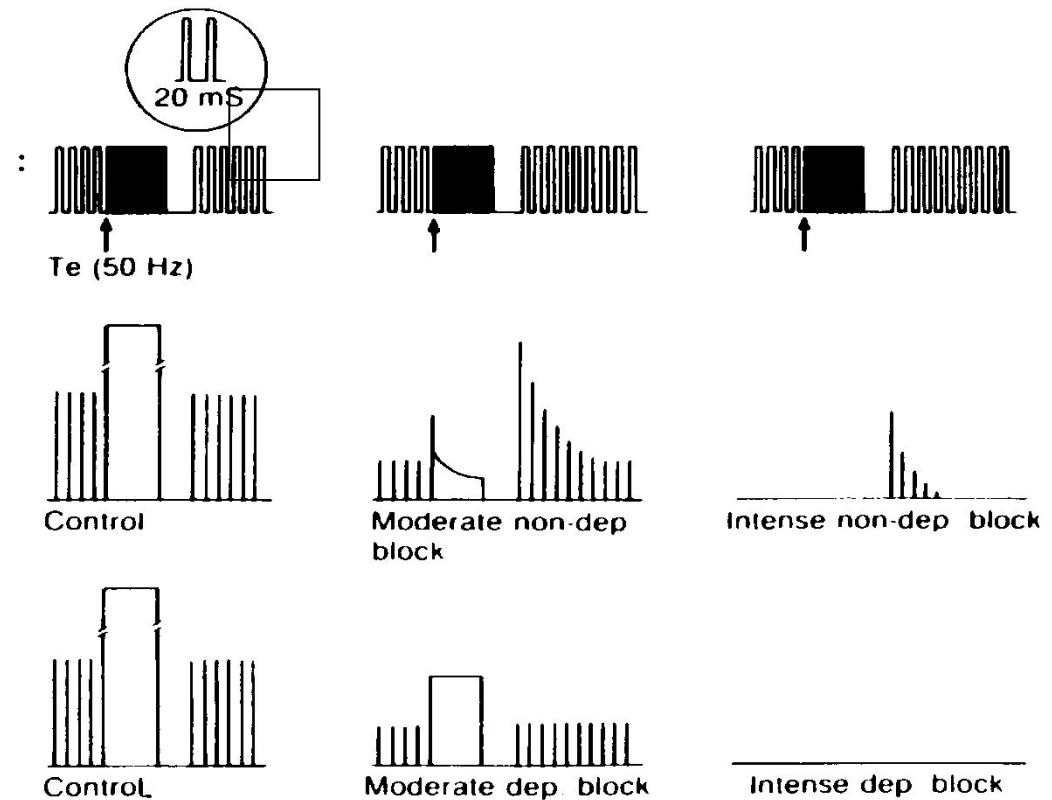


Отдельные импульсы



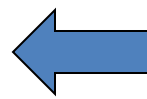
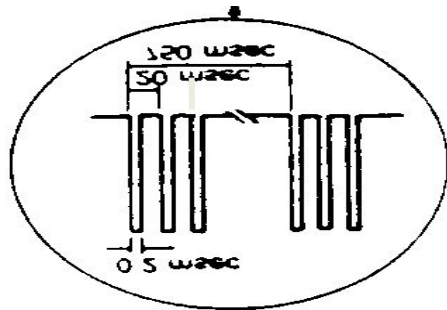
Посттетанический счет (post tetanic count PTC)

- Измерение количества ответов к посттетанической стимуляции
- Уменьшение выраженности НМБ проявляется в увеличении количества ответов в PTC
- Режим PTC может использоваться только при отсутствии ответов на TOF и ST (глубокая миоплегия)



Двойная разрядная стимуляция (double burst stimulation DBS)

- Два коротких тетанических разряда частотой 50Гц, разделенных между собой 750 мс
- Длительность каждого импульса в разряде 0,2 мс
- DBS3.3 с тремя импульсами в составе каждого разряда наиболее применим в клинической практике



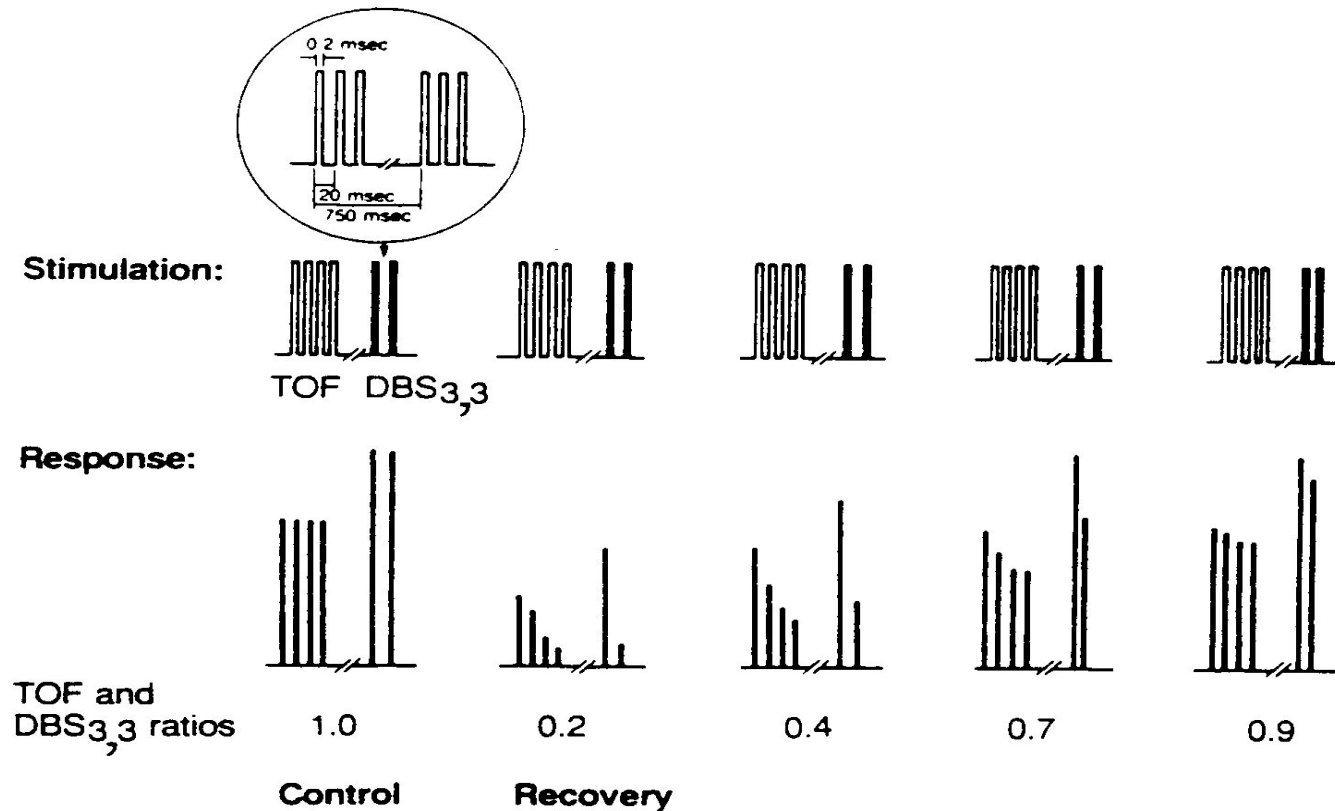
Два тетанических стимула

DBS



Двойная разрядная стимуляция (double burst stimulation DBS)

Различия в силе сокращения “увядания” в ответ на DBS



Выбор метода стимуляции

Индукция миоплегии			Оперативное ВМ-ВО			Палата пробуждения
Тиопентал	Супрамаксимальная стимуляция	Интубация трахеи	Интенсивный блок НМП	Умеренный блок НМП	Восстановление НМП	

ST		1.0 Hz	0.1 Hz				
----	--	--------	--------	--	--	--	--

TOF							
-----	--	--	--	--	--	--	--

PTC							
-----	--	--	--	--	--	--	--

Для визуальной и тактильной оценки НМП

DBS							
-----	--	--	--	--	--	--	--

Объективная оценка уровня НМП на всех этапах нейромышечного блока

ST (Single Twitch) – используется при определении времени наступления максимального эффекта.

TOF (Train of Four) – используется на этапе хирургического блока, для контроля процесса восстановления НМП

PTS (Post Tetanic Count) – используется для контроля полного блока

DBS (Double Burst Stimulation) – используется для определения наличия остаточной куараризации



Предупреждения

- Нельзя применять к пациентам с сердечным водителем ритма
- Стимулирующие электроды должны быть покрыты изолирующим материалом
- Не использовать вблизи коротковолнового и микроволнового оборудования
- Пациенты с параличами и миастенией не дают адекватного отклика на стимуляцию
- Не использовать оборудование, не входящее в комплект TOF-Watch

Основные показатели мониторинга: ST

- 100 % Пациент не релаксирован
- 55 % Угасание мышечной активности
- 20 % Попытка интубации
- 10 % Интубация
- 0 Пациент полностью релаксирован

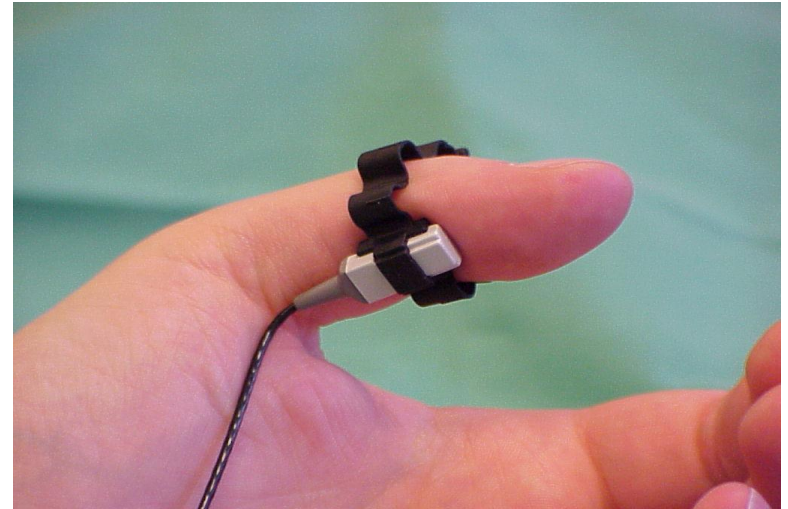
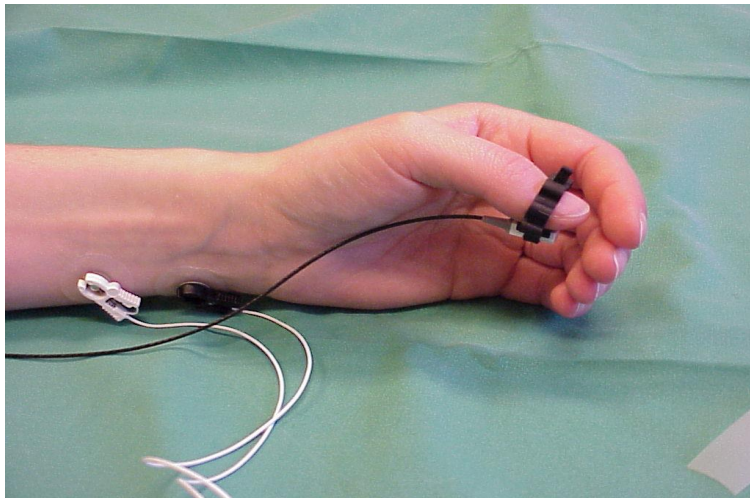
Основные показатели мониторинга: TOF

- 100% Пациент не релаксирован
- 55% Угасание мышечной активности
- 20% Попытка интубации
- 1 ответ Интубация
- 0 ответов Пациент полностью релаксирован
- 1 - 2 ответа Введение повторной дозы или начало инфузии
- 2 ответа Начало восстановления НМП
- 90 % Экстубация
- 100 % НМП восстановлена

Основные показатели мониторинга: РТС

- 15 Переход в TOF режим
- 4 Неполный блок
- 0 Полный блок

TOF-Watch (потенциальные ошибки)

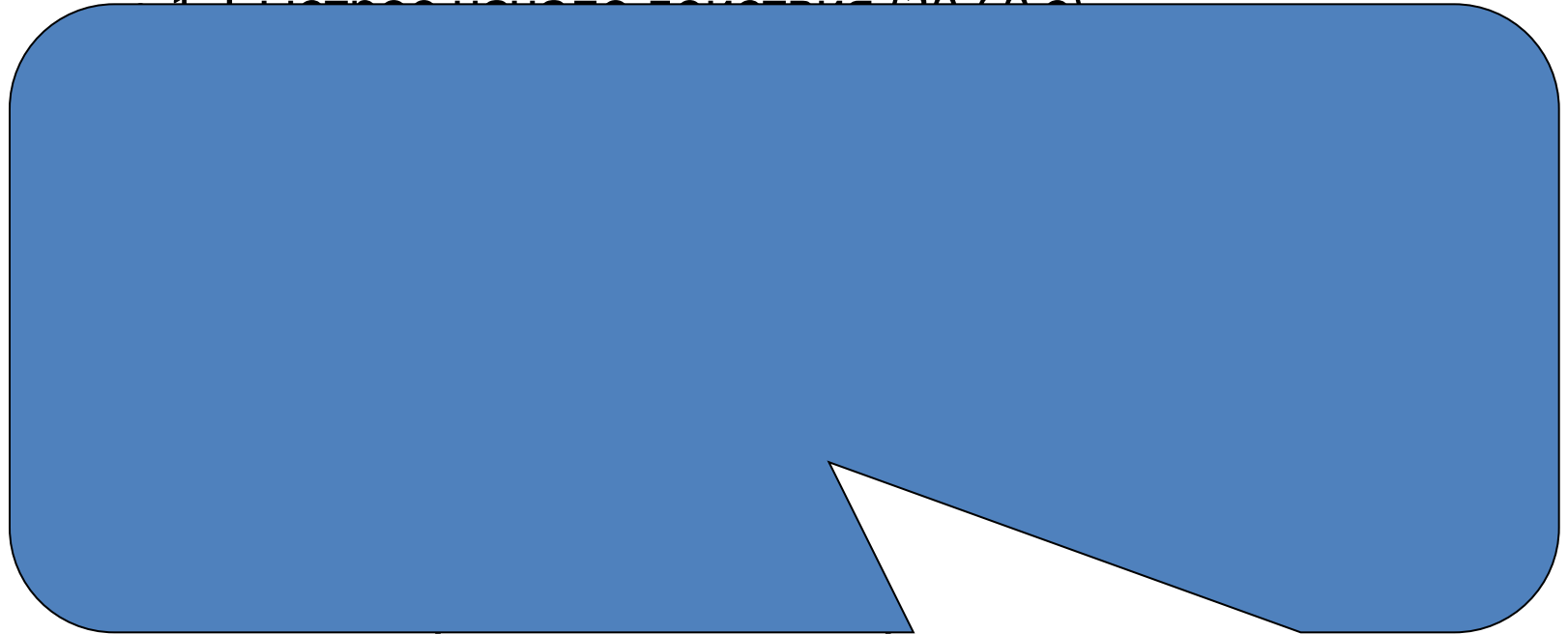


Деполяризующий блок

- Развивается под действием деполяризующих релаксантов – действуют как агонисты никотиновых рецепторов, но устойчивы по отношению к АХЭ

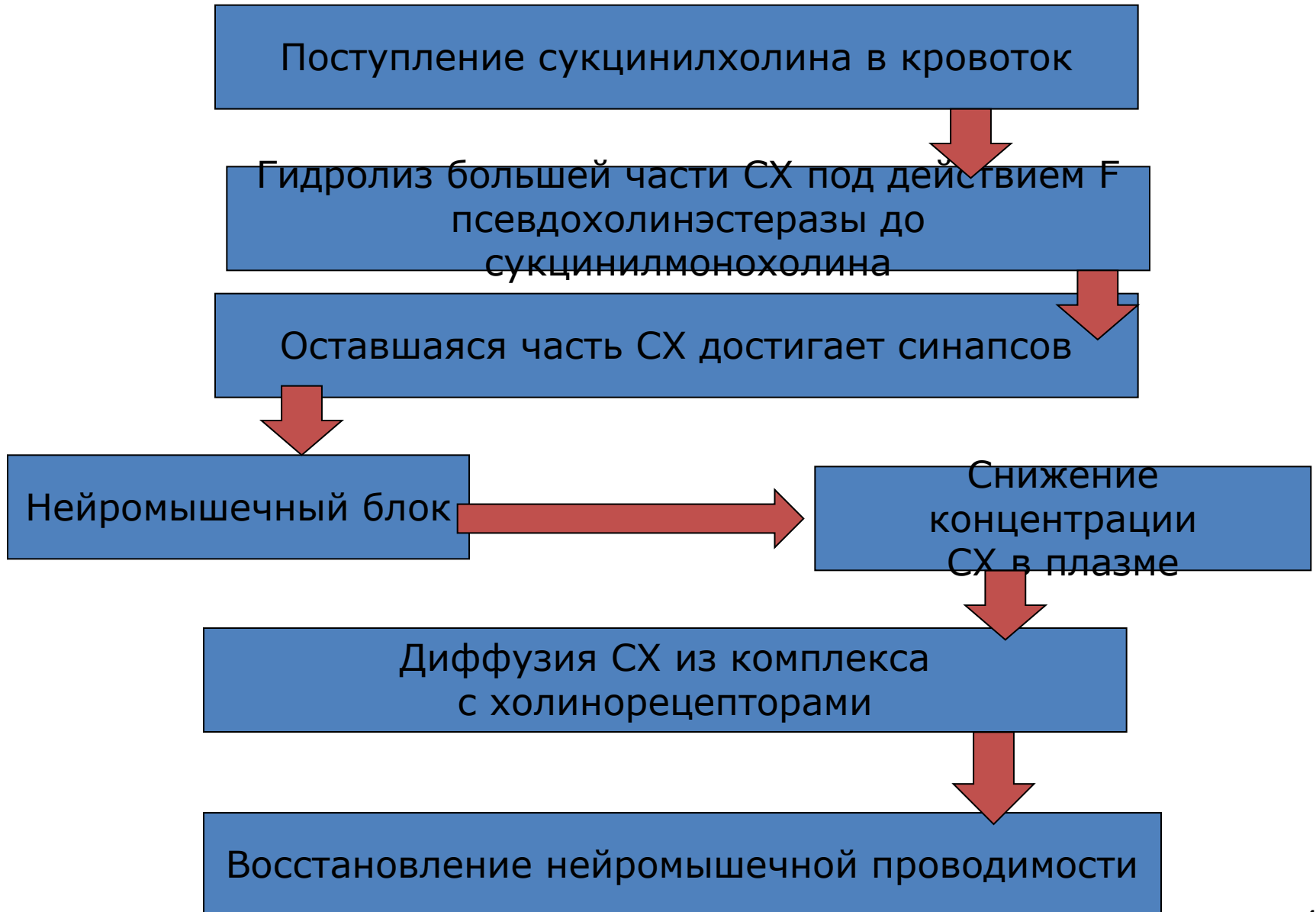
Сукцинилхолин, суксаметоний, диацетилхолин (дитилин), достоинства

1. Быстрота наступления действия (20-60 с)



- Препарат выбора для интубации трахеи

Сукцинилхолин, метаболизм и экскреция



Сукцинилхолин, побочные эффекты и осложнения

- Осложнения, связанные с деполяризацией
 - Мышечные фасцикуляции
 - Миалгия
 - Увеличение ВЧД
 - Увеличение внутриглазного давления
 - Увеличение внутрижелудочного давления
- Продленная блокада (дефицит ПХЭ)
- Дисритмии (бради- и тахикардия)
- Анафилаксия
- Миоглобинемия/миоглобинурия (может спровоцировать ОПН)
- Злокачественная гипертермия
- Гиперкалиемия

Состояния, при которых высок риск развития гиперкалиемии на фоне введения сукцинилхолина

- Ожоги
- Обширная травма
- Шок с метаболическим ацидозом
- Травма спинного мозга
- ЧМТ
- Энцефалит
- Инсульт
- Синдром Гийена-Барре
- Тяжелая болезнь Паркинсона
- Столбняк
- Длительная иммобилизация
- Полинейропатия
- Миопатия (дистрофия Дюшенна)

Сукцинилхолин, взаимодействие с лекарственными средствами

- 1. ингибиторы холинэстеразы – они устраняют недеполяризующий блок, но удлиняют деполяризующий (антихолинэстеразный блок):
 - Угнетение АХЭ под действием прозерина приводит к увеличению концентрации АХ в терминали нерва, что дополнительно стимулирует деполяризацию.
 - Антихолинэстеразные препараты угнетают активность псевдохлинэстеразы, что препятствует гидролизу СХ.
- Недеполяризующие миорелаксанты (смешанный блок) - «прекурарезация» препятствует развитию 1 фазы деполяризующего блока, т.к. недеполяризующие миорелаксанты связываются с ХР, что частично устраняет обусловленную сукцинилхолином деполяризацию

Дибукаиновое число для качественной диагностики атипической ХЭ

- Дибукаин угнетает нормальную ПХЭ на 80%, а атипическую ПХЭ – на 20%
- У больных с нормальным метаболизмом сукцинилхолина ДЧ=80
- Если у больного ДЧ=60 -его необходимо отнести к гетерозиготным по атипической ХЭ
- Если ДЧ=20 – больной гомозиготен по атипической ПХЭ

Какие вопросы необходимо задать для выяснения риска осложнений после введения МР

- Были ли у пациента или его родственников случаи лихорадки или внезапной смерти во время анестезии?
- Не были ли у пациента или его родственников необъяснимого плохого самочувствия после прошлых анестезий или необходимости проведения ИВЛ после обычных хирургических вмешательств?
- Не были ли у пациента или его родственников во время прошлых анестезий «кризиса», который невозможно было объяснить существующим медицинскими проблемами?
- Не были ли у пациента или его родственников лихорадки или выраженной миалгии после физической нагрузки?

Недеполярирующий блок

- Развивается под действием недеполярирующих миорелаксантов – действуют как конкурентные антагонисты:
 - Имеют сродство к местам связи ацетилхолинового рецептора
 - Не обладая специфической активностью (не способны изменять рецепторный белок и открывать ионный канал), просто препятствуют доступу АХ к рецептору
 - Уменьшается ингибиторами АХЭ

Особенности фармакодинамики, фармакокинетики и побочные эффекты недеполяризующих миорелаксантов связаны с их химической структурой:

- Релаксанты природного происхождения (тубокурарина хлорид, метокурин, алькуроний)
- Релаксанты стероидной структуры (аминостероиды):
 - Панкуроний (павулон)
 - Пипекуроний (ардуан)
 - Векуроний (норкурон)
 - Рокуроний (эсмерон)
- Бензохинолиновые производные
 - Атракурий (тракриум)
 - Доксакуриум
 - Цисатракуий (нимбекс)
 - Мивакурия хлорид (мивакрон)

Элиминация недеполяризирующих миорелаксантов

- С помощью плазменных ферментов
 - Атракурий (тракриум)
 - Цисатракуий (нимбекс)
- Через почки
 - Панкуроний (павулон)
 - Пипекуроний (ардуан)
- С желчью
 - Векуроний (норкурон)
 - Рокуроний (эсмерон)

- Это также водорастворимые ионизированные соединения и основную роль в окончании эффекта играет перераспределение.

Некоторые фармакокинетические параметры миорелаксантов

Препарат	$T_{1/2}$, ч	Экскреция с мочой, %	Клиренс мл/мин/кг	V_d , л/кг
Панкурония бромид	2,3	67 ± 18	$1,8 \pm 0,4$	$0,26 \pm 0,07$
Пипекурония бромид	2,5	37 ± 41	$2,1 \pm 0,5$	$0,35 \pm 0,08$
Векурония бромид	$1,5 \pm 0,7$	18 ± 5	$3 \pm 0,1$	$0,21 \pm 0,08$
Тубокурарина хлорид	$2 \pm 1,1$	63 ± 35	$1,9 \pm 0,6$	$0,39 \pm 0,14$

Некоторые фармакокинетические параметры миорелаксантов

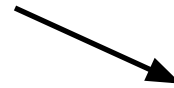
Препарат	$T_{1/2}$, ч	Экскреция с мочой, %	Клиренс мл/мин/кг	V_d , л/кг
Атракурия безилат	$0,31 \pm 0,04$	6-11	$6,2 \pm 0,04$	$0,16 \pm 0,06$
Рокурония бромид	1,6	30	3,7	0,21
Цисатракурия безилат	0,5	0	5,1	0,16
Мивакурия хлорид				
Транс-транс	0,03	0	63	0,1 – 0,15
Цис-транс	0,03	0	106	0,29
Цис-цис	0,88	0	4,6	0,34

Возможность использования для интубации трахеи – концепция мономиорелаксации

1. **Меньшая медикаментозная нагрузка**
2. **Меньший риск взаимодействия с другими препаратами и перекрестной аллергии**
3. **Более простой режим назначения**
4. **Более управляемая миорелаксация**
5. **Экономичность**

Актуальные вопросы моноиорелаксации

Ситуация в настоящее время



Комбинированная миоплегия:

1. Недеполяризующий миорелаксант – прекураризация малыми дозами
2. Сукцинилхолин – для интубации трахеи
3. Недеполяризующий миорелаксант – для поддержания миоплегии
 - Быстрая индукция миоплегии
 - Короткая продолжительность действия сукцинилхолина
 - Отрицательные эффекты сукцинилхолина

Мономиоплегия:

- Недеполяризующий миорелаксант – для интубации трахеи и поддержания миоплегии
- «Медленная» индукция миоплегии
 - Продолжительная миоплегия
 - Отсутствие отрицательных эффектов сукцинилхолина

Почему используют сукцинилхолин?

- Быстрота наступления эффекта и кратковременность действия
- Низкая цена
- Практика
- Привычка
- Боязнь продолжительного действия и побочных эффектов недеполяризирующих миорелаксантов в случае невозможности проведения интубации

Использование сукцинилхолина в мире

Рекомендации Ассоциации анестезиологов Германии:

- «Применение сукцинилхолина рекомендуется ограничить и использовать для интубации только в критических ситуациях»
- «Не рекомендуется использовать сукцинилхолин при обычных интубациях»

Великобритания:

Нет официальных рекомендаций по использованию сукцинилхолина, НО:

Основная причина низкой частоты использования сукцинилхолина для интубации:

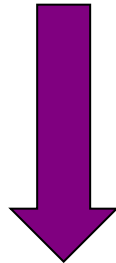
«если нет необходимости в быстрой последовательной индукции и нет потенциальных проблем с дыхательными путями, то интубируют на других миорелаксантах и не используют сукцинилхолин, тем самым избегая его побочных эффектов»

Мономиоплегия Эсмероном

1. Самое быстрое начало действия среди недеполяризующих миорелаксантов
2. Исключение побочных эффектов сукцинилхолина
3. Контроль продолжительности миоплегии
4. Снижение риска изменений фармакодинамики
5. Высокий уровень безопасности

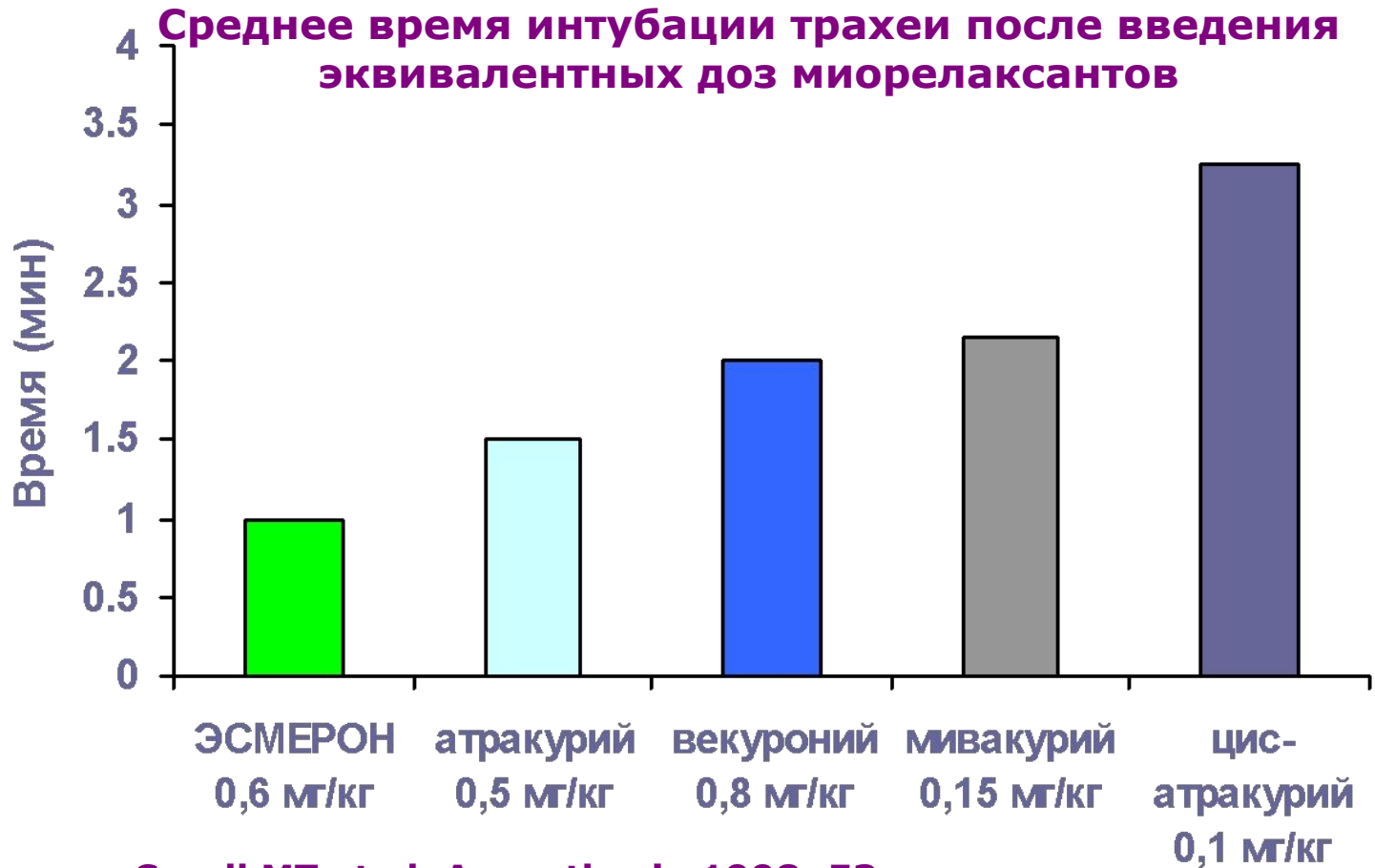
Мономиоплегия Эсмероном

Самое быстрое начало действия среди недеполяризующих миорелаксантов – 60 - 90 сек в дозе 0,6 мг/кг



**Возможность быстрой интубации
Минимальный риск регургитации и аспирации
Нет необходимости в прекураризации**

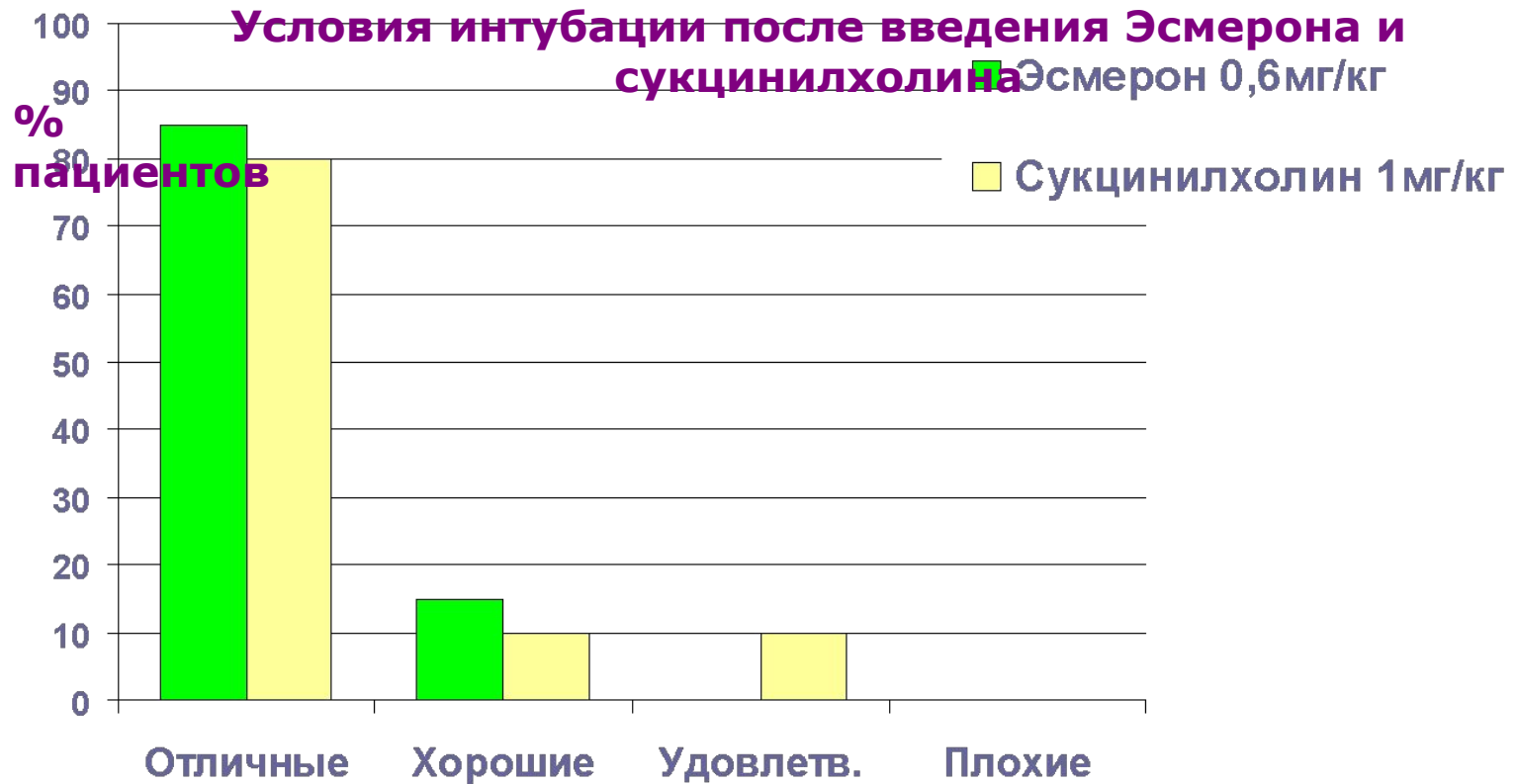
Мономиоплегия Эсмероном. Быстрота начала действия



Caroll MT et al. Anaesthesia 1998; 53: 1169-1173

Bartkowski, Anesth. Analg. 1993; 77: 574-578

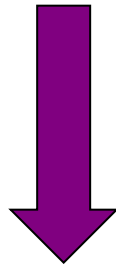
Мономиоплегия Эсмероном. Условия интубации



F.Puhringer et al. 1992

Мономиоплегия Эсмероном

Контроль продолжительности миоплегии – Эсмерон обладает дозозависимым эффектом

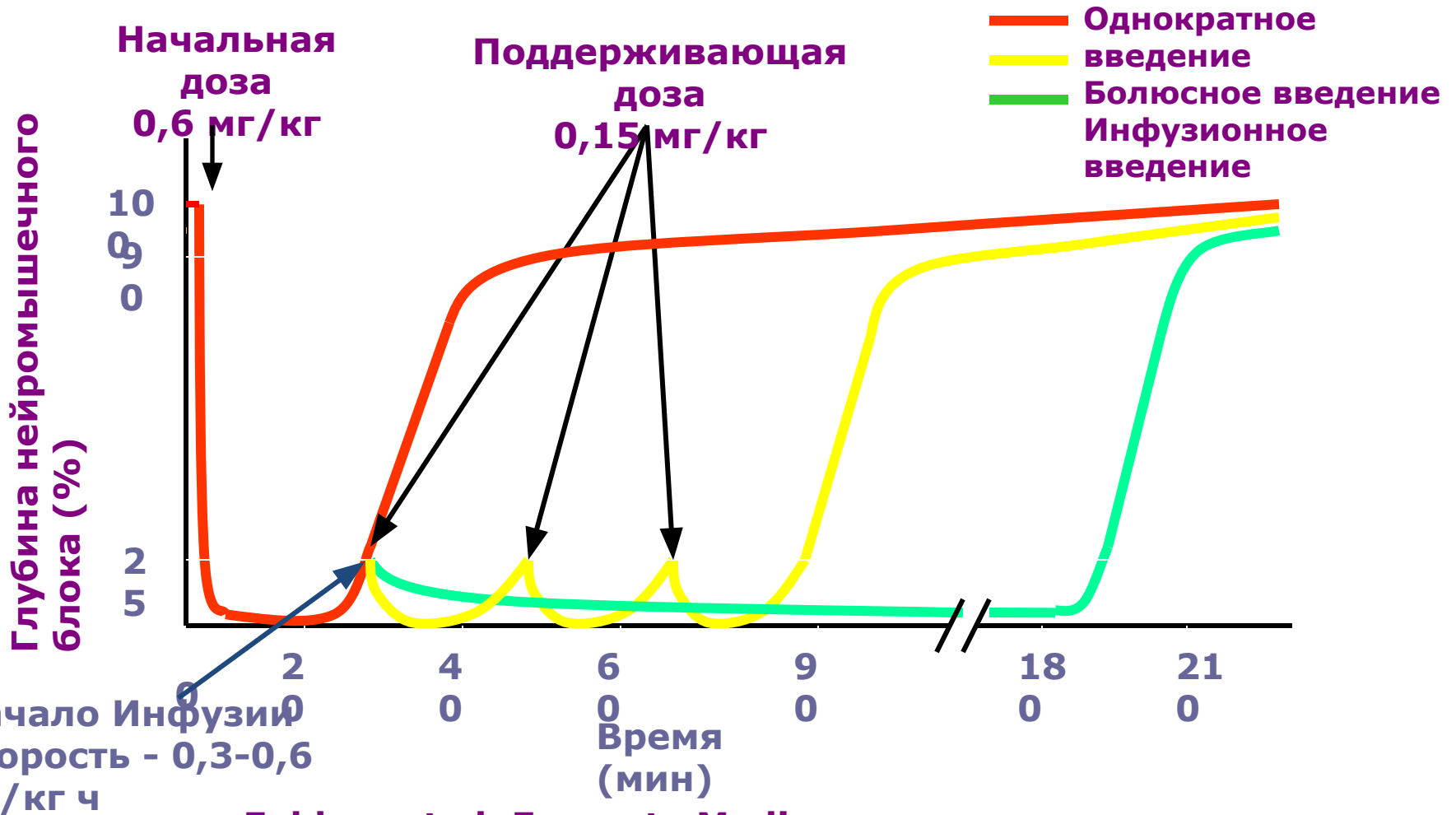


Длительность действия зависит от дозы/
подходит для коротких, средних и длительных
операций

Мономиоплегия Эсмероном. Дозозависимость

Доза, мг/кг	Интубация, мин	Продолжительность действия, мин
0,3	2	15
0,45	1,5	13-26
0,6	1	30-40
0,9	0,75	50-55
1,2	0,75	73

Мономиоплегия Эсмероном. Методы введения

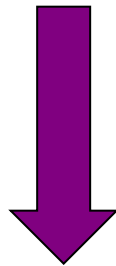


Folders et al. Excerpta Medica
Amsterdam. 1990

Sparr HJ. Et al. Eur. J. Anesth. 1994

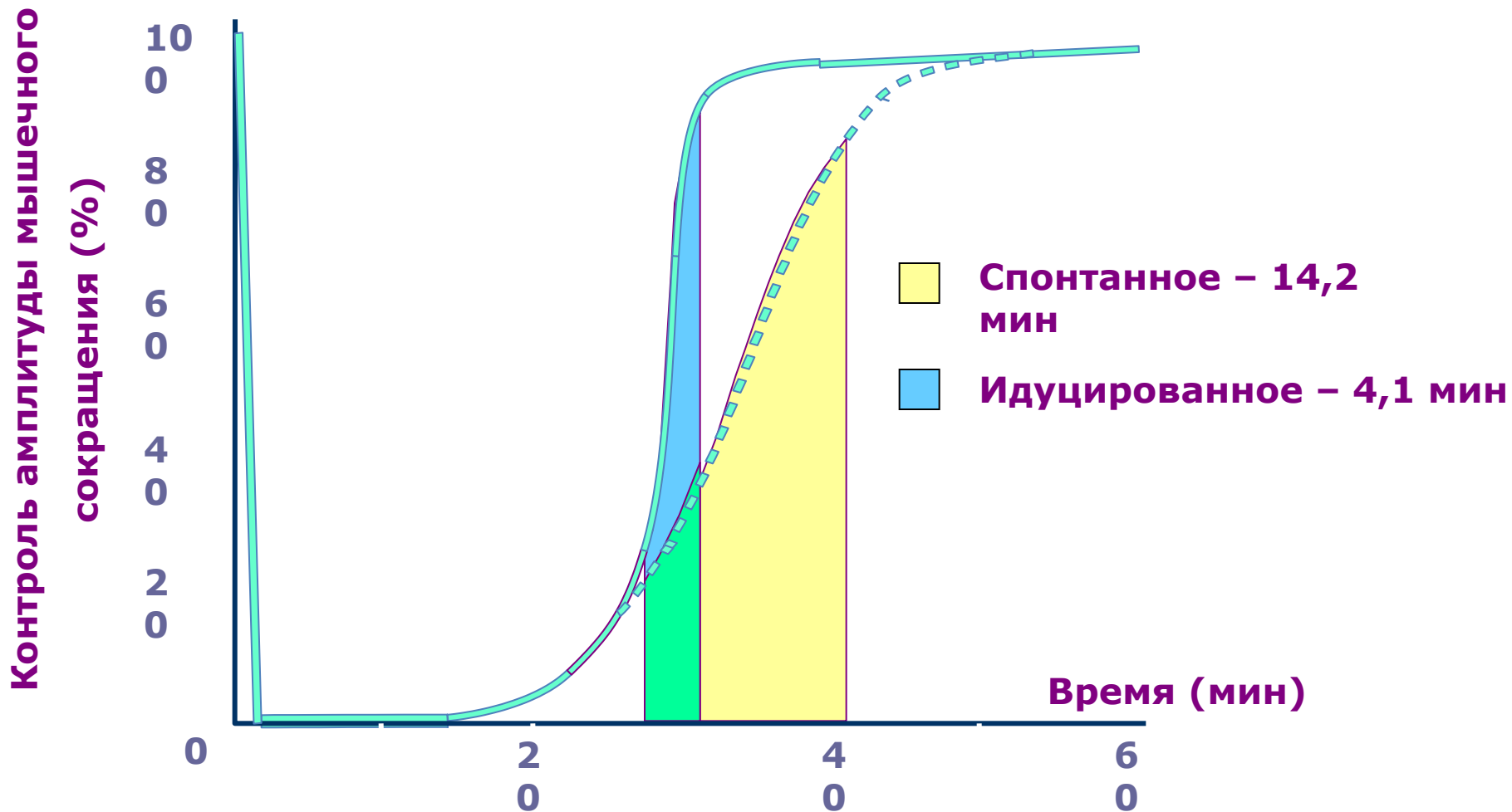
Мономиоплегия Эсмероном

Снижение риска изменений фармакодинамики



**Возможность прогнозировать восстановление
нейромышечной передачи**

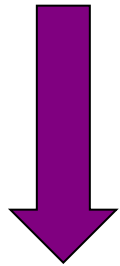
Мономиоплегия Эсмероном. Предсказуемое восстановление



Van den Broek L et al. Eur J Anaesthesiol 1994

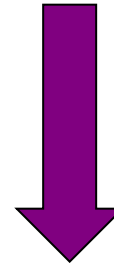
Мономиоплегия Эсмероном. Безопасность

Минимальное
высвобождение
гистамина



Минимальный риск
анафилактических
реакций

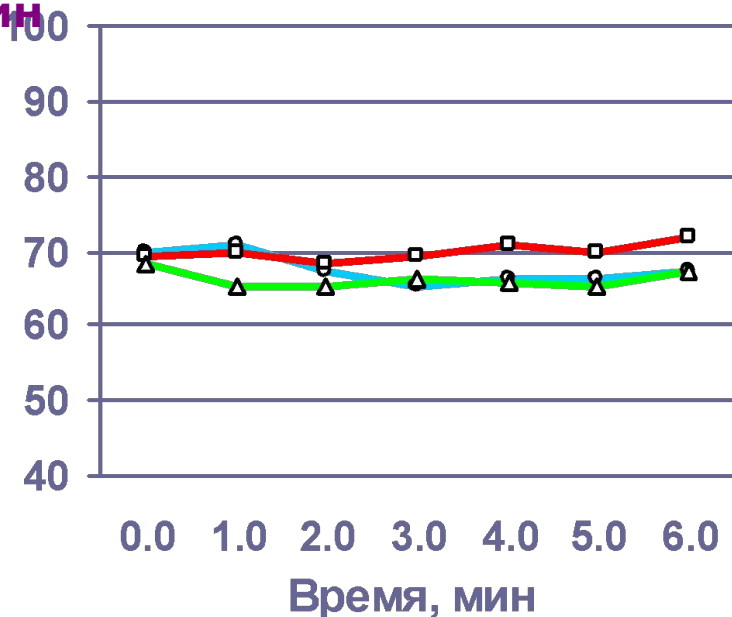
Нет активных метаболитов



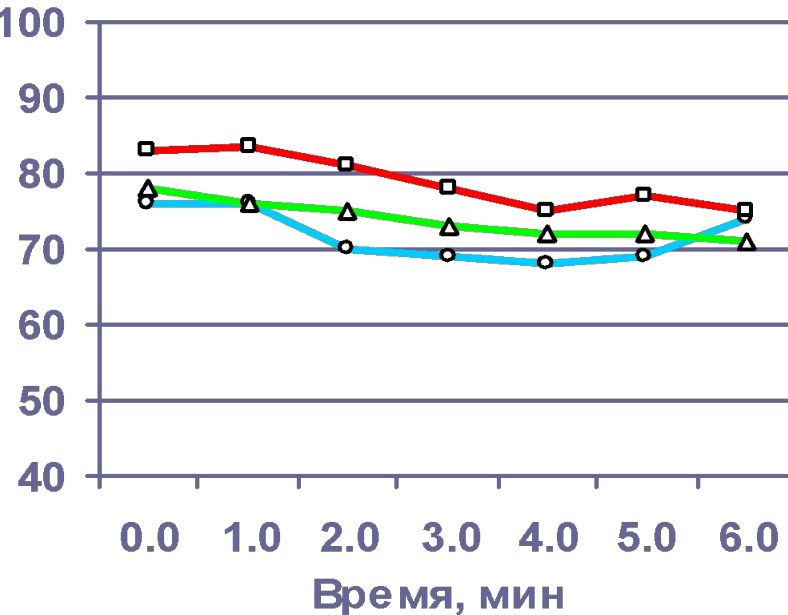
Минимальная кумуляция
Минимальная возможность
остаточного блока/
предсказуемое
восстановление

Мономиоплегия Эсмероном. Отсутствие влияния на гемодинамику

ЧСС, уд. в мин



Среднее АД, мм рт.ст.

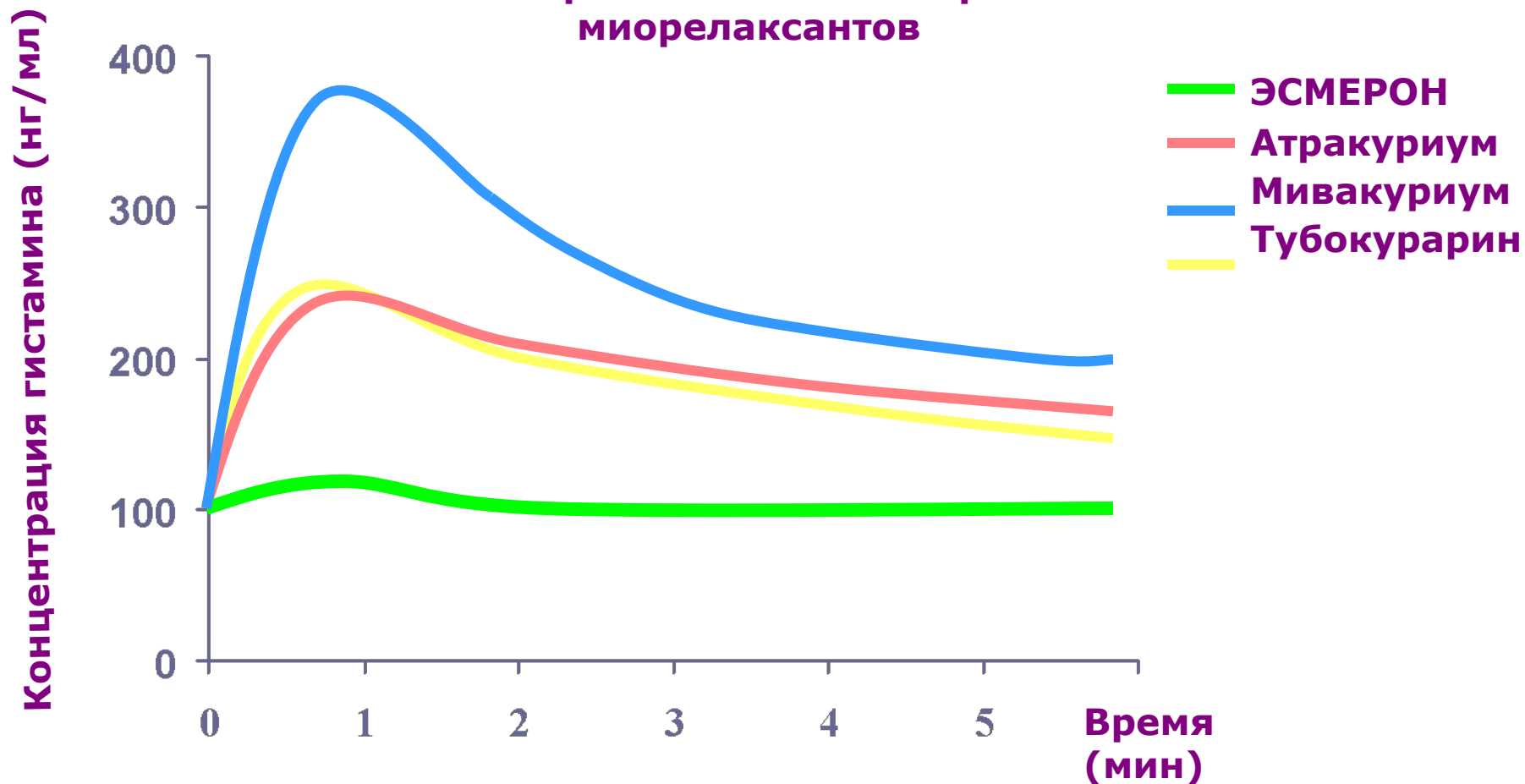


— 0,6 мг/кг (2 ED₉₅)
— 0,9 мг/кг (3 ED₉₅)
— 1,2 мг/кг (4 ED₉₅)

J.H. Levy, et al. USA. Anesth Analg 1994

Мономиоплегия Эсмероном. Минимальное высвобождение гистамина

Изменения плазменной концентрации гистамина при использовании различных миорелаксантов



Najuib M et al. Br J Anesth.
1995

Мономиоплегия Эсмероном

«Быстрое начало действия, управляемая миоплегия и безопасный клинический профиль препарата Эсмерон позволяют считать его оптимальным для проведения мономиоплегии»

Евдокимов Е.А., Бутров А.В., Вершута Д.В. - Контролируемая мономиоплегия миорелаксантом Эсмерон в анестезиологической практике - ММЖ 2003;03:36-39

Евдокимов Е.А., Бутров А.В., Никифоров Ю.В., Тимербаев В.Х.
Управляемая мономиорелаксация в анестезиологической практике
Новости анестезиологии и реаниматологии 2007; 4:33-37

Результаты:

1. При сравнении миорелаксантов Эсмерон®, атракурий (Тракриум®) и пипекуроний (Ардуан®) для проведения мономиорелаксации наибольшее количество отличных условий для интубации наблюдалось в группах с использованием Эсмерона – 82%
2. Время проведения интубации в этих группах было наименьшим после введения Эсмерона
3. Индекс восстановления (TW25%-75%) и время начала действия были достоверно выше в группах с использованием пипекурония (Ардуан®)
4. В группах с использованием атракурия (Тракриум®) отмечались аллергические реакции в 16% случаев

Выводы

Эсмерон рекомендуется для проведения мономиорелаксации, т.е. как для интубации трахеи, так и для поддержания миоплегии на всем протяжении оперативного вмешательства

Рокурониум (эсмерон)

- Дозировка
- 0,6 мг/кг – классическая доза для интубации – можно интубировать через 60 с, продолжительность блока 30-40 мин
- 0,45 мг/кг – уменьшенная доза для интубации – можно интубировать через 90-120 с, продолжительность блока 20-25 мин
- 0,15 мг/кг – поддерживающая доза – каждые 13 мин.
- Рекомендуемая скорость инфузии – 0,3 – 0,6 мг/кг/ч (5-10 мкг/кг/мин)

Фармакологические характеристики рокурония бромида (Эсмерон)

- ED₉₅ 0,3 мг/кг
- Интубационная доза: 0,6 – 0,9 мг/кг
- Время для интубации: 60 - 80 сек
- Клиническая продолжительность действия: 30 - 40 мин
- Индекс восстановления 25 - 75%: 15 - 17 мин

Панкуроний (павулон, апиромид)

- Основной путь элиминации – почки (40%), но подвергается частичному метаболизму в печени, продукт метаболизма также дает миопаралитический эффект.
- При почечной недостаточности элиминация замедляется и нейро-мышечный блок удлиняется.
- При циррозе печени из-за повышенного объема распределения необходимо увеличить начальную дозу, но поддерживающая доза снижается из-за низкого клиренса

Панкуроний (павулон, апиромид), дозировка

- 0,08 – 0,12 мг/кг на интубацию – можно интубировать через 2-3 мин
- 0,4 мг/кг – нагрузочная доза для интраоперационной реаксациии
- 0,01 мг/кг – поддерживающая доза каждые 20-40 мин.

Панкуроний (павулон), побочные эффекты

- Артериальная гипертензия и тахикардия – за счет блокады n. Vagus и высвобождения катехоламинов из окончаний адренэргических нервов.
- Увеличивает сердечный выброс, повышает потребность миокарда в кислороде.
- Противопоказан тем больным, у которых артериальная гипертензия и тахикардия являются факторами риска (АГ, ИБС)

Панкуроний (павулон), побочные эффекты

- Аритмогенный эффект – повышение av-проводимости и высвобождение катехоламинов увеличивает вероятность желудочковых аритмий у больных группы риска.
- Особенно высок риск при сочетании павулона с фторотаном, трициклическими антидепрессантами.
- Аллергические реакции - при указании на непереносимость бромидов противопоказан.

Пипекурониум (ардуан, веропипекуроний)

- По химической структуре сходе с павулоном, но практически отсутствуют побочные кардиоваскулярные эффекты.
- Элиминируется через почки (70%) и с желчью (20%)
- Дозировка – 0,06-0,1 мг/кг – на интубацию, поддерживающая доза – 1/3 от первоначальной.
- Пожилой возраст не влияет на фармакологический профиль.

Векурониум (норкурон)

- Незначительный метаболизм происходит в печени. Выделяется главным образом с желчью, в меньшей степени – через почки.
- Это препарат выбора при почечной недостаточности, хотя возможно удлинение блока.
- Длительное применение у пациентов ОРИТ вызывает продолжительный нейромышечный блок (до нескольких суток) – вследствие развития полинейропатии и/или накопления 3-гидроксиметаболита. Факторы риска: женский пол, наличие почечной недостаточности, сепсис, длительный прием КС.
- Описаны случаи толерантности к препарату при длительном приеме.

Векурониум (норкурон), дозирование

- 0,08-0,1 мг/кг – для интубации – через 90-120 с (продолжительность блока 25-30 мин)
- 0,04 мг/кг – нагрузочная доза для интраоперационной миорелаксации (после интубации с введением сукцинилхолина рекомендуется отсрочить до окончания деполяризующего блока).
- 0,01 мг/кг – поддерживающая доза каждые 15-20 мин
- Доза для непрерывной инфузии 1-2 мкг/кг в мин.

Атракуриум безилат (тракриум)

- Имеет бензихинолиновую структуру, которая обеспечивает его метаболизм. Метаболизм обеспечивается 2 независимыми процессами:
 - 1. гидролиз эфирной связи – катализируется неспецифическими ферментами, причем АХЭ и ПХЭ не имеют к этому отношения.
 - 2. элиминация Хоффмана – при физиологических значениях рН и температуры тракриум подвергается спонтанному неферментативному химическому разрушению.

Атракуриум безилат, дозировка

- 0,5 мг/кг – для интубации – через 90 с
- 0,1 мг/кг – поддерживающая доза каждые 10-20 мин

Атракуриум бесилат – побочные эффекты:

- Высвобождение гистамина (плохо прогнозируется и не поддается профилактике антигистаминными препаратами):
 - Артериальная гипотония
 - Тахикардия
 - Генерализованная кожная эритема
 - Бронхоспазм
- Потенциально опасен у трех категорий больных:
 - Плохо переносящих гипотензию и тахикардию (ИБС, АГ)
 - Больные с бронхиальной астмой
 - Лица с склонностью к анафилактическим/анафилактоидным реакциям

Побочные эффекты, связанные с нарушением метаболизма

- Токсичность лауданозина. Лауданозин – продукт метаболизма тракриума, образующийся при элиминации Хоффмана. Лауданозин возбуждает ЦНС, что увеличивает потребность в анестетиках и даже провоцирует судороги. Выраженность этих эффектов достигает клинической значимости при использовании чрезмерно высокой дозы препарата или при печеночной недостаточности.
- Чувствительность к температуре тела и рН – гипотермия и ацидоз ингибируют элиминацию Хоффмана, что удлиняет действие тракриума.

Химическая несовместимость

- Тракриум – щелочь, в присутствии кислот (барбитураты) выпадает в осадок – не вводить в одной инфузионной системе.

Профилактика реакции высвобождения гистамина

- Включение в премедикацию H1 и H2 антагонистов, а при необходимости – кортикостероидов
- Введение МР по возможности в центральную вену
- Небыстрое введение ЛС
- Разведение ЛС
- Промывание системы изотоническим раствором после каждого введения МР
- Недопущение смешивания МР в одном шприце в другими препаратами.

Цисатракуриум безилат (нимбекс)

- Один из 10 стереоизомеров атракуриума
- Средняя продолжительность действия
- Выраженная, стабильная, хорошо прогнозируемая, дозозависимая миоплегия
- Отсутствие кумуляции и быстрое спонтанное прекращение мышечной релаксации после начала восстановления мышечного тонуса
- Возможность реверсии нейромышечного блока введением малых доз прозерина без эффекта рекурарезации

Цисатракуриум безилат (нимбекс)

- Отсутствие прямого и косвенного влияния на сердечно-сосудистую систему, паренхиматозные органы
- Отсутствие эффекты высвобождения гистамина
- Органонезависимость, можно использовать при почечной, печеночной недостаточности
- Отсутствие различий фармакокинетики у пожилых и молодых больных

Цисатракуриум безилат (нимбекс)

- Дозировка у взрослых
- Интубация трахеи 0,15 мг/кг – можно интубировать через 120 с (3-4 мин - Е.С.Горобец, 2001)
- Поддерживающая доза 0,03 мг/кг – продолжительность блока около 20 мин
- Спонтанное восстановление – после того, как спонтанное восстановление началось, его скорость не зависит от введенной дозы. Во время анестезии опиоидами или пропофолом среднее время восстановления от 25 до 75% и от 5 до 95% составляет 13 мин и 30 мин соответственно.

Мивакурия хлорид (мивакрон)

- Состоит из 3 стереоизомеров:
 - транс-транс
 - транс-цис
 - цис-цис
- Особенности фармакокинетики двух главных изомеров: имеют высокий клиренс (53 и 92 л/мин/кг) и низкий объем распределения (0,1 и 0,3 л/кг), поэтому $T_{1/2}$ составляет 2 мин

} **94%**

- Цис-цис изомер, имеющий менее 0,1 от потенции двух других изомеров, имеет низкий объем распределения (0,3 л/кг) и низкий клиренс (4,2 мл/мин/кг), в связи с чем его $T_{1/2}$ составляет 55 мин, но это не нарушает характеристики блока.

Мивакурия хлорид (мивакрон)

- Метаболизм зависит от активности плазменной холинэстеразы, т.е. практически не кумулируется в организме (при атипичической холинэстеразе – проблемы как у сукцинилхолина)
- Продукты метаболизма: четвертичный моноэфир, четвертичный спирт и дикарбоксидная кислота.

Мивакурия хлорид (мивакрон)

- Рекомендуемая доза на интубацию 0,2 мг/кг
- Он был введен в клиническую практику первоначально как возможный заменитель для сукцинилхолина. Однако скоро стало ясно, что быстрота наступления блока под влиянием мивакуриума мало чем отличается от таковой атракуриума.
- Длительность действия мивакурия - его основное отличие от всех остальных препаратов, восстановление нормальной нервно-мышечной проводимости после нормальной дозы происходит примерно через 15-20 минут

Выбор миорелаксанта (по J.Viby-Mogensen)

- Интубация трахеи
 - Суксаметония хлорид
 - Рокурония бромид
- Процедуры неизвестной продолжительности
 - Мивакурия хлорид
- Очень короткие процедуры (менее 30 мин) и операции, где следует избегать применения АХЭС
 - Мивакурия хлорид

Выбор миорелаксанта (по J.Viby-Mogensen)

- Операции средней продолжительности (30-60 мин)
 - Любой МР средней продолжительности
- Длительные операции (более 60 мин)
 - Цисатракурия безилат
 - Один из МР средней продолжительности
- Пациенты с заболеваниями ССС
 - Векурония бромид или цисатракурия безилат
- Пациенты с заболеваниями печени и/или почек
 - Циастракурия безилат
 - Атракурия безилат
- В случае риска реакций высвобождения гистамина
 - Цисатракурия безилат
 - Векурония бромид
 - Рокурония бромид

Современные подходы к реверсии НМБ

Восстановление НМП

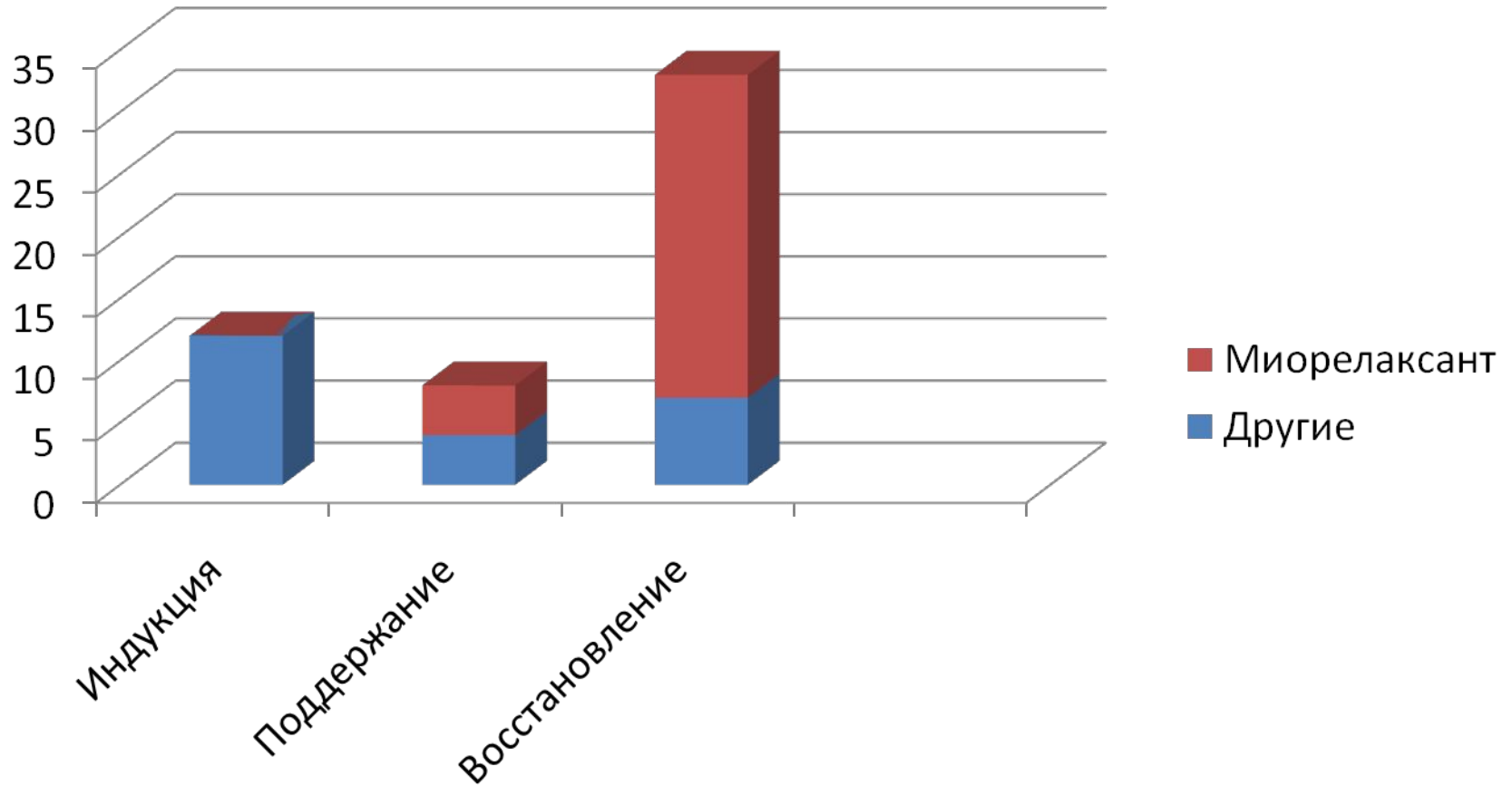
- Полное восстановление НМП возможно даже тогда, когда значительная часть рецепторов еще занята МР
- Уменьшение высвобождения ацетилхолина (магний, антибиотики) может приводить к возврату блока
- Критерии адекватного восстановления пересмотрены:
- Старая мудрость: дышит = хорошо
- Традиционное мнение: TOF-отношение = 0,7
- Последнее требование: TOF-отношение $\geq 0,9$

Частота встречаемости остаточного блока

- Канада 5-10 % (стандарты реверсирования)
- Франция 33-42%
- UK 39-64%

отсутствие мониторинга
или стандартов
реверсирования

Осложнения, связанные с анестезией

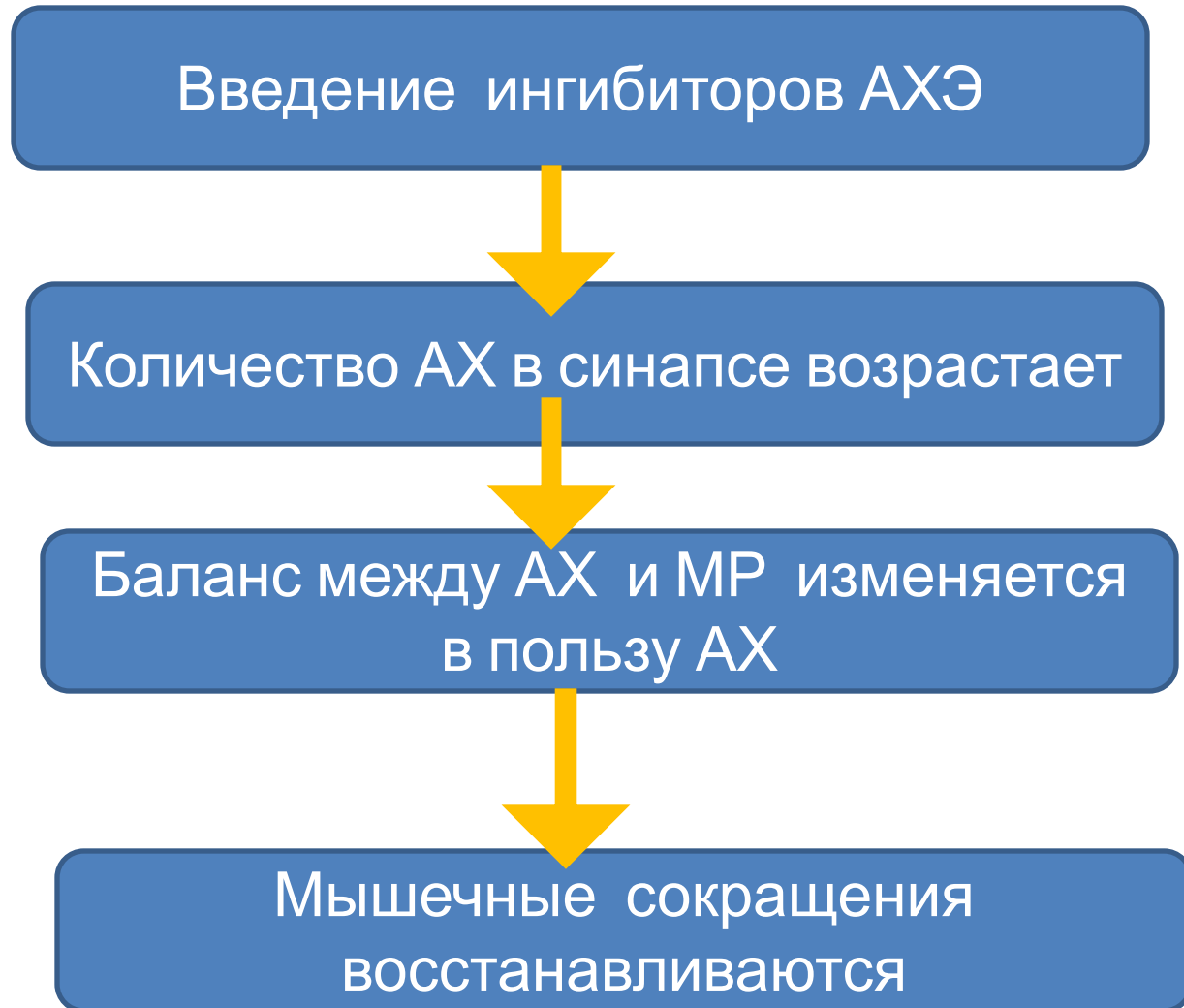


- Кашель, нормальный дыхательный объем и нормальная $P_{et}CO_2$ не исключают наличие выраженного остаточного блока
- Тактильные методы не позволяют оценить остаточный блок при $TOF > 0,9$

Осложнения, связанные с остаточным блоком

- Вентиляционная недостаточность
- Аспирация
- Обструкция ВДП (мышцы глотки наиболее чувствительны к остаточному блоку)
- Послеоперационные дыхательные осложнения и пневмонии
- Наиболее высокий риск у пациентов пожилого и старческого возраста

Традиционный метод восстановления НМП



Недостатки традиционного подхода

- Возможности увеличения АХ в синапсе ограничены → неэффективно при глубоком блоке
- Увеличение АХ происходит не только в синапсе → возникновение побочных эффектов, связанных со стимуляцией N и M-ХР вне синапсов

Побочные эффекты АХЭ

- Брадикардия
- Увеличение секреции желез ТБД
- Сокращение гладкой мускулатуры
- Тошнота, рвота
- Подавление холинэстеразы
- Невозможность выведения из глубокого блока
- Остаточный блок

Другие подходы к восстановлению НМП

- Четвертичные аминопиридины:
 - Увеличение высвобождения АХ
 - Удлинение потенциала действия АХ
- Очищенная холинэстераза плазмы - усиление метаболизма сукцинилхолина и мивакурия

Идеальный антагонист, что это?

- Быстрое начало действия
- Минимальное количество или полное отсутствие мускариноподобных побочных эффектов
- Возможность устранения глубокого блока
- Отсутствие или минимальное влияние анестетиков на эффективность
- Отсутствие серьезных побочных эффектов

Альтернативный подход – селективный
релаксант-связывающий препарат (SRBA) –
суггамадекс – БРАЙДАН®

- Данная структура селективно связывает один класс миорелаксантов для предупреждения/прекращения их фармакологической активности.
- Открытие SRBA – 1997 эксперименты (in vitro) по получению стабильного раствора рокурония в нормальной pH. Решение : циклодекстрины.
- Циклодекстрины – побочные продукты деградации крахмала ,кольца, содержащие 6-8 молекул глюкозы→ суггаммадекс (ORG 25969)

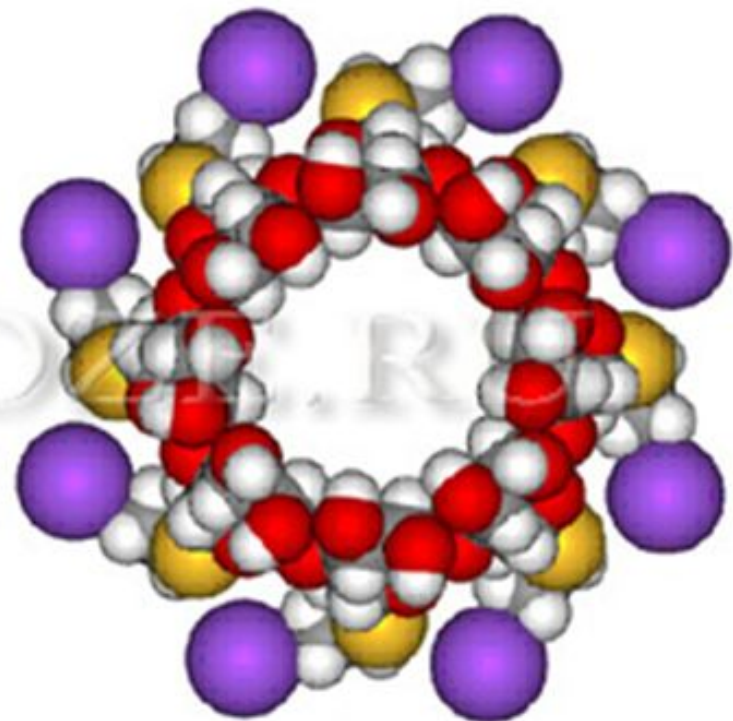
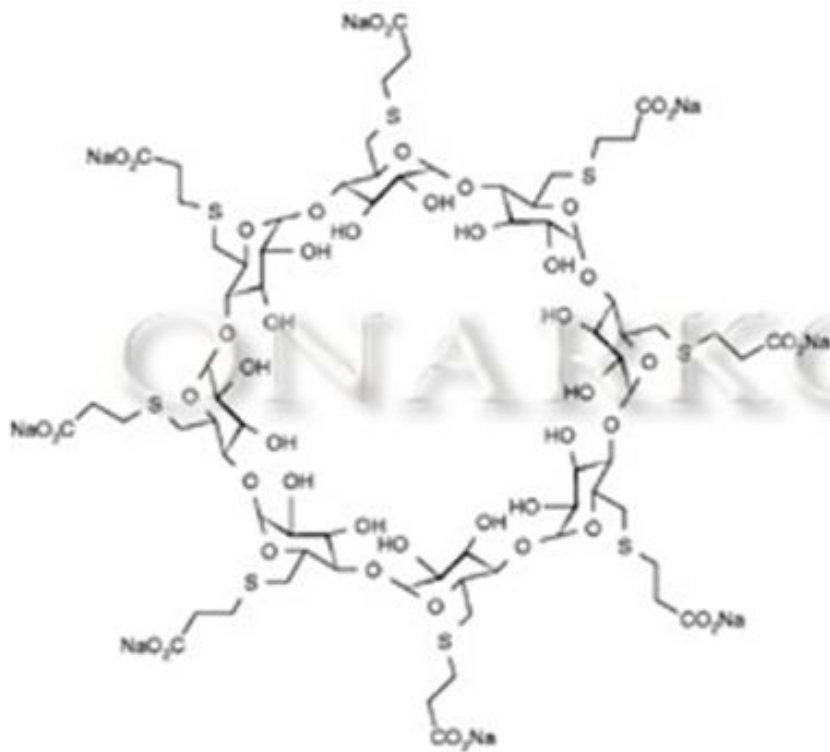
Хелирование, как химическое явление:

- Связывание молекул гостя в молекулу хозяина силами Ван-дер-Ваальса, гидрофобными и электростатическими взаимодействиями
- Принцип "ключ - замок"
- Потенциально обратимый процесс
- Не вызывает изменения в химической структуре

Почему циклодекстрин?

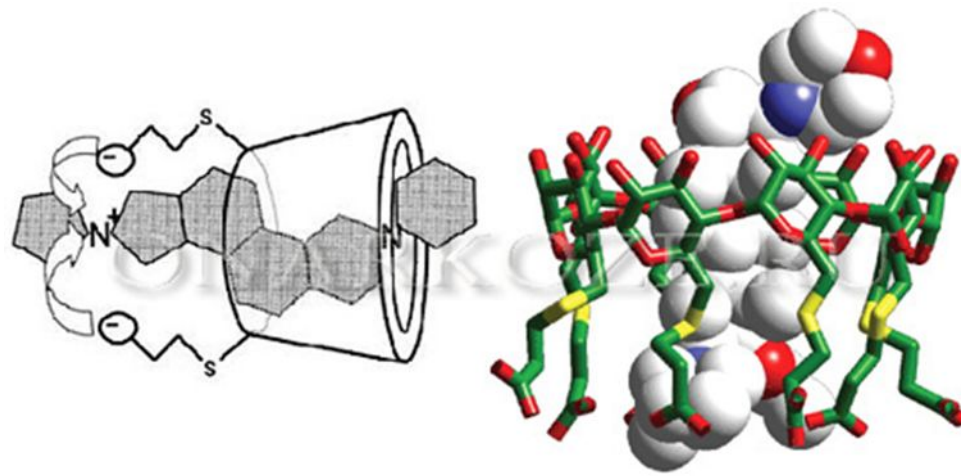
- Образует комплекс с МР – селективно связывает миорелаксанты стероидной структура (векуроний и рокуроний)
- Образование комплекса с МР – единственная фармакологическая активность
- Высокая эффективность
- Отсутствие побочных эффектов
- Повышает клиренс МР

Суггамадекс



Фармакокинетика сугаммадекса. Механизм нейтрализации стероидных миорелаксантов циклодекстранами

- Гамма-циклодекстрин
- Липофильный центр
- Гидрофобная внешняя оболочка
- Силы Ван-дер-Ваальса
- Реакция происходит в плазме, а не в нейромышечном синапсе – связывание сугаммадекса с миорелаксантом приводит к снижению градиента концентрации между плазмой и синапсами
- Комплексы свободно фильтруются в почках (клиренс = 120-150 мл/минуты)
- Диссоциация комплекса не происходит - хелирование не является обратимым процессом (??)



Фармакодинамика сугаммадекса

- Может противодействовать эффектам только стероидных миорелаксантов
- Не оказывает влияния на бензохинолоны
- Эффект не обратим – рекураризация не возможна?
- Доза 8 мг/кг вызывает полную реверсию блока за 3 минуты
- Может приводить к хелированию других веществ стероидной структуры (альдостерон, кортизол, половые гормоны)
- Отсутствие мускариновых побочных эффектов
- Увеличивает интервал QT
- Преходящая гипотензия после введения больших доз
- Комплекс выводится из организма почечной фильтрацией, не приводя к развитию ОПН, ХПН

Фармакокинетика

Быстрая фаза распределения с периодом полураспределения	2,9 мин
Медленная фаза распределения с периодом полураспределения	27 мин
Период полувыведения (T_{1/2})	1,8 ч
Объем распределения в стабильном состоянии	11-14 л
Клиренс	88 мл/мин

Фармакокинетика

- Ни суггамадекс, ни комплекс суггамадекс-релаксант не связываются с белками плазмы крови или эритроцитами.
- При болюсном введении суггамадекса в дозах от 1 до 16 мг/кг его фармакокинетика носит линейный характер.
- Метаболизм: выводится почками в неизмененном виде, в настоящий момент метаболиты не обнаружены

Фармакокинетика

- Период полувыведения 1,8 ч, клиренс из плазмы 88 мл/мин
- Более 90% дозы выводится в течение 24 ч
- 96% введенной дозы выводится с мочой, из которых 95% - неизмененный суггамадекс, остальная часть – через ЖКТ и с выдыхаемым воздухом.

Пожилые пациенты с нарушениями функции почек

	Клиренс креатинина 80 мл/мин	Клиренс креатинина 50 мл/мин	Клиренс креатинина 30 мл/мин
Период полувыведения	2,4 ч	2,6 ч	6,1 ч
Объем распределения	13,5 л	13,2 л	13,4 л
Клиренс	80 мл/мин	72 мл/мин	28 мл/мин

Детский возраст

	Ребенок в возрасте 8 лет	Возраст 15 лет
Период полувыведения	0,9 ч	1,7 ч
Объем распределения	3,1 л	9,1 л
Клиренс	41 мл/мин	71 мл/мин

БРАЙДАН - показания

- Реверсия нейромышечной блокады, вызванной рокуронием или верокуронием.
- В педиатрии сугаммадекс рекомендуется для применения у детей от 2 лет только для стандартной реверсии блокады, вызванной рокуронием

БРАЙДАН – противопоказания:

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов
- Беременность
- Дети до 2 лет
- Тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность (клиренс креатиника менее 30 мл/мин)
- Период кормления грудью

Восстановление после введения сугаммадекса

Доза/время введения	Через 3 мин после рокурония	Через 5 мин	Через 15 мин
4 мг/кг	2,7 мин	2,0	1,5
6 мг/кг	1,7 мин	2,1	1,1
8 мг/кг	2,0 мин	1,3	1,3

Rajinder K Mirakhur, 2005

Восстановление НМП после продолжительного блока (2ч)

Доза суггамадекса	Время, мин
0,5 мг/кг	6,8
1,0	2,7
2,0	1,8
4,0	1,4
6,0	2,6

Время восстановления до TOF 0,9

Начало введения суггамадекса при T2 (25% восстановления)

Rajinder K Mirakhur, 2005

Стандартная реверсия — глубокая нейромышечная блокада

Нейромышечный блокирующий агент	Режим лечения	
	Сугаммадекс (4,0 мг/кг)	Неостигмин (70 мкг/кг)
Рокуроний		
N	37	37
Среднее (мин) значение	2,7	49,0
Диапазон	1,2–16,1	13,3–145,7
Верокуроний		
N	47	36
Среднее (мин) значение	3,3	49,9
Диапазон	1,4–68,4	46,0–312,7

Стандартная реверсия

Нейромышечный блокирующий агент	Режим лечения	
	Сугаммадекс (2,0 мг/кг)	Неостигмин (50 мкг/кг)
Рокуроний		
N	48	48
Среднее (мин) значение	1,4	17,6
Диапазон	0,9–5,4	3,7–106,9
Верокуроний		
N	48	45
Среднее (мин) значение	2,1	18,96
Диапазон	1,2–64,2	2,9–76,2

Стандартная реверсия

Нейромышечный блокирующий агент	Режим лечения	
	Рокуроний и сугаммадек с (2,0 мг/кг)	Цис-атракуриум и неостигмин (50 мкг/кг)
N	34	39
Среднее (мин) значение	1,9	7,2
Диапазон	0,7–6,4	4,2–28,2

Дозирование

- 4 мг/кг – для устранения остаточного НМБ – восстановление НМП до 1-2 посттетанических сокращений (режим ПТС), среднее время восстановления T_4/T_1 до 0,9 = 3 мин
- 2 мг/кг – для устранения остаточного НМБ не менее 2 ответов в режиме ТОФ, среднее время восстановления T_4/T_1 до 0,9 = 2 мин

Дозирование

- 16 мг/кг - экстренное устранение НМБ, вызванное рокуронием - среднее время восстановления T_4/T_1 до 0,9 = 1,5 мин
 - При применении 16,0 мг/кг сугаммадекса через 3 мин после болюсной дозы 1,2 мг/кг рокурония бромида среднее время восстановления соотношения T_4/T_1 до 0,9 составляет около 1,5 мин.
Данные по применению сугаммадекса для немедленной реверсии блокады, вызванной верокуронием, отсутствуют
- Повторное введение сугаммадекса:
 - Повторное введение сугаммадекса в дозе 4 мг/кг рекомендуется в исключительных ситуациях возобновления блокады в послеоперационный период после начальной дозы сугаммадекса 2 или 4 мг/кг. Пациента необходимо тщательно наблюдать, чтобы удостовериться в полном восстановлении нейромышечной функции

Дозирование

- *Повторное введение рокурония или векурония после применения сугаммадекса*

Необходимо принять во внимание время ожидания, которое составляет 24 ч.

Побочные эффекты

Система органов	Частота возникновения	Побочные реакции
Иммунная система	Редко ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Аллергические реакции
Травмы, отравления и процедурные осложнения	Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Осложнение при анестезии*
	Редко ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Нежелательный приход в сознание на протяжении анестезии
Нервная система	Очень часто ($\geq 1/10$) у здоровых добровольцев	Дисгевзия
Дыхательная система		Бронхоспазм

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

- *Взаимодействие по типу захвата*
- При применении сугаммадекса эффективность некоторых лекарственных препаратов может снижаться в связи со снижением плазменных концентраций. В таком случае необходимо рассмотреть возможность повторного введения лекарственных препаратов, введение терапевтически эквивалентных лекарственных препаратов (желательно другого химического класса) и/или нефармакологического вмешательства

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

- *Взаимодействие по типу замещения*
 - Вследствие применения некоторых препаратов после сугаммадекса может состояться вытеснение сугаммадексом рокурония и верокурония. В результате могут отмечать восстановление блокады. В таких случаях необходимо применить ИВЛ. В случае введения препарата, который вызвал замещение, путем инфузии, инфузию необходимо прекратить. В случае, когда можно ожидать потенциального взаимодействия по типу замещения, необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациента относительно развития симптомов восстановления блокады (около 15 мин) после парентерального введения препарата, которое состоялось на протяжении 6 ч после введения сугаммадекса.
 - Взаимодействие по типу замещения отмечается для некоторых лекарственных субстанций
 - торемифен, флуклоксациллин и фузидиновая кислота.

Побочные эффекты

Система органов	Частота возникновения	Побочные реакции
Иммунная система	Редко ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Аллергические реакции
Травмы, отравления и процедурные осложнения	Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Осложнение при анестезии
	Редко ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Нежелательный приход в сознание на протяжении анестезии
Нервная система	Очень часто ($\geq 1/10$) у здоровых добровольцев	Дисгевзия

Брайдан - влияние на гемостаз

- В исследованиях *in vitro* отмечено фармакодинамическое взаимодействие (продлонгация АПТП и ПВ) с антагонистами витамина К, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепариноидами, ривароксабаном и дабигатраном.

В исследованиях здоровых добровольцев дозы сугаммадекса 4 и 16 мг/кг были пролонгированы на 17–22% относительно АПТВ и на 11–22% относительно ПВ. Во всех случаях пролонгация была кратковременной (<30 мин). Базируясь на базе данных клинической информации (n=1738), не было отмечено клинически значимого влияния при применении сугаммадекса в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами на возникновение пред- или постоперационного кровотечения.

Принимая во внимание кратковременное влияние препарата на пролонгацию АПТВ или ПВ, при применении сугаммадекса в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами маловероятно, что он повышает риск развития кровотечения. Так как информации относительно применения сугаммадекса у пациентов с установленной коагулопатией недостаточно, необходимо тщательно контролировать показатели коагуляции с соблюдением стандартов клинической практики.

Брайдан

- Несовместимость отмечают с верапамилом, ондансетроном и ранитидином.

Рекураризация при использовании сугаммадекса

- Возвращение нейромышечного блока может произойти тогда, когда антидот (сугаммадекс) выводится из организма быстрее, чем происходит разрушение и выведение миорелаксанта. Это явления возможно только при введении неадекватно низкой дозы сугаммадекса.
- Сугаммадекс нейтрализует также и другие аминостероидные миорелаксанты, к примеру, векуроний и панкуроний.

Рекураризация при использовании сугаммадекса

- Нейтрализация векурония происходит достаточно эффективно, так как в естественных условиях присутствует меньшее количество молекул векурония необходимых для эквивалентной блокады. Векуроний является примерно в семь раз более мощным миорелаксантом, чем рокуроний, поэтому для нейромышечной блокады требуется примерно в семь раз меньше молекул сугаммадекса.
- Сугаммадекс связывается в соотношении 1:1, поэтому он полностью блокирует векуроний.

Галантамин для реверсии НМБ

- Галантамина гибробромид - «нивалин» (комп. Sopharma» , Болгария) – амп 1 мл 0,5% р-ра (5 мг в мл)
- Галантамин является алкалоидом растительного происхождения (подснежник рода *Galantus*)

Ганатамин

- Относится к обратимым ингибиторам ХЭ.
- действует на ХЭ в мышцах, мозге, эритроцитах и плазме крови
- По химическому строению галантамин является третичным амином без электрического заряда – обеспечивает ему липофильность и способность проникать через клеточные мембраны, в т.ч. через ГЭБ
- Поэтому введение галантамина может приводить к развитию возбуждающих эффектов в ЦНС.

Галантамин - фармакокинетика

- Период полувыведения в фазу быстрого распределения около 10 мин (5 мин у неостигмина и 6,6 мин у пиридостигмина) → начинает действовать позже других АХЭ препаратов.
- Объем распределения - 175 л
- Связывание с белками плазмы не более 18%, около 53% находится в форменных элементах крови
- Период полувыведения двухфазный и занимает 7-8 ч, поэтому в сопоставимых дозах его эффект более продолжителен 30 – 60 мин (неостигмин 20-30 мин, эндорфониум 10 мин)

Галантамин - фармакокинетика

- Метаболизм происходит с участием ферментов цитохрома Р450, путем деметилирования, глюкуронизации, окисления и эпимеризации
- Почечный клиренс составляет 65 – 100 мл/мин (20-25% от плазменного клиренса).
- Выводится с мочой (90-97%).
- Почечная недостаточность существенно замедляет метаболизм галантамина

Галантамин - противопоказания

- Гиперчувствительность к ИХЭ
- Эпилепсия, гиперкинезы
- Бронхиальная астма, ХОБЛ
- Патология СС – стенокардия, брадикардия, ав блокада, артериальная гипертензия
- Механическая кишечная непроходимость
- Обструктивные заболевания или недавно перенесенные операции на мочевыводящих путях или предстательной железе
- Почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 9 мл/мин)
- Печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Child-Pugh)
- Беременность и лактация

Взаимодействие миорелаксантов с другими лекарственными средствами

	Деполяризующий блок	Недеполяризующий блок
Антибиотики (аминогликозиды, тетрациклины, линкомицин)	↑	↑
Противосудорожные (фенитоин, карбамазепин)	?	↓
Антиаритмические (хинидин, лидокаин, антагонисты Са, прокаинамид)	↑	↑
Гипотензивные (нитроглицерин-только на панкурний)	↑	↑
Ингибиторы АХЭ	↑	↓
Фуросемид < 10 мкг/кг	↑	↑
Фуросемид 1-4 мг/кг	↓	↓

Взаимодействие миорелаксантов с другими лекарственными средствами

	Деполяризующий блок	Недеполяризующий блок
Ингаляционные анестетики (изофлуран и энфлуран > галотан > закись азота)	↑	↑
Кетамин	?	↑
Местные анестетики	↑	↑
Препараты лития	↑	?
Магния сульфат	↑	↑

Заболевания, при которых изменяется реакция организма на миорелаксанты

	Деполяризующий блок	Недеполяризующий блок
Боковой амиотрофический склероз	Контрактура	Гиперчувствительность
Аутоиммунный заболевания (СКВ, дерматомиозит)	Гиперчувствительность	Гиперчувствительность
Ожоги	Гиперкалиемия	Ослабление эффекта
Параличи периферических нервов	Незначительная гиперчувствительность	Ослабление эффекта
Семейный периодический паралич (гиперкалиемический)	Миотония и гиперкалиемия	Гиперчувствительность ??
Синдром Гийена – Барре	Гиперкалиемия	Гиперчувствительность
Гемиплегия	Гиперкалиемия	Ослабление эффекта на пораженной стороне

Заболевания, при которых изменяется реакция организма на миорелаксанты

	Деполяризующий блок	Недеполяризующий блок
Денервация мышцы (травма периферического нерва)	Гиперкалиемия и контрактура	Нормальная реакция или ослабление эффекта
Мышечная дистрофия (Дюшенна)	Гиперкалиемия и ЗГ	Гиперчувствительность
Миастения	Ослабление эффекта и склонность к развитию 2 фазы	Гиперчувствительность
Миастенический синдром	Гиперчувствительность	Гиперчувствительность
Миотония (врожденная, дистрофическая, парамиотония)	Генерализованное сокращение мышц	Нормальная реакция или гиперчувствительность
Тяжелая инфекция (столбняк, ботулизм)	Гиперкалиемия	Ослабление эффекта

Использование миорелаксантов в ОРИТ

- Должно проводиться по строгим критериям, т.к. больные часто имеют нарушения гемодинамики, функции почек, печени, полиорганные нарушения.
- Больные на ИВЛ нуждаются в «триаде»: седация, анальгезия и исключительно редко – миоплегия.

Побочные эффекты миорелаксантов в ОРИТ:

- Больные не способны к спонтанному дыханию
- Нарушен кашлевой механизм и транспорт мокроты
- При сопутствующем назначении антацидов и H_2 -блокаторов – увеличивается риск нозокомиальной инфекции
- Способствуют развитию полимионейропатии, что сопровождается замедлением активизации больного и ухудшением клинического исхода (особенно если М вводятся на фоне гемодинамических нарушений)
- Нарушение кровообращения и атрофия скелетной мускулатуры
- Парезы и параличи периферических нервов при порочном положении конечностей
- Психические расстройства из-за невозможности реагировать на раздражители
- Тромбоэмболические осложнения

Показания для применения миорелаксантов в ОРИТ

- Интубация трахеи
- При использовании «агрессивных» режимов ИВЛ у пациентов с тяжелыми формами ОРДС
- Повышенное ВЧД
- Судорожный синдром
- Эпилептический статус
- Снижение потребностей метаболизма

Литература по теме

- Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. М., Изд. Универсум, 1993.
- Рациональная фармакоанестезиология. Руководство для практикующих врачей. Под общей редакцией А.А. Бунятына, В.М. Мизикова, Москва, 2006.