

МИОРЕЛАКСАНТЫ

История вопроса

За последние 50 лет применение препаратов, блокирующих нервно-мышечную передачу, стало неотъемлемым компонентом анестезиологической практики. Впервые они были применены в 1942 г. в Монреале Гриффитом и Джонсоном для улучшения релаксации при циклопропановой анестезии. 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-тубокуарина** у 131 пациента, которым проводилась общая анестезия, где указал, что он вызывает более выраженную мышечную релаксацию, чем изолированное применение анестетиков. В 1946 г. в Ливерпуле **Грэй и Холтон** сообщили о своем опыте применения очищенного алкалоида тубокуарина более чем у 100 пациентов, получавших различные виды анестезии. В течение последующих 6 лет они составили полный перечень необходимых компонентов любой анестезиологической техники. Наиболее важными среди них были анестезия, аналгезия и мышечная релаксация – т.н. **анестезиологическая триада**. Контролируемая вентиляция в качестве четвертой составляющей анестезиологического пособия была добавлена позднее, когда была обоснована ее необходимость, позволяющая снизить, помимо всего прочего, и дозу требуемого релаксанта.

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. Это клиническое исследование создало незаслуженную негативную славу миорелаксантам и привело к спаду возрастающего было энтузиазма по применению препаратов этой группы, тем более, что клиническая фармакология имела о них очень неточные сведения. Такие печальные результаты первых лет применения миорелаксантов можно объяснить двумя причинами:

- во-первых, в это время еще не было четкого понимания роли вспомогательной и контролируемой вентиляции во время анестезии;
- во-вторых, в рутинной практике не была осознана необходимость строгого мониторинга параметров жизненно важных органов и систем пациента.

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

Так, в 1952 г. **Theself и Folders** с сотрудниками внедрили в клиническую практику **сукцинилахолин**, который явился революционным препаратом в анестезиологии, обеспечивая более выраженный нейромышечный блок, очень быстрое начало действия и его короткую длительность, и, соответственно, значительно облегчая интубацию трахеи. В

следующее десятилетие в практической анестезиологии появились синтетические и полусинтетические препараты, являвшиеся альтернативой d-тубокурарину: **галламин, диметилтубокурарин, алкуроний**. 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 миорелаксанта длительного действия, практически не обладающие побочными эффектами: **пипекуроний и доксакурий**. Кроме того, в арсенале анестезиолога появился недеполяризующий миорелаксант короткого действия, который гидролизуются холинэстеразой плазмы (**мивакурий**) и препарат средней длительности действия – **рокуроний**.

Физиология нейромышечной передачи

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

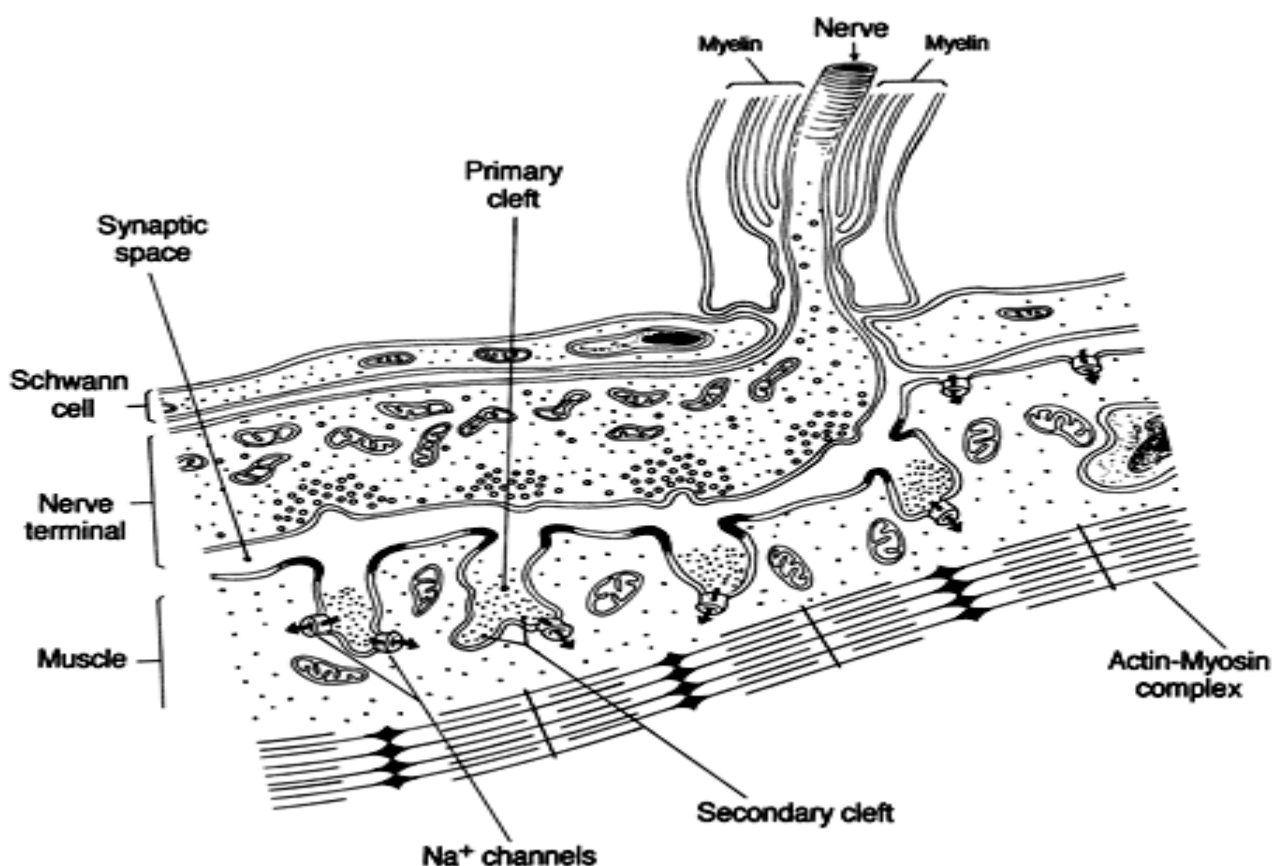


Рис. 1. Схема строения нейромышечного окончания.

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. Поступления потенциала действия вызывает перемещение везикул в активные зоны, расположенные в аксональной мембране. В этих зонах везикулы сливаются с мембраной, высвобождая АХ в синаптическую щель. В каждом нервном окончании имеется около тысячи активных

точек, и поступление каждого потенциала действия приводит к опорожнению 200-300 везикул. Кроме того, небольшие кванты АХ, предположительно эквивалентные содержанию одной везикулы, вскрываются в синаптическую щель спонтанно, вызывая мини-потенциалы концевой пластинки (**МПКП**) на постсинаптической мембране, однако этого недостаточно для генерации мышечного ответа на данный стимул. Точки активного выброса АХ располагаются точно напротив АХ-рецепторов на складках постсинаптической мембраны, лежащей на поверхности мышцы. **Синаптическая щель** (пространство между нервным окончанием и мышечной мембраной) имеет ширину всего **60 нм**. В ней содержится фермент **ацетилхолинэстераза**, разрушающая АХ после выполнения им своей роли – передачи нервного импульса на мышцу. Этот фермент (и в более высоких концентрациях) присутствует и в складках постсинаптической мембраны. Холлин, 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, которые организованы в отдельные группы (кластеры). Каждый кластер (около 0,1 мкм в диаметре) содержит несколько сотен рецепторов. Каждый рецептор состоит из пяти субъединиц, две из которых идентичны (α -субъединицы с мол. массой 40 000 дальтон). Остальные три имеют несколько больший размер и обозначены как β -, δ - и ϵ - субъединицы. В мышцах плода вместо ϵ – субъединицы находится γ -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 α -субъединица имеет на своей поверхности одну зону связывания АХ, которая также способна связываться и с нейромышечными блокаторами (**рис. 2**).

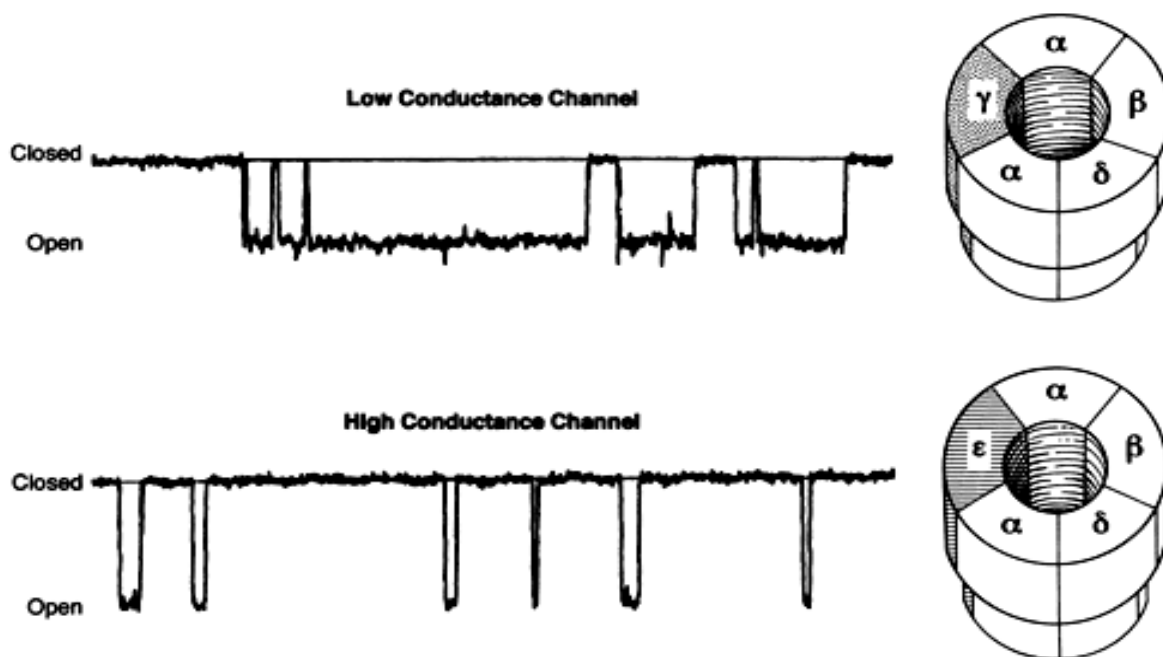


Рис. 2. Примерная схема строения АХ-рецепторов.

Для активации рецептора обе α -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**).

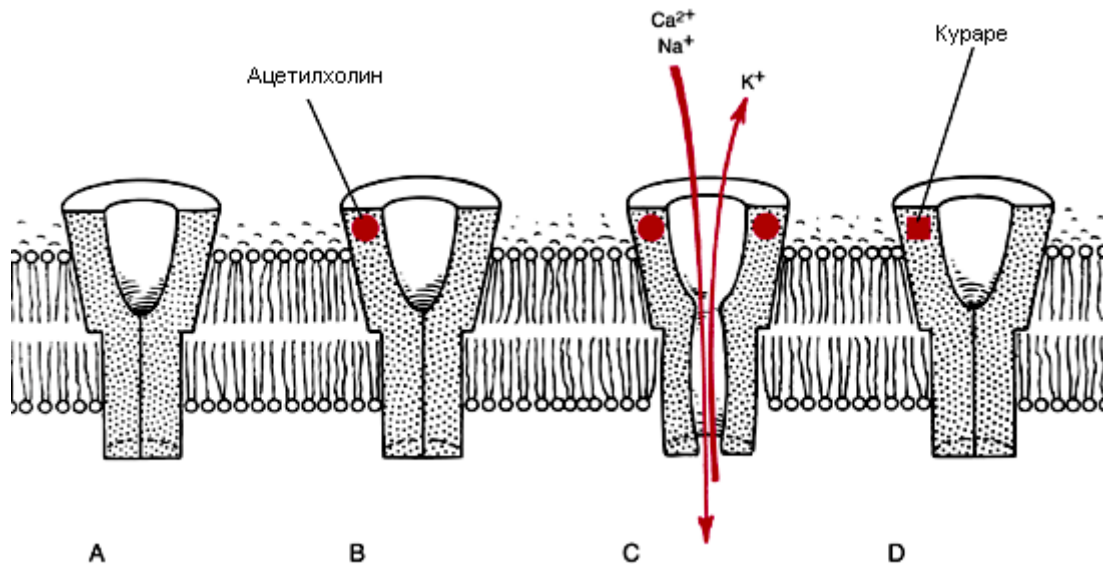


Рис. 3. Схема активации АХ-рецептора.

При открытии ионофора начинается перемещение катионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и 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 Na^+ (ток в зоне концевой пластинки) с последующим оттоком 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 снижении трансмембранного потенциала до **-50 мВ**. Как только потенциал концевой пластинки достигает этого критического порога, запускается потенциал действия **«все или ничего»**, который проходит по всей саркомере, активируя процесс мышечного сокращения посредством выброса Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. Зона концевой пластинки деполяризуется всего лишь на несколько миллисекунд, после чего происходит ее реполяризация и она вновь готова к передаче следующего импульса.

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.

АХ-рецепторы присутствуют и в пресинаптической мембране. Как предполагается, существует механизм положительной обратной связи для стимуляции высвобождения АХ. Некоторые из высвободившихся молекул АХ возвращаются к пресинаптической мембране, стимулируя указанные пресинаптические рецепторы и обуславливая перемещение везикул с АХ к активным зонам аксональной мембраны. У здоровых людей постсинаптические АХ-рецепторы находятся только в нейромышечном синапсе; при многих патологических состояниях, поражающих нейромышечные соединения, АХ-ре-

цепторы развиваются и на прилегающей поверхности мышцы. Избыточный выброс калия из больных или отечных мышц при введении сукцинилхолина, по-видимому, является результатом стимуляции этих внесинаптических рецепторов. Они появляются при многих состояниях, таких как полинейропатии, тяжелые ожоги, мышечная патология.

Фармакология нейромышечных блокаторов

Нейромышечные блокаторы, применяемые в анестезиологии, делятся на **деполяризующие (или неконкурентные)** и **недеполяризующие (конкурентные)**.

Деполяризующие нейромышечные блокаторы

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

Сукцинилхолин (СХ) является четвертичным аммониевым соединением, фактически представляющее собой две молекулы АХ, соединенные вместе. Два четвертичных аммониевых радикала $N^+(CH_3)_3$ способны связываться с каждой из α -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 сукцинилхолина 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 сукцинилхолина, которая требуется для интубации трахеи у взрослого, составляет примерно 1,0-1,5 мг/кг. Такая доза обеспечивает быстрое начало действия, а также развитие глубокого блока в течение 1 минуты. Благодаря этому сукцинилхолин 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 (вследствие анатомических причин) интубации, поскольку обеспечивает оптимальные условия для ее выполнения.

Препарат очень быстро метаболизируется плазменной холинэстеразой (бутирилхолинэстеразой или псевдохлинэстеразой). 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 сукцинилхолина противопоказано. Ингибиторы холинэстеразы значительно удлиняют **I фазу депполяризующего блока**¹. Это объясняют следующим образом:

- во-первых, угнетение ацетилхолинэстеразы приводит к повышению концентрации ацетилхолина в нервном окончании, что дополнительно стимулирует депполяризацию;

¹ После начального возбуждения под влиянием сукцинилхолина 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 депполяризующего блока**. При чрезмерно высокой дозе депполяризующего миорелаксанта нервно-мышечный блок начинает напоминать недеполяризующий. Этот феномен получил название **II фазы депполяризующего блока**.

- во-вторых, антихолинэстеразные препараты угнетают активность псевдохолинэстеразы, замедляя, таким образом, гидролиз сукцинилхолина. Некоторые антихолинэстеразные соединения, например, фосфорорганические, способны продлить действие сукцинилхолина на 20-30 минут.

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 оказывает миорелаксирующее действие. Длительность нейромышечного блока СХ ограничена еще и тем, что он диффундирует через нейромышечное соединение обратно в циркуляторное русло (по градиенту концентрации), где вновь попадает под действие ПХЭ. Таким образом, в данном случае имеет место энзиматический контроль начала и длительности действия препарата.

При структурно аномальной плазменной холинэстеразе, что может быть обусловлено наследственными факторами, или при снижении ее уровня в плазме длительность действия сукцинилхолина 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 сукцинилхолина может достигать 30 мин., а у лиц, гомозиготных по атипичному гену (E^a_1, E^a_1), длительность действия сукцинилхолина иногда превышает 2 часа. Выявлены и другие, более редко встречающиеся аномалии в структуре плазменной холинэстеразы, например, **флюоридный** ген (E^f_1) и **безмолвный** ген (E^s_1). Холинэстераза, структурно атипичная вследствие наличие **безмолвного** гена, обладает крайне низкой способностью к метаболизму сукцинилхолина, поэтому нейромышечный блок у гомозиготного носителя этого гена может сохраняться не менее 3 часов. 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. Выход из этой ситуации состоит в следующем:

- сохранить анестезию и продолжить ИВА;
- 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. В тех случаях, когда возникает необходимость проверить активность холинэстеразы в послеоперационном периоде у пациента с необычно длительным нейромышечным блоком после применения сукцинилхолина, следует помнить, что в присутствии данного препарата активность фермента снижается, и для того, чтобы не получить ложного результата, проводить исследование активности холинэстеразы рекомендуется через несколько дней после операции. Это время необходимо для восстановления исходной активности фермента.

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 будет 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.

Если к плазме вместо дибукаина добавить флюорид, то можно выявить присутствие флюоридного гена, а полное отсутствие реакции в плазме при добавлении только бензоилхолина свидетельствует о наличии у больного безмолвного гена.

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);
- **карциноматоз, голодание, ожоги** (снижен синтез фермента);
- **беременность**: увеличение циркулирующего объема крови (эффект разведения) и понижение синтеза фермента;
- **антихолинэстеразные препараты** (неостигмин, эдрофонинум, экотиопат);
- **препараты, метаболизирующиеся плазменной холинэстеразой и снижающие тем самым ее доступность** (этомидат, пропанидид, эстерифицированные местные анальгетики, метотрексат, ингибиторы МАО, β -блокатор короткого действия эсмолол);
- **другие лекарственные препараты** (метоклолпрамид, тетрагидроаминакрин, 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**, также гидролизующегося ПХЭ.

Несмотря на многочисленные публикации, описывающие различные клинические ситуации, при которых снижается активность ПХЭ, это не следует рассматривать в качестве основной проблемы анестезиологии. В исследовании, проведенном **Foldes** и др., было установлено, что при снижении исходной концентрации ПХЭ на 20 % от нормы вследствие тяжелого заболевания печени длительность апноэ после введения стандартной дозы СХ возрастает с 3 до 9 мин. Даже при лечении глаукомы экотипоматом, когда снижение активности ПХЭ составляло 50% от нормы и более, длительность нейромышечного блока при использовании СХ увеличивалась в среднем до 14 мин. Ни у одного пациента общая длительность нейромышечного блока не превысила 23 мин. В обширном клиническом исследовании **Viby-Mogensen** также подтверждено, что отмечается лишь умеренное увеличение длительности нейромышечного блока после введения СХ при сниженном уровне нормальной ПХЭ. Если повторные дозы СХ при исходно низком уровне ПХЭ назначать только в том случае, когда появились признаки восстановления нейромышечной проводимости после предыдущего введения миорелаксанта, то это приведет лишь к незначительному продлению нейромышечного блока.

Побочные эффекты сукцинилхолина

Хотя сукцинилхолин достаточно широко применяется ввиду высокой эффективности и безопасности, он имеет ряд побочных эффектов, которые могут ограничить его применение. Наиболее важными среди них являются:

- **Мышечные боли.** Причиной их, очевидно, служат 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 сукцинилхолина (прекураризация), например, 10 мг галламина (по-видимому, самого эффективного в этом отношении) или 2,5 мг атракуриума. Однако этот метод снижает мощность сукцинилхолина, что требует введения более высокой дозы препарата для получения такого же эффекта. К сожалению, действенных методов предупреждения и уменьшения мышечной боли после использования сукцинилхолина в настоящее время не предложено.
- **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. Точный механизм его возникновения до сих пор не объяснен. Существует также предположение, что СХ может повышать и внутричерепное давление.

- **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.
- **Гиперкалиемия.** Еще 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, либо вследствие пролиферации внесинаптических АХ-рецепторов 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. У пациентов с подобными расстройствами СХ может спровоцировать длительный спазм жевательной мускулатуры, что делает невозможной интубацию трахеи. **ВВ! Применение СХ не показано во всех случаях нейромышечных расстройств, а также у пациентов, перенесших злокачественную гипертермию вследствие применения СХ.**

Описаны также редкие случаи гиперкалиемии после введения СХ пациентам с распространенной интраабдоминальной инфекцией, тяжелой травмой и закрытой ЧМТ.

- **Кардиоваскулярные расстройства.** СХ, также как и ацетилхолин, обладает мускарино- и никотиноподобными 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. В тех случаях, когда планируется введение более одной дозы СХ, применение антихолинэргических препаратов обязательно. Наиболее выраженным проявлением кардиоваскулярных расстройств, обусловленных СХ, является узловатая или желудочковая экстрасистолия.
- **Анафилактические реакции.** Встречаются редко, обычно при повторных назначениях препарата.

Декаметоний. Препарат также относится к миорелаксантам деполяризующего действия; в настоящее время в клинической практике не применяется, и используется в некоторых странах лишь для проведения экспериментальных исследований. Он имеет такое же быстрое начало, как СХ, но действует дольше, около 20 мин., так как не метабо-

лизируется плазменной холинэстеразой, а выводится в основном почками в неизменном виде. При его применении наблюдается тахифилаксия, т.е., при каждом повторном введении требуется увеличение его дозы для поддержания того же эффекта. Эти особенности декаметония и послужили причиной ограничения применения данного препарата в клинике.

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 ацетилхолина, обратимо связываясь с одной или двумя свободными α -субъ-единицами рецептора. 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.

В нейромышечном синапсе не метаболизируется ни один из известных миорелаксантов. 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 мышечные релаксанты являются высоко ионизированными водорастворимыми соединениями, распределяющимися в основном в плазме и внеклеточной жидкости. Это означает, что их объем распределения относительно невелик, следовательно, и элиминация происходит достаточно быстро. По химической структуре они подразделяются на следующие группы:

- **Бензилизохинолиновые соединения** (тубокурарин, метокурин, доксакурин, атракурин, цисатракурин, мивакурин);
- **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:

- **Миорелаксанты длительного действия** (тубокурарин, метокурин, доксакурин, панкуроний, галламин, алькуроний); общим для препаратов этой группы является относительно медленное развитие максимального нейро-

мышечного блока (от 3 до 6 мин.) после введения миорелаксанта в дозе, достаточной для интубации, т.е. 1,5-2,0 ED_{95} ². Восстановление судорожного ответа до 25% от нормы при их применении наблюдается через 80-120 мин. Кроме того, по мнению Миллера, практически во всех случаях недеполяризующие 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 неизмененном виде.

- **Миорелаксанты промежуточного (среднего) действия** (векуроний, рокуроний, атракурий, цисатракурий). Начало нейромышечного блока после введения препаратов этой группы в интубационной дозе (2 ED_{95}) наступает через 2-2,5 мин. Длительность клинического эффекта – 30-60 мин., а 95% восстановление судорожного ответа 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.

- **Миорелаксанты короткого действия** (мивакурий и рапакуроний). Эффект после введения мивакурия наступает примерно через 2 минуты, а начало действия рапакурония – через 1 минуту. Длительность клинического действия у мивакурия составляет 12-20 минут, а 95% восстановление судорожного ответа наблюдается на 25-35 минуте. Соответствующее время для рапакурония – 15-20 и 25-50 минут, причем при введении рапакурониума в дозе 1,5 мг/кг длительность его действия меньше, а применение в дозе 2,0-2,5 мг/кг приводит к существенному увеличению длительности нейромышечного блока.

Все перечисленные соединения имеют по крайней мере одну четвертичную аммониевую группу $N^+(CH_3)_3$ 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.

Бензилизохинолиновые соединения

Тубокурарина хлорид (кураре, d-тубокурарин). Этот миорелаксант изготавливается из коры южноамериканского растения *Chondrodendron tomentosum* и уже несколько столетий используется индейцами Южной Америки в качестве яда для стрел. Он является первым миорелаксантом, примененным в клинической практике. Показан

² Эффективные дозы, необходимые для индукции 95% нейромышечного блока (ED_{95}). Чтобы обеспечить адекватные условия для интубации трахеи, необходимо введение миорелаксантов в дозах, равных примерно $2 \cdot ED_{95}$.

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 (табл. 1).

Таблица 1. Дозы и длительность действия тубокурарина

	Доза, мг/кг	Длительность действия, мин.
ED ₉₅	0,5	
Интубация (t +3 мин.)	0,5-0,6	60-100
Релаксация (N ₂ O/O ₂)	0,3-0,5	30-60
Релаксация (Varop)	0,2-0,3	30-60
Поддерживающая доза	0,1-0,15	30-45

Он 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.

Атракурия бесилат (тракриум). Препарат разработан в Страдклайдском университете Stenlake и внедрен в клиническую практику в Великобритании в 1981 г. Payne и Hughes. Stenlake выяснил, что четвертичные аммониевые соединения спонтанно разрушаются при различной температуре и разных величинах pH (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 pH тела, и был синтезирован атракурий. У здоровых пациентов наблюдается частичное выведение препарат почками (10%), а при помощи хофмановской деградации элиминируется, вероятно, лишь около 45% препарата. Вероятно, определенную роль в метаболизме препарата играют неспецифические эстеразы плазмы, не имеющие отношения к холинэстеразе. Для ослабленных пациентов с ухудшением выделительной функции печени и почек деградация Хофмана 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 pH в щелочную сторону и при повышении температуры тела. Фактически же pH мало влияет на скорость хофмановской элиминации, а вот снижение температуры тела пациента ниже 34°C существенно замедляет деградацию препарата и удлиняет нейромышечный блок. Атракурий не вызывает столь быстрого наступления нейромышечной блокады, как СХ. Время начала действия в зависимости от дозы составляет 2,0-2,5 мин. (табл. 2).

Прекращение нейромышечного блока происходит скорее, чем у других недеполяризующих препаратов, и реверсия блока после введения 2·ED₉₅ (0,4 мг/кг) наступает через 20-25 мин.

Атракурий способен высвободить 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 (т.е. выше 2 ED₉₅) или препарат вводится слишком быстро. При повышении

Таблица 2. Дозы и длительность действия атракурия

	Доза, мг/кг	Длительность действия, мин.
ED ₉₅	0,23	
Интубация (t +3 мин.)	0,5-0,6	30-45
Релаксация (N ₂ O/O ₂)	0,3-0,4	30-45
Релаксация (Varop)	0,2-0,3	30-45
Поддерживающая доза	0,1-0,15	15-20
Инфузия	4-12 мкг/кг/мин.	

уровня гистамина в плазме более 1000 пг/мл у пациента могут наблюдаться гиперемия лица и преходящее снижение АД. Высвобождение гистамина может быть уменьшено путем медленного (в течение 30-60 сек.) 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 H₁- и H₂-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 ваголитическим действием и не вызывает блокады аутономных ганглиев.

Метаболит атракурия – лауданозин, способен проникать в ЦНС и обладает эпилептогенными свойствами, хотя сообщений о судорожных приступах после применения атракуриума пока не было. Дело в том, что плазменный уровень лауданозина, который может вызвать приступ судорог в эксперименте (5-15 мг/кг), намного превышает его уровень, достигаемый во время общей анестезии даже в случае применения больших доз атракурия при длительных операциях. Лауданозин выводится из организма с мочой и желчью, и его элиминация происходит гораздо медленнее атракурия.

Цисатракурий (нимбекс). Этот нейромышечный блокатор введен в клиническую практику в 1996 г. Он является R-цис-R'-цис-изомером 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 (ED₉₅ – 0,05 мг/кг) и имеет несколько более длительное действие (табл. 3).

Таблица 3. Дозы и длительность действия цисатракурия

	Доза, мг/кг	Длительность действия, мин.
ED ₉₅	0,05	
Интубация (t +3 мин.)	0,15-0,2	40-75
Релаксация (N ₂ O/O ₂)	0,05	30-45
Релаксация (Varop)	0,03-0,04	30-45
Поддерживающая доза	0,01-0,02	15-20
Инфузия	1-2 мкг/кг/мин.	

Основное преимущество этого препарата – отсутствие высвобождения гистамина. Установлено, что даже 8-кратная ED₉₅ цисатракурия (в том числе и при быстром внутривенном введении – в течение 5 сек.) не вызывает увеличения содержания гистамина в плазме и изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, поэтому препарат обеспечивает сердечно-сосудистую стабильность и может применяться у лиц с отягощенным аллергологическим анамнезом. Как и атракурий, он подвергается хофманновской деградации. Метаболитом цисатракурия является лауданозин и монокетвертичный 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 органо-зависимым 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 препарат, хотя фармакодинамика его при этом изменяется минимально.

Доксакурия хлорид. Это бис-четвертичное аммониевое соединение в настоящее время применяется в США. Хотя он является производным сукциниловой кислоты, основной путь его элиминации – выведение через почки и с желчью. Лишь в незначительном количестве (≈ 6%) препарат метаболизируется холинэстеразой плазмы. Это наиболее мощный из доступных в настоящее время недеполяризующих миорелаксантов (примерно в 20 раз мощнее тубокурарина); его интубационная доза составляет лишь 0,05 мг/кг (табл. 4).

Таблица 4. Дозы и длительность действия доксакурия

	Доза, мг/кг	Длительность действия, мин.
ED ₉₅	0,025	
Интубация (t +3-4 мин.)	0,05-0,08	90-150
Релаксация (N ₂ O/O ₂)	0,02-0,03	45-60
Релаксация (Vapor)	0,015-0,02	45-60
Поддерживающая доза	0,005-0,01	30-60

Препарат обладает очень медленным началом действия, а длительность его эффекта весьма непредсказуема и велика. Препарат не имеет ваголитического и ганглиоблокирующего действия. Даже при введении 4-кратной ED₉₅ он не приводит к высвобождению гистамина, следовательно, у него нет побочных сердечно-сосудистых эффектов и он может применяться при длительных операциях (3-4 часа), требующих сердечно-сосудистой стабильности, например, в кардиохирургии, когда предполагается продленная ИВЛ.

Метокурин. Это – полусинтетический дериват тубокурарина, впервые полученный King в 1935 г. в ходе работы над изучением структуры последнего. Подобно тубокурарину, он является бисчетвертичным аммониевым соединением. В клинической практике впервые применен Stoelting с сотр., которые установили, что он в меньшей степени,

чем тубокурарин, влияет на сердечно-сосудистую систему. Препарат примерно вдвое мощнее тубокурарина, но по длительности действия схож с ним (табл. 5).

Таблица 5. Дозы и длительность действия метокурина

	Доза, мг/кг	Длительность действия, мин.
ED ₉₅	0,28	
Интубация (t +3 мин.)	0,3-0,4	60-120
Релаксация (N ₂ O/O ₂)	0,15-0,2	40-60
Релаксация (Vapor)	0,1-0,15	40-60
Поддерживающая доза	0,05-0,1	30-45

Его преимущества по сравнению с тубокурарином заключаются в меньшем (в 2 раза) высвобождении гистамина. Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, связанные с высвобождением гистамина, могут проявляться только при введении метокурина в дозе 0,3-0,4 мг/кг и выше. Кратковременное снижение АД может быть следствием быстрого введения препарата. Метокурин не обладает ганглиоблокирующим и вагolitическим эффектами. Показан при длительных (3-4 часа) операциях, когда не предполагается ранняя экстубация пациента и когда нежелательны резкие изменения ЧСС.

Мивакурия хлорид. Является диэфиром бензилизохинолина. Он гидролизуется холинэстеразой плазмы на 70-88% со скоростью гидролиза сукцинилхолина. Этот путь метаболизма обеспечивает короткую длительность действия препарата. Длительность релаксации составляет $1/2 - 1/3$ от длительности нейромышечного блока недеполяризующих миорелаксантов промежуточного действия и примерно в 2-3 раза больше, чем у сукцинилхолина (табл. 6).

Таблица 6. Дозы и длительность действия мивакурия

	Доза, мг/кг	Длительность действия, мин.
ED ₉₅	0,07-0,08	
Интубация (t +2-3 мин.)	0,2-0,25	15-20
Релаксация (N ₂ O/O ₂)	0,1	10-15
Релаксация (Vapor)	0,08	10-15
Поддерживающая доза	0,05-0,1	5-10
Инфузия	3-15 (в среднем 6) мкг/кг/мин.	

Короткая длительность действия препарата дает возможность поддерживать релаксацию путем его инфузии (особенно при оперативных вмешательствах, длящихся 30-60 мин. и более). 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 псевдохолинэстеразы (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 АД и гиперемия лица. Чтобы минимизировать высвобождение гистамина, можно замедлить скорость введения миорелаксанта до 30 секунд. Мивакурий не блокирует автономные ганглии и не обладает ваголитическим действием.

Установлено, что мивакурий состоит из 3 изомеров. Более мощные «цис-транс» и «транс-транс»-изомеры составляют около 95% препарата. Они быстро гидролизуются псевдохолинэстеразой и их период полувыведения составляет 2-3 минуты. Третий изомер – «цис-цис»-изомер, более медленно подвергается гидролизу и его период полувыведения равен 55 минутам. Однако удельный вес этого изомера в общем количестве препарата составляет лишь около 5%, а по мощности он в 10-15 раз слабее других изомеров, поэтому его влияние на блокирующую мощность мивакурия и на длительность его действия незначительно.

Как уже указывалось, мивакурий почти полностью подвергается гидролизу псевдохолинэстеразой. Через почки в неизменном виде выделяется лишь около 5% препарата. Метаболиты мивакурия – моноэфир мивакурия и аминок-алкоголь, элиминируются с мочой и желчью. Метаболиты имеют положительный заряд, что делает невозможным их проникновение в ЦНС. Их миорелаксирующая способность составляет лишь $1/100$ от активности мивакурия.

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 минут.

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 АД. Идеально подходит для длительных оперативных вмешательств. Отсутствие выброса гистамина при его применении позволяет использовать препарат у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом (табл. 7).

Умеренный ваголитический эффект панкурониума и стимуляция им симпатической нервной системы обычно служат причиной повышения ЧСС, артериального

Таблица 7. Дозы и длительность действия панкурония

	Доза, мг/кг	Длительность действия, мин.
ED ₉₅	0,06-0,07	
Интубация (t +2-3 мин.)	0,08-0,12	60-120
Релаксация (N ₂ O/O ₂)	0,05-0,06	30-60
Релаксация (Vapor)	0,03	30-60
Поддерживающая доза	0,01-0,15	30-40

давления и сердечного выброса. Механизмы, вызывающие эти проявления, заключаются в облегчении панкуронием ганглионарной передачи, увеличении выброса катехоламинов и снижении обратного захвата катехоламинов пресинаптической мембраной.

Панкуроний медленно выводится через почки в неизменном виде. 10-20% препарата дезацетируются 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 псевдохолинэстеразы плазмы, что удлиняет время действия любого препарата, подвергнувшегося 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 (табл. 8).

Таблица 8. Дозы и длительность действия пипекурония

	Доза, мг/кг	Длительность действия, мин.
ED ₉₅	0,04-0,05	
Интубация (t +2-3 мин.)	0,08-0,12	80-120
Релаксация (N ₂ O/O ₂)	0,04-0,06	40-60
Релаксация (Vapor)	0,2-0,3	40-60
Поддерживающая доза	0,005-0,01	30-45

Ваголитическая активность препарат 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. **Tassonyi и соавт.** сравнили гемодинамические ответы у больных после назначения панкурония и пипекурония, и установили, что введение панкурония в дозе, примерно равной 2 ED₉₅, приводит к повышению ЧСС в среднем на 30% и сердечного индекса (на 12%), тогда как гемодинамические изменения после введения трехкратной ED₉₅ пипекурония были минимальными.

Метаболические превращения пипекурония весьма незначительны. Только около 5% препарата подвергаются дезацетилированию в печени. Главный путь экскреции – выведение через почки. При тяжелых нарушениях функции печени и почек наблюдается замедление экскреции пипекурония и увеличение его периода полувыведения.

Векуроний. Этот нейромышечный блокатор из группы аминостероидов разработан с целью уменьшения кардиоваскулярных эффектов панкурония. По структуре он является почти аналогом панкурония, и отличается лишь отсутствием метильной группы в одном из четвертичных аммониевых радикалов. Синтезирован в 1970 г. **Savage, Durant, Bowman и Marshall.** Векуроний отличается менее выраженным ваголитическим эффектом и более коротким действием, чем панкуроний (табл. 9).

Таблица 9. Дозы и длительность действия векурония

	Доза, мг/кг	Длительность действия, мин.
ED ₉₅	0,05	
Интубация (t +1,5-3 мин.)	0,1-0,2	15-20
Релаксация (N ₂ O/O ₂)	0,05	10-15
Релаксация (Vарог)	0,03-0,04	10-15
Поддерживающая доза	0,01-0, 02	5-10
Инфузия	0,8-2,0 мкг/кг/мин.	

Ваголитическая активность векурония в 20 раз слабее, чем у панкурония. объясняется эта разница именно отсутствием метильной группы в структуре препарата. В результате векуроний в меньшей степени связывается с мускариновыми рецепторами сердечной мышцы. Значительное снижение ваголитического действия при отсутствии ганглиоблокирующего и высвобождающего гистамин действия обуславливает минимум побочных влияний препарата на сердечно-сосудистую систему.

Разрушение векурониума происходит путем деацетилирования в микросомальной системе печени. От 12 до 30% препарата экскретируется в виде метаболита 3-дез-ацетилвекурония. Хотя печень является главным органом его элиминации, препарат в значительном (до 25%) количестве выделяется через почки. Основным метаболитом векурония – 3-дезацетилвекуроний, обладает примерно 80% мощностью основного соединения. Он имеет низкий клиренс и более длительное, чем у векурония, действие, поэтому у больных с нарушением функции почек может наблюдаться кумуляция метаболита и увеличение длительности нейромышечного блока.

Экскреция самого векурония снижается при ухудшении функции печени и почек, а также у пожилых пациентов и детей в возрасте до 1 года. Длительность нейромышечного блока у этих групп пациентов дольше и восстановление нейромышечной проводимости происходит медленнее. Однако при тщательном мониторинге нейромышечной проводимости векуроний может применяться как у пациентов с нарушением функции печени и почек, так и у детей и пожилых.

Рокуроний. Это стероидный релаксант средней длительности действия (30-45 минут), у которого начало нейромышечного блока проявляется раньше, чем у векурония. Мощность рокурония (или ORG 9426) в 7-8 раз меньше таковой у векурония. Слабая степень связывания его с рецепторами (чем объясняется низкая мощность) предотвращает т.н. *буферную диффузию* препарата, процесс, который имеет место у более мощных релаксантов. Буферная диффузия является причиной повторного связывания этих соединений с рецепторами вследствие длительного нахождения миорелаксантов в эффекторной зоне, и приводит к удлинению нейромышечного блока. Диффузия же менее мощных миорелаксантов из зоны рецепторов обратно в плазму, вероятно, происходит легче, и тем самым ограничивается длительность нейромышечного блока. Это наиболее вероятное объяснение того, почему рокуроний имеет среднюю длительность действия по сравнению с другими соединениями группы аминостероидов. Длительность действия рокурония лимитируется также жадным поглощением препарата печенью и элиминацией с желчью, что объясняется его повышенной липофильностью по сравнению с векуронием.

Рокуроний делает возможной интубацию трахеи через 60-90 секунд, что позволяет считать его альтернативой сукцинилхолину при необходимости срочной интубации трахеи (табл. 10)

Таблица 10. Дозы и длительность действия рокурония

	Доза, мг/кг	Длительность действия, мин.
ED ₉₅	0,3-0,4	
Интубация (t +60-90 сек.)	0,6-1,0	35-75
Релаксация (N ₂ O/O ₂)	0,3-0,4	30-40
Релаксация (Vapor)	0,2-0,3	30-40
Поддерживающая доза	0,1-0,15	15-25
Инфузия	8-12 мкг/кг/мин.	

Другие аспекты клинической фармакологии рокурония аналогичны векуронию. 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 вагolitическим эффектом. Предупредить увеличение ЧСС в данном случае можно предварительным введением фентанила. 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 вагolitических свойств.

Главный путь элиминации рокурония – метаболические превращения в печени. Около 10% препарата выводится через почки. Он жадно поглощается печенью при помощи активной транспортной системы переноса. Предполагаемый метаболит рокурония – 17-дезацетилрокуроний. 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.

Рапакуроний (ORG 9487). Он также относится к группе аминостероидов. Обладает низкой мощностью (ED₉₅ – 1,5 мг/кг), быстрым началом эффекта и, в зависимости от дозы, короткой или средней продолжительностью действия.

В сравнении с векуронием начало действия рапакурония наступает вдвое быстрее, а длительность его примерно наполовину дольше. Пик клинического проявления эффекта рапакурония при введении 1,5 мг/кг наблюдается на 62 секунде в ларингеальных мышцах и на 96 секунде – в m. adductor pollicis (при ТОF-стимуляции). В дозе 1,5-2,0 мг/кг рапакуроний создает хорошие условия для интубации трахеи на 60-й секунде что соответствует введению сукцинилхолина в дозе 1 мг/кг, и длительность клинического

эффекта препарата, т.е. время до 25% восстановления амплитуды судорожного ответа, составляет примерно 20 мин. (табл. 11).

Таблица 11. Дозы и длительность действия рапакурония

	Доза, мг/кг	Длительность действия, мин.
ED ₉₅	1,0-1,3	
Интубация (t +60-90 сек.)	1,5-2,5	15-35
Релаксация (N ₂ O/O ₂)	1,0-1,5	15-20
Релаксация (Vapor)	0,6-1,0	15-20
Поддерживающая доза	0,2-0,5	15-20
Инфузия*	9-12 мкг/кг/мин.	

* - развивается кумуляция и замедление восстановления нейромышечной проводимости

У пожилых пациентов интубация после введения аналогичной дозы рапакурония становится возможной через 90 секунд. Характерной особенностью рапакурония является увеличение длительности его действия с увеличением возраста пациентов. При продолженной инфузии препарата в течение часа время восстановления нейромышечной проводимости увеличивается до времени миорелаксантов средней длительности действия. Это может быть следствием кумуляции 3-дезацетилапакурония (ORG 9488) – метаболита рапакурония, который имеет более мощный блокирующий нейромышечную передачу эффект, чем основное соединение. Опыт клинического применения этого миорелаксанта небольшой, однако уже ясно, что он может использоваться при операциях и манипуляциях длительностью менее часа, а также может быть приемлемой альтернативой сукцинилхолину при неотложной интубации трахеи.

Несмотря на низкую мощность и, следовательно, необходимость применения высоких доз рапакуроний в эксперименте показал незначительное влияние на сердечно-сосудистую систему. В клинических исследованиях (Pitts et al.) установлено, что рапакуроний в дозе 2,0-3,0 мг/кг в 20-22% случаев приводил к снижению АД на 5 минут и более. Доза рапакурония 3,0 мг/кг приводила к повышению уровня гистамина в плазме до 1 мкг/мл, однако кожные высыпания и бронхоспазм при этом не наблюдались, хотя в других исследованиях отмечается, что после введения рапакурония в дозе 2,5 мг/кг у 5% больных наблюдался бронхоспазм. Yamaguchi и соавт. установили, что рапакуроний может вызывать вазодилатацию в результате блокады кальциевых каналов, причем этот блокирующий кальциевые каналы эффект рапакурония более выражен, чем у векурония.

Плазменный клиренс рапакурония составляет 8,5-11,1 мл/кг/мин. Он имеет стабильный объем распределения – 457 мл/кг и период полувыведения от 72 до 88 мин. Через почки выводится лишь около 22% от введенной дозы препарата, и, вероятно, основным путем его элиминации является печень.

Фенольные эфиры

Галламина триэтиодид. Препарат является трис-четвертичным амином, синтезированным Bovet и сотр. Трис-четвертичная структура соединения обуславливает его

выраженную ваголитическую активность. Это первый из синтетических миорелаксантов, внедренных в клиническую практику. Впервые он применен во Франции в 1948 г. Время наступления действия сходное с тубокурарином, но продолжительность его эффекта несколько меньше (табл. 12).

Таблица 12. Дозы и длительность действия галламина

	Доза, мг/кг	Длительность действия, мин.
ED ₉₅	3,0	
Интубация (t +2 мин.)	4,0-6,0	90-120
Релаксация (N ₂ O/O ₂)	2,0-3,0	40-60
Релаксация (Varor)	1,0-2,0	40-60
Поддерживающая доза	0,3-0,5	30-40

Он не метаболизируется и почти полностью выделяется из организма почками, следовательно, его применение не показано у лиц с нарушением выделительной функции почек. Препарат жирорастворим в большей степени, чем бис-четвертичные амины, поэтому он в достаточно больших количествах поступает через плацентарный барьер, что является противопоказанием для его применения в акушерской практике. Сильный ваголитический эффект галламина, сочетающийся с высвобождением под его влиянием катехоламинов в сердечной мышце, обуславливает значительное возрастание ЧСС. Тахикардия может быть чрезмерно выраженной и возникать даже при очень низких дозах препарата, которых еще недостаточно для развития нейромышечного блока (0,2-0,3 мг/кг или $\frac{1}{10}$ ED₉₅). Наряду с увеличением ЧСС может наблюдаться и повышение АД. Галламин не высвобождает гистамин и не блокирует аутономные ганглии, поэтому снижение АД при его использовании наблюдается крайне редко.

Алкалоиды

Алькурония хлорид. Он является полусинтетическим диаллиловым дериватом токсиферина, алкалоида *Strychnos toxifera*. Препарат в меньшей степени, чем тубокурарин, способствует высвобождению гистамина и вследствие этого меньше влияет на сердечно-сосудистую систему, хотя также может вызывать умеренную тахикардию за счет ваголитического действия. Имеет очень слабый ганглиоблокирующий эффект. Он также характеризуется продолжительным началом действия, а длительность миорелаксирующего эффекта приблизительно равна таковому у тубокурарина (табл. 12).

Таблица 12. Дозы и длительность действия алькурония

	Доза, мг/кг	Длительность действия, мин.
ED ₉₅	0,2	
Интубация (t +2 мин.)	0,25-0,3	60-120
Релаксация (N ₂ O/O ₂)	0,15-0,2	40-60
Релаксация (Varor)	0,1-0,5	40-60
Поддерживающая доза	0,05-0,1	30-45

Алькуроний практически не метаболизируется и почти полностью выводится почками и в небольшом количестве с желчью в неизмененном виде. До появления атракурия и векурония этот дешевый препарат достаточно широко применялся, однако в последнее время его использование весьма ограничено, и в первую очередь из-за способа элиминации из организма (возможность кумуляции).

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 сукцинилхолина** приводит к увеличению продолжительности действия и глубины нейромышечного блока недеполяризующих миорелаксантов.
2. **Одновременное введение 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.
3. **Изменения рН.** Длительность нейромышечного блока возрастает при метаболическом и (в меньшей степени дыхательном) ацидозе. У моночетвертичных 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 замедлением метаболизма и экскреции миорелаксантов недеполяризующего действия вследствие ухудшения функции органов, ответственных за их элиминацию.
5. **Возраст пациента.** Действие миорелаксантов недеполяризующего действия 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 сукцинилхолину.

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.

Характеристика нейромышечного блока при электростимуляции периферического нерва

Режим электростимуляции	Деполяризующий блок		Недеполяризующий блок
	I фаза	II фаза	
ТОF-режим	Затухания нет, но амплитуда мышечного ответа равномерно снижена	Затухание	Затухание
Тетаническая стимуляция	Затухания нет, но амплитуда мышечного ответа равномерно снижена	Затухание	Затухание
Стимуляция в режиме двойной вспышки	Затухания нет, но амплитуда мышечного ответа равномерно снижена	Затухание	Затухание
Посттетаническая потенциация	Отсутствует	Присутствует	Присутствует

ТОF-режим (английское – train of four): серия из четырех импульсов длительностью 0,2 мс каждый, подаваемых с частотой 2Гц на протяжении 2 сек.;

Тетаническая стимуляция: непрерывная серия импульсов частотой 50-100 Гц, подаваемых в течение 5 сек.;

Стимуляция в режиме двойной вспышки (СРДВ): серия из трех коротких (0,2 мс) импульсов с интервалом 20 мс (частота 50 Гц) , затем пауза 750 мс, затем повторяются два (СРДВ_{3,2}) или три (СРДВ_{3,3}) импульса, аналогичные начальным.

Литература:

1. Руководство по анестезиологии. В двух томах. Том I: Пер. с англ./Под ред. А.Р.Эйткенхеда, Г.Смита. – М.: Медицина, 1999. – 488 с.: ил.
2. Клиническая анестезиология: книга 1-я /Пер. с англ. – М. – СПб.: Издательство БИНОМ – Невский Диалект, 1998. – 431 с.: ил.
3. Anesthesia (fifth edition). Ed. by R.D.Miller. – 2000. – Churchill Livingstone

Оглавление

История вопроса	1
Физиология нейромышечной передачи	2
Фармакология нейромышечных блокаторов	5
Деполяризующие нейромышечные блокаторы	5
Сукцинилхолин	5
Наследственные факторы холинэстеразной недостаточности	6
Приобретенные факторы холинэстеразной недостаточности	7
Побочные эффекты сукцинилхолина	8
Декаметоний	9
Недеполяризующие мышечные релаксанты	10
Бензилизохинолиновые соединения	11
Тубокурарина хлорид (кураре, d-тубокурарин)	11
Атракурия бесилат (тракриум)	12
Цисатракурий (нимбекс)	13
Доксакурия хлорид	14
Метокурин	14
Мивакурия хлорид	15
Аминостероидные соединения	16
Панкурония бромид (павулон)	16
Пипекурония бромид (ардуан)	17
Векуроний	17
Рокуроний	18
Рапакуроний (ORG 9487)	19
Фенольные эфиры	20
Галламина триэтиодид	20
Алкалоиды	21
Алькурония хлорид	21
Факторы, влияющие на длительность недеполяризующего нейромышечного блока	22
Характеристика нейромышечного блока при электростимуляции периферического нерва	23
Литература:	23
Оглавление	24