

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ИПО

Реферат на тему: «Миорелаксанты»

Выполнил: ординатор 1 года  
кафедры анестезиологии и реаниматологии  
ИПО Максимова А.А.

Красноярск, 2024

План реферата:

1. Классификация миорелаксантов
2. Механизм действия миорелаксантов
3. Пути элиминации миорелаксантов
4. Фармакологические параметры и значение миорелаксантов
4. Декураризация
5. Побочные эффекты миорелаксантов
6. Список литературы

Миорелаксанты – препараты, вызывающие обратимый паралич скелетных мышц. Они предназначены для расслабления поперечно-полосатой мускулатуры, в целях облегчения интубации трахеи и проведения хирургического вмешательства, так как мышечный тонус часто мешает создать оптимальные условия для этого.

### **Классификация миорелаксантов**

В зависимости от характера воздействия на рецепторы:

- Деполяризующие (препараты сукцинилхолина):

- листенон (суксаметония хлорид)
- дитилин (суксаметония йодид)

- Недеполяризующие:

- рокуроний
- атракурий
- цис-атракурий
- мивакурий
- пипекуроний
- панкуроний

По продолжительности действия:

- Короткой продолжительности (<10 минут):

- сукцинилхолин
- мивакурий (мивакрон)

- Среднего действия (30-40 минут):

- атракурий (тракриум, риделат-с)
- цис-атракурий (нимбекс)
- рокуроний (эсмерон)
- векуроний (норкурон)

- Длительного действия (> 40 минут):

- панкуроний
- пипекуроний (ардуан)

Недеполяризующие миорелаксанты так же разделяют по химической структуре:

- Производные бензилизохинолина:

- атракурий, цис-атракурий, мивакурий
- Вещества, содержащие стероидное кольцо:

- рокуроний, векуроний, панкуроний, пипекуроний

Химическое строение *бензилизохинолиновых* МР обеспечивает ряд положительных качеств: высокую избирательность действия на холинорецепторы постсинаптической мембраны скелетных мышц, отсутствие ваголитического эффекта. Главное же отличие и достоинство препаратов этой группы - преимущественно «внеорганный» метаболизм.

Структурный тип препаратов *аминостероидного* ряда определяет фармакодинамические и фармакокинетические характеристики. Их элиминация частично происходит с мочой и желчью в неизменном виде, некоторые МР подвергаются метаболизму ферментными системами печени с образованием активных метаболитов, способных блокировать НМП и продлевать миоплегию.

### **Механизм действия**

Релаксанты блокируют синаптическую передачу нервных импульсов на двигательную концевую пластинку, конкурируя с ацетилхолином за места связывания с никотинергическими рецепторами (Н-холинорецепторами).

#### *Механизм действия депполяризующих миорелаксантов:*

Их структура сходна с молекулой ацетилхолина (АХ). При взаимодействии с Н-холинорецепторами препараты суксаметония вызывают потенциал действия концевой пластинки мышечной клетки, что приводит к депполяризации постсинаптической мембраны и стимуляции мышечного волокна (деполяризационный блок) – то есть они действуют как агонисты Н-холинорецепторов.

При этом вызвав депполяризацию миорелаксант остается связанным с рецептором на некоторое время (так как он разрушается неспецифической псевдохоллинэстеразой, которая синтезируется в печени и находится только в плазме) => его концентрация в синаптической щели долго не снижается, что вызывает длительную депполяризацию концевой пластинки => это приводит к миорелаксации (Na-каналы после открытия закрываются, и затем не могут снова открыться, пока не произойдет реполяризация концевой пластинки – это 1 фаза депполяризующего блока). При высокой дозе (примерно 5-10 мг/кг), непрерывной инфузии или у больных с атипичной ПХЭ и нарушении соответственно гидролиза суксаметония развивается недеполяризующий блок (2 фаза).

### Механизм действия недеполяризующих миорелаксантов:

Они действуют как конкурентные антагонисты ацетилхолина. Связываются с Н-холинорецепторами, но не вызывают деполаризации (недеполяризационный блок), так как при связывании релаксанта с Н-холинорецепторами они теряют свою чувствительность к ацетилхолину (постсинаптическая мембрана в состоянии поляризации, нет открытия Na-каналов).

### **Пути элиминации миорелаксантов**

#### 1. Гидролиз псевдохолинэстеразой плазмы крови (ПХЭ)

ПХЭ почти полностью инактивирует сукцинилхолин. Большая часть мивакурия также гидролизуется ПХЭ.

Так как ПХЭ имеет высокую гидролитическую способность, то межклеточного пространства достигает небольшая часть этих миорелаксантов.

Если активность ПХЭ снижена более чем на 80%, то при введении обычной дозы данных миорелаксантов заметно удлиняется нервно-мышечная блокада.

Подобное снижение активности ПХЭ встречается у лиц, имеющих генетический дефект этого фермента. Если одна аллель гена ПХЭ нормальная, а вторая патологическая (гетерозиготный дефект), то действие релаксанта увеличивается до 30 минут. В случае если обе аллели гена патологические (гомозиготный дефект), то блокада возможна до 8 часов. В таких случаях с лечебной целью можно применить свежемороженную плазму (4-6 доз и более) для возмещения ПХЭ, но более предпочтительным является проведение ИВЛ на фоне адекватной седации, пока не восстановится активность парализованных мышц.

#### 2. Элиминация Хоффмана

В основном посредством щелочного гидролиза (спонтанная биodeградация, неэнзиматическое расщепление или реакция элиминации Хоффманна) при pH 7,4 и температуре 37 °C элиминируются атракурий и его энантиомер цис-атракурий. У атракурия безилата она обеспечивает метаболизацию примерно 60% введенной дозы, а цисатракурия безилата - 80% примененной дозы.

Небольшая часть этих миорелаксантов расщепляются неспецифическими эстеразами (но не ПХЭ).

Поэтому элиминация не зависит от функции печени и почек. Через почки выводится только основной метаболит лауданозин (образуется в элиминации

Хоффмана). Он не блокирует нервно-мышечную передачу, но может давать побочные эффекты в основном связанные с возбуждением ЦНС.

### 3. Печень и почки

Рокуроний – метаболизируется в печени, а его метаболиты выводятся в основном с желчью и в меньшей степени через почки. При дозах 0,6 мг/кг у пациентов с клинически выраженными заболеваниями печени, желчевыводящих путей, почечной недостаточности возможна пролонгация действия.

Векуроний – разрушается преимущественно в печени, и лишь незначительная часть выводится почками в неизменном виде.

Пипекуроний – его элиминация зависит от экскреции через почки (на 70%) и с желчью. Длительность действия увеличивается при почечной недостаточности (доза при ХБП не более 0,04 мг/кг).

Панкуроний – метаболизируется в печени (метаболиты вызывают миорелаксацию), экскреция через почки (40%) и в меньшей степени с желчью (10%). При почечной недостаточности дозу уменьшают.

### **Фармакологические параметры и значение миорелаксантов**

Параметры для оценки силы действия миорелаксантов:

ЭД95- эффективная доза, необходимая для достижения почти полного (на 95%) расслабления мышц. Для выполнения интубации вводят обычно удвоенную ЭД95.

Время достижения максимального эффекта – промежуток времени от момента введения до проявления его максимального действия.

Клиническая продолжительность действия (DUR25) – время от момента введения МР до восстановления нервно-мышечной проводимости (силы мышечных сокращений) до 25% от исходной величины. В течение этого времени достигается расслабление мышц, достаточное для выполнения большинства операций.

Индекс восстановления (судят о скорости угасания эффекта) – период, в течение которого нервно-мышечное проведение восстанавливается с 25% до 75% от исходного уровня (это время повторного введения). Степень расслабления мышц в этот период недостаточна для выполнения вмешательства, но спонтанное дыхание еще значительно нарушено.

Общая продолжительность действия (DUR95) – время, в течение которого сила сокращения мышц восстанавливается на 95%.

Время достижения максимального эффекта и клиническая продолжительность действия зависят от дозы препарата.

Время восстановления атракурия, цис-атракурия, мивакурия остается почти неизменным при широком диапазоне доз.

**Сукцинилхолин** – остается миорелаксантом с самым быстрым началом и наименьшей продолжительностью действия, но так как в ряде случаев он вызывает серьезные осложнения, его применение должно быть обоснованным – экстренная интубация, быстрая интубация у больных с полным желудком, непродолжительные вмешательства (< 15 мин), проводимые при полной миорелаксации (тонзиллэктомия, аденотомия, репозиция костных отломков и др.), ларингоспазм (малые дозы 0,2 мг/кг). Интубационная доза 1 – 1,5 мг/кг, поддерживающая доза 0,15 мг/кг. Начало действия через 30-60 секунд, продолжительность действия интубационной дозы 5-10 минут.

Недеполяризующие миорелаксанты кроме паралича дыхания не вызывают других опасных осложнений. Их можно применять при вмешательствах длительностью более 15 минут.

**Рокуроний** – среди недеполяризующих МР действует наиболее быстро (эффект через 1-1,5 мин), поэтому является препаратом выбора для быстрой последовательной индукции, являясь в этом отношении более безопасной альтернативой деполяризующему МР суксаметонию. Не является активным гистаминолибератором (минимальное высвобождение гистамина). Доза для интубации 0,6 мг/кг, повторная доза 0,1 мг/кг. Продолжительность действия дозы для интубации 35-75 мин.

**Атракурий** – высокоселективный МР средней продолжительности действия. Продолжительность его действия не зависит от функционального состояния почек и печени, показан больным с почечной или печеночной недостаточностью. При нарушении температурных условий хранения подвержен спонтанной биодеградации и потере активности. Хранить необходимо в холодильнике. Способствует выбросу гистамина. Доза для интубации 0,6 мг/кг. Повторная доза 0,1 мг/кг. Начало действия после введения интубационной дозы 1,5-2,5 мин. Продолжительность действия 30-45 мин.

**Цисатракурий** – один из изомеров атракурия; имеет большую активность (в 3-5 раз), чем атракурия безилат, и превосходит его по продолжительности действия, но имеет длительное время достижения максимального эффекта, что является его недостатком. Не способствует высвобождению гистамина (можно применять при отягощенном аллергологическом анамнезе) и не влияет на систему кровообращения. Доза для интубации 0,15 мг/кг,

повторная доза 0,02 мг/кг. Начало действия через 2-3 мин.

Продолжительность действия 40-75 мин.

**Пипекуроний** – присуще медленное начало действия (до 6 мин). В отличие от панкурония, не обладает ваголитической и симпатомиметической активностью, в обычных дозах существенно не влияет на функцию ССС.

Пипекуроний применяют так же в целях прекураризации – для предотвращения мышечных фасцикуляций при использовании деполяризующих миорелаксантов, вводят его в дозе 1 мг за 5 минут до введения суксаметония. Доза для интубации 0,06-0,08 мг/кг.

Поддерживающая доза 0,01-0,02 мг/кг. Продолжительность действия дозы для интубации 60-120 мин.

**Панкуроний** – его применение ограничивают случаями, когда предполагается продолжить ИВЛ после операции. Интубационная доза 0,1 мг/кг. Повторная доза 0,02 мг/кг. Начало действия после введения интубационной дозы 2-3 мин. Продолжительность действия дозы для интубации 60-120 мин.

### Декураризация

Практически все недеполяризующие миорелаксанты обладают способностью к кумулированию, а их действие может быть пролонгировано как рядом патологических состояний и сопутствующих заболеваний, так и сочетанным использованием с ЛС, способными потенцировать и удлинять их действие (ингаляционные анестетики, местные анестетики, бензодиазепины, препараты лития, некоторые группы антибиотиков – аминогликозиды, полимиксины, тетрациклины и др.).

С учетом этого по завершении хирургического вмешательства и анестезии с применением недеполяризующих МР может сохраняться остаточная курализация - неполное восстановление НМП. Последствием этого является дыхательная недостаточность различной степени выраженности. Тяжелая послеоперационная дыхательная недостаточность сопровождается гипоксемией и гиперкапнией, вплоть до развития терминального состояния. Менее тяжелая, но клинически очевидная дыхательная недостаточность приводит к субкомпенсированной гиповентиляции с развитием микроателектазов легких, послеоперационной пневмонии, способна провоцировать отек мозга, сердечную недостаточность, в особенности у пациентов групп риска.

Остаточная курализация - один из главных поводов для применения антагонистов миорелаксантов, реверсирующих их действие (декураризация) или для продленной ИВЛ.



Неостигмин (прозерин) является ингибитором ацетилхолинэстеразы. Он вызывает обратимое угнетение активности АХЭ и этим препятствует разрушению АХ. Концентрация ацетилхолина в области двигательных концевых пластинок повышается и происходит конкурентное вытеснение миорелаксантов из рецепторов.

Вводить прозерин следует только тогда, когда появляются признаки спонтанного дыхания (это свидетельствует о том, что уровень миорелаксантов значительно снизился).

Действие ингибитора АХЭ не ограничено только двигательными концевыми пластинками. Прозерин так же связывается с Н-холинорецепторами вегетативных ганглиев и М-холинорецепторами сердца, гладких мышц и экзокринных желез. Поэтому для устранения парасимпатомиметических побочных эффектов неостигмин применяют вместе с атропином. Их вводят либо в одном шприце в соотношении 2:1, либо предварительно в/в вводят 0,5 мл (0,5 мг) атропина, ожидают учащения пульса и через 1,5 минуты вводят прозерин в/в в дозе 1,5 мг (3 мл).

Противопоказаниями для введения прозерина являются – аритмии, брадикардия, ИБС, стенокардия, бронхиальная астма, ХОБЛ, гипотензия, полная мышечная релаксация.

Декураризацию не проводят если применялись деполяризующие миорелаксанты, так как деполяризационный блок устранить таким способом невозможно. Наоборот, прозерин будет продлевать блок, так как подавляет так же активность ПХЭ и препятствует разрушению суксаметония. По этой же причине не применяют декураризацию если использовался мивакурий.

### **Побочные эффекты миорелаксантов**

Паралич дыхательных мышц – объясняется их основным действием, при применении в клинических дозах этот эффект неизбежен.

Миорелаксанты могут действовать на все рецепторы ВНС, для которых физиологическим медиатором является АХ. Они взаимодействуют с Н-холино и М-холинорецепторами – происходит угнетение или стимуляция вегетативных реакций.

#### Недеполяризующие миорелаксанты:

- Сердечно-сосудистая система:
  - Снижение АД (блокада Н-холинорецепторов вегетативных ганглиев)
  - Тахикардия (блокада М-холинорецепторов сердца)

- Высвобождение гистамина – происходит неспецифическая дегрануляция тучных клеток, но его количество незначительно. Обычно проявляется в виде локальной эритемы при применении атракурия или мивакурия.

В целом побочные эффекты современных недеполяризующих миорелаксантов несут незначительные и ими обычно пренебрегают.

#### Побочные эффекты препаратов суксаметония:

- Сердечно-сосудистая система:

- Синусовая брадикардия вплоть до остановки синусового узла (стимуляция М-холинорецепторов), выскальзывающие ритмы
- Желудочковая тахикардия (стимуляция Н-холино и М-холинорецепторов)

- Гиперкалиемия:

В результате деполяризации выходит калий из мышечной клетки в области концевой пластинки (это может вызывать кратковременное незначительное повышение уровня калия сыворотки).

Возможна выраженная гиперкалиемия вплоть до остановки сердца (её невозможно предупредить прекураризацией). Это связано с генерализованным повреждением поперечнополосатых мышц или при денервации значительных мышечных массивов, когда образуются внесинаптические ацетилхолиновые рецепторы вдоль мембраны мышечной клетки, поэтому обычная доза суксаметония действует помимо области концевой пластинки еще и на протяжении всей мембраны, а это приводит к генерализованному калиевому току из клетки (т.е. вся мембрана реагирует как концевая пластинка). Повышенная чувствительность развивается в течение 2-3 дней после денервации и например, при поперечном поражении спинного мозга, при мышечных дистрофиях сохраняется в течение всей жизни. Особая осторожность должна соблюдаться в случаях исходно существующей гиперкалиемии вследствие острой почечной недостаточности.

Исходя из этого, имеются абсолютные противопоказания для применения сукцинилхолина:

- все первичные заболевания скелетных мышц (мышечные дистрофии)
- денервация, вызывающая вторичную атрофию мышц (ожоги 3 степени, синдром поперечного поражения спинного мозга, далеко зашедшие формы полиневропатий)
- сепсис
- тяжелые инфекции органов брюшной полости

- тяжелые повреждения мягких тканей (политравма)
- длительная иммобилизация

- Мышечные боли:

Возникают после операции и появляются в основном у лиц молодого возраста, прекураризация способна уменьшить эти боли.

- Злокачественная гипертермия - острый гиперметаболический синдром, возникающий вследствие избыточного высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума и вызывающий мышечную ригидность и повышение температуры.

Препараты суксаметония выступают в роли триггера этого патологического состояния, обусловленного аутосомно-доминантным генетическим дефектом кальций-освобождающих каналов.

### **Список литературы:**

1. Дж. Эдвард Морган-мл., Мэгид С. Михаил, Майкл Дж. Марри  
Клиническая анестезиология/ изд. 4-е, испр. – перевод с англ. – М.:  
издательский дом БИНОМ, 2018
2. Гельфанд, Б. Р. Анестезиология и интенсивная терапия / Б. Р. Гельфанд -  
Москва : Литтерра, 2013. - 672 с.
3. Бунятян, А. А. Анестезиология : национальное руководство : краткое  
издание / под ред. А. А. Бунятяна, В. М. Мизикова. - Москва : ГЭОТАР-  
Медиа, 2020. - 656 с.