

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

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Грицан А.И.

Реферат на тему:

«Фармакологическая характеристика препарата Атракурия безилат.
Элиминация Хоффмана, как механизм внутриорганного распада препарата»

Выполнил:

ординатор 1 года

кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО

Лазарев Игорь Андреевич

Красноярск 2018

Оглавление

Характеристика вещества Атракурия безилат.....	3
Фармакология:.....	3
Применение вещества Атракурия безилат:	4
Противопоказания:.....	4
Ограничения к применению:.....	4
Применение при беременности и кормлении грудью:.....	5
Побочные действия вещества Атракурия безилат:	5
Взаимодействие:.....	5
Передозировка:.....	6
Пути введения:	6
Меры предосторожности вещества Атракурия безилат:	6
Особые указания:	6
Элиминация Хоффмана, как вариант внутриорганного метаболизма	7
Список использованной литературы:.....	8

Характеристика вещества Атракурия безилат

Синтетическое бисчетвертичное аммониевое соединение, производное бензилизохинолина, смесь из 10 стереоизомеров (находящихся в неэквивалентных соотношениях). Молекулярная масса — 1243,49. Раствор — апиrogenная, прозрачная бледно-желтого цвета жидкость с рН 3,25–3,65.

Фармакология:

Фармакологическое действие - миорелаксирующее, недеполяризирующее, н-холинолитическое.

Высокоселективный недеполяризирующий периферический миорелаксант средней продолжительности действия. Блокирует н-холинорецепторы концевой пластинки нервно-мышечного синапса и препятствует связыванию с ними ацетилхолина по типу конкурентного антагонизма и деполаризации мембран клеток скелетных мышц. Угнетает нервно-мышечную передачу возбуждения и вызывает расслабление скелетной мускулатуры. Вызывает быстрый и легкообратимый миорелаксанта́ный эффект. Действие развивается в течение 1–2 мин; после в/в введения в дозах 0,4–0,5 и 0,5–0,6 мг/кг интубация возможна через 2–2,5 и 1,5 мин соответственно. Максимальный эффект при введении доз в интервале 0,11–0,6 мг/кг достигается через 1,7–10 мин и зависит от вводимой дозы (после дозы 0,4–0,5 мг/кг — через 3–5 мин). Средняя эффективная доза, вызывающая миорелаксацию на 95%, — 0,26 мг/кг. Длительность эффекта дозы 0,3–0,6 мг/кг при сбалансированной анестезии составляет 15–35 мин; продолжительность миорелаксации не коррелирует с уровнем псевдохолинэстеразной активности плазмы крови и не зависит от функционального состояния печени и почек. Обладает незначительной кумулятивной способностью, продолжительность действия при повторном введении не увеличивается.

Дополнительное введение на фоне сбалансированной анестезии возможно с интервалами 15–25 мин (интервалы несколько удлиняются при сочетании с изофлураном или энфлураном). Восстановление нервно-мышечной передачи на 25% происходит через 35–45 мин и на 95% через 60–70 мин после проведения сбалансированной анестезии или спустя 40 мин от начала процесса восстановления при ингаляционной анестезии. Способствует умеренному высвобождению гистамина. Оказывает гипотензивное действие. В терапевтических дозах не влияет на сознание, органы чувств, болевую чувствительность, величину внутриглазного давления, не вызывает седативного и амнестического эффекта, злокачественной гипертермии.

После кесарева сечения не вызывает у новорожденных побочных явлений (даже при введении матерям больших и повторных доз), однако не исключается возможность развития респираторной депрессии или понижения тонуса скелетной мускулатуры.

Обладает мутагенной активностью. В экспериментах на кроликах оказывает эмбриотоксическое и тератогенное действие: повышает число постимплантационных потерь, вызывает висцеральные и скелетные аномалии.

В высокой степени связывается с белками плазмы. Распределение после в/в введения осуществляется за 2–3,4 мин. Плохо проникает через ГЭБ, плацентарный барьер. Биотрансформируется путем эфирного гидролиза при участии неспецифических эстераз плазмы крови и спонтанно, посредством неферментативного пассивного превращения в неактивную форму (элиминация Хоффмана).

Главный метаболит — лауданозин — не обладает миорелаксирующей активностью, но вызывает гипотензию. Выводится в течение 20 мин с мочой (около 90% в виде метаболитов) и с желчью (менее 10% в неизменном виде). Не кумулирует. У пожилых пациентов незначительно понижается общий клиренс и увеличивается объем распределения, при этом длительность эффекта и время восстановления нервно-мышечной проводимости не изменяются.

Применение вещества Атракурия безилат:

Расслабление мускулатуры при хирургических вмешательствах, эндотрахеальной интубации, ИВЛ (как дополнение к общей анестезии).

Противопоказания:

- гиперчувствительность, в т.ч. к мивакурия хлориду и другим миорелаксантам — производным бензилизохинолина;
- миастения.

Ограничения к применению:

- Гипотензия, гипотермия;
- тяжелые нарушения электролитного баланса, в т.ч. гипокалиемия и гипокальциемия;
- ацидоз;

- карциноматоз;
- педиатрическая практика — дети в возрасте до 1 мес, недоношенные дети.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Возможно, если ожидаемый эффект применения превосходит потенциальный риск для плода и новорожденного.

Категория действия на плод по FDA — C.

Побочные действия вещества Атракурия безилат:

Аллергические реакции: обусловлены высвобождением гистамина — гиперемия кожи вследствие вазодилатации (5%), эритематозные высыпания (0,5%), крапивница, зуд (0,2%), бронхоспазм с бронхиальной гиперсекрецией (0,2%), ларингоспазм, анафилактоидные реакции.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): транзиторная артериальная гипертензия (2,1%) или гипотензия (1,9%), тахикардия (2,1%) или брадикардия (0,6%), вплоть до остановки сердца.

Прочие: одышка, неадекватная дозе по силе или длительности блокада нервно-мышечной передачи, редко — судороги (на фоне интенсивной терапии травмы головы, отека мозга, гипоксической энцефалопатии, вирусного энцефалита, уремии).

Взаимодействие:

Усиливают и пролонгируют эффект ингаляционные общие анестетики: диэтиловый эфир, галотан (на 20%), изофлуран и энфлуран (на 35%), кетамин, бензогексоний, хлорпромазин, пропранолол, некоторые антибиотики (аминогликозиды, тетрациклины, полимиксины, линкомицин, клиндамицин, спектиномицин), соли магния, включая сульфат (при парентеральном введении), прокаинамид, хинидин, лидокаин и другие антиаритмические средства, диуретики (тиазидные, фуросемид, маннит, ацетазоламид), препараты лития (при длительном введении).

Увеличивает риск развития брадикардии и/или гипотензии на фоне наркотических анальгетиков. Вызывает перекрестные аллергические реакции с тубокурарином и другими миорелаксантами, способствующими

высвобождению гистамина. Фармацевтически несовместим (нельзя смешивать в одном шприце и вводить в/водновременно) с барбитуратами, включая тиопентал-натрий, и щелочными растворами препаратов (возможно изменение кислого рН раствора атракурия, его инактивация или преципитация свободной кислоты).

Передозировка:

Симптомы: длительное угнетение дыхания или апноэ, гипотензия, коллапс, продолжительный паралич (по типу миоплегии), шок.

Лечение: введение антагонистов — антихолинэстеразных средств, предпочтительно — неостигмина метилсульфата, в дозе 1–3 мг в/в через 0,5–2 мин после предварительного в/в введения 0,25–0,7 мг атропина (для предупреждения побочных м-холиномиметических эффектов), при апноэ и длительном параличе — ИВЛ до полного восстановления дыхания; при выраженной гипотензии или шоке — вазоконстрикторы. Необходимо повторное обследование через 1 ч после купирования нервно-мышечной блокады для исключения миорелаксации.

Пути введения:

В/в.

Меры предосторожности вещества Атракурия безилат:

Крайняя осторожность необходима у больных с нарушением нервно-мышечной передачи. Используют только при наличии антагонистов и соответствующих средств для проведения интубации трахеи и аппаратуры для ИВЛ. Купирование нервно-мышечной блокады антихолинэстеразными средствами происходит не ранее 8–35 мин.

Особые указания:

Раствор медленно теряет активность (приблизительно на 6% в год) в условиях хранения при 5 °С. Около 5% активности утрачивается в течение 1 мес при температуре 25 °С (может использоваться, если содержался при комнатной температуре постоянно, но не более 14 дней), не замораживают. Следует учитывать, что раствор содержит 0,9% бензилового спирта (в качестве консерванта). При фрагментации и/или изменении цвета раствор не пригоден для введения.

Элиминация Хоффмана, как вариант внутриорганного метаболизма

На примере атракурия следует рассматривать метаболизм за счет двух механизмов: элиминация Хоффмана и эфирный гидролиз неспецифическими эстеразами.

Элиминация Хоффмана - спонтанное неферментативное химическое разрушение, зависящее от рН и температуры тела. Увеличение рН и температуры способствует элиминации.

Атракурий метаболизируется интенсивно, поэтому его фармакокинетика не зависит от состояния почек и печени. При этом образуются метаболиты: лауданозин, акрилаты, алкоголь и кислоты. Лауданозин метаболизируется печенью и выводится с мочой и жёлчью.

Также этот метаболит способен проникать через гемато - энцефалический барьер и оказывать стимулирующее действие на головной мозг, однако это может быть значимо только при чрезмерно высоких дозах атракурия или при печёночной недостаточности. Внеизменённом виде выводится почками около 10 % атракурия.

Список использованной литературы:

1. Регистр лекарственных средств России.