

Тема: Клиническая
фармакология анестетиков,
анальгетиков. **Клиническая
фармакология мышечных
релаксантов**

Грицан Алексей Иванович

Кафедра анестезиологии и реаниматологии
ИПО ГБОУ ВПО КрасГМУ им.проф. В.Ф. Войно-
Ясенецкого Минздрава РФ

2015 год

План лекции

- Клиническая фармакология анестетиков и анальгетиков
- Клиническая физиология мышечных релаксантов
- Методики управления нервно-мышечным блоком

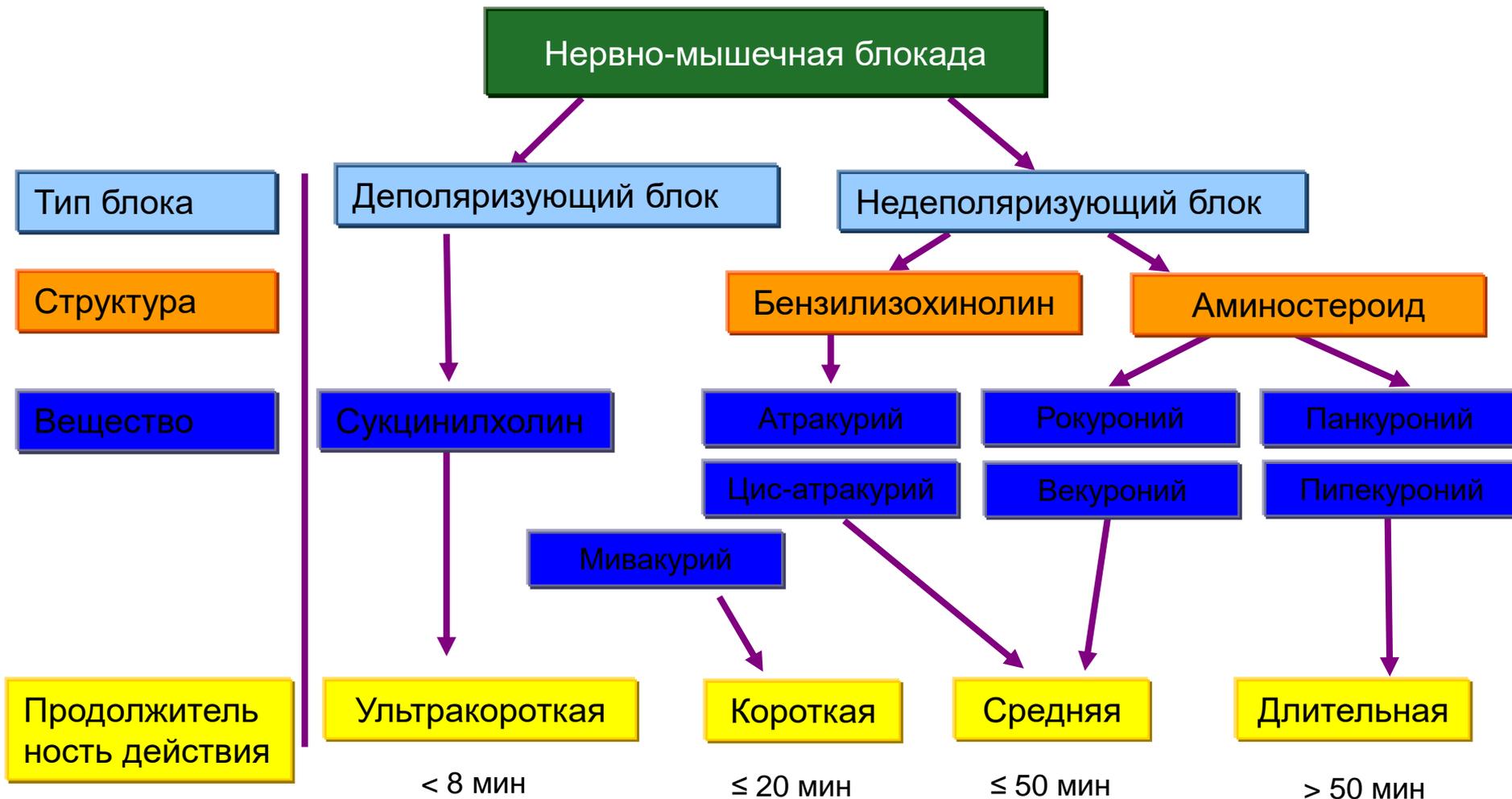
Цель и задачи лекции:

- Познакомить слушателей с клинической фармакологией анестетиков, анальгетиков и мышечных релаксантов
- Представить методики управления нейромышечным блоком

Зачем нужны мышечные релаксанты

Один из механизмов концепции общей многокомпонентной анестезии , вызывая полное расслабление поперечнополосатой мускулатуры в ходе операции, что позволяет проводить оперативные вмешательства в условиях безопасного уровня анестезии и осуществлять эффективную блокаду патологических реакций в ответ на операционный стресс.

Механизм действия и классификация



Время появления миорелаксантов в мире

- Тубокурарин алколоид трубчатого кураре - 1942 году был впервые использован при операции в Монреальском Гомеопатическом госпитале
 - сукцинилхолин - 1952 год
 - Павулон[®] - 1968
 - Ардуан[®] - 1980
 - Тракриум[®] – 1983
 - Норкурон[®] 1983
 - Эсмерон[®] - 1994
 - Нимбекс[®] - 1996 год

Нервно-мышечный блок и восстановление проводимости

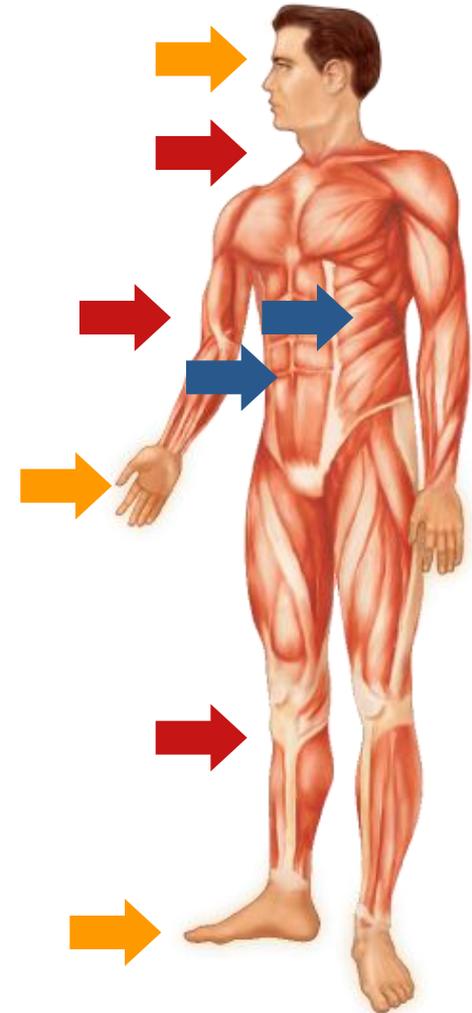
– Типичная последовательность развития блока под действием недеполяризующих миорелаксантов

1. Мелкие, быстрые мышцы (глаз, пальцев рук и ног)

2. Конечности, глотка, туловище

3. Диафрагма, межреберные мышцы

– Восстановление происходит в обратном порядке



Определение значимых параметров

- **ED₉₅**

Доза миорелаксанта, вызывающая блокаду 95% рецепторов нервно-мышечного синапса (доза при интубации в основном в 2 раза выше ED₉₅)

- **Время начала действия**

Время от окончания введения миорелаксанта до развития максимальной степени нервно-мышечного блока

- **Время интубации**

Время от окончания введения миорелаксанта до развития оптимальных условий для интубации

- **DUR₂₅**

Клиническая продолжительность действия = время от введения миорелаксанта до восстановления нейромышечной проводимости (НМП) до 25% от исходного значения

- **DUR₉₅**

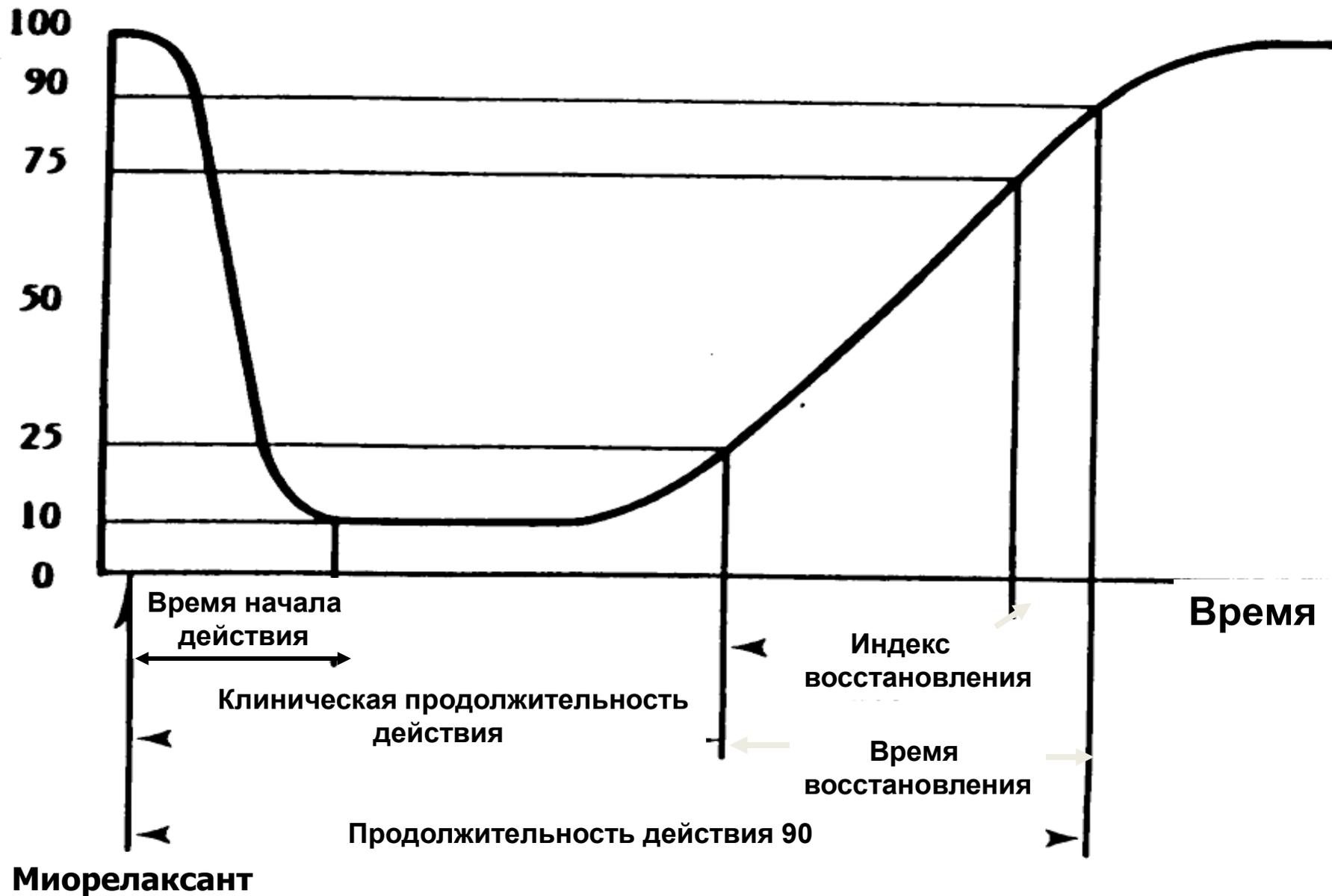
Общая продолжительность действия = время от введения миорелаксанта до восстановления нейромышечной проводимости до 95 % от исходного значения (соответствует примерно 2 x DUR₂₅)

- **Индекс восстановления (Recovery Index)**

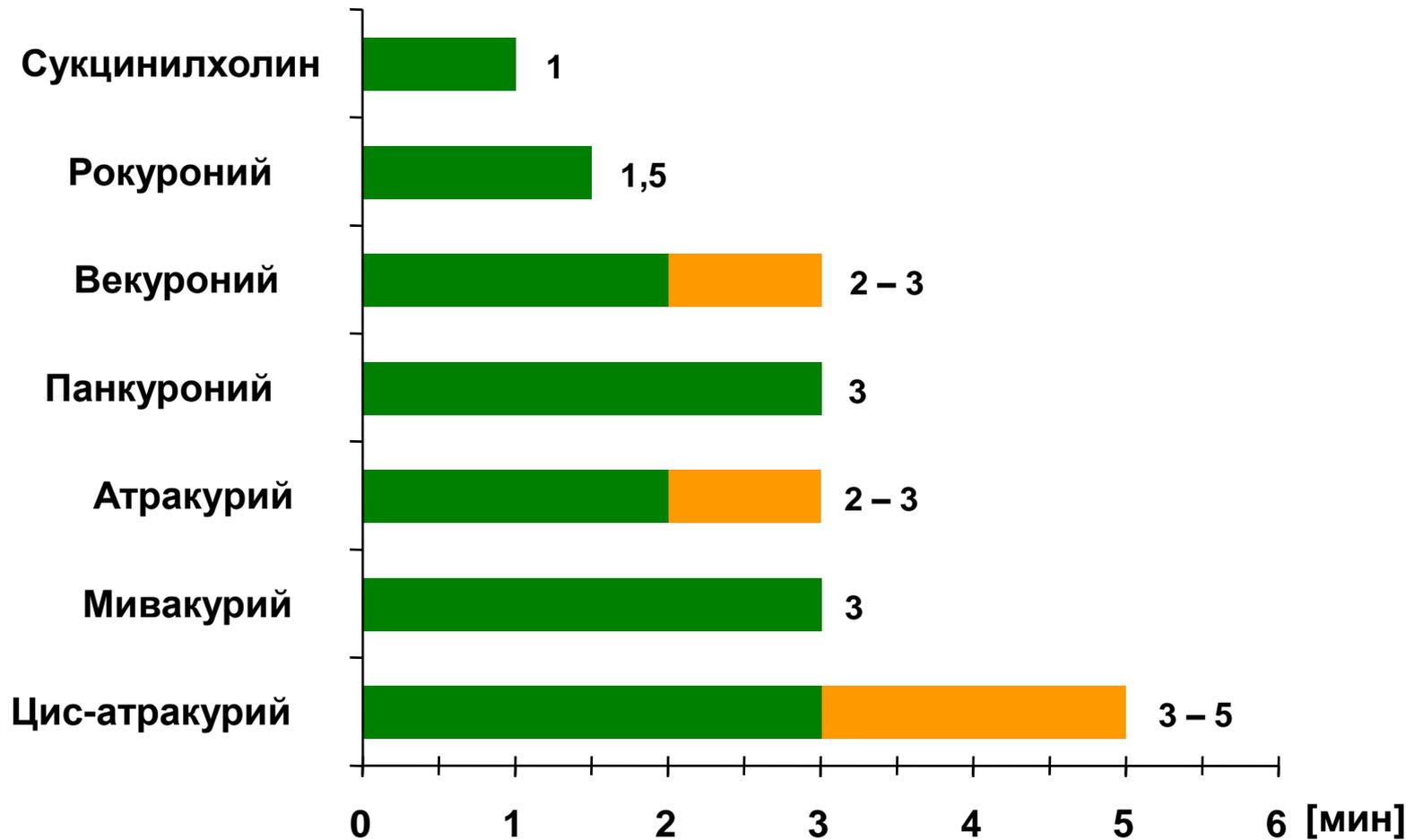
Время восстановления НМП от 25 % до 75 % от исходного значения (независимо от дозы)

% нейромышечной
проводимости

Миограмма

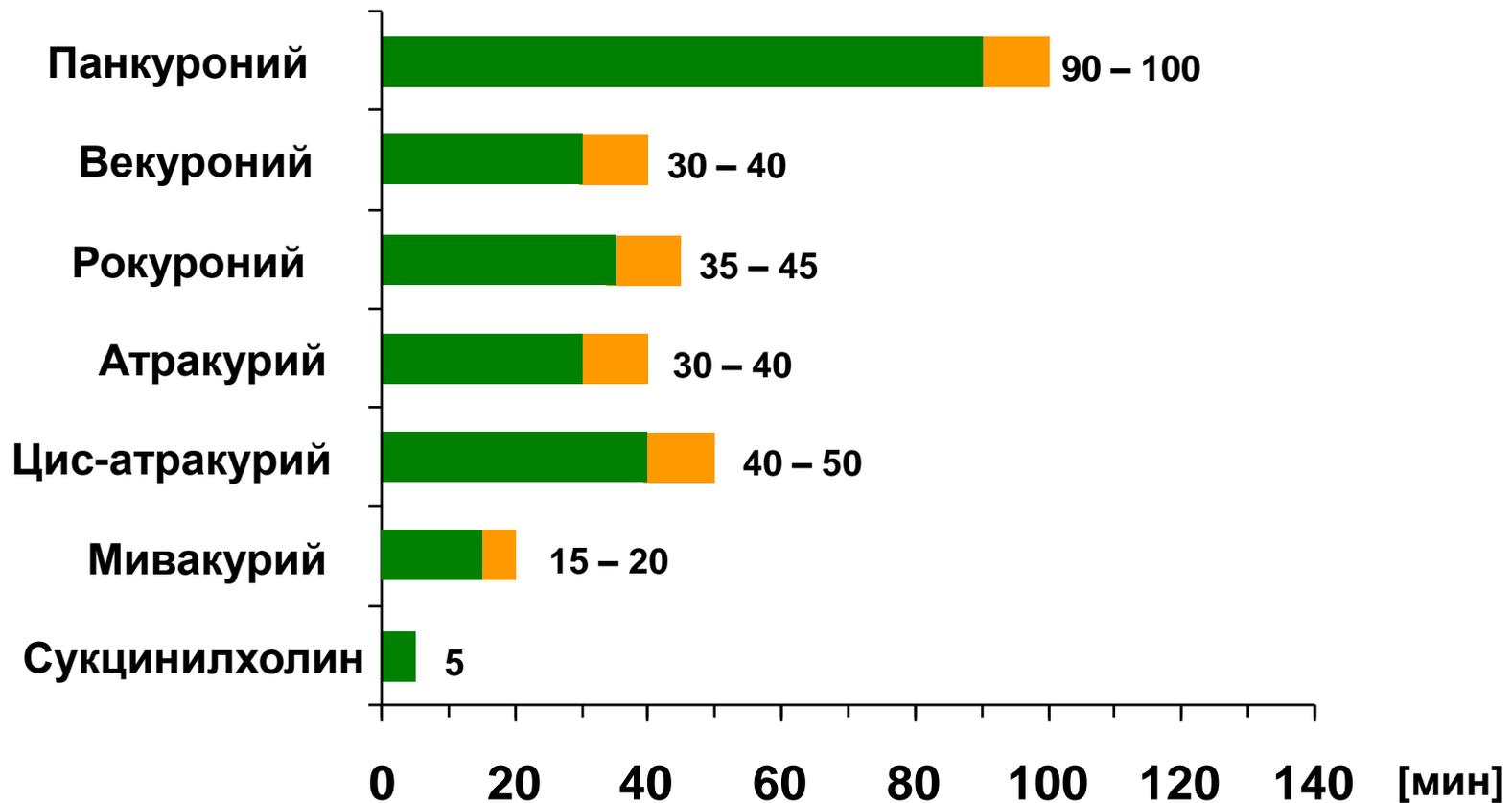


Время начала действия при дозе 2 x ED₉₅ (обычно, доза при интубации)

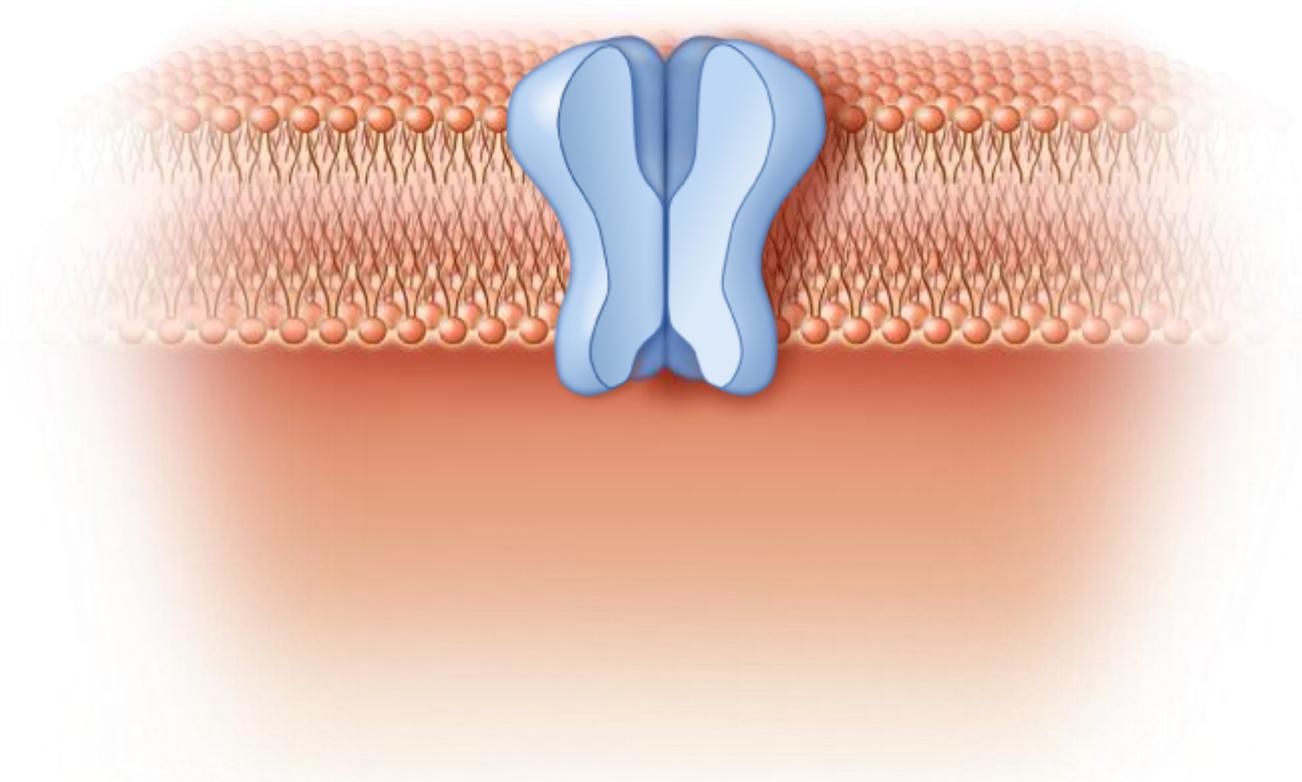


Общая продолжительность действия

(восстановление до 95%) после введения дозы 2 x ED₉₅



Деполяризующий блок

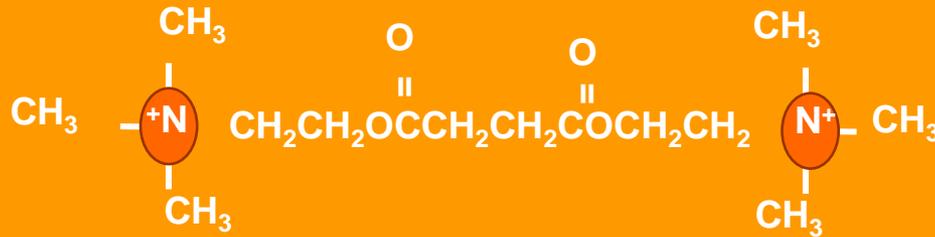


Депполяризующий блок

- Депполяризующие миорелаксанты связываются с ацетилхолиновыми рецепторами (оба участка связывания):
 - Агонисты → Депполяризация
 - Не разрушаются ацетилхолинэстеразой → Ионные каналы не закрываются
 - Сохраняется возбудимость мембран, длительная депполяризация → Паралич мышц
 - Фармакологический антагонизм невозможен
- Пример: сукцинилхолин

Сукцинилхолин (Листенон[®], Дитилин[®]): обзор

Сукцинилхолин



- Деполяризующий миорелаксант (2 молекулы ацетилхолина)
 - ED₉₀ = 0.5 мг/кг .диэтиловый хлорид янтарной кислоты, ее хлорид, бромид или йодид
 - короткое время наступления и продолжительности действия: хорошие/отличные условия для интубации 30 – 60 сек (1 мг/кг)
Dur₂₅ = 2 - 6 мин
Dur₉₀ = 8 мин
- Фармакологический антагонизм невозможен
- Для быстрой последовательной индукции: 1,0 – 1,5 мг/кг

Особенности деполяризующей блокады

- Полная нейромышечная блокада – 30-40 сек = 4-5 мин.
- Мышечные фибрилляции-судорожные подёргивания – мышечные боли (прекураризация).
- Высвобождение калия. Опасно у б-х с ОПН, ожоговых, неврол., травмы, .
- Разлагаются в организме псевдохолинэстеразой. Дефицит этого фермента продлевает блокаду.
- Может наступить **двойная фаза** действия деполяризующих релаксантов и тогда деполяризующая блокада превращается в недеполяризующую.
- Повышают внутриглазное давление.
- Брадикардия, аритмия, гипотония, гиперсаливация, внутричерепное давление – мускариновый эффект, гистаминовый эффект.
- Провокация синдрома злокачественной гипертермии

Сукцинилхолин: предосторожности и противопоказания – нейротрансмиттер всей парасим.системы

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

Противопоказания:

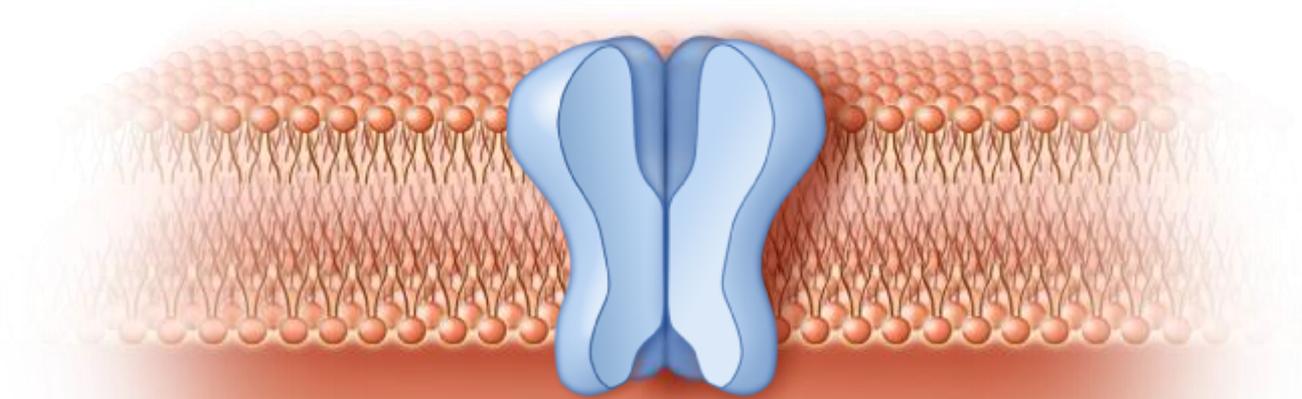
- Наличие атипичной псевдохолинэстеразы
- Ожоговая болезнь
- Множественные травмы, переломы костей
- Злокачественная гипертермия или анафилаксия в семейном анамнезе
- Калиемия > 5,5 ммоль/л

Рекомендации DGAI:

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

DGAI = Немецкое общество анестезиологов и реаниматологов

Недеполярирующий блок



Недеполяризующие миорелаксанты

- Связываются с ацетилхолиновыми рецепторами
- Конкурентная блокада холинергических рецепторов
- Антагонистическое действие - Ионные каналы остаются закрытыми
- Деполяризация мембраны не происходит
- Взаимодействие с пост- и пресинаптическими рецепторами
- Возможен фармакологический антагонизм
- Аминостероиды и бензилизохинолины

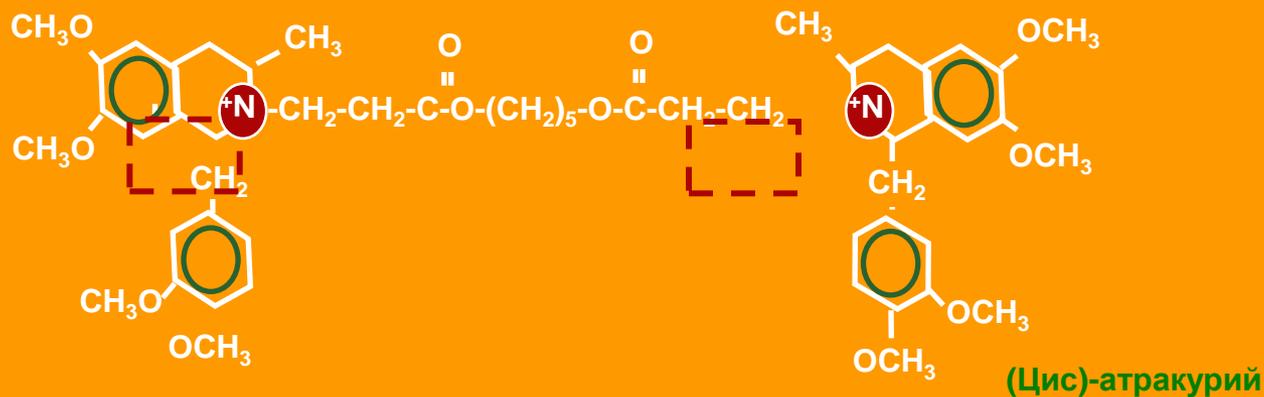
Особенности недеполяризующего блока

- Медленное наступление начала действия от 1 до 5 мин.
- Большая продолжительность действия.
- Нет мышечных фибриляций, мышечных болей и высвобождение калия.
- Окончание блока может быть ускорено применением антихолинестеразных препаратов – неостигмин, прозерин.
- Восстановление проводимости зависит от функции почек и печени.
- Кумулирование при повторном введении.
- Влияние на сердечно-сосудистую систему.
- Гистамин-эффект.
- Развитие ганглионарной блокады или блокады блуждающего нерва.

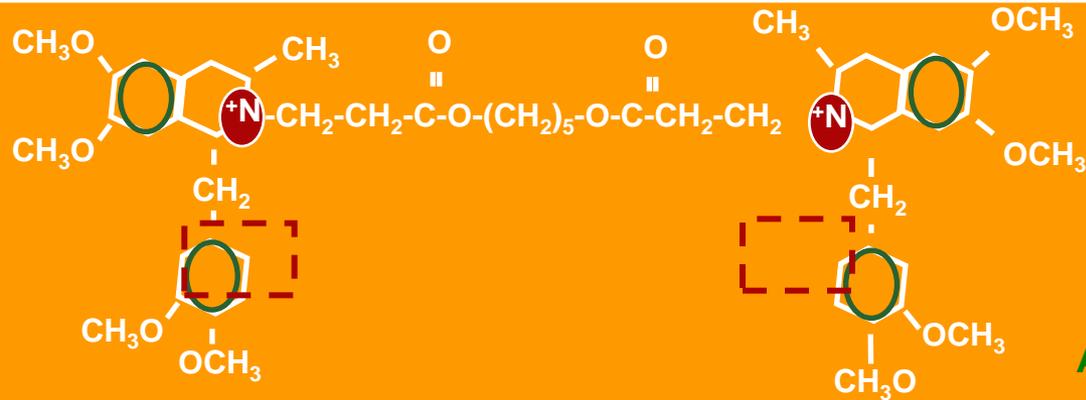
Побочные эффекты при прерывании блока

- 1. Брадикардия.
- 2. Увеличении секреции.
- 3. Бронхоспазм.
- 4. Тошнота и рвота.
- 5. Рекурарезация.
- Поэтому предпочтение спонтанному восстановлению блока.

Недеполяризующие миорелаксанты: Бензилизохинолины



Атракурий - Тракриум®



- Интубационная доза 0,3–0,6 мг/кг (2 ED₉₅)
- Время до проведения интубации 2–3 мин
- Средняя продолжительность действия 15-40 мин. Длительность восстановления не зависит от начальной и дополнительных доз.

Четвертичная аммониевая группа

- Стерильный водный раствор
- 10 мг/мл: ампулы по 25 и 50 мл
- Хранение: 2-8 °
- При физиологических условиях подвергается спонтанному разрушению по Хоффмановскому механизму-лауданозин
- Эффективность снижается примерно по 6% в год – нестабильный продукт

Атракурий Нежелательные реакции

Метаболизм и элиминация

- Элиминация по механизму Хоффмана (занимает почти 1/3 ; зависит от температуры и pH)
- Эфирный гидролиз неспецифическими холинэстеразами плазмы (почти на 2/3)
- Другие пути метаболизма?

Нежелательные реакции

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

Предосторожности:

- Высвобождение гистамина (риск анафилактических реакций, не подходит для пациентов с сердечно-сосудистой патологией)
- Аллергия и астма в анамнезе
- Чувствительность к температуре тела и pH
- Токсичные метаболиты (лауданозин и моночетвертичный акрилат)

Атракурий: Резюме

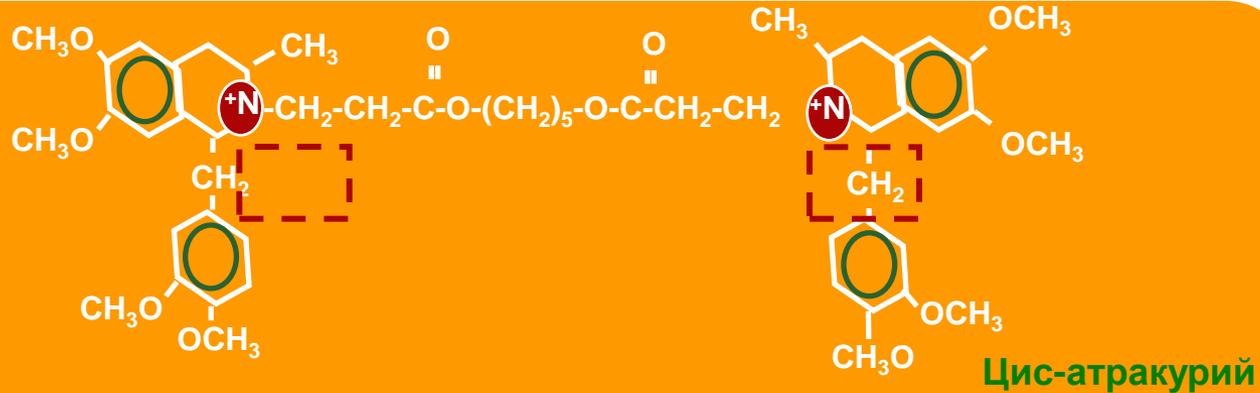
- *Преимущества*

- Возможность применения у пациентов с почечной/печеночной недостаточностью, пожилых пациентов
- Готовый к применению раствор
- Относительно низкая цена

- *Недостатки*

- Риск анафилактических реакций (не подходит для больных с сердечно-сосудистой патологией, необходимо медленное введение)
- Не подходит для быстрой последовательной индукции анестезии
- Сложно управлять дозой
- Разлагается при физиологической температуре тела и pH
- Внеорганный элиминация – образование активных метаболитов (повышение судорожной активности, гепатотоксичность)

Цис-атракурий - Нимбекс®



- Изомер атракурия с высокой активностью
- Интубационная доза 0.15 мг/кг (3 ED95)
- Время до проведения интубации 2–3 мин-вводить медленно
- Продолжительность действия средняя/длительная 40 - 60 мин
- Не вызывает дозозависимого гистаминового эффекта не влияет на АД и ЧСС
- 2 мг/мл, ампулы 10 мл и 2,5 мл
- Хранение: 2-8 °
- При физиологических значениях pH и температуры тела цисатракурий, подобно атракурию, подвергается элиминации Хоффмана

Цис-атракурий Метаболизм Нежелательные реакции

- **Метаболизм и элиминация**

- **77%- элиминация Хоффмана**
- **остальное – экскреция почками**
- **Гемодинамическая стабильность, не вызывает значимых изменений ЧСС, артериального давления**

- **Нежелательные реакции**

- **Анафилактические реакции**
- **Слабое, по сравнению с атракурием, высвобождение гистамина**
 - **Предосторожности:**
- **Чувствительность к температуре тела и pH**
- **Токсичные метаболиты (лауданозин и моночетвертичный акрилат)**
- **23% элиминация через почки, метаболиты выводятся через почки**

Цис-атракурий: Резюме

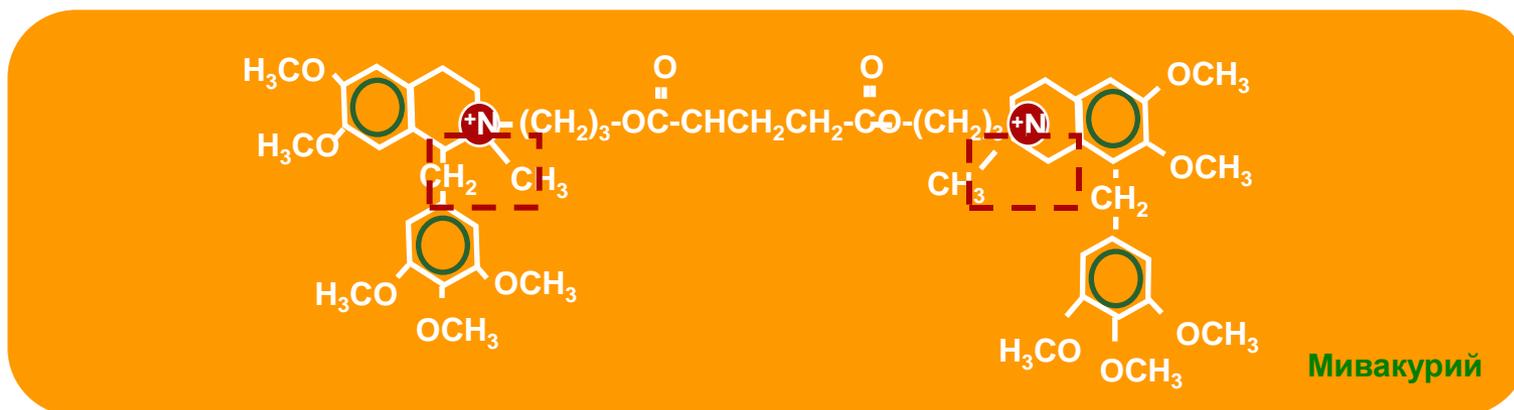
- *Преимущества*

- Возможность применения у пациентов с почечной/печеночной недостаточностью, пожилых пациентов
- Готовый к применению раствор
- По сравнению с другими бензилизохинолинами риск анафилактических реакций снижен (подходит для больных с сердечно-сосудистой патологией и атопиями)

- *Недостатки*

- Сложно управлять дозой (нет эффекта дозозависимости)
- Разлагается при физиологической температуре тела и pH
- Не подходит для быстрой последовательной индукции анестезии
- Внеорганный элиминация – образование активных метаболитов (повышение судорожной активности, гепатотоксичность)

Мивакурий - Мивакрон®

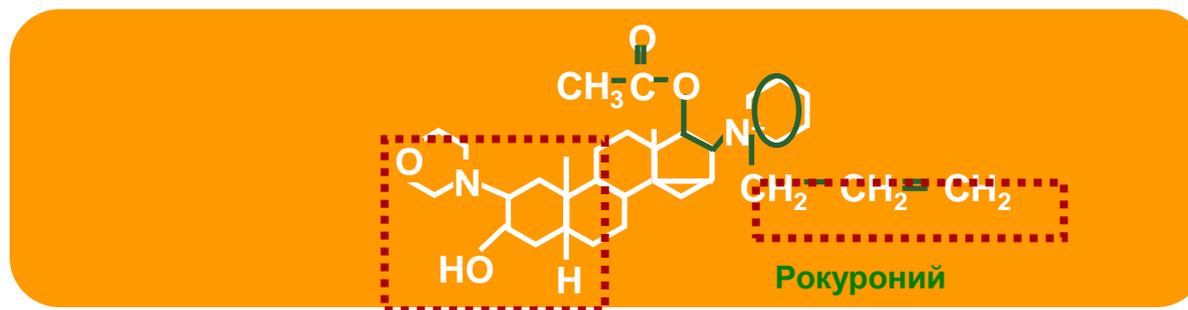
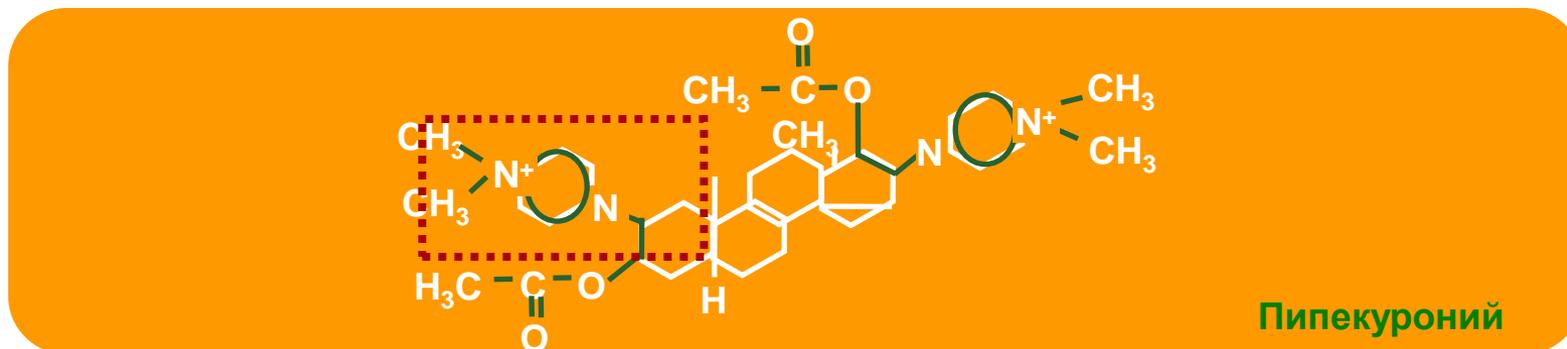
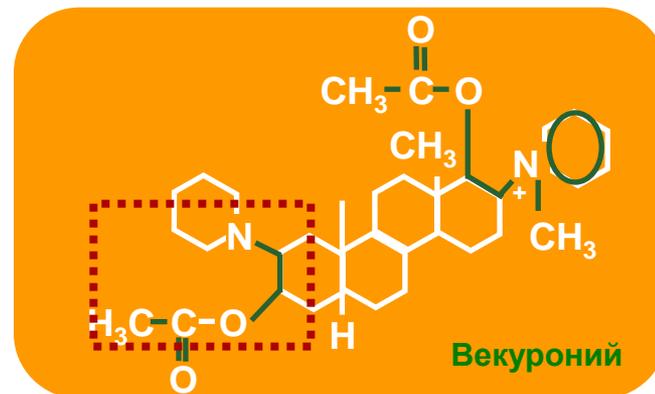
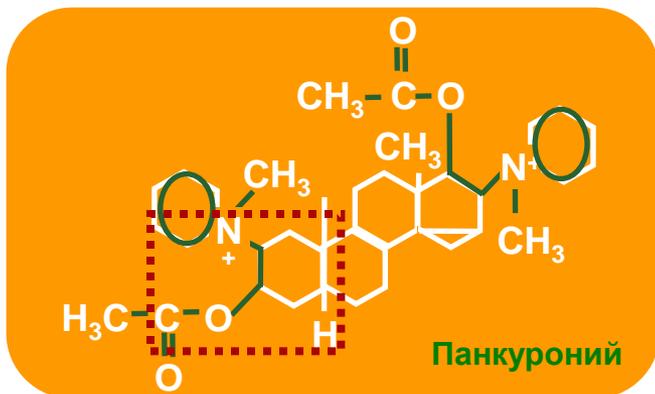


- Интубационная доза 0,20–0,25 мг/кг (3 ED95)
- Время до проведения интубации 1,5–2,0 мин
- Короткая продолжительность действия 10–20 мин

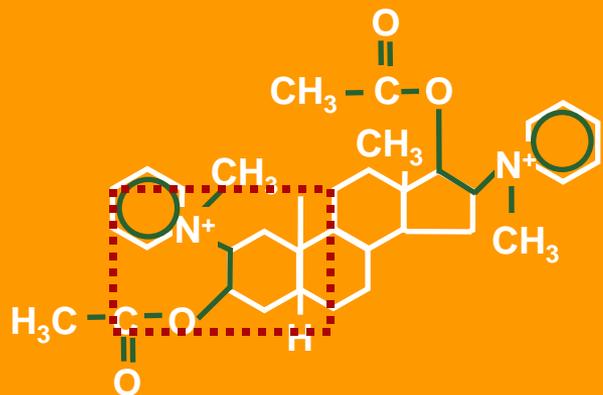
Гидролизуется холинэстеразой с образованием четвертичного моноэфира, четвертичного спирта и метаболитов дикарбоксильной кислоты. Метаболиты не влияют на НМП.

Выделение гистамина. 70% выделяется с мочой и желчью.

Недеполяризующие миорелаксанты: аминостероиды - четвертичная аммониевая группа соединенная с жестким стероидным каркасом



Панкуроний - Павулон®



- Интубационная доза 0,08–0,10 мг/кг (1.5 ED₉₅)
- Время до проведения интубации 1,5–2,5 мин
- Длительное действие 86-100 мин-длительного действия
- Состоит из стероидного кольца к которому присоединены 2 молекулы Ацх. Экскреция через почки и с желчью, при поч и печ нед желательно. Тахикардия.
- Блокада блуждающего нерва и высвобождение КА – повышен риск аритмии.

Панкуроний Метаболизм, Нежелательные реакции

- Метаболизм и элиминация

- метаболизируется путем деацетилирования в печени с
- образованием метаболитов: 3-ОН (обладает 50%-активностью
- панкурония), 17-ОН и 3,17 ди-ОН производные
- выводится в основном через почки

- Нежелательные реакции?

- Ваголитическое действие (увеличение ЧСС, АД)
- Снижение внутриглазного давления
- Слабое стимулирование высвобождения гистамина
- Кумуляция

- Предосторожности:

- Почечная недостаточность (возможно удлинение нейромышечного блока и снижение скорости восстановления НМП)
- Печеночная недостаточность (увеличение времени начала и продолжительности действия, а также периода восстановления)
- Заболевания, увеличивающие объем распределения препарата
- (например, сердечно-сосудистые) (удлинение нейромышечного блока)

Панкуроний: Резюме

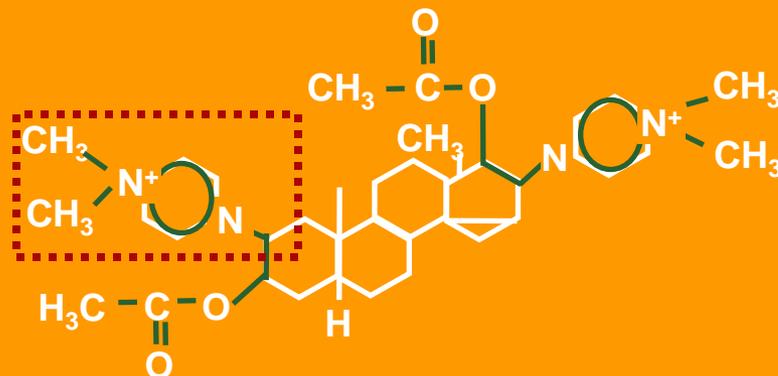
- *Преимущества*

- Минимальный риск анафилактических реакций
- Ваголитический эффект - препятствует развитию брадикардии при высоких дозах опиатов
- Сравнительно низкая цена

- *Недостатки*

- Гемодинамическая нестабильность (ваголитический эффект - тахикардия, ограничение применения у больных с сердечной патологией)
- Активные метаболиты – *риск кумуляции* и увеличения времени восстановления НМП, зависимость от состояния почек
- Длительное действие - высокий *риск остаточного блока*
- Нет эффекта дозозависимости

Пипекуроний - Ардуан®



Пипекуроний

- Интубационная доза 0,07–0,09 мг/кг (1ED95)
 - Время до проведения интубации 2,5-3 мин
 - Клиническая продолжительность действия – длительная 60-90 мин
- Бесчетвертичное аммониевое соединение стероидной структуры
- лиофилизированное сухое вещество, требует разведения
 - ампулы, содержащие по 4 мг препарата, с приложением растворителя (4 мл в ампуле) — по 50 ампул препарата и 50 ампул растворителя
 - хранение при температуре 2-8°C

Пипекуроний Метаболизм

Нежелательные реакции

Метаболизм и элиминация почками. Незначительную роль метаболизм.

- метаболизируется путем дезацетилирования в печени с образованием метаболитов: 3-ОН (обладает 50%-активностью пипекурония), 17-ОН и 3,17 ди-ОН производные
- выводится в основном через почки (70%)

Нежелательные реакции

- Гемодинамическая стабильность
- Не стимулирует высвобождение гистамина
- Выраженный кумулятивный эффект

Предосторожности:

- Почечная недостаточность (возможно удлинение нейромышечного блока и снижение скорости восстановления НМП)
- Заболевания, увеличивающие объем распределения препарата (например, сердечно-сосудистые) (удлинение нейромышечного блока)

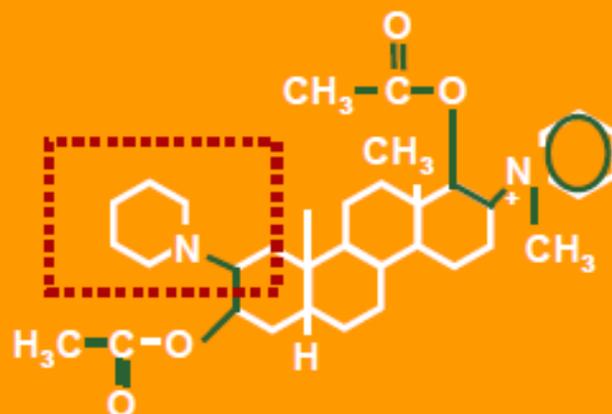
Пипекуроний: Резюме

- *Преимущества*

- Гемодинамическая стабильность
- Минимальное влияние на высвобождение гистамина
- Сравнительно низкая цена

- *Недостатки*

- Высокий *риск кумуляции* и увеличения времени восстановления НМП, зависимость от состояния почек
- Высокий *риск остаточного блока*
- Нет эффекта дозозависимости
- Необходимость разведения



Векуроний

- Одночетвертичный аналог панкурония
- Интубационная доза 0,08–0,10 мг/кг (3ED95)
- Время до проведения интубации 1,5–2,0 мин
- Клиническая продолжительность действия – средняя 20-30 мин

Форма выпуска, состав, стабильность при хранении

- Лиофилизат
- 4 мг в ампуле - 10 мг во флаконе
- Хранение при комнатной температуре 15–30°C
- В растворе стабилен 24 часа при комнатной температуре



Векуроний Нежелательные реакции

Метаболизм и элиминация

- метаболизируется в реакции деацетилирования, с образованием 3-ОН- (обладает 50% активностью векурония), а также 17-ОН- и 3,17-ОН- метаболитов
- Выводится преимущественно с желчью:

Печень: 65%

Почки: 35%

Гемодинамическая стабильность

Нежелательные реакции?

- Слабое выделение гистамина
- Слабая стимуляция вегетативной нервной системы

Предосторожность:

- Печеночная недостаточность
- Почечная недостаточность
- Заболевания, связанные с замедлением времени кровообращения

Преимущества

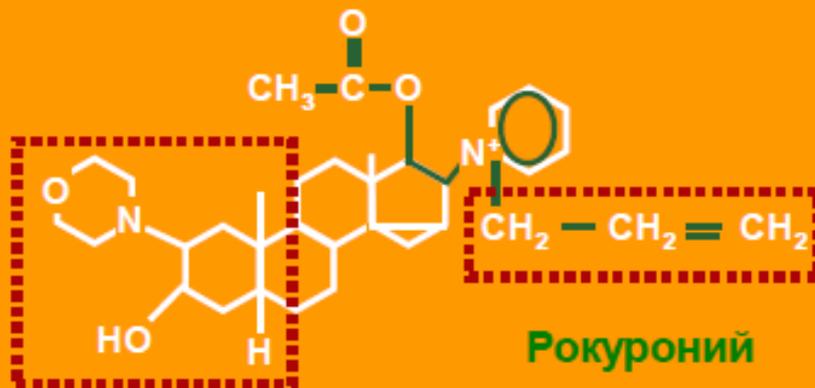
- Стабильная гемодинамика - возможность использования у пациентов с сердечно-сосудистой патологией
- Минимальный риск анафилактических реакций

Недостатки

- Активные метаболиты – риск кумуляции и увеличения времени восстановления НМП, зависимость от состояния почек/печени
- Не подходит для быстрой последовательной индукции анестезии
- Лиофилизат



Рокуроний - Эсмерон®



- «Быстрый векуроний»
- Интубационная доза 0,6 мг/кг
- Время до проведения интубации 60 секунд (2ED95) - Наиболее быстрое из недеполяризующих миорелаксантов начало действия
- Клиническая продолжительность действия – средняя 30-40 мин

Форма выпуска, состав, стабильность при хранении

- раствор для инъекций
- 50 мг рокурония бромида в каждом флаконе по 5 мл (10 мг/мл рокурония бромида), 12 флаконов в упаковке
- Хранение 3 года при $t=2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$, 12 недель при комнатной температуре
- после вскрытия раствор стабилен в течение 24 час

Рокуроний Метаболизм Нежелательные реакции

Метаболизм и элиминация

- частично метаболизируется печенью, метаболиты рокурония – 17 дезацетилрокуроний и 16N-дезаллилрокуроний (практически не обладают миорелаксирующим эффектом)
- Выведение преимущественно с желчью:
 - печень 65%
 - почки 30-35%

Нежелательные реакции?

- Высокая гемодинамическая стабильность (слабая вагolitическая активность)
- Анафилактические реакции – редко
- Очень слабая стимуляция выделения гистамина

Предосторожность:

- Печеночная недостаточность
- Почечная недостаточность
- Заболевания, связанные с замедлением времени кровообращения

Одномоментная мономиорелаксация

Мономиорелаксация с прекураризацией

- 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**



Сравнительная характеристика

Критерий	Эсмерон	Ардуан	Норкурон	Тракриум	Нимбекс	Листенон
Недеполяризующий	√	√	√	√	√	
Быстрое начало действия	√√					√√
Дозозависимый эффект	√	√	√			
Быстрое+предсказуемое восстановление	√		√	√	√	√√
Не кумулирует	√		√	√	√	√
Не высвобождает гистамин	√	√	√			
Стабильная гемодинамика	√	√	√		√	
Обратимость действия	√	√	√	√	√	
Неактивные метаболиты	√			√	√	√
Нетоксичные метаболиты	√	√	√			√
Стабильный раствор	√	√	√			√
Готовность к применению	√			√	√	√

Общие рекомендации

	ИД, мг/кг	ВНД, мин	КПД, мин	Длительные хирург. вмешательства	
				Повторная доза, мг/кг	Средняя инфузионная доза
Сукцинилхолин	0,6 (0,3 - 1,1)	1	4-6	0,04-0,07	2,5-4,3 мг/мин (0,5-10)
Мивакуриум	0,15-0,2	1,5-3	15-25	0,1	9-10 мкг/кг/мин (4-20)
Рокурониум	0,6 (0,45-1,2)	1-3	22-67	0,1-0,2	10-12 мкг/кг/мин (4-16)
Атракуриум	0,4-0,5	3-5	20-35	0.08-0.1	9-10 мкг/кг/мин (2-15)
Векурониум	0,08-0,1 (до 0,28)	3-5	25-30	0,01-0,015	1 мкг/кг/мин (0,8-1,2)
Цисатракуриум	0,15-0,2	1,5-2	55-61	0,03	3 мкг/кг/мин (1-3)
Панкурониум	0,06-0,1	3-5	60-90	0,01	—

Мониторинг нервно-мышечной передачи

Причины для проведения нервно-мышечного мониторинга

Методы нервно-мышечного мониторинга

Клиническая оценка степени миорелаксации

Объективный нервно-мышечный мониторинг
Стимуляция периферического нерва

TOF – Watch SX и режимы стимуляции

Практическое применение TOF – Watch SX\

Мониторинг общей анестезии

- ЭКГ
- АД
- Газоанализ
- Пульсовая оксиметрия
- *Интраоперационная оценка НМП*

Нейромышечный мониторинг

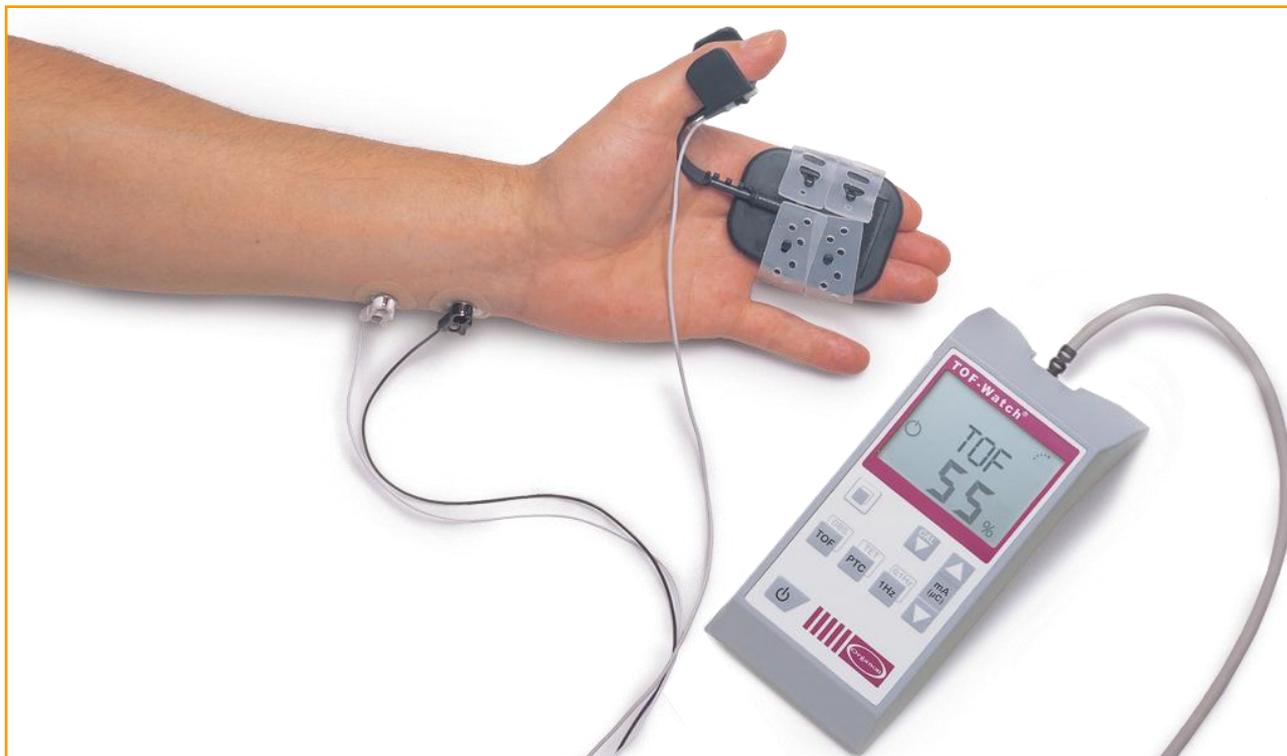
- Мониторинг нейромышечной проводимости – это измерение клинического эффекта миорелаксантов на скелетные мышцы
- Для этого проводится стимуляция двигательного нерва, что приводит к сокращению соответствующей мышцы

Причины для проведения нервно-мышечного мониторинга

- Оценить время адекватной релаксации для проведения интубации трахеи
- Определить момент начала восстановления НМП или момент для введения повторной дозы миорелаксанта или антагониста
- Выявление оптимального момента для экстубации
- Выявление возможной остаточной миоплегии (PORC) для снижения частоты развития осложнений в послеоперационном периоде
- Безопасность „трудных“ пациентов
- Контроль за развитием индивидуальных реакций
- Непрерывный контроль степени нервно-мышечной блокады в ОИТ при длительном введении препарата

Методы нервно-мышечного мониторинга

– **Объективный** нервно-мышечный мониторинг (пре-, интра- и послеоперационный)



- Клиническая оценка степени миорелаксации (субъективный метод)

Клиническая оценка миорелаксации

– Интраоперационная:

- Возвращение спонтанных движений
- Повышение активности ИВЛ
- Изменения кривой содержания CO_2
- Инспираторное усилие не менее 25 см вод. ст.
- ЖЕЛ > 10 мл/кг

– Послеоперационная:

- Открывание глаз > 5 сек
- Рукопожатие
- Поднимание и удержание руки/головы
- Покашливание

Предосторожности:

- Недостаточное внимание к возможности развития остаточного блока (PORC)
- Недостаточное количество клинических признаков не позволяет быть уверенным в достаточной степени миорелаксации

Объективный нервно-мышечный мониторинг

- Количественная оценка степени нервно-мышечной блокады

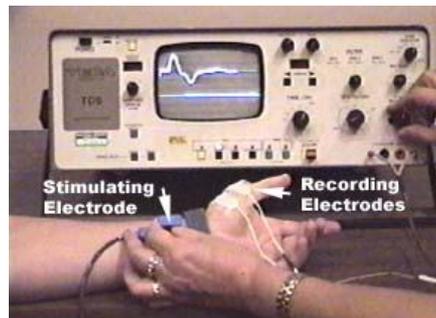
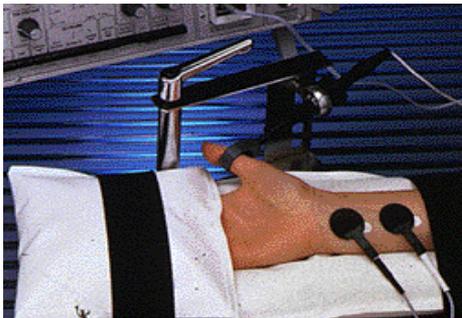


- Аппаратное измерение реакции мышц, вызываемой специфической стимуляцией нервов

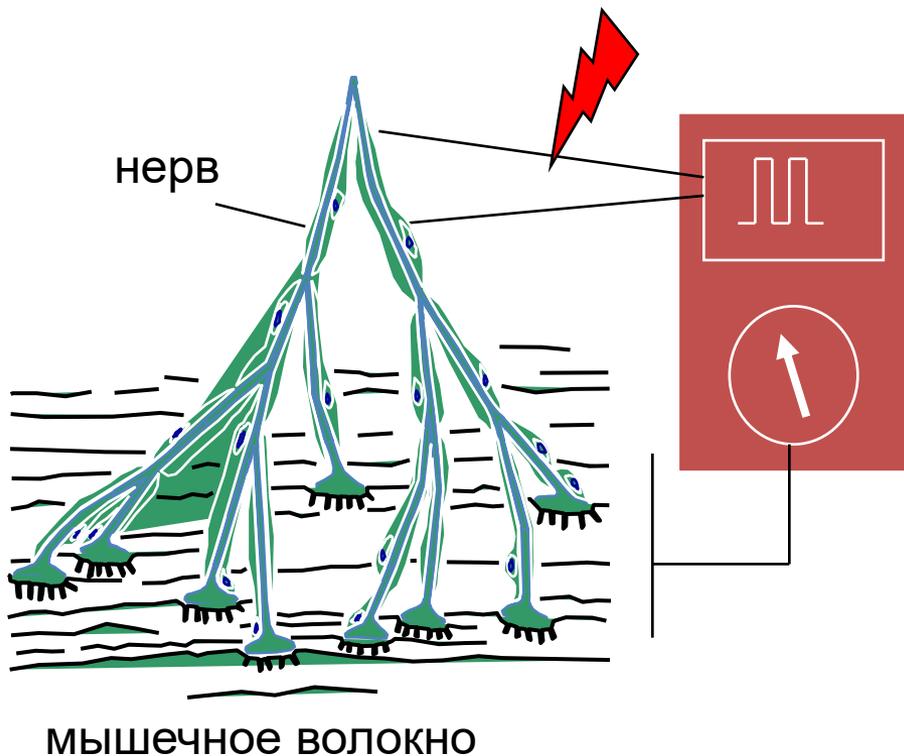
Объективный нервно-мышечный мониторинг

Стимуляция периферического нерва

- Механомиография (ММГ)
- Электромиография (ЭМГ)
- Акселеромиография (АМГ)



Электроимпульсная стимуляция периферического нерва (ЭСН)



- Супрамаксимальная амплитуда импульса
- Монофазный прямоугольный стимул
- Длительность стимула 0,1-0,3 мс
- Переменный ток 60-70 мА
- Сопротивление 2,5-5 кОм
- Обеспечение различных режимов стимуляции
- Батарейное питание

Объективный нервно-мышечный мониторинг

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



Объективный нервно-мышечный мониторинг

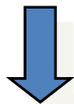
Стимуляция периферического нерва

Акселеромиография (АМГ)

1. Стимуляция нерва



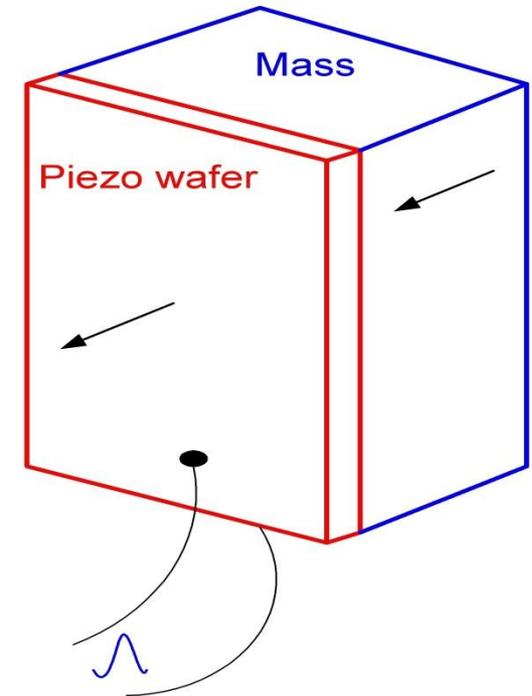
2. Сокращение мышцы



3. Ускорение трансдьюсера



4. Грузик давит на тензоэлемент с силой, пропорциональной ускорению движения



TOF Watch SX Размещение электродов

Различная чувствительность различных групп мышц к миорелаксантам

- **Высокочувствительные:**

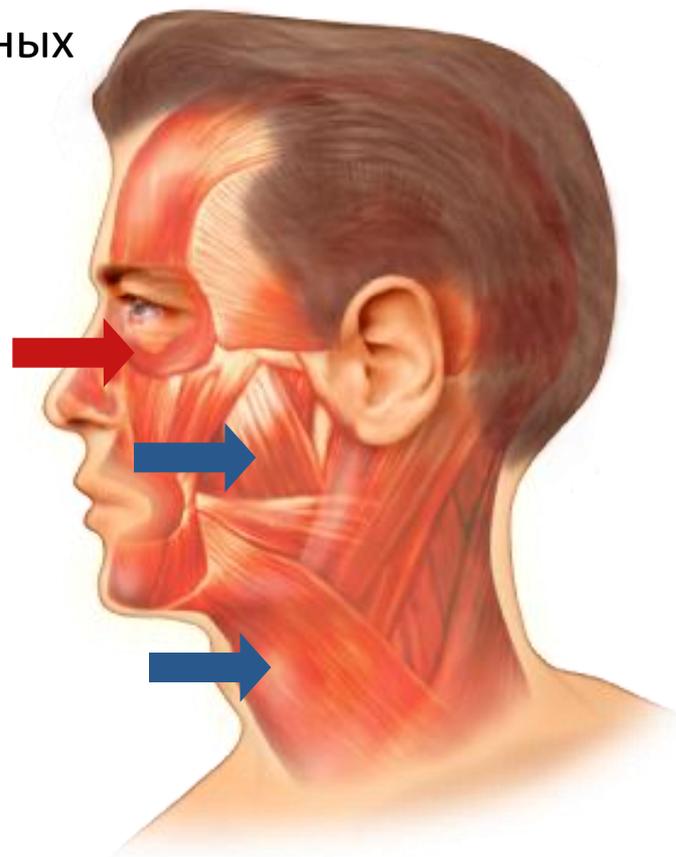
Мышцы гортани и жевательные мышцы

- **Среднечувствительные:**

M. adductor pollicis
M. orbicularis oculi

- **Слабочувствительные:**

диафрагма, межреберные мышцы, голосовые связки



TOF Watch SX Размещение электродов

— Главным образом используют следующие нервы:

- Локтевой нерв

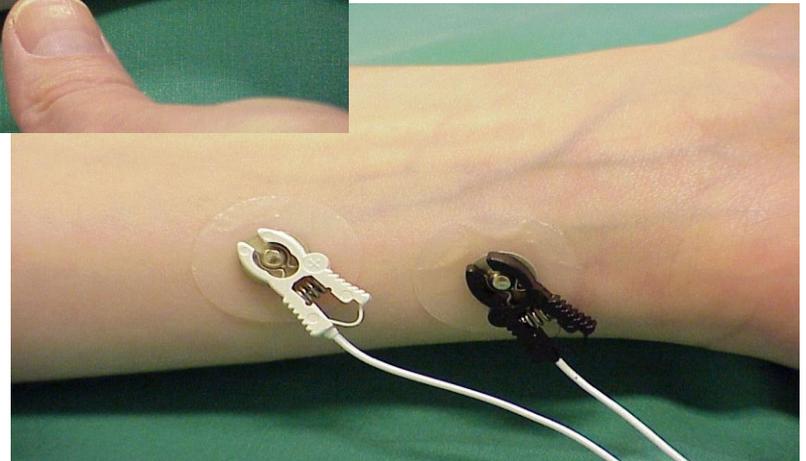
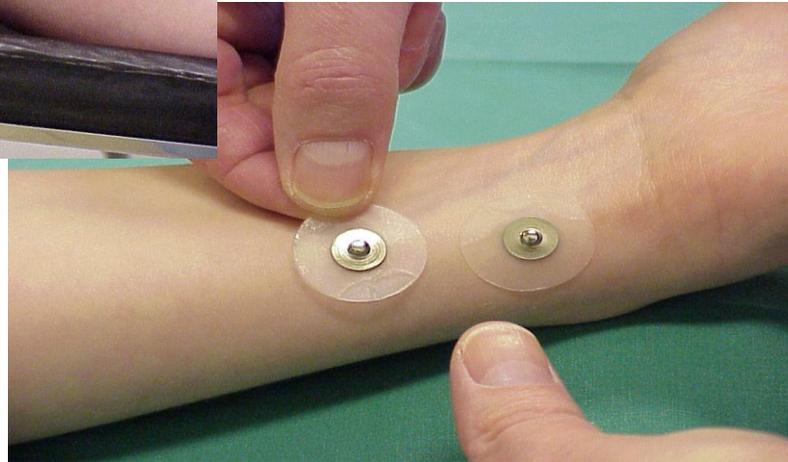
— Альтернатива:

- Малоберцовый нерв
- Лицевой нерв

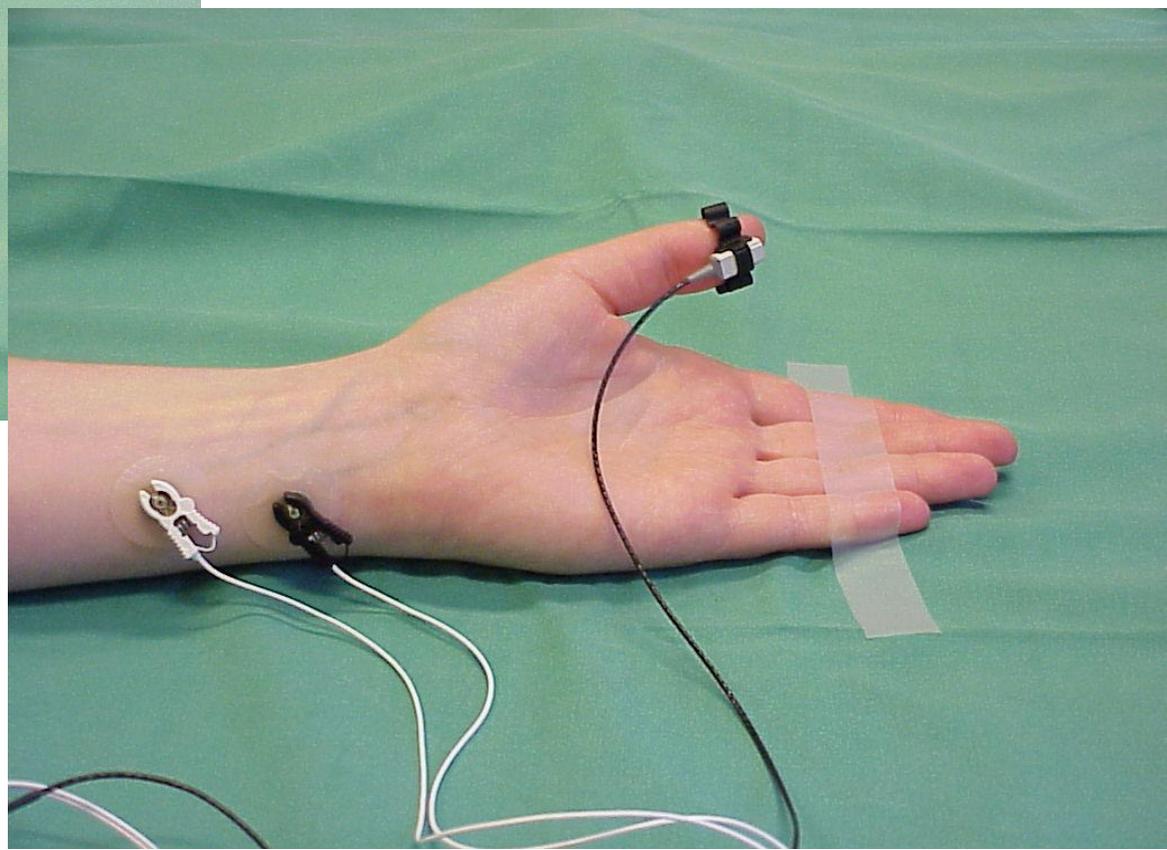
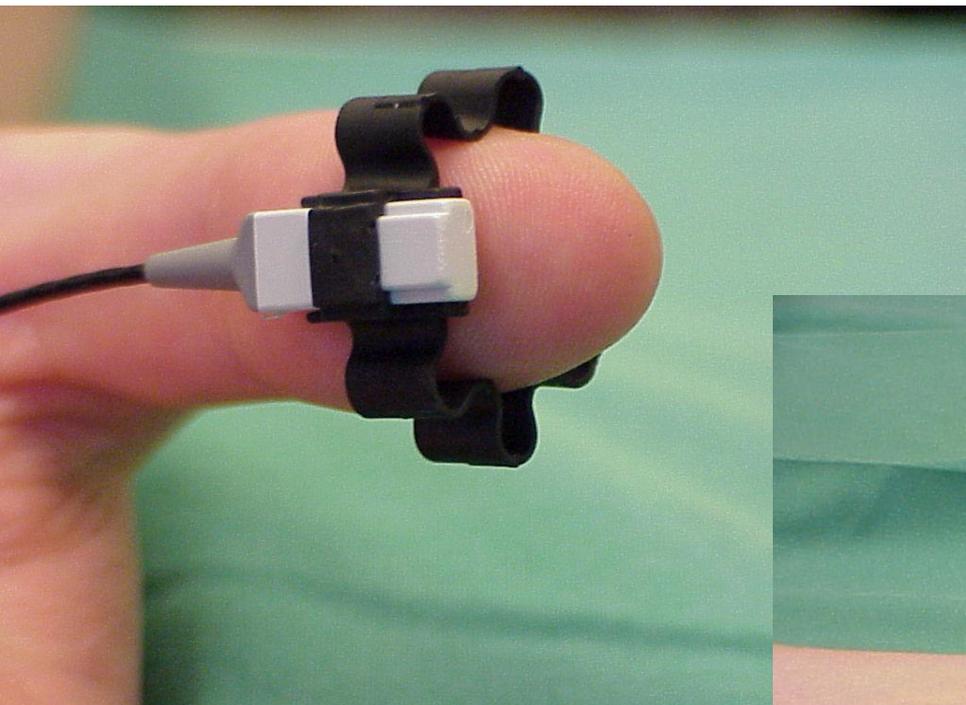
Иннервирует *m. palmaris longus*



Размещение электродов

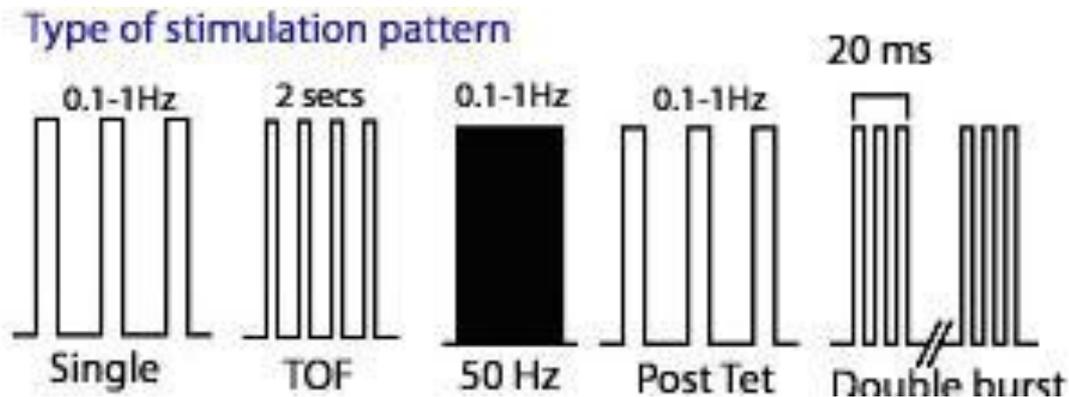


Размещение электродов и трансдюсера



Виды нервно-мышечной стимуляции

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



Одиночный стимул (Single Twitch ST)

- Частота 1 Гц (каждую секунду) или 0,1 Гц (каждые 10 с)
- Проще всего стимулировать отдельным импульсом в течение 0,1 - 0,2 мсек → Индукция единичного потенциала действия
- Амплитуда вызванного сокращения коррелирует с числом незаблокированных синапсов
- Нервно-мышечная блокада < 70 – 75 % не регистрируется
- Необходимо эталонное значение

Стимуляция:

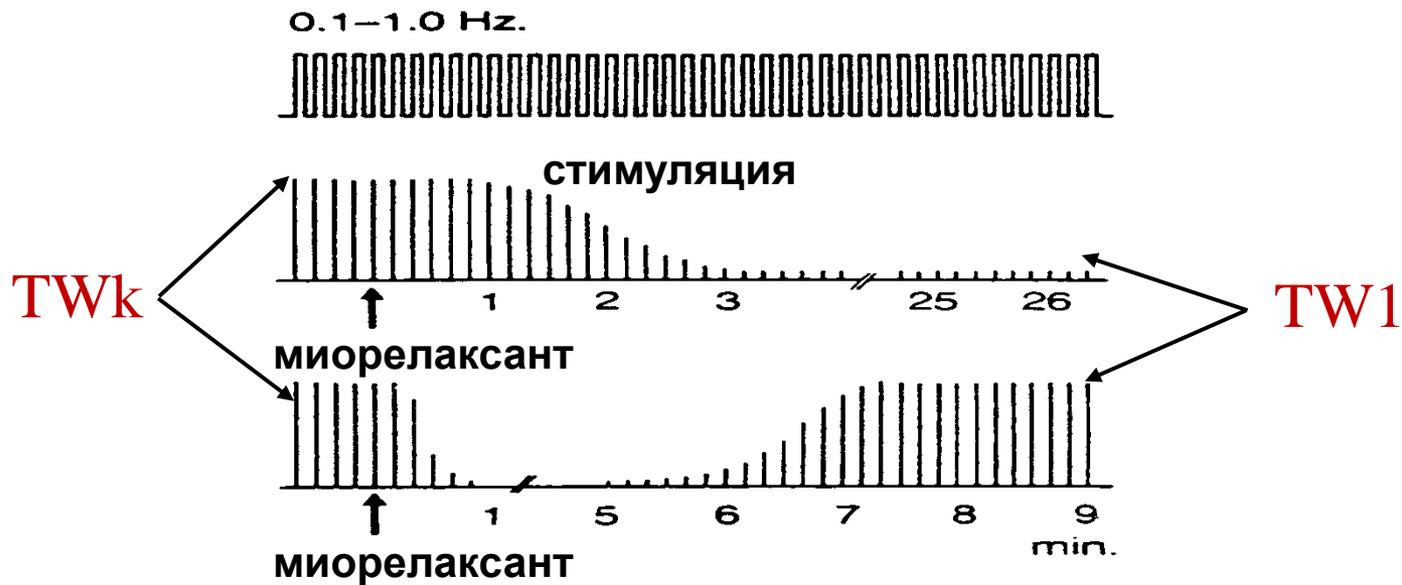


Реакция
на раздражение:



Одиночный стимул (Single Twitch ST)

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



Четырехразрядная стимуляция (Train-of-four TOF)

- 4 супрамаксимальных импульса подаются каждые 0,5 с (в течение 2с)
- Частота 2 Гц
- Серия повторяется каждые 12 с
- Каждый импульс вызывает сокращение мышцы, реакция мышцы ослабевает (затухает)
- Сохраняется на всех стадиях анестезии
- Для мониторинга действия недеполяризующих миорелаксантов
- Вызывает небольшую болезненность

Стимуляция:



Ответ на раздражение:

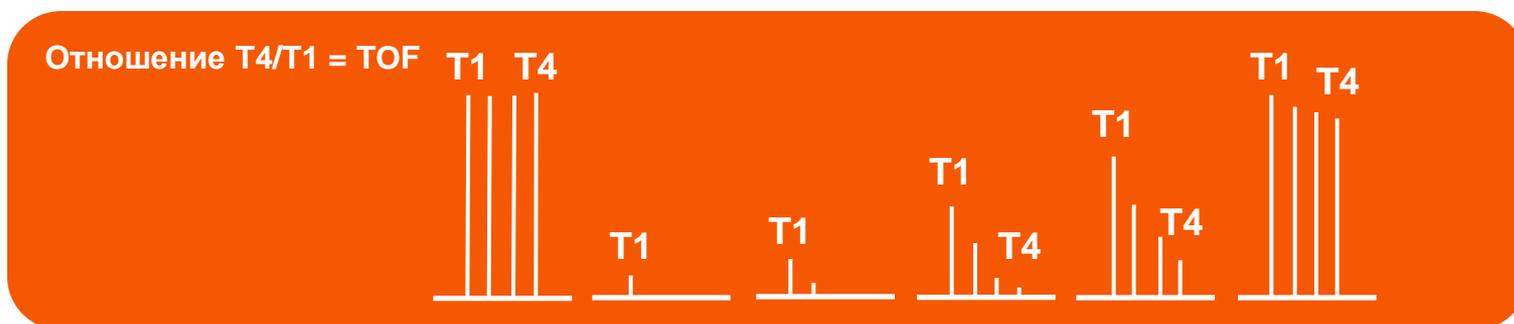


Отношение B/A=TOF

Четырехразрядная стимуляция (Train-of-four TOF)

– Отношение Train of Four Ratio (TOF-ratio):

- Соотношение четвертой реакции мышцы (T4) к первой (T1) (индекс T4/T1)



- Позволяет оценить выраженность блока или восстановления сократимости (Угасание ответа мышцы – основа оценки НМП снижение чувствительности рецепторов к ацетилхолину)
- При TOF-отношении > 0.9 , риск клинически значимого остаточного блока (PORC) снижается

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
- 3 ответа: TW = 25% (75% блока)
- 2 ответа: TW = 20% (80% блока)
- 1 ответ: TW = 10% (90% блока)

Тетаническая стимуляция

- Высокочастотная стимуляция с частотой 50 –100 Гц
- Постоянное сокращение вследствие регулярной нервно-мышечной передачи импульсов
- После введения недеполяризующих миорелаксантов – отчетливое угасание ответа
- Применима только во время анестезии, поскольку болезненна

Стимуляция:



Реакция
на раздражение:



Посттетанический счет - Post tetanic Count (PTC)

- Применяют при глубоком нервно-мышечном блоке (отсутствие реакции на Train of Four и Single Twitch)
- Непрерывная серия импульсов с частотой 50-100 Гц в течение 5 с (тетаническая стимуляция)
- Подача единичного импульса (ST) с частотой 1Гц через 3 с после окончания тетанической стимуляции
- Число ответов на единичную стимуляцию после тетанической стимуляции называется посттетаническим счетом

Стимуляция :



Реакция
на раздражение:



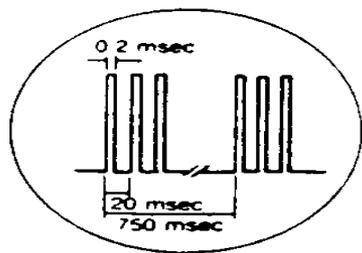
Двойная разрядная стимуляция- Double burst stimulation DBS

- Два коротких тетанических разряда частотой 50Гц с интервалом 0,75 сек
- Длительность каждого импульса в разряде 0,2 мс
- Интервал между двумя разрядами не менее 12 – 15 сек
- DBS3.3 с тремя импульсами в составе каждого разряда наиболее применим в клинической практике

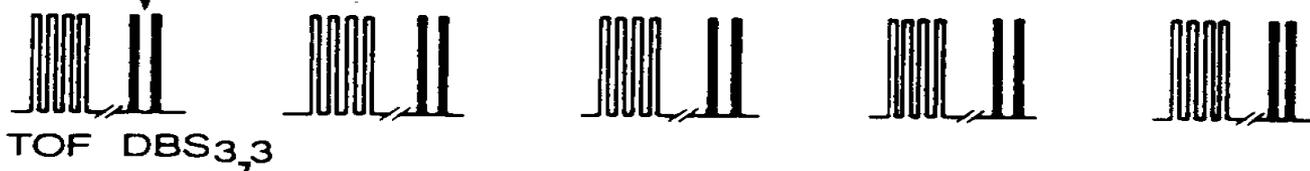


Двойная разрядная стимуляция- Double burst stimulation DBS

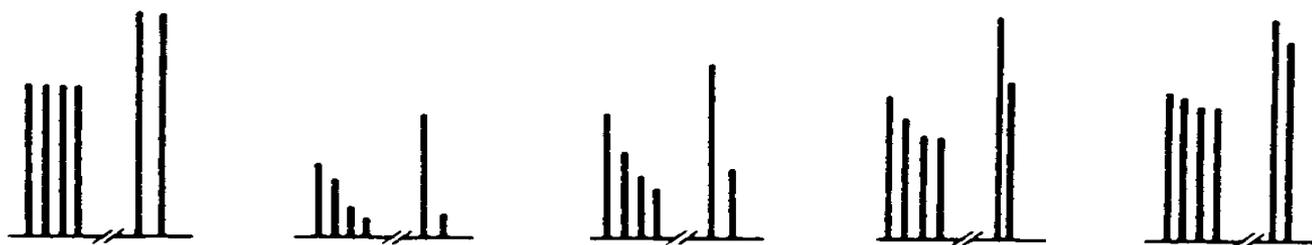
Различия в силе сокращения “увядания” в ответ на DBS



Stimulation:



Response:



TOF and
DBS_{3,3} ratios

1.0

0.2

0.4

0.7

0.9

Control

Recovery

Выбор метода стимуляции

Индукция миоплегии			Операция			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							
-----	--	--	--	--	--	--	--

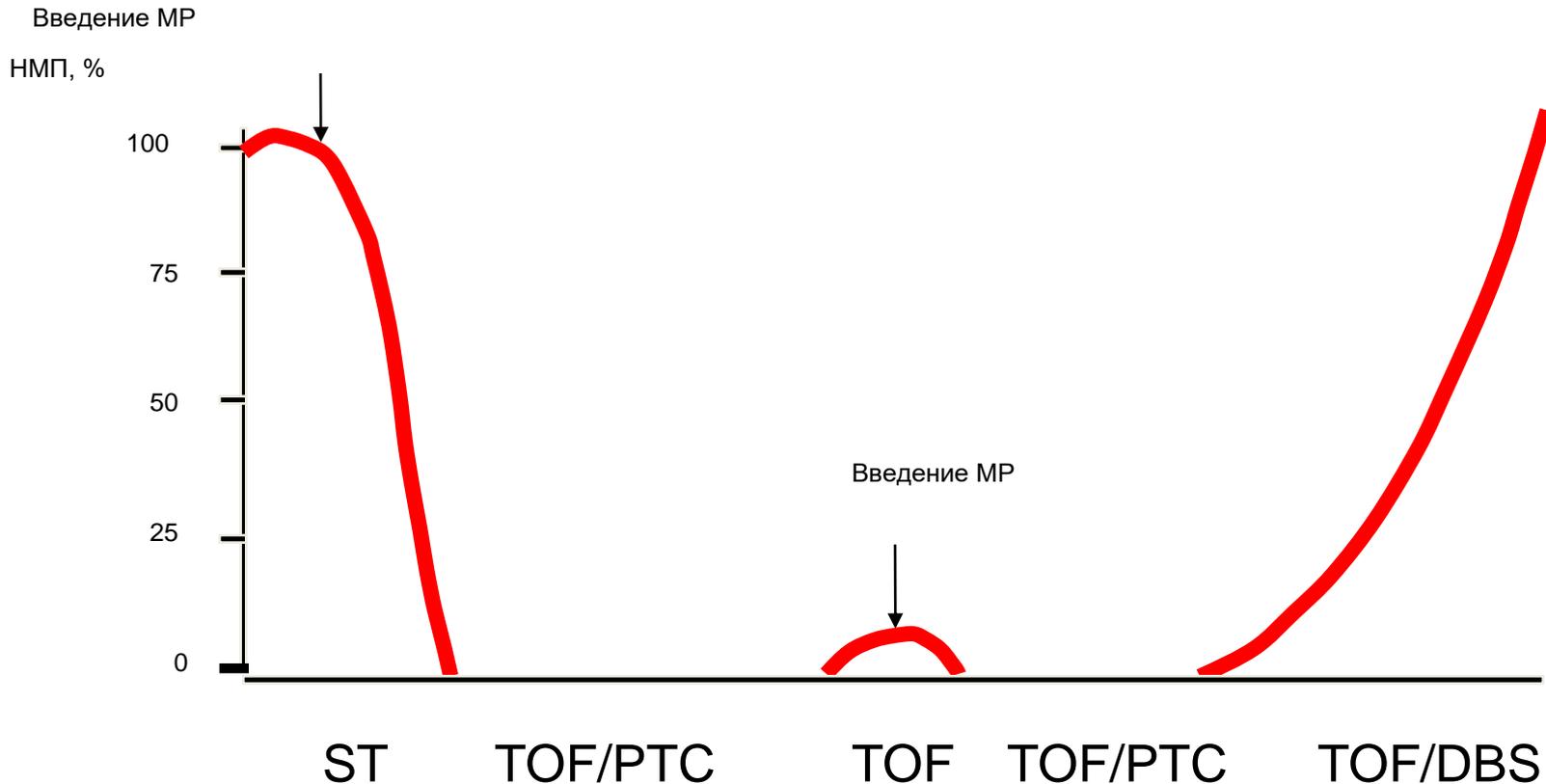
Объективная оценка уровня НМП на всех этапах нейромышечного блока

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 кураризации



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

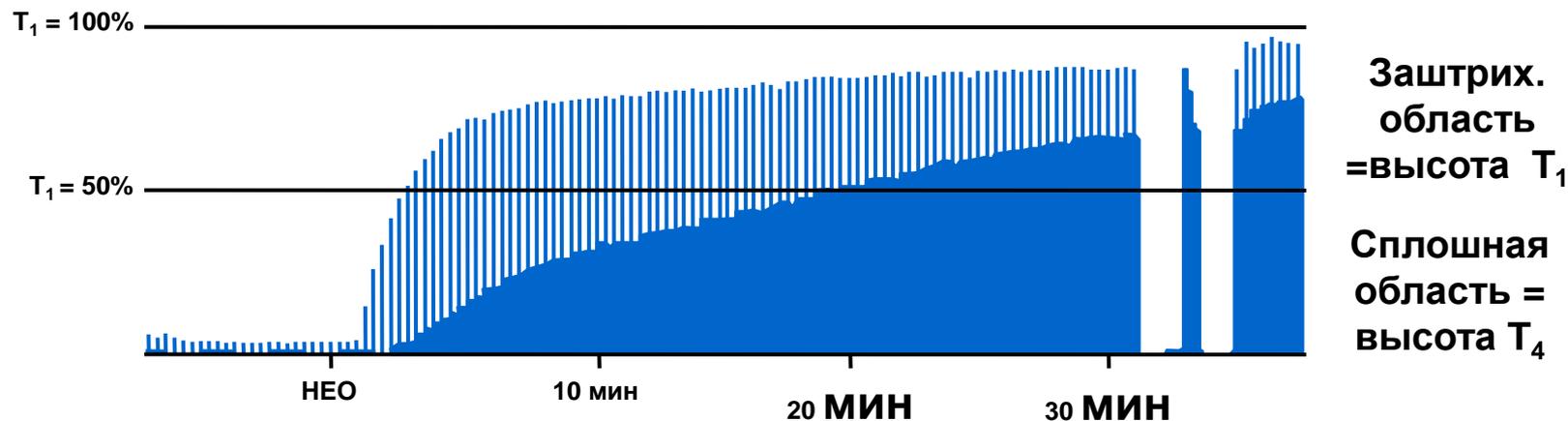
Недостатки современных методов восстановления нейромышечной проводимости

Недостатки ингибиторов холинэстеразы

- Непрямой механизм действия
- Относительно медленное восстановление нейромышечной проводимости
- Ограниченная способность восстановления нейромышечной проводимости при глубоком блоке
- Невозможность полного и быстрого восстановления НМГ
- Эффективность зависит от метода анестезии
- Пресловутые побочные эффекты
- Потенциальные возможности для развития остаточного блока (рекураризация)
- Требуют сочетанного применения антихолинэргических препаратов

Неостигмин (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) неэффективен для восстановления 95% мышечной активности

Протокол с Векуронием



Протокол с Рокуронием

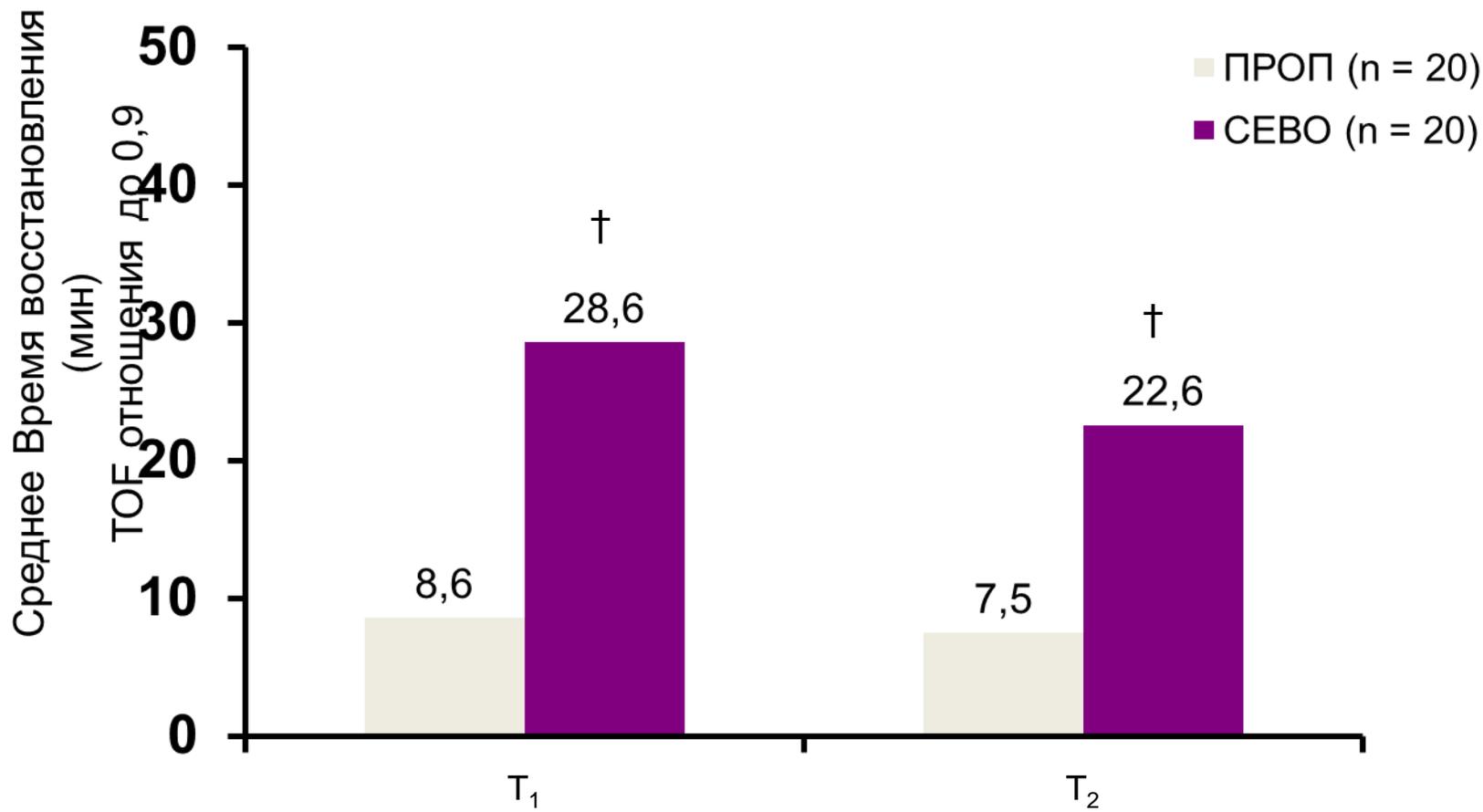
5 мин 10 мин 15 мин 20 мин

РОК	ТОФотношение	5 мин	10 мин	15 мин	20 мин
0,6 мг/кг		0,33 ± 0,13	0,57 ± 0,11	0,70 ± 0,12	0,79 ± 0,12
n = 20	ТОФ < 0,9	100% (20)	100% (20)	95% (19)	85% (17)

НЕО - неостигмин; РОК, рокуроний; ТОФ, четырехразрядная стимуляция.

Kopman AF et al. *J Clin Anesth.* 2005;17:30-35.

Значительная вариабельность во времени восстановлении НМП в зависимости от применяемого анестетика*



*Рокурний 0,1 мг/кг + неостигмин 70 мкг/кг.

†P<0,0001.

ПРОП, пропофол; СЕВО, севофлюран; ТОФ, четырехрядная стимуляция.

Kim KS et al. *Anesth Analg.* 2004;99:1080-1085.

Побочные эффекты ингибиторов холинэстеразы

- **Ингибиторы ХЭ при восстановлении нейромышечной проводимости могут вызывать**
 - Брадикардию
 - Гиперсаливацию
 - Бронхоспазм
 - Повышенную бронхиальную секрецию
 - Учащенное мочеиспускание
 - Тошнота и рвота
- **Сочетанное применение антимукариновых препаратов помогает предупредить холинергические эффекты, но это может привести к***
 - Тахикардии
 - Сухость слизистой рта и носа
 - Мидриаз
 - Задержка мочеиспускания

*Атропин вызывает дозозависимые побочные эффекты.
ХЭ - холинэстераза.

Неостигмина Метилсульфат Инъекции [вкладыш]; 2002.

Атропина Сульфат Инъекции, USP [вкладыш]; 2003.

Гликопирролат Инъекции, USP [вкладыш]; 2006.

Повышенный риск, связанный с остаточным блоком

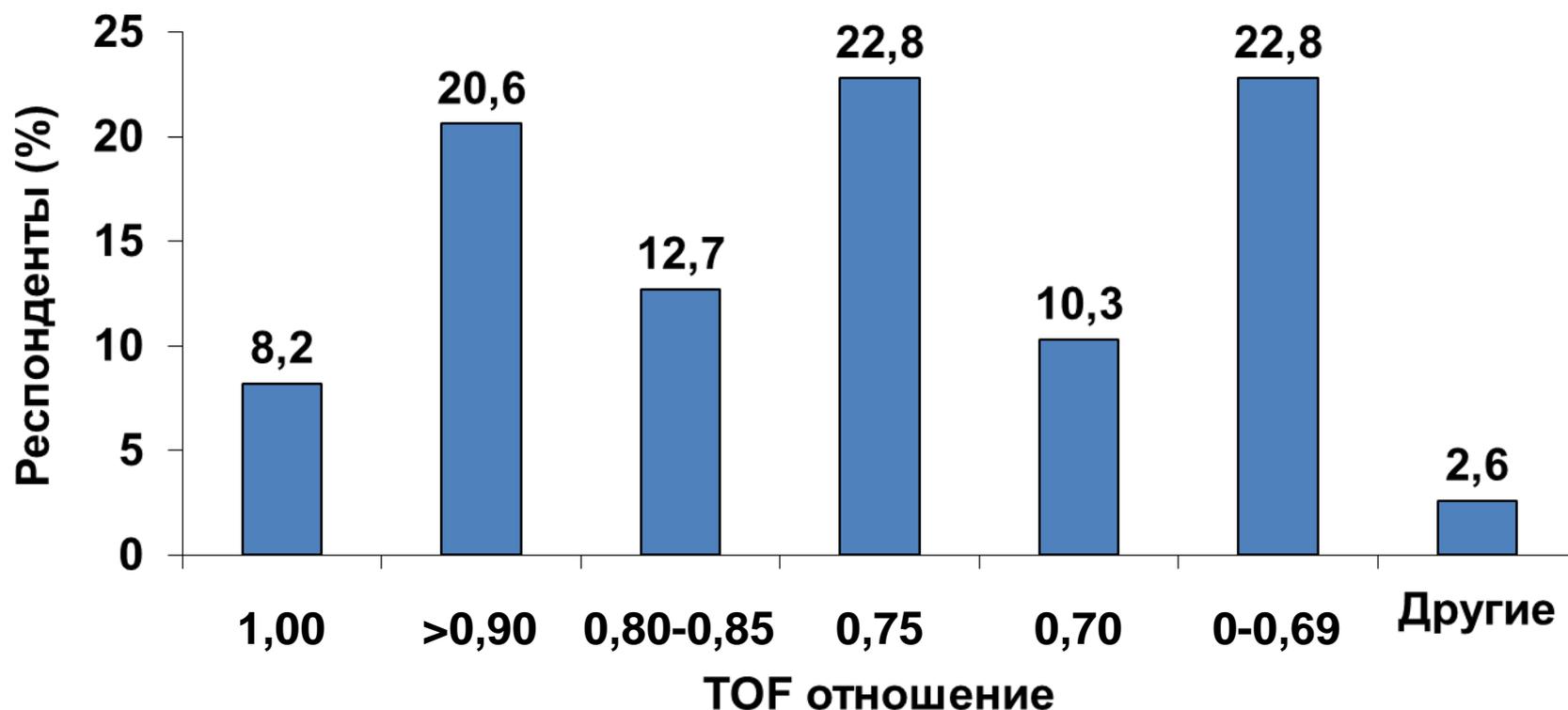
- **Повышенный риск послеоперационных легочных осложнений**
- например, кашель, мокрота, боль при дыхании, повышенный риск аспирации
- Berg et al выявили, что у 46 (6,7%) пациентов имелись легочные инфильтраты и/или ателектаз после применения панкурония, векурония или атракурия
- **Гипоксемия, гиперкапния и необходимость реинтубации**
- **Может проявляться задержкой соответствия критериям выписки из ОРИТ и фактической выписки**

Объективный мониторинг нейромышечного блока и остаточного блока

- Режимы объективного мониторинга
 - TOF (наиболее популярный), двойной разряд, тетаническая стимуляция, одиночный импульс, ПТС
 - TOF может отображаться как количество ответов или как отношение, что позволяет проводить количественную оценку миорелаксации
- До недавнего времени остаточный нейромышечный блок определялся как TOF отношение $\leq 0,7$
 - Этот показатель оказался недостаточным, ввиду того, что клинические признаки остаточного блока наблюдаются также при TOF отношении $\geq 0,7=0,9^*$
- По этой причине TOF отношение $\geq 0,9$ в настоящее время принято новым стандартом адекватного восстановления НМП

Ограниченное восприятие TOF отношения $\geq 0,9$ как стандарта адекватного восстановления нейромышечной проводимости

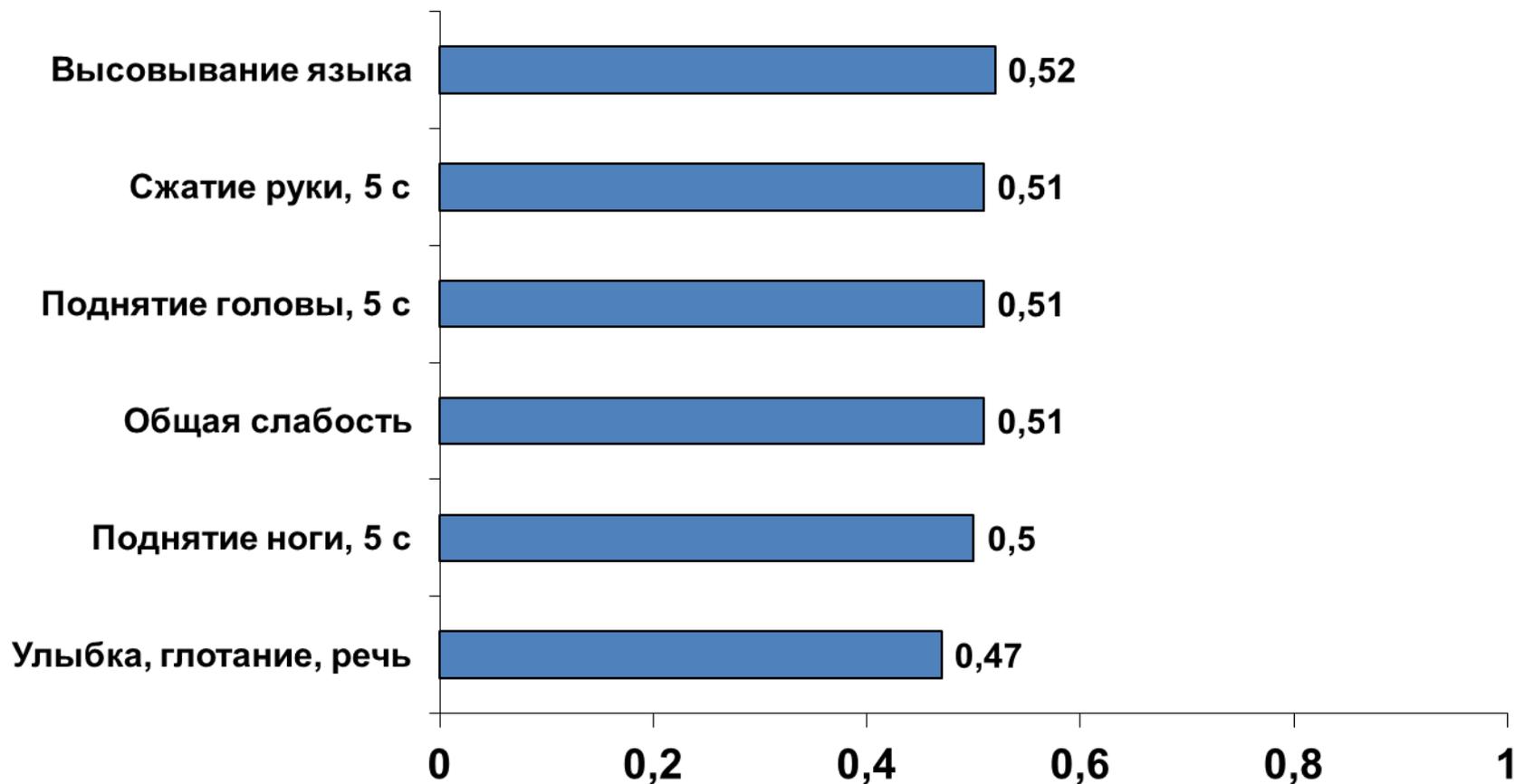
Восприятие TOF отношения необходимого для проведения безопасной экстубации



Клинические тесты не заменяют объективный мониторинг

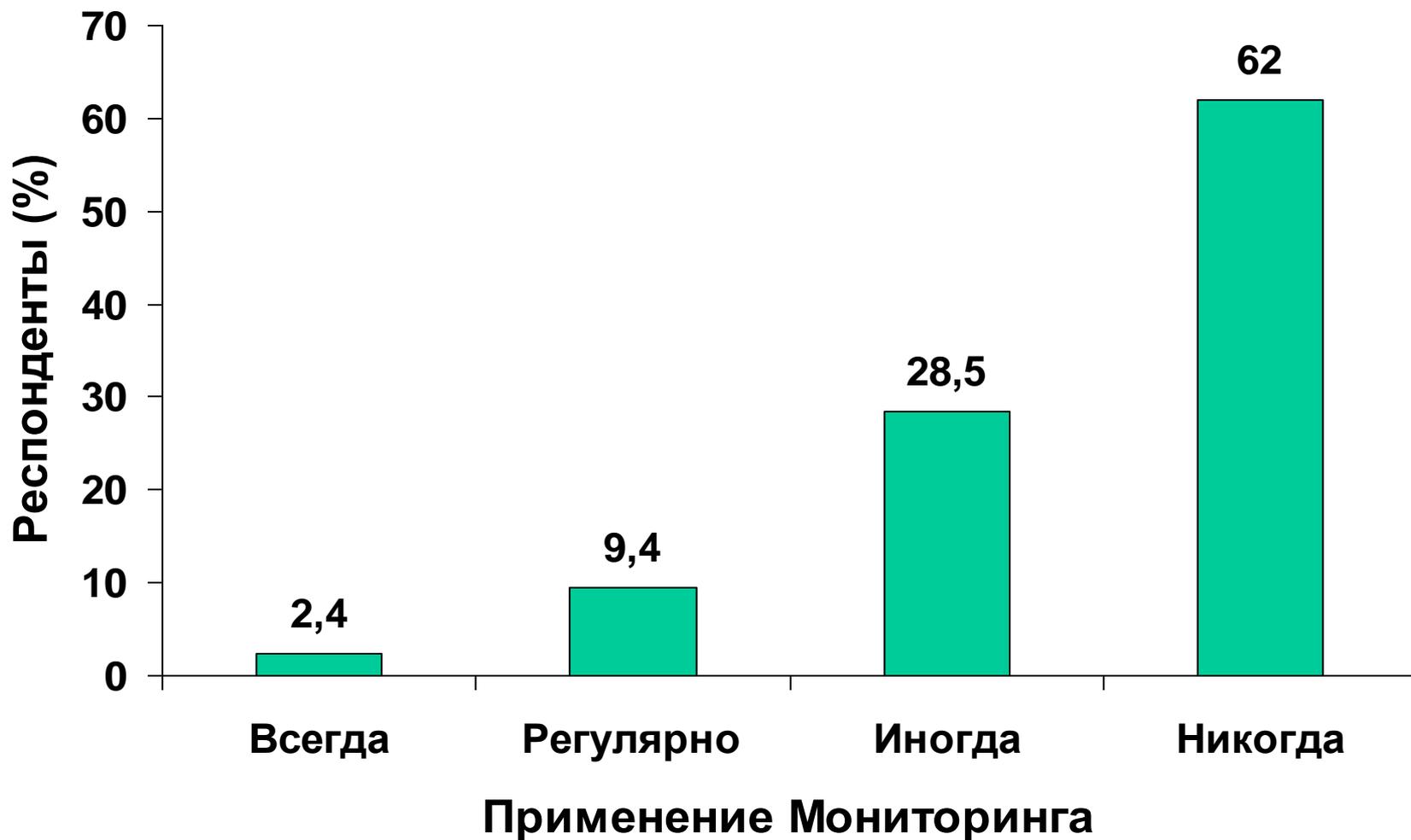
- Оценивались результаты тестов, в которых определялась **возможность пациентов улыбнуться, глотать, говорить и держать поднятой голову или ногу в течение 5 секунд, а также высунуть язык**
- Результаты тестов затем сопоставлялись с количеством пациентов, у которых TOF отношение достигало значения $\geq 0,9$
- Результаты: Положительная прогностическая ценность этих тестов была слишком низкой для применения в клинической практике
- Результаты были в пределах **47% - 52% и 54% - 53%, соответственно**

Клинические тесты не заменяют объективный мониторинг



Положительная Прогностическая Ценность для выявления TOF <90%

Ограниченное применение количественного мониторинга: данные из Великобритании



Применение акселеромиографии сокращает частоту побочных эффектов со стороны дыхательной системы

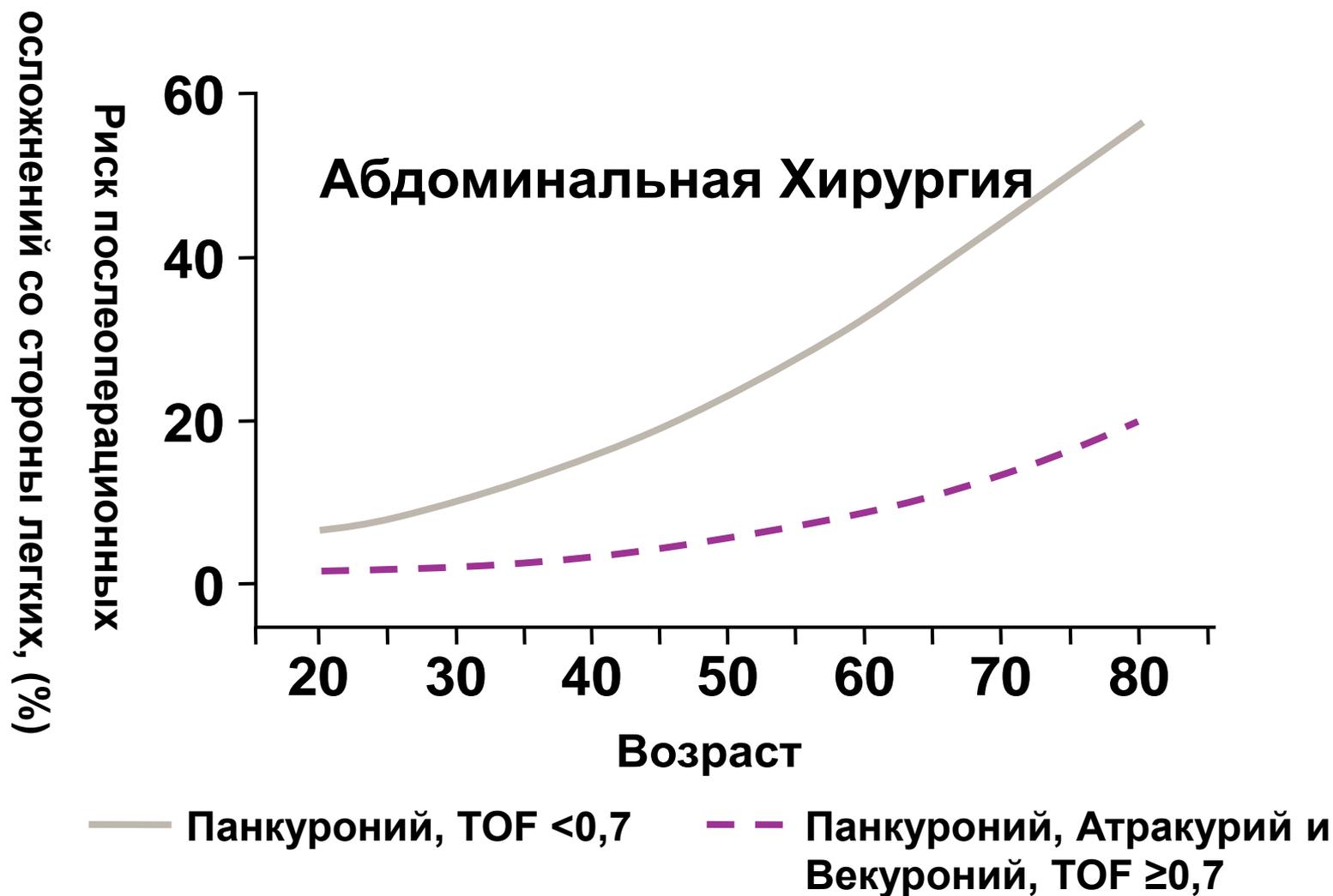
- Сравнение традиционного качественного (визуальная или тактильная оценка ПНС) мониторинга и количественного мониторинга с помощью акселеромиографии по следующим критериям:
 - Частота и выраженность остаточного блока
 - Частоты и выраженность ПЭ со стороны дыхательной системы
- НМБ достигался введением рокурония в дозе 0,6-0,8 мг/кг и устранялся неостигмином в дозе 50 мкг/кг и гликопирролатом в дозе 10 мкг/кг (N = 185)
- Остаточный НМБ определялся как наличие TOF отношения $\leq 0,9$
- ПЭ со стороны дыхательной системы определялись:
 - Легкая гипоксемия: SpO₂ 90%- 93%
 - Выраженная гипоксемия: SpO₂ <90%
 - Обструкция верхних дыхательных путей, требующая вмешательства

Применение акселерометрии сокращает число побочных эффектов со стороны дыхательной системы (продолжение)

- Следующие ПЭ отмечались в значительной степени чаще в группе традиционного мониторинга, чем в группе акселерометрии:
 - Легкая гипоксемия*: 43,3% и 6,7% ($P < 0,0001$)
 - Выраженная гипоксемия*: 21,1% и 0% ($P < 0,0001$)
 - Число пациентов, которым требуется активное вмешательство для поддержания ВДП: 11,1% и 0% ($P = 0,002$)
- **Вывод**
 - Применение количественного (акселеромиография) мониторинга может минимизировать неполное восстановление после НМБ и число ПЭ со стороны дыхательной системы в раннем послеоперационном периоде

*В течение первых 30 минут в ОРИТ.

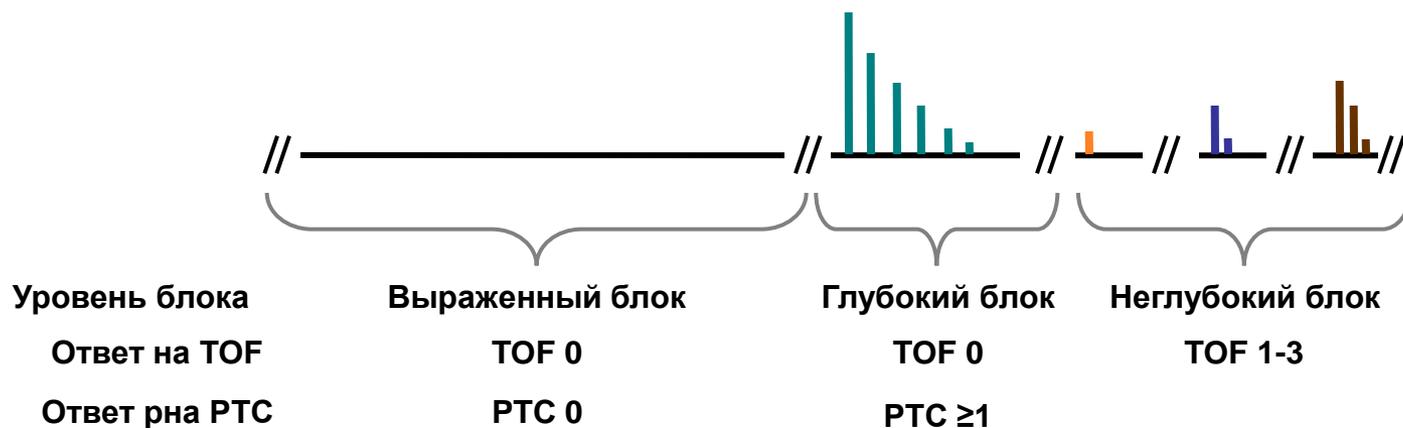
Риск послеоперационных осложнений со стороны легких повышается с возрастом



Остаточный нейромышечный блок и экстубация

- Восстановление НМП до экстубации трахеи
 - Обеспечивает нормальную глотательную функции и приемлемое восстановление дыхания
 - Снижает вероятность осложнений со стороны дыхательной системы
- Murphy с соавт. выявили, что до экстубации трахеи
 - **У 58% пациентов коэффициент TOF <0,7**

Резюме: Различная глубина блока



- Выраженный блок: ответа на стимуляцию в режиме TOF или PTC не наблюдается
- Глубокий блок: есть ответ на стимуляцию в режиме PTC, но на TOF-стимуляцию ответа нет
- Неглубокий блок: восстановление ответа на TOF стимуляцию

• Литература:

Обязательная:

1. Анестезиология и реаниматология:
учебник / Ред. О. А. Долина
М.: ГЭОТАР-Медиа 2009

Дополнительная:

1. Анестезиология / ред. Р. Шефнер и др.,
М.: ГЭОТАР-Медиа 2009:

Электронные ресурсы:

1. ИБС КрасГМУ
2. БД МедАрт
3. БД Ebsco

Благодарю за внимание!
Вопросы?!