Контрольная работа

"Препараты, блокирующие нервно-мышечную проводимость"

## Что такое препараты, блокирующие нервно-мышечную проводимость?

Это препараты, имеющие общее название "мышечные релаксанты" и нарушающие проводимость в нервно-мышечном синапсе.

Эти вещества вызывают релаксацию скелетных мышц и, таким образом, облегчают интубацию трахеи, помогают при ИВЛ и улучшают условия работы хирургов.

Кроме того, их применяют для снижения энергетической цены дыхания, при лечении эпилептического состояния (хотя они не снижают активность ЦНС), астматического статуса или столбняка, для снижения высокого внутричерепного давления.

Эти препараты нарушают функцию всех скелетных мышц, включая диафрагму, и могут применяться только специально подготовленным персоналом, способным поддержать проходимость дыхательных путей и вентиляцию легких.

Поскольку эти препараты, вызывая полный паралич мышц, не угнетают сознание, показано одновременное применение препаратов седативно-гипнотического или амнестического действия.

## Как передается импульс в нервно-мышечном синапсе?

В структуру нервно-мышечного синапса входит пресинаптическое окончание двигательного нерва и постсинаптическая рецепторная зона мембраны скелетной мышцы.

Как только импульс достигнет нервного окончания, в него входит кальций и активизирует ацетилхолин. Последний взаимодействует с холинорецептором, расположенным на постсинаптической мембране.

Каналы рецептора открываются, внеклеточные ионы по градиенту концентрации начинают проникать в клетку и снижают трансмембранный потенциал; распространение этого процесса вдоль мышечного волокна вызывает его сокращение.

Быстрый гидролиз ацетилхолина ацетилхолинэстеразой (истинной холинэстеразой) восстанавливает нормальный градиент концентрации ионов, а в нервно-мышечном синапсе и мышечном волокне - недеполяризированное состояние.

## Как классифицируют миорелаксанты?

В соответствии с влиянием на нервно-мышечный синапс выделяют 2 группы препаратов:

Деполяризующие миорелаксанты (сукцинилхолин). Сукцинилхолин действует подобно ацетилхолину, деполяризуя постсинаптическую мембрану нервно-мышечного синапса.

Поскольку рецептор, расположенный на постсинаптической мембране, занят, ацетилхолин не действует.

Недеполяризующие миорелаксанты. Эти препараты вызывают конкурентную блокаду постсинаптической мембраны, и ацетилхолин, изолированный от рецептора, не может вызвать его деполяризацию.

## Каков механизм действия сукцинилхолина?

Сукцинилхолин - единственный из деполяризующих миорелаксантов - довольно широко распространен в анестезиологической практике. Он действует подобно ацетилхолину.

Однако, поскольку сукцинилхолин гидролизуется плазменной холинэстеразой (псевдохолин-эстеразой), которой нет в нервно-мышечном синапсе, длительность блокады напрямую зависит от скорости диффузии сукцинилхолина из нервно-мышечного синапса.

Следовательно, деполяризация длится дольше, чем у ацетилхолина. Деполяризация постепенно снижается, но релаксация сохраняется, пока сукцинилхолин фиксирован на рецепторе постсинаптической мембраны.

## Каковы показания для применения сукцинилхолина?

Клинические ситуации, когда у пациента полный желудок и существует риск регургитации и аспирации во время анестезии, быстрый паралич и сохранность дыхательных путей от попадания в них желудочного содержимого играют приоритетную роль.

Эти ситуации включают сахарный диабет, диафрагмальную грыжу, ожирение, беременность, выраженный болевой синдром, травму.

Сукцинилхолин обеспечивает самое быстрое начало действия из всех известных ныне миорелаксантов. К тому же, продолжительность сукцинилхолиновой блокады - 5-10 мин.

Функция дыхательных мышц восстанавливается довольно быстро, что очень важно, если больного трудно интубировать (см. вопрос 11).

## Если сукцинилхолин действует так быстро и предсказуемо, почему бы не применять его все время?

Сукцинилхолин, в самом деле, действует быстро и предсказуемо и применяется в клинике в течение многих десятилетий. За это время выявлено несколько его побочных действий и связанных с ними опасностей.

Действие сукцинилхолина может быть непредсказуемо продолжительным, если у больного имеется дефицит псевдохолинэстеразы (патология печени, беременность, истощение, злокачественные опухоли).

Сукцинилхолин возбуждает все холинергические рецепторы - никотиночувствительные в вегетативных ганглиях и, что особенно важно, мускариночувствительные в синусовом узле. Поэтому могут развиться все типы аритмий, особенно брадикардия.

Если у пациента имеется пролиферация экстрасинаптических рецепторов, может развиться гиперкалиемия. Экстрасинаптические рецепторы, во-первых, явление аномальное, и, во-вторых, нормальная невральная активность подавляет их.

Однако при ряде ситуаций (например, при ожогах, мышечных дистрофиях, длительной иммобилизации, спинальной травме, поражении мотонейронов, закрытой черепно-мозговой травме) отмечается угнетение двигательной активности и пролиферация экстрасинаптических рецепторов.

Деполяризация таких рецепторов сукцинилхолином может привести к массивному выбросу ионов калия из клеток, выраженной плазменной гиперкалиемии и опасной желудочковой аритмии.

Сукцинилхолин может запустить механизм злокачественной гипертермии, поэтому следует избегать его применения у больных, родственники которых перенесли эту патологию, не говоря уже о них самих.

При внутричерепной гипертензии или открытой травме глаза сукцинилхолин может повысить внутричерепное и внутриглазное давление.

(Вместе с тем, риск подъема давления в указанных полостях необходимо сравнить с риском аспирации у этих больных, и использование сукцинилхолина может быть оправдано).

Сукцинилхолин повышает внутрижелудочное давление, однако рост нижнепищеводного давления более значительный и поэтому риск аспирации не возрастает.

После длительного и массивного (7-10 мг/кг) применения сукцинилхолина характер нервно-мышечного блока может измениться и стать схожим с недеполяризующим блоком.

Это называется развитием II фазы блока, или десенситизирующего блока.

## Что должен выяснить анестезиолог у больного с подозрением на риск осложнения после введения сукцинилхолина?

Были ли у пациента или членов его семьи случаи лихорадки или необъяснимой смерти во время анестезий в прошлом.

Не было ли у пациента или членов его семьи необъяснимого плохого самочувствия и слабости после прошлых анестезий или необходимости в проведении ИВЛ после обычных хирургических операций.

Не было ли у пациента или членов его семьи во время прошлых анестезий "кризиса", который невозможно было объяснить существующими медицинскими проблемами.

Не было ли у пациента или членов его семьи лихорадки или выраженной миалгии после физической нагрузки.

## Что такое плазменная холинэстераза (псевдохолинэстераза)?

Плазменная холинэстераза вырабатывается печенью, метаболизирует сукцинилхолин, эстеризированные местные анестетики и мивакуриум (недеполяризующий миорелаксант).

Снижение уровня холинэстеразы плазмы, выявленное при печеночной патологии, беременности, злокачественных опухолях, истощении, системных заболеваниях соединительной ткани и гипотиреоидизме, может обусловить продленный сукцинилхолиновый блок.

## Объясните важность дибукаинового числа

Псевдохолинэстераза имеет качественную и количественную характеристику, что уточняется пробой с дибукаином. Дибукаин угнетает нормальную псевдохолинэстеразу на 80%, тогда как атипичную псевдохолинэстеразу лишь на 20%. У больных с нормальным метаболизмом сукцинилхолина дибукаиновое число 80.

Если дибукаиновое число 40-60, больного следует отнести к гетерозиготным по атипичной псевдохолинэстеразе, у него будет среднее удлинение сукцинилхолинового блока.

Если дибукаиновое число 20, больной относится к гомозиготным по атипичной псевдохолинэстеразе, у него будет выраженное продление сукцинилхолинового блока.

Важно помнить, что дибукаиновое число - это качественная, а не количественная оценка псевдохолинэстеразы, т.е. у больного с дибукаиновым числом 80 может быть продленный сукцинилхолиновый блок из-за низкой концентрации нормальной псевдохолинэстеразы.

## Мой больной прекрасно восстановился после "учебной" анестезии, но жаловался на боли во всем теле. Что произошло

Сукцинилхолин - единственный миорелаксант, вызывающий миалгию. Ее частота колеблется от 10 до 70%. Она чаще всего развивается у лиц мышечного телосложения и амбулаторно оперируемых.

Хотя частота миалгии не зависит от фасцикуляций, частота ее снижается после применения небольших доз недеполяризующих релаксантов, например тракриума 0,025 мг/кг.

## Как классифицируются недеполяризующие миорелаксанты?

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| релаксанты | ed95, мг/кг | интубационная доза, мг/кг | начало действия после введения интубационной дозы, мин | длительность действия, мин\* |
| Коротко действующие |  |  |  |  |
| Сукцинилхолин | 0,3 | 1,0 | 0,75 | 5-10 |
| Мивакуриум | 0,08 | 0,2 | 1,0-1,5 | 15-20 |
| Рокурониум | 0,3 | 0,6 | 2-3 | 30 |
| Рокурониум | - | 1,2 | 1,0 | 60 |
| Средней длительности |  |  |  |  |
| действия |  |  |  |  |
| Векурониум | 0,05 | 0,15-0,2 | 1,5 | 60 |
| Векурониум | - | 0,3-0,4 | 1,0 | 90-120 |
| Атракуриум (тракриум)  | 0,23 | 0,7-0,8 | 1,0-1,5 | 45-60 |
| Цисатракуриум | 0,05 | 0,2 | 2 | 60-90 |
| Длительно действующие |  |  |  |  |
| Панкурониум | 0,07 | 0,08-0,12 | 4-5 | 90 |
| Пипекурониум | 0,05 | 0,07-0,085 | 3-5 | 80-90 |
| Доксакуриум | 0,025 | 0,05-0,08 | 3-5 | 90-120 |

\* Продолжительность определяется по восстановлению 25% исходного ответа. ED95 - доза, обеспечивающая угнетение ответа на 95%.

Миорелаксанты: дозы, начало действия, длительность действия.

Все конкурентные, недеполяризующие миорелаксанты классифицируются по длительности их действия (короткодействующие, средней длительности действия и длительно действующие), как это отмечено в таблице.

Время действия указано приблизительно, поскольку выявлены существенные различия между отдельными больными.

Лучший способ применения - титрованием, если это возможно.

Тенденции в разработке новых недеполяризующих миорелаксантов: во-первых, получение длительно действующих препаратов, свободных от побочных действий, и, во-вторых, получение быстро и короткодействующих релаксантов, подобных сукцинилхолину, но без присущих ему побочных действий.

Создается впечатление, что рокурониуму свойственно быстрое начало действия (как у сукцинилхолина), однако в дозе 1,2 мг/кг длительность вызванного им паралича соответствует миорелаксантам второй группы - средней длительности действия.

Рапа-курониум - новый аминостероидный релаксант, проходящий клиническую проверку - объединяет в себе способность развивать паралич быстро и на короткий промежуток времени.

## Как происходит разрушение и элиминация недеполяризующих миорелаксантов?

Атракуриум (тракриум) в определенном смысле уникальный препарат, поскольку подвергается спонтанному распаду при нормальной температуре и физиологическом рН (хоффмановская элиминация), подобно гидролизу эфиров; это идеальный вариант для больных с нарушенными функциями печени и почек.

Мивакуриум, как и сукцинилхолин, разрушается псевдохолинэстеразой.

Аминостероидные релаксанты (панкурониум, векурониум, пипекурониум и рокурониум) деацетилируются в печени, их действие может пролонгироваться при печеночной недостаточности.

Векурониум и рокурониум выделяются с желчью, поэтому их действие может пролонгироваться при блокаде желчевыводящих путей.

Тубокурарин, метокурин, доксакуриум, панкурониум и пипекурониум выделяются почками.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| лекарственный | доза, мг/кг | начало действия, | продолжительность |
| ПРЕПАРАТ |  | мин | ДЕЙСТВИЯ, мин |
| Эдрофоииум | 0,5-1,0 | 2 | 45-60 |
| Неостигмин (прозсрин)  | 0,035-0,07 | 7 | 60-90 |
| Пиридостигмии | 0,15-0,25 | 11 | 60-120 |

Холинэстеразы - проходит через гематоэнцефалический барьер, и поэтому для ликвидации нервно-мышечного блока не применяется. Пиридостигмин применяется в лечении больных миастенией.

Ингибиторы холинэстеразы содержат положительно заряженные четвертичные аммониевые группы, растворяются в воде и выводятся почками.

## Препараты, восстанавливающие нервно-мышечную проводимость, усиливают действие ацетилхолина. Безопасно ли это?

Необходимо помнить, что М-холинергическое действие этих веществ на миокард надо блокировать атропином или гликопирролатом\* - для предотвращения брадикардии, которая может трансформироваться в асистолию.

Доза атропина - 0,01 мг/кг, гликопирролата - 0,005-0,015 мг/кг.

Назначая эти препараты, необходимо учитывать начало их действия и действия антихолинэстеразных средств.

Атропин вводят с эдрофониумом, гликопирролат - с неостигмином.

## Снижают ли миорелаксанты сократительную способность миокарда?

Миорелаксанты взаимодействуют с Н-холинергическими рецепторами. Миокард - мышца с адренергической иннервацией, где медиатором является норадреналин.

Поэтому миорелаксанты не влияют на сократительную способность миокарда. Не влияют они и на гладкую мускулатуру.

## Как можно заставить миорелаксанты действовать быстрее, если необходимо быстрее защитить дыхательные пути?

Бесчисленное количество зон действия (рецепторов нервно-мышечных синапсов) подвергаются конкурентному действию препаратов, блокирующих их от воздействия ацетилхолина.

Это то, что мы делаем, вводя стандартную интубационную дозу недеполяризующего релаксанта. Обычная интубационная доза (см. вопрос 11) примерно в 3 раза выше ED95 (доза на 95% уменьшающая ответ мышцы на электростимуляцию).

При стабильном кровообращении дальнейшее увеличение первоначальной дозы может несколько сократить начало действия препарата без побочного действия.

Однако очень трудно сократить этот промежуток времени до сукцинилхолинового стандарта для недеполяризующих релаксантов, за исключением рокурониума и, возможно, нового препарата рапакурониума. Для препаратов, обладающих гистаминолиберирующим эффектом, увеличение дозы означает дозозависимое усиление побочного действия.

Другой метод ускорения паралича - техника прекураризации. Если ввести 1/3 ED95 за 3 мин до введения интубационной дозы, время начала действия можно сократить до 1 мин.

Однако чувствительность больных к парализующему действию этих релаксантов варьирует в довольно широких пределах, у некоторых прекураризирующая доза вызывает полный паралич.

Некоторые пациенты отмечают появляющуюся диплопию, дисфагию или неспособность сделать глубокий вдох. По этой причине многие анестезиологи не рекомендуют применять прекураризирующие дозы релаксантов.

При введении любой дозы миорелаксанта необходимо быть готовым к проведению респираторной поддержки.