

**МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
«Объединение Нейроанестезиологов и нейрореаниматологов»**

---



**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И РЕВЕРСИИ  
ОСТАТОЧНОГО НЕЙРОМЫШЕЧНОГО БЛОКА  
В НЕЙРОХИРУРГИИ**

Москва, 2011 год

## **Составители:**

Крылов В.В.	Суфианов А.А
Кондратьев А.Н.	Баялиева А.Ж.
Лубнин А.Ю.	Григорьев Е.В.
Белкин А.А.	Грицан А.И.
Щеголев А.В.	Кузнецов С.В.
Петриков С.С.	Хомяков С.В.
Солодов А.А.	Белослудцев О.Ю.
Проценко Д.Н.	Рабухин П.П.

## **Оглавление**

1. *История применения миорелаксантов*
2. *Физиология нейромышечной передачи*
3. *Миорелаксанты*
  - 3.1. *Классификация миорелаксантов*
  - 3.2. *Механизмы действия миорелаксантов*
  - 3.3. *Особенности действия миорелаксантов*
  - 3.4. *Факторы, влияющие на длительность нейромышечного блока*
  - 3.5. *Осложнения длительного использования миорелаксантов*
4. *Мониторинг нейромышечной проводимости*
  - 4.1. *Принципы нейростимуляции*
  - 4.2. *Оснащение для мониторинга глубины нейромышечного блока*
  - 4.3. *Интерпретация данных TOF*
5. *Реверсия нейромышечного блока*
6. *Рекомендации по контролю нейромышечной проводимости при использовании миорелаксантов у нейрохирургических больных*

Использование миорелаксантов является неотъемлемой частью анестезиологического пособия при нейрохирургических вмешательствах. Однако препараты, нарушающие нейромышечную передачу, обладают рядом побочных эффектов,

одним из которых является остаточный нейромышечный блок (НМБ).

Проблема остаточного НМБ появилась одновременно с началом применения миорелаксантов. Еще в 1954 г. Н.К. Beecher и D.P. Todd обнаружили, что проведение операций с применением миорелаксантов сопровождалось большей летальностью по сравнению с оперативными вмешательствами, когда использования миорелаксантов удалось избежать [1]. Авторы отметили, что в 63% случаев причиной летального исхода являлось развитие дыхательных нарушений после применения миорелаксантов.

В 1979 г. J. Viby-Mogensen и соавт. методом механомиографии оценили нейромышечную проводимость (НМП) у пациентов, которым во время операции применяли миорелаксанты длительного действия и ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Нарушение НМП при поступлении в палату пробуждения было диагностировано у 42% больных [2]. По данным G.H. Veemer и P. Rozental (1986) частота нарушения НМП в раннем послеоперационном периоде составляет 21-36% [3].

Большие надежды в плане улучшения контроля за нейромышечной проводимостью связывали с внедрением в клиническую практику короткодействующих миорелаксантов. Однако, несмотря на некоторое снижение частоты нарушения НМП при использовании современных миорелаксантов, общая частота развития остаточного НМБ остается достаточно высокой. По данным G. Sammi и соавт. (2006) от 3,5 до 64% пациентов имеют признаки недостаточного восстановления НМП при поступлении из операционной [4].

Важно отметить, что применение миорелаксантов не ограничивается анестезиологическим пособием. В отделениях интенсивной терапии препараты, блокирующие НМП используют при интубации трахеи, для синхронизации пациентов с аппаратом искусственной вентиляции легких, при проведении инвазивных манипуляций (например, фибробронхоскопии, поясничной пункции, трахеостомии), во время внутригоспитальной транспортировки больных на диагностические исследования. По данным S.M. Lawson и соавт. (1999) частота развития остаточного НМБ после длительного применения миорелаксантов в отделении интенсивной терапии составляет 5-10% [5].

Остаточный НМБ является фактором риска развития осложнений в послеоперационном периоде. Например, ранняя экстубация трахеи в условиях остаточного нейромышечного блока может сопровождаться нарушением координации глоточных мышц, дыхательной недостаточностью, что в свою очередь приводит к увеличению риска аспирации, развитию гипоксемии, гиперкапнии и гипоксии. По данным

G.S. Murphy и соавт. (2008) наиболее часто встречающимися респираторными осложнениями, связанными с остаточным НМБ при использовании миорелаксантов в отделении интенсивной терапии, являются тяжелая гипоксемия (59%) и обструкция верхних дыхательных путей (34,4%) [6]. Сочетание различных осложнений авторы наблюдали в 34,4% случаев. Н. Berg и соавт. (1997) отметили формирование легочных инфильтратов и ателектазов у 6,7% больных с остаточным НМБ [7].

Важно отметить, что проблема длительного нарушения нейромышечной проводимости после использования миорелаксантов является крайне актуальной у нейрохирургических больных. Так, по данным А.А. Белкина и соавт. (1999) частота остаточного НМБ у нейрохирургических больных составляет 15% [8]. А.А. Солодов и соавт. (2011) показали, что частота развития остаточного нейромышечного блока у нейрохирургических больных достигает 63,3% [9]. Авторы выявили, что частота остаточного НМБ в раннем послеоперационном периоде составила 73%, а у больных, которым применяли миорелаксанты в отделении реанимации – 48%.

Длительное нарушение нейромышечной проводимости существенно затрудняет оценку неврологического статуса, как в раннем послеоперационном периоде, так и при лечении нейрохирургических больных в отделении интенсивной терапии. Фактически пациент, у которого имеется нарушение нейромышечной проводимости, находится в бессознательном состоянии («ареактивный» больной), что требует проведения комплекса диагностических мероприятий (выполнение компьютерной и магнитно-резонансной томографии, электроэнцефалографии и т.д.) для исключения хирургических причин нарушения уровня бодрствования.

Однако, несмотря на значимость проблемы, до настоящего времени в доступной литературе отсутствуют рекомендации по диагностике и реверсии нейромышечного блока в нейрохирургии.

## **1. История применения миорелаксантов**

Предшественником современных миорелаксантов считают яд кураре, которым племена Южной Америки смазывали наконечники стрел. Индейцы первыми заметили, что отравленные кураре стрелы позволяют парализовать жертву даже при малейшем несмертельном ранении. В 1596 г. Walter Raleigh впервые описал отравленные стрелы в своей книге «Discovery of the Large, Rich, and Beautiful Empire of Guiana» [10]. В 1811-1812 гг. Benjamin Brody провел ряд экспериментов, в которых первым продемонстрировал

миорелаксирующий эффект кураре [11]. В 1825 г. Charles Waterton повторил опыты Brody [11]. С именем Charles Waterton связывают появление кураре в Европе. В 1850 г. George Harley предложил использовать кураре для лечения столбняка и отравления стрихнином [11]. В 1914 г. Henry Dale описал физиологическое действие ацетилхолина, а в 1934 году он представил концепцию нейромышечной передачи с участием ацетилхолина, которая может быть блокирована кураре [12, 13].

Первый миорелаксант на основе кураре, D-тубокурарин, синтезировал Harold King в лаборатории Генри Дейла в 1935 году [14]. 23 января 1942 г. в Монреальском Гомеопатическом госпитале Н.Р.Griffith и G.E.Johnson впервые использовали тубокурарин при выполнении аппендэктомии [15].

До начала эры миорелаксантов для достижения миоплегии в интраоперационном периоде приходилось углублять анестезию, что способствовало частому развитию сердечно-сосудистых и респираторных осложнений. Внедрение в клиническую практику миорелаксантов позволило пересмотреть фундаментальные основы анестезиологии и значительно облегчило проведение оперативных вмешательств. Важным этапом развития анестезиологии считают внедрение в клиническую практику в 1952 г. сукцинилхолина, который позволял обеспечивать выраженный нейромышечный блок, обладал быстрым началом действия и коротким эффектом, что значительно облегчило выполнение интубации трахеи. В начале 80-х годов были синтезированы миорелаксанты средней продолжительности действия (векуроний и атракурий). Дальнейшие усилия были направлены на создание новых миорелаксантов обладающих более коротким действием и меньшим числом побочных эффектов. В настоящее время блокаторы нейромышечной проводимости занимают прочное положение в анестезиологии.

## **2. Физиология нейромышечной передачи**

В основе любого движения человека лежит нейромышечная передача, которая осуществляется между моторным нейроном и мышечным волокном. Область, где нейрон вступает в контакт с мышечной клеткой, называют нейромышечным синапсом (НМС). В структуре НМС выделяют пресинаптическую мембрану моторного нейрона, синаптическую щель, заполненную гелем, и концевую пластинку мышечного волокна (постсинаптическую мембрану). Моторный нейрон состоит из тела клетки, множества дендритов и одного аксона. В дистальной части аксон не имеет миелиновой оболочки и разветвляется на множество конечных веточек, терминалей. Поверхность таких веточек,

непосредственно прилежащих к мышечной клетке, называют пресинаптической мембраной. Клеточные мембраны моторного нейрона и мышечной клетки разделены узким промежутком (20 нм) - синаптической щелью. Аксоплазма терминалей содержит вакуоли, наполненные ацетилхолином, который является медиатором нейромышечного проведения. Каждая вакуоль содержит порядка 6-10 тысяч молекул ацетилхолина. На концевой пластинке мышечной клетки расположено до 5 миллионов никотинчувствительных холинорецепторов (Н-холинорецепторы).

Импульс, проходящий по аксону, активирует кальциевые каналы в области терминалей, способствуя проникновению молекул кальция внутрь нейрона. Избыточная концентрация кальция приводит к выбросу ацетилхолина из вакуолей в синаптическую щель. Как правило, один нервный импульс вызывает выброс медиатора НМП из 50-60 вакуолей (суммарно до 600 тысяч молекул ацетилхолина однократно). Попадая в синаптическую щель, молекулы ацетилхолина взаимодействуют с Н-холинорецепторами постсинаптической мембраны. Каждый холинорецептор состоит из пяти белковых субъединиц (две Альфа, одна Бета, одна Дельта и одна Эпсилон). Альфа-субъединицы способны связывать по одной молекуле ацетилхолина. После взаимодействия обеих А-субъединиц с ацетилхолином их конформация изменяется, что приводит к кратковременному (1 мс) открытию ионного канала. По каналам, проходящим через толщу рецепторов, по градиенту концентрации происходит разнонаправленное перемещение ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{+2}$  внутрь клетки и  $\text{K}^+$  из клетки. Быстрое перемещение катионов натрия вызывает деполяризацию постсинаптической мембраны за счет уменьшения отрицательного заряда внутренней поверхности мембраны концевой пластинки мышечной клетки. После активации необходимого количества Н-холинорецепторов суммарный потенциал концевой пластинки становится достаточно мощным, чтобы деполяризовать мембрану вокруг синапса. Натриевые каналы в этой части мембраны мышечного волокна открываются под воздействием разности потенциалов не взаимодействия рецепторов с молекулами ацетилхолина. Возникающий потенциал действия распространяется вдоль мембраны мышечной клетки и системы Т-трубочек, приводит к открытию натриевых каналов и выбросу ионов кальция из цистерн саркоплазматической сети. Кальций обеспечивает взаимодействие сократительных белков актина и миозина, что приводит к сокращению мышечного волокна.

Количество высвобожденного ацетилхолина обычно значительно превосходит минимум, необходимый для развития потенциала действия. Некоторые заболевания нарушают процесс нейромышечной передачи. Так, при миастеническом синдроме Итона-

Ламберта происходит высвобождение недостаточного количества ацетилхолина, а при миастении - снижено число холинорецепторов.

Ацетилхолин быстро гидролизуется субстратспецифическим ферментом ацетилхолинэстеразой, которая фиксирована в концевой пластинке в непосредственной близости от холинорецепторов, на уксусную кислоту и холин. Гидролиз ацетилхолина приводит к закрытию ионных каналов. Электролиты, за счет активного транспорта, распределяются соответственно исходному уровню, что обуславливает реполяризацию концевой пластины. После распространения потенциала действия ионные каналы в мембране мышечного волокна так же закрываются. Кальций поступает обратно в саркоплазматическую сеть, мышечное волокно расслабляется. По окончании нейромышечной передачи наступает кратковременный рефрактерный период, необходимый для восстановления потенциала покоя постсинаптической мембраны, подготовки рецепторов к взаимодействию с ацетилхолином.

### 3. Миорелаксанты

*Миорелаксанты* - препараты, блокирующие нейромышечную передачу. Основным показанием для использования миорелаксантов является необходимость в полном обездвижении больного. Области применения препаратов, блокирующих нейромышечную передачу разнообразны. В анестезиологии миорелаксанты используют при интубации трахеи, для проведения принудительной искусственной вентиляции легких, для достижения обездвиженности во время диагностических манипуляций, при необходимости расслабления поперечнополосатой мускулатуры при оперативных вмешательствах, особенно на органах грудной и брюшной полости. В отделении интенсивной терапии миорелаксанты наиболее часто применяют при необходимости полной обездвиженности во время диагностических или инвазивных манипуляций, для синхронизации аппаратного дыхания с дыхательными попытками пациента при невозможности подобрать комфортные для больного параметры ИВЛ, наличии патологических дыхательных ритмов или избыточной работе дыхания, а также для купирования судорожного синдрома при неэффективности противосудорожных препаратов, для устранения мышечной дрожи и гипертонуса мышц при проведении искусственной гипотермии.

Нейромышечный блок после введения миорелаксантов характеризуют:

- *Начало действия препарата* – время от окончания введения миорелаксанта до наступления полного НМБ (время, через которое может быть проведена

интубация трахеи).

- *Длительность действия* – длительность полного НМБ (время, через которое требуется повторное введение миорелаксанта).
- *Период восстановления* – время до восстановления нейромышечной проводимости более 90% (время, когда может быть выполнена экстубация трахеи и больной способен к адекватному самостоятельному дыханию).

### 3.1 Классификация миорелаксантов

В 1970 г. Savarese J. одним из первых предложил разделить миорелаксанты в зависимости от длительности вызываемого ими нейромышечного блока на препараты ультракороткого действия (менее 5-7 минут), короткого действия (менее 20 минут), средней продолжительности (менее 40 минут) и длительного действия (более 40 минут) (Табл. 1) [16].

Таблица 1

Классификация миорелаксантов по продолжительности действия

	Продолжительность действия			
	Ультракороткая	Короткая	Средняя	Длительная
Препараты	Сукцинилхолин	Мивакуриум	Алкурониум Атракуриум Векурониум Рокурониум Цисатракуриум	Анатруксоний Панкурониум Галламин Пипекурониум Диплацинум Тубокурарин Доксакуриум Метокурин

Однако, разделение миорелаксантов по длительности действия достаточно условно, так как начало и длительность действия, а также время восстановления нейромышечной проводимости зависят от множества факторов, например, от сохранности функции печени и почек, скорости метаболизма и экскреции препарата.

### 3.2 Механизмы действия миорелаксантов

В зависимости от механизма воздействия на нейромышечный синапс все миорелаксанты подразделяют на два класса: деполяризующие и недеполяризующие. К деполяризующим относят препараты суксаметония – сукцинилхолин и его аналоги. Недеполяризующие миорелаксанты по химической структуре разделяют на изохинолиновые (атракурий, доксакурий, метокурий, мивакурий, тубокурарин) и



стероидные (векуроний, панкуроний, пипекуроний, рокуроний) препараты.

Механизм действия депполяризующих миорелаксантов. Депполяризующие миорелаксанты по химической структуре и взаимодействию с рецепторами мышечной клетки похожи на ацетилхолин. Выделяют две фазы блокирования нейромышечной передачи при помощи депполяризующих миорелаксантов. В первой фазе депполяризующего нейромышечного блока препараты суксаметония, связываясь с Н-холинорецепторами, вызывают депполяризацию постсинаптической мембраны. Поддержание сокращения мышечного волокна осуществляется вследствие возникновения серии потенциалов действия на концевой пластинке с формированием потенциалов действия на миоците. Однако, в отличие от ацетилхолина, депполяризующие миорелаксанты не гидролизуются ацетилхолинэстеразой, вследствие чего их концентрация в синаптической щели достаточно долго остается высокой, вызывая длительную депполяризацию концевой пластинки. Н-холинорецепторы остаются заблокированными, повторные импульсы к миоциту не поступают, мышечное волокно реполяризуется, в результате развивается миорелаксация. Вторая фаза депполяризующего нейромышечного блока обусловлена возникновением на мембране миоцита вокруг концевой пластинки невозбудимой зоны (блокада по недеполяризующему типу), что препятствует распространению возбуждения по миоциту, даже при наличии серии импульсов с постсинаптической мембраны. Механизм возникновения второй фазы блока до конца не изучен и наблюдается при использовании больших доз препаратов суксаметония. Депполяризующие миорелаксанты, не взаимодействуя с ацетилхолинэстеразой, из области нейромышечного синапса поступают в кровоток и гидролизуются в плазме и печени под воздействием псевдохлинэстеразы.

Депполяризующие миорелаксанты являются препаратами ультракороткого действия. Полный нейромышечный блок наступает уже через 30-40 секунд после введения миорелаксанта. Длительность блока достаточно коротка, в пределах 4-8 минут. Быстрое достижение миорелаксации и короткий период нейромышечного блока определяют показания для применения депполяризующих миорелаксантов. Препараты суксаметония используют преимущественно при интубации трахеи или при проведении кратковременных манипуляций (например, при бронхоскопии).

Механизм действия недеполяризующих миорелаксантов. Изохинолиновые и стероидные миорелаксанты действуют на Н-холинорецепторы как конкурентные антагонисты ацетилхолина, снижая чувствительность концевой пластинки к медиатору нейромышечного проведения. Вследствие этого постсинаптическая мембрана,

находящаяся в состоянии поляризации, теряет способность к деполяризации. В отсутствии импульсов с концевой пластинки миоцит не способен к сокращению, возникает миорелаксация. В больших дозах некоторые миорелаксанты способны дополнительно блокировать пресинаптические каналы, затрудняя выброс ацетилхолина из вакуолей аксона в синаптическую щель. Недеполяризующие миорелаксанты (кроме мивакуриума) не гидролизуются холинэстеразами. Спонтанное восстановление нейромышечной проводимости обусловлено перераспределением, частичной метаболической деградацией и экскрецией недеполяризующих миорелаксантов. Некоторые миорелаксанты этой группы способны к разрушению в организме как за счет гидролиза эфирной связи (катализируется неспецифическими эстеразами без участия ацетилхолин- и псевдохолинэстеразы), так и вследствие спонтанного неферментативного разрушения (элиминация Хоффмана). Нейромышечный блок после применения недеполяризующих миорелаксантов возникает через 2-5 минуты, что существенно медленнее по сравнению с сукцинилхолином и его аналогами. При этом длительность нейромышечного блока в зависимости от вида препарата достигает 15-60 минут. Недеполяризующие миорелаксанты предпочтительно использовать при необходимости достижения продолжительной миоплегии, например, при проведении продленной принудительной искусственной вентиляции легких.

### ***3.3 Особенности действия миорелаксантов***

*Особенности действия деполяризующих миорелаксантов.* Сукцинилхолин и его аналоги вызывают судорожные сокращения мышц из-за одновременной поляризации большого количества нейромышечных синапсов. Как правило, мышечные фибрилляции спонтанно затухают в течение 40-60 секунд после введения миорелаксанта, однако могут вызывать отрицательные последствия, например, послеоперационные мышечные боли вследствие повреждения мышц во время фибрилляций. Для предупреждения судорожных сокращений мышц используют метод прекураризации: введение небольших доз недеполяризующих миорелаксантов перед применением препаратов суксаметония.

Небольшие дозы сукцинилхолина оказывают отрицательный ино- и хронотропный эффекты, а введение препарата в больших дозах, наоборот, сопровождается положительным ино- и хронотропным действием. Отрицательное влияние деполяризующих миорелаксантов на сердечно-сосудистую систему предупреждают инъекцией атропина, ганглиоблокаторов или недеполяризующих миорелаксантов. Сукцинилмонохолин - метаболит сукцинилхолина, стимулирует

мускариночувствительные рецепторы синоатриального узла, вызывая брадикардию. В связи с этим повторное введение сукцинилхолина без предварительной атропинизации может привести к выраженной брадикардии, вплоть до асистолии.

Деполаризирующие миорелаксанты могут повышать внутриглазное давление, возможно за счет сокращения тонических миофибрилл или расширения сосудов хориоидального сплетения. Максимальный рост внутриглазного давления наблюдают через 2-4 минуты после введения миорелаксанта. Внутриглазная гипертензия может сохраняться в течение 2-3 минут. В связи с этим не рекомендуется использовать деполаризирующие миорелаксанты у больных с глаукомой и проникающими ранениями глаз.

Сукцинилхолин может вызывать выраженную гиперкалиемию, вследствие значительного выделения калия из мышц при деполаризации мышечного волокна, а также провоцировать развитие злокачественной гипертермии, сопровождающейся развитием тахикардии и метаболического ацидоза. Известно, что введение сукцинилхолина и его аналогов вызывает массивный выброс гистамина, что способствует развитию артериальной гипотензии.

Применение недеполаризирующих миорелаксантов может привести к увеличению мозгового кровотока и росту внутричерепного давления, что крайне нежелательно при проведении нейрохирургических вмешательств [17].

После введения деполаризирующих миорелаксантов может наступить продленный нейромышечный блок. Основными причинами увеличения длительности НМБ считают недостаток плазменной псевдохоллинэстеразы или развитие второй фазы действия деполаризирующих миорелаксантов – недеполаризирующего блока.

Особенности действия недеполаризирующих миорелаксантов. Применение недеполаризирующих миорелаксантов значительно безопаснее использования препаратов суксаметония, так как не сопровождается развитием многих отрицательных эффектов, свойственных деполаризирующим миорелаксантам, например, не вызывает развития мышечных фасцикуляций, аллергических реакций.

К основным недостаткам недеполаризирующих миорелаксантов относят возможность кумулирования препарата, а также зависимость длительности нейромышечного блока и времени восстановления нейромышечной передачи от функции печени и почек. При нарушении функций этих органов длительность блока может значительно увеличиваться. Некоторые недеполаризирующие миорелаксанты, в частности тубокурарин и в меньшей степени метокурин, мивакурий и атракурий, могут вызывать артериальную гипотензию за

счет высвобождения гистамина (предупреждается введением антигистаминных препаратов) и ганглионарной блокадой (при использовании больших дозировок). Введение панкурония и галламина может сопровождаться тахикардией, увеличением сердечного выброса, ростом периферического сосудистого сопротивления за счет «вагусной» блокады м-холинорецепторов сердца и высвобождения норадреналина.

### ***3.4 Факторы, влияющие на длительность нейромышечного блока***

Несмотря на то, что скорость возникновения и длительность эффектов миорелаксантов определены в многочисленных исследованиях, в клинической практике возникают ситуации, способствующие увеличению длительности нейромышечного блока.

К факторам, увеличивающим продолжительность миоплегии, относят:

- Использование избыточных доз миорелаксантов.
- Кумулятивный эффект препарата – например, при использовании панкурония и векурония
- Снижение метаболизма/экскреции миорелаксанта, например, при развитии почечной, печеночной недостаточности.
- Образование и накопление активных метаболитов миорелаксанта. Например, векуроний метаболизируется в печени с образованием трех метаболитов: 3-дез-, 17-дез- и 3,17-дезацетил векурония. Активность 3-дезацетил метаболита соответствует 80% активности векурония. Этот метаболит плохо диализируется почками и может накапливаться у пациентов с почечной недостаточностью, в результате чего возникает длительный нейромышечный блок.
- Электролитные нарушения: гипокалиемию, гипокальциемию, гипермагниемию, гипернатриемию.
- Гипотермию. При низкой температуре тела нейромышечная проводимость значительно затрудняется за счет снижения метаболизма и элиминации миорелаксантов.
- Ацидоз.
- Взаимодействие миорелаксантов с лекарственными препаратами. К препаратам, способствующим удлинению НМБ относят ингаляционные анестетики, местные анестетики, блокаторы кальциевых каналов, антиаритмические препараты, некоторые антибиотики (например, аминогликозиды, тетрациклины, ванкомицин, линкомицин).
- Повышенную чувствительность к миорелаксантам, например, при нейромышечных

нарушениях, полимиозите.

- Низкую концентрацию псевдохолинэстеразы в плазме крови, встречающуюся при беременности, печеночной недостаточности, наследственном дефекте (у 2% больных), использовании некоторых лекарственных препаратов (например, дибукаин ингибирует активность нормальной псевдохолинэстеразы на 80%).

### **3.5 Осложнения длительного использования миорелаксантов**

Одним из наиболее серьезных осложнений применения миорелаксантов является полинейропатия критических состояний [18, 19]. В связи с этим рекомендуется по возможности максимально ограничивать применение миорелаксантов в структуре терапии больных, находящихся в критическом состоянии. Миоплегию для синхронизации дыхания пациента с аппаратными вдохами необходимо проводить под нейрофизиологическим и электроэнцефалографическим контролем. Недопустимо использовать миорелаксанты для купирования психомоторного возбуждения и судорожной активности.

## **4. Мониторинг нейромышечной проводимости**

Влияние миорелаксантов на нейромышечную проводимость индивидуальна у каждого пациента. Зачастую невозможно предсказать начало, выраженность и длительность НМБ после введения препарата. Следует отметить, что концентрация миорелаксанта в плазме не отражает глубину и продолжительность НМБ. В связи с этим при использовании миорелаксантов рекомендуется осуществлять мониторинг нейромышечной проводимости. Контроль глубины нейромышечного блока позволяет минимизировать дозы миорелаксантов, необходимые для достижения миоплегии, тем самым снизив количество и выраженность неблагоприятных реакций после введения препаратов.

Мониторинг глубины миоплегии осуществляют при помощи визуальной, тактильной и электронной оценки тонуса мышц пациента. Визуальное наблюдение за движениями мышц тела и дыхательными попытками пациента составляют основу клинического осмотра. Электронный мониторинг НМБ включает в себя выявление дыхательных усилий больного при помощи программного обеспечения респиратора, методом плетизмографии, а также контроль сокращения мышц после электрической стимуляции периферического нерва. В клинической практике наибольшее распространение получила последняя из перечисленных методик.

### **4.1 Принципы нейростимуляции**

Нейромышечную проводимость оценивают по ответу мышцы на супрамаксимальную стимуляцию периферического нерва. После введения миорелаксанта мышечный ответ сокращается пропорционально количеству заблокированных мышечных волокон. Таким образом, степень мышечного сокращения в ответ на стимуляцию отображает степень нейромышечной блокады. Основными методами исследования НМП, в которых использован принцип нейростимуляции являются электромиография, механомиография и акцелеромиография.

**Электромиография.** ЭМГ была внедрена Н. Churchill-Davidson и J. Chirstie в 1959 году [20]. При ЭМГ производят стимуляцию нерва и регистрацию электрической активности стимулируемой мышцы. Электрическая активность предшествует механическому сокращению. Следует учитывать, что на качество регистрации ЭМГ могут оказать негативное влияние электрические помехи, неправильное размещение электрода и гипотермия. Основное применение ЭМГ нашла в исследовательских целях. В клинической практике данную методику используют крайне редко.

**Механомиография (ММГ).** Методика ММГ заключается в измерении сокращения мышцы, отводящей большой палец, в ответ на возбуждение локтевого нерва. Сила сокращения преобразуется в электрический сигнал. ММГ в основном используют в исследовательских целях.

**Акцелеромиография.** Приборы, работающие на принципе акцелеромиографии, измеряют изотоническое ускорение стимулируемого мускула. Устройства являются портативными и простыми в использовании.

**Термины, используемые при характеристике методов нейростимуляции:**

- *Сила стимула* – количественная характеристика деполяризации волокон нерва стимулирующим потоком. Она зависит от продолжительности и интенсивности стимула, воздействующего на нерв.
- *Интенсивность стимула* - сила тока стимулирующего потока. Текущая продукция большинства стимуляторов может колебаться от 0 до 80 миллиампер. Интенсивность, достигающая нерва, определяется напряжением, произведенным стимулятором, импедансом электродов и сопротивлением (импедансом) кожного покрова и мягких тканей. Заданный поток, как правило, достигается и поддерживается внутренними регуляторами напряжения, при отсутствии чрезмерного импеданса. Снижение температуры тела увеличивает сопротивление ткани и может вызвать сокращение потока. В связи с этим для правильной интерпретации полученных данных аппарат для определения НМП

должен обладать датчиком температуры.

- *Поток* – стимулирующий импульс. Пороговый поток – минимальный поток, который вызывает ответ от мышечного волокна. Поток, который вызывает ответ всех волокон в мышце, называют максимальным. В клинической практике для оценки НМП используют супрамаксимальный поток, который на 10-20% больше максимального и в 2-3 раза превышает пороговый поток. Следует отметить, что текущая интенсивность супрамаксимального потока составляет 50-60 мА и может быть болезненна для пациентов, находящихся в сознании.
- *Форма волны и продолжительность импульса.* Для поддержания постоянного потока в течение всего импульса стимулирующий импульс должен быть монофазным, а волна иметь прямоугольную форму. Двухфазный импульс может привести к повторному возникновению потенциала действия на мышечном волокне и избыточному ответу на стимулирующую импульсацию. Оптимальная продолжительность импульса 0,2-0,3 мсек. Импульс, длительность которого превышает 0,5 мсек, может повторно стимулировать мышечное волокно.
- *Паттерны нейростимуляции.* В клинической практике наиболее часто используют пять паттернов нейростимуляции:

1. *Однократная стимуляция (Single twitch stimulation).* Однократные супрамаксимальные стимулы подаются с частотой от 0,1 Гц (один стимул каждые 10 секунд) до 1 Гц (один стимул каждую секунду). Чаще всего используют частоту 0,1 Гц. При частоте более 0,15 Гц вызванный ответ постепенно уменьшается и устанавливается на более низких уровнях. Частота в 1,0 Гц позволяет быстрее достичь супрамаксимальной стимуляции, в связи, с чем эту частоту обычно используют при индукции анестезии, для выявления основного ответа. Существуют ограничения применения паттерна однократной стимуляции: А) Исходная степень мышечного ответа должна быть зафиксирована до введения миорелаксанта (калибровка). Монитор сравнивает полученные ответы с исходными. Б) Ответ на стимуляцию зависит от частоты потока. При низкой частоте потока (0,1 Гц) НМП не изменится на фоне стимуляции. Повышение частоты до 1,0 Гц может привести к возникновению НМБ в стимулируемой мышце.
2. *Стимуляция четырьмя последовательными импульсами (Train-of-four stimulation)(TOF).* Наиболее часто используемый тип стимуляции нерва.

Четыре последовательных стимула с частотой в 2 Гц повторяют с интервалом в 10-12 секунд. Количество ТОФ ответов – оценка числа мышечных подергиваний (от 0 до 4) в ответ на четырехразрядную стимуляцию. При проведении ТОФ-мониторинга оценивают «отношение» ТОФ, представляющее собой отношение амплитуды Т4 к Т1. При отсутствии НМБ «отношение» ТОФ составляет 100%. При развитии частичного недеполяризующего блока отношение ТОФ обратно пропорционально степени НМБ. Отсутствие 4 (Т4) ответа свидетельствует о блокаде 75-80% рецепторов. При блокаде 80-85% рецепторов отсутствует третий ответ (Т3), 85-90% рецепторов – второй ответ (Т2). При полной блокаде 90-98% рецепторов ТОФ равняется нулю. Исчезновение ответов на стимуляцию нерва после применения депполяризующих миорелаксантов свидетельствует о развитии 2 фазы блока (недеполяризующей фазы). ТОФ-стимуляция имеет несколько преимуществ. В отличие от одиночной стимуляции не требуется исходного контрольного значения ответа (калибровки). При недеполяризующем блоке степень блока может быть оценена по количеству ТОФ ответов, даже при отсутствии контрольного исходного значения. Метод ТОФ более чувствителен в обнаружении блока по сравнению с однократной стимуляцией, а также менее болезнен по сравнению с тетанической стимуляцией, что позволяет использовать его у активных пациентов. Первое подергивание при ТОФ-стимуляции можно использовать для расчетов только по истечении 10 секунд после предыдущей стимуляции нерва. Поэтому стимулы должны поставляться не чаще одного в 10-12 секунд. Таким образом, основными преимуществами ТОФ-стимуляции являются: возможность применения в любой момент НМБ, отсутствие необходимости в предварительной калибровке, простота анализа (количество ответов соответствует глубине блока), возможность выявления блока при небольшом количестве занятых рецепторов (по сравнению с однократной стимуляцией) и незначительные болевые ощущения.

3. *Тетаническая стимуляция (Tetanic stimulation)*. Этот вид стимуляции заключается в очень быстрой подаче электрических стимулов с частотой 30 - 100 Гц. Наиболее часто используют частоту 50 Гц и



продолжительность стимуляции 5 секунд. При нормальной НМП наблюдают сокращение мышцы. При частичном недеполяризующем блоке (более 70-75% рецепторов) и 2 фазе депполяризующего блока наблюдают снижение силы мышечного сокращения. Следует учитывать, что при проведении повторной тетанической стимуляции ранее, чем через 2 минуты после предыдущей, может быть получен неадекватно высокий ответ вследствие развития посттетанического потенцирования. Данный феномен возникает из-за избыточного накопления ацетилхолина в синаптической щели вследствие мобилизации резервного медиатора к вакуолям и увеличения его синтеза при высокочастотной стимуляции моторного нерва. Основным недостатком метода тетанической стимуляции является избыточная болезненность.

4. *Посттетаническая стимуляция (Post-tetanic count stimulation)*(ПТС). Для посттетанической стимуляции применяют тетаническую стимуляцию с частотой 50 Гц в течение 5 секунд, а затем через 3 секунды подают одиночный супрамаксимальный стимул с частотой 1 Гц. Отражением полного расслабления мускулатуры является нулевое значение ПТС. ПТС используют для контроля глубокого НМБ при оперативных вмешательствах, требующих абсолютной обездвиженности (например, при проведении офтальмологических и нейрохирургических операций).
5. *Двойная возбуждающая стимуляция (Double burst stimulation)*. ДВС позволяет вручную (тактильно), без использования регистрирующих устройств определять наличие нейромышечного блока. Суть методики заключается в применении двух кратковременных стимуляций с частотой 50 Гц и промежутком в 750 мсек. Отношение второй вспышки к первой тесно коррелирует с «отношением» TOF. Следует отметить, что методика ДВС обладает большей чувствительностью для диагностики ослабления мышечного сокращения. Так, снижение силы мышечного сокращения при ручном мониторинге во время TOF-стимуляции можно достоверно диагностировать при уровне TOF менее 40%. При ручном мониторинге во время ДВС снижение силы мышечного сокращения можно обнаружить уже при уровне TOF 60%.

#### **4.2 Оснащение для мониторинга глубины нейромышечного блока**

Основные требования, предъявляемые к аппаратам для мониторинга НМП, включают в себя:

- наличие возможности поставлять монофазную волну прямоугольной формы;
- возможность генерации потока, силой до 60-70 мА;
- мобильность (питание от батареи);
- наличие системы оповещения при невозможности доставки стимулирующего импульса к нерву (например, из-за повышенного сопротивления кожных покровов);
- наличие индикаторов полярности электродов;
- возможность осуществления различных способов стимуляции.

*Стимулирующие электроды.* В клинической практике электрические импульсы передают при помощи клеящихся (поверхностных) или игольчатых электродов. В большинстве случаев используют поверхностные электроды с клеящейся поверхностью и контактной частью 7-8 мм в диаметре. Перед наложением электродов кожу необходимо обезжирить для уменьшения сопротивления. Желательно использовать специальные электроды для контроля НМП, так как электроды, применяемые для мониторинга электрокардиограммы, имеют большой импеданс. Игольчатые электроды применяют у тучных или отечных пациентов, с большим сопротивлением кожных покровов. Осложнениями использования игольчатых электродов являются местное раздражение, инфицирование, повреждение нервных стволов и ожоги.

*Места стимуляции нерва.* Регистрация НМП в наиболее интересующих клинициста мышцах (например, в мышцах гортани, диафрагме) невозможна. Поэтому для оценки глубины НМБ используют доступные для мониторинга мышцы, обладающие аналогичной чувствительностью к миорелаксантам и сходным ответом на стимуляцию.

Для проведения стимуляции наиболее часто используют локтевой нерв, ввиду его наибольшей доступности. Оптимальным местом для установки электродов является ладонная сторона запястья. Отрицательный стимулирующий электрод (обычно черного цвета), помещают непосредственно на нерв (на 1-3 см проксимальнее лучезапястного сустава). Положительный электрод располагают в непосредственной близости от стимулирующего (на 2-3 см проксимальнее по ходу нерва), чтобы не допустить деполяризации других нервов. Локтевой нерв иннервирует различные мышцы кисти, наиболее крупными из которых являются: мышца, приводящая большой палец кисти (*m. adductor pollicis*); мышца отводящая мизинец (*m. abductor digiti quinti*); мышца, отводящая большой палец кисти (*m. abductor pollicis brevis*); тыльные межкостные

мышцы кисти (*mm. dorsal interosseous*).

В клинических условиях для оценки глубины НМБ чаще всего используют стимуляцию мышцы, приводящей большой палец кисти, характеризующуюся наиболее длительным временем восстановления НМП после применения миорелаксантов. Таким образом, полное восстановление НМП в мышце, приводящей большой палец кисти, с высокой достоверностью свидетельствует о восстановлении НМП в диафрагме и мышцах гортани. Следует учитывать, что диафрагма является наиболее устойчивой к действию миорелаксантов. Так для расслабления диафрагмы требуется в 1,4-2,0 раза больше миорелаксантов, чем для расслабления мышцы, приводящей большой палец кисти [21]. Однако диафрагме характерно более быстрое возобновление НМП. Например, восстановление НМП в *m. adductor pollicis* до 60% соответствует восстановлению НМП диафрагмы до 80% [22].

Другим, легко доступным для стимуляции, нервом при оценке НМП является лицевой нерв, который в том числе иннервирует мышцу, окружающую глаз (*m. orbicularis oculi*) и мышцу, сморщивающую бровь (*m. corrugator supercilii*). *M. orbicularis oculi* и *m. corrugator supercilii* имеют сходную с мышцами гортани чувствительность к миорелаксантам. Для стимуляции лицевого нерва один из электродов располагают непосредственно над нервом (перед наружным слуховым проходом), другой – чуть выше бровей. Стимуляция приводит к подергиванию века и брови. *M. orbicularis oculi* и *m. corrugator supercilii* наиболее близко отражают степень НМБ мышц гортани и удобны для визуальной оценки при стимуляции [23, 24]. Ограничением для стимуляции лицевого нерва может быть излишняя болезненность данной области лица.

При невозможности стимуляции локтевого и лицевого нерва НМП оценивают на нижней конечности. Чаще всего для стимуляции используют большеберцовый нерв и его подошвенные ветви. Считают, что мышца, приводящая большой палец кисти и мышца, сгибающая большой палец стопы (*m. flexor hallucis brevis*) обладают идентичной чувствительностью к миорелаксантам. Однако восстановление НМП в периферических мышцах нижней конечности требует большего времени по сравнению с мышцами верхней конечностью [25].

Существенным ограничением для стимуляции нерва может быть наличие отека периферических тканей [26]. При выраженных периферических отеках плотность потока стимулирующего импульса уменьшается вследствие увеличения расстояния между стимулирующим электродом и нервом. Для улучшения проводимости тканей рекомендуется повысить силу стимуляции, а также максимально уменьшить

сопротивление кожи (обезжиривание, снятие поверхностного кератинового слоя кожи).

Для проведения стимуляции не рекомендуется использовать паретичные конечности в связи с тем, что при длительном парезе в мышцах конечности происходит появление дополнительных холинорецепторов. Такие рецепторы являются более устойчивыми к недеполяризующим миорелаксантами. В результате в паретичных конечностях меняется степень выраженности мышечного ответа на стимуляцию, а интерпретация данных и оценка НМП не будет соответствовать действительной [27].

#### **4.3 Интерпретация данных TOF**

В зависимости от значений TOF выделяют несколько уровней нарушения нейромышечной проводимости:

- Глубокий нейромышечный блок - полное отсутствие проведения сигнала по нейромышечным путям после TOF-стимуляции (TOF – 0 ответов). Может присутствовать ответ на посттетаническую стимуляцию.
- Неглубокий нейромышечный блок – появление признаков нейромышечной проводимости (TOF 1-3 ответа)
- Неполное восстановление нейромышечной проводимости (TOF - 1-89%).
- Нормальная нейромышечная проводимость (TOF - 90-100%).

Следует отметить, что клинические признаки восстановления нейромышечной проводимости, используемые в клинической практике, не всегда правильно отражают реальное состояние НМП (Табл. 2)

**Таблица 2**

#### **Взаимосвязь уровня TOF с клинической картиной**

<b>Уровень TOF</b>	<b>Клиническая картина</b>
<b>0</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Полное отсутствие спонтанного дыхания и движений</li></ul>
<b>1-40%</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Пациент не способен поднять голову или руку</li><li>• Жизненная емкость легких и тонус мышц участвующих в дыхании снижены</li></ul>

<b>41-69%</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациент в состоянии приподнять голову в течение 3 секунд</li> <li>• Пациент может широко открыть глаза и показать язык</li> <li>• Жизненная емкость легких и тонус мышц участвующих в дыхании снижены.</li> </ul>
<b>70-79%</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Восстановление кашлевого рефлекса</li> <li>• Пациент может удерживать голову в приподнятом положении более 5 секунд</li> <li>• Жизненная емкость легких и тонус мышц участвующих в дыхании снижены.</li> </ul>
<b>80-89%</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Жизненная емкость легких и тонус мышц участвующих в дыхании нормальные</li> <li>• Может сохраняться диплопия и слабость мышц лица</li> </ul>
<b>90-100%</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Полное восстановление нейромышечной проводимости</li> </ul>

Экстубация трахеи и полноценная оценка неврологического статуса у нейрохирургических больных возможна только при уровне TOF 90-100%.

### **5. Реверсия нейромышечного блока**

Для реверсии нейромышечного блока после введения миорелаксантов используют ингибиторы ацетилхолинэстеразы или сугаммадекс.

**Ингибиторы ацетилхолинэстеразы** применяют главным образом для устранения нарушений НМП, вызванных использованием недеполяризующих миорелаксантов. Данные препараты ингибируют гидролиз ацетилхолина за счет блокирования фермента ацетилхолинэстеразы. В результате в нейромышечном синапсе увеличивается количество ацетилхолина, способного конкурировать с недеполяризующими миорелаксантами, что приводит к восстановлению нейромышечной проводимости. Большинство ингибиторов

ацетилхолинэстеразы являются препаратами обратимого действия, их связь с ферментом носит временный характер (28). Однако существуют ингибиторы холинэстеразы необратимого действия, к которым относят фосфорорганические соединения (28). Они образуют стабильные, длительно действующие связи с ферментом. Препараты этого класса ингибируют также псевдохолинэстеразу, что может вызвать продленное действие деполаризирующего миорелаксанта сукцинилхолина.

Восстановление нейромышечной проводимости может быть обусловлено не только ингибирующим действием на ацетилхолинэстеразу. Например, неостигмин может оказывать слабое возбуждающее действие на Н-холинорецепторы. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы способствуют мобилизации ацетилхолина в терминалях аксона и высвобождению его в синаптическую щель. В больших дозах неостигмин и его аналоги могут потенцировать нейромышечный блок, за счет усиления деполаризации концевой пластинки в результате избыточного увеличения концентрации ацетилхолина.

На продолжительность действия ингибиторов ацетилхолинэстеразы влияет стабильность связи. Неостигмин и пиридостигмин блокируют ацетилхолинэстеразу за счет образования с ней ковалентных связей, которые более устойчивы по сравнению с электростатическим притяжением и водородными связями, возникающими после применения эдрофония. Также длительность действия зависит от используемой дозы и темпа снижения концентрации ингибиторов ацетилхолинэстеразы в плазме. Элиминация на 25-50% обусловлена метаболизмом в печени, на 50-75% - почечной экскрецией. Наличие печеночной или почечной недостаточности пролонгирует действие ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

Необходимым условием для эффективного применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы является частичное восстановление НМП (наличие свободных от миорелаксанта рецепторов), что ограничивает использование препаратов этой группы при глубоком НМБ.

Следует отметить, что реверсия НМБ при помощи ингибиторов ацетилхолинэстеразы зачастую сопровождается неполным восстановлением НМП и высоким риском рекураризации. Также существенным недостатком использования ингибиторов ацетилхолинэстеразы является высокая частота развития побочных М-холинергических эффектов (Табл.3).

### Таблица 3

**Побочные эффекты ингибиторов ацетилхолинэстеразы, вызванные влиянием**

## ацетилхолина на М-холинорецепторы

Органы	Побочные эффекты
Сердце	Брадикардия, вплоть до остановки сердца
Бронхи	Бронхоспазм, усиление секреции бронхиальных желез
Центральная нервная система	Диффузная активация электрической активности мозга
Желудочно-кишечный тракт	Усиление перистальтики пищевода, желудка, кишечника, секреции пищеварительных желез

Для ослабления М-холинергических эффектов предварительно или одновременно с ингибиторами ацетилхолинэстеразы вводят М-холиноблокаторы (например, атропин). Однако следует учитывать, что применение М-холиноблокаторов может сопровождаться развитием тахикардии и удлинением интервала QT.

*Сугаммадекс* (модифицированный гамма-циклодекстрин) является представителем нового поколения препаратов для устранения нейромышечного блока, вызванного стероидными недеполяризующими миорелаксантами. Сугаммадекс взаимодействует только с аминостероидными миорелаксантами, инкапсулируя молекулу миорелаксанта с образованием высокогидрофильного комплекса. В результате действия препарата снижается количество свободно циркулирующих молекул миорелаксанта, освобождаются рецепторы, чувствительные к ацетилхолину, и происходит быстрая реверсия нейромышечного блока. Реакция происходит в плазме крови, а не в нейромышечном синапсе. Образующиеся комплексы не метаболизируются в организме и свободно фильтруются почками. Применение сугаммадекса, в отличие от ингибиторов ацетилхолинэстеразы, не сопровождается развитием неблагоприятных М-холинергических эффектов. Побочные эффекты сугаммадекса описаны только при использовании препарата в дозах, существенно превышающих максимально разрешенные (32 мг/кг и более) и включают в себя появление дисгевзии (металлический или горький привкус во рту), аллергические реакции (эритематозная сыпь), развитие преходящей артериальной гипотензии.

Сугаммадекс применяют в виде в/в однократной болюсной инъекции. Дозировка зависит от исходного уровня нейромышечного блока пациента, измеренного при помощи TOF (Табл. 4).

Таблица 4

**Дозировка сугаммадекса в зависимости от уровня нейромышечного блока**

Уровень ТОФ	Дозировка сугаммадекса
ТОФ – 0 ответов, 1-2 посттетанических сокращения	4 мг/кг
ТОФ – 2 и более ответов	2 мг/кг

При необходимости немедленной реверсии НМБ сразу после применения аминостероидных миорелаксантов, рекомендованная доза сугаммадекса составляет 16 мг/кг массы тела. Повторное введение сугаммадекса в дозе 4 мг/кг рекомендуется в исключительных случаях возобновления НМБ после введения начальной дозы 2 или 4 мг/кг. Возникновение вторичного НМБ возможно в ситуациях, когда сугаммадекс выводится из организма быстрее, чем происходит инкапсуляция и элиминация миорелаксанта. Данная ситуация чаще всего возникает при использовании неправильно подобранной низкой дозы сугаммадекса.

Описаны случаи взаимодействия сугаммадекса с торемифеном, флуклоксациллином и фузидиновой кислотой. Введение данных препаратов может привести к вытеснению из комплекса сугаммадекс-миорелаксант рокурония и/или векурония и возобновлению НМБ. В случае, когда можно ожидать потенциального взаимодействия по типу замещения, необходимо тщательно контролировать состояние пациента и мониторировать НМП для немедленного выявления вторичного НМБ.

Важно учитывать, что повторное применение аминостероидных миорелаксантов после введения сугаммадекса может быть неэффективно в течение 24 часов, до полной элиминации гамма-циклодекстрина из организма. При необходимости осуществления миоплегии до истечения рекомендованного времени ожидания, рекомендовано введение нестероидных миорелаксантов.

***Эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы и сугаммадекса при реверсии НМБ.*** До последнего времени ингибиторы ацетилхолинэстеразы широко использовали в клинической практике для реверсии НМБ, вызванного применением миорелаксантов. Однако наличие большого числа побочных эффектов, недостаточная эффективность и высокая опасность рекураризации обусловили необходимость в



разработке новых, более совершенных препаратов для восстановления НМП. Появление нового поколения препаратов для реверсии НМБ открыло новые возможности быстрого и безопасного восстановления нейромышечной проводимости. Эффективность модифицированного гамма-циклодекстрина была продемонстрирована в ряде клинических исследований.

В 2007 Суу К. и соавт. исследовали эффективность реверсии остаточного НМБ при помощи сугаммадекса после применения рокурония в дозе (0,6 мг/кг) и векурония в дозе (0,1 мг/кг) [29]. НМП оценивали акцелерометрическим методом. Сугаммадекс применяли при ТОФ 1-2. Среднее время спонтанного восстановления НМП (ТОФ более 90%) после введения рокурония составило 31,8 минуты, а векурония - 48,8 минут. Введение сугаммадекса в дозе 0,5 и 4,0 мг/кг позволило реверсировать НМБ (ТОФ более 90%) после применения рокурония в течение 3,7 и 1,1 минуты соответственно. В группе пациентов, у которых использовали векуроний, реверсии НМБ удалось достичь после введения сугаммадекса в дозе 1,0 и 8,0 мг/кг в течение 2,5 и 1,5 минут соответственно.

В 2010 г. французские ученые провели исследование по реверсии глубокого НМБ (ПТС 1-2) при помощи сугаммадекса в различных дозировках после применения рокурония (индукция – 0,9 мг/кг, поддерживающая доза – 0,2 мг/кг) и векурония (индукция – 0,1 мг/кг, поддерживающая доза – 0,03 мг/кг) на фоне анестезии севофлюраном [30]. Авторы продемонстрировали ускорение восстановления НМП до ТОФ более 90% при увеличении дозы сугаммадекса. В группе пациентов, которым применяли рокуроний, время восстановления НМП составило 79,8 минут при дозе сугаммадекса 0,5 мг/кг, 1,7 минуты при дозе сугаммадекса 4,0 мг/кг и 1,1 минуты при дозе сугаммадекса 8,0 мг/кг. В группе больных, которым вводили векуроний, время восстановления НМП составило 68,4 минут при дозе сугаммадекса 0,5 мг/кг, 3,3 минуты при дозе 4,0 мг/кг и 1,7 минуты при дозе 8,0 мг/кг.

Schaller S.J. и соавт. (2010) провели исследование по реверсии остаточного НМБ (ТОФ 50%) после применения рокурония при помощи небольших доз сугаммадекса и неостигмина. Авторы выявили, что введение сугаммадекса в дозе 0,22 мг/кг позволяет восстановить НМП до ТОФ более 90% в среднем за 2 минуты. Введение неостигмина в дозе 34 мкг/кг позволило полностью восстановить НМП в течение 5 минут [31].

Jones R.K и соавт. (2008) провели сравнительное исследование эффективности реверсии остаточного НМБ при помощи сугаммадекса (4 мг/кг) и неостигмина (70 мкг/кг) после использования рокурония бромида (интубация трахеи - 0,6 мг/кг, поддерживающая

доза - 0,15 мг/кг) [32]. Сугаммадекс и неостигмин использовали при глубоком НМБ (ПТС = 1-2), а полное восстановление НМП фиксировали при уровне TOF более 90%. Введение сугаммадекса в отличие от неостигмина позволило быстро реверсировать НМБ - в среднем через 2,9 минуты против 50,4 минут.

В другом многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании австрийские ученые сравнили эффективность сугаммадекса и неостигмина при реверсии неглубокого НМБ при использовании векурония (интубация трахеи – 0,1 мг/кг; поддерживающая доза – 0,03 мг/кг) [33]. Использовали сугаммадекс в дозе 2 мг/кг или неостигмин в дозе 50 мкг/кг при уровне TOF 1-2. Более быстрое восстановление НМП до TOF более 90% наблюдали после применения сугаммадекса (среднее время – 2,7 минуты против 17,9 минут при использовании неостигмина). Шман Н.Л. и соавт. (2011) использовали сугаммадекс в дозе 2 мг/кг или неостигмин в дозе 50 мкг/кг для реверсии неглубокого НМБ (TOF 1-2) после интраоперационного применения рокурония [34]. Восстановление НМП до TOF 90% наблюдали через  $1,7 \pm 0,7$  минуты после введения сугаммадекса и через  $13,3 \pm 5,7$  минут после использования неостигмина.

Солодов А.А. и соавт. (2011) использовали сугаммадекс для реверсии остаточного нейромышечного блока после применения рокурония у больных с внутричерепными кровоизлияниями, как в раннем послеоперационном периоде, так и при лечении пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии [35]. Авторы отметили восстановление НМП до TOF 90% и более при глубоком НМБ – через 278 (221; 353) сек, при неглубоком НМБ – через 150 (83; 161) сек.

Большинство исследователей отмечают, что сугаммадекс одинаково эффективен для реверсии как глубокого, так и неглубокого блока и имеет дозозависимый эффект, что позволяет использовать различные дозы препарата в зависимости от глубины НМБ.

## **6. Рекомендации по контролю нейромышечной проводимости при использовании миорелаксантов у нейрохирургических больных**

1. Длительное нарушение нейромышечной проводимости вследствие развития остаточного нейромышечного блока является частым осложнением использования миорелаксантов у нейрохирургических больных.
2. Мониторинг НМП при помощи TOF - монитора рекомендуется проводить всем пациентам во время нейрохирургических вмешательств в условиях общей анестезии, в раннем послеоперационном периоде и при необходимости оценки

- неврологического статуса после введения миорелаксантов во время лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии.
3. Остаточный нейромышечный блок диагностируют при наличии нарушенной нейромышечной проводимости (ТОФ менее 90%) после окончания действия миорелаксанта:
    - a. Глубокий нейромышечный блок - ТОФ 0 ответов. Может присутствовать ответ на посттетаническую стимуляцию.
    - b. Неглубокий нейромышечный блок – ТОФ 1-3 ответа.
    - c. Неполное восстановление нейромышечной проводимости - ТОФ 1-89%.
  4. Экстубацию трахеи и оценку неврологического статуса рекомендуется выполнять только при полном восстановлении нейромышечной проводимости (ТОФ более 90%).
  5. Наличие остаточного нейромышечного блока является показанием для введения препаратов, восстанавливающих нейромышечную проводимость.
  6. При использовании рокурония и векурония реверсию остаточного НМБ необходимо осуществлять сугаммадексом в дозе:
    - a. 4 мг/кг - при ТОФ 0-1 ответов или, в случае отсутствия ТОФ-мониторинга, при наличии клинических признаков остаточного НМБ;
    - b. 2 мг/кг - при ТОФ 2 ответа и более;
    - c. 16 мг/кг - при необходимости экстренной декураризации (сразу после применения рокурония).
  7. После введения сугаммадекса рекомендуется продолжить мониторинг НМП до восстановления ТОФ до 90% более.
  8. Повторное применение аминостероидных миорелаксантов после введения сугаммадекса может быть неэффективно в течение 24 часов. При необходимости осуществления миоплегии до истечения рекомендованного времени ожидания, рекомендуется введение нестероидных миорелаксантов.
  9. В связи с наличием большого количества побочных эффектов и недостаточной эффективности не рекомендуется использование ингибиторов ацетилхолинэстеразы для рутинного применения в целях реверсии остаточного НМБ в нейрохирургии.
  10. Ввиду значимости проблемы остаточного нейромышечного блока при использовании миорелаксантов в нейрохирургии, для достижения миоплегии у нейрохирургических пациентов рекомендуется использовать миорелаксанты

средней продолжительности действия, к которым имеются специфические антитоды.

### Список литературы

1. Beecher H.K., Todd D.P. A study of the deaths associated with anesthesia and surgery: based on a study of 599, 548 anesthetics in ten institutions 1948–1952, inclusive. // *Ann Surg* 1954;140:2–35
2. Viby-Mogensen J., Jorgensen B.C., Ording H. Residual curarization in the recovery room. // *Anesthesiology* 1979;50:539–41
3. Beemer G.H., Rozental P. Postoperative neuromuscular function. // *Anaesth Intensive Care* 1986;14:41–5;
4. Cammu G., De Witte J., De Veylder J. et al. Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients // *Anesth Analg* 2006;102:426–9
5. Lowson S.M., Sawh S. Adjuncts to analgesia: sedation and neuromuscular blockade. // *Crit Care Clin.* 1999;15:119-141
6. Murphy G.S., Szokol J.W., Marymont J.H. et al. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg.* 2008;107(1):130-7.
7. Berg H., Viby Mogensen J., Roed J. et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications – A prospective, randomized, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium.//*Acta Anaesthesiol. Scand* 1997; 41: 1095–103
8. Белкин А.А. Использование мониторинга мышечного блока при экспертизе терминальных состояний. Материалы V международного симпозиума «Повреждения мозга». -С. -Петербург. -1999. –С. 267-268
9. Солодов А.А., Петриков С.С., Ефременко С.В. и соавт. Частота развития продленного нервно-мышечного блока при использовании миорелаксантов у нейрохирургических больных // Тезисы докладов IX Научно-практической конференции «Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии». – Москва. - 2011. - С.83
10. Carman J. A. History of curare // *Anaesthesia* 1968;23(4):706-7
11. Paton DF. Posterior dislocation of the shoulder. A diagnostic pitfall for physicians. *Practitioner.* 1979;223(1333):111–112
12. Dale H. H. J. The action certain esters and ethers of cholin, and their relation to muscarine // *Pharmac. Exp. Ther.* 1914, № 6, 147-190
13. Dale H. H. Chemical transmission of the effects of nerve impulses // *Br. Med. J.* 1934, 12;

1(3827): 835–841

14. King H. Curare alkaloids. I. Tubocurarine J. Chem. Soc. 1935, 1381–9
15. Griffith H., Johnson G.E. The use of curare in general anesthesia //Anesthesiology, 1942. - P.418-420
16. Society of Critical Care Medicine and American Society of Health-System Pharmacists. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. // Am J Health Syst Pharm. 2002; 59:179–95
17. Belkin A., Alashev A.M., Gulin G.A The frequency of the involving of phrenic nerve into the polyneuropathy of critical illness // Journal of Neurological Anesthesiology. - 2004 - Volume 16 - Issue 4 - p 343
18. Алашеев А.М., А.А.Белкин Нейромышечные расстройства. Национальное руководство по интенсивной терапии, Т.1. М.2009. с.357-360. NCT00893633
19. Donati F. Neuromuscular blocking drugs for the new millennium: current practice, future trends—comparative pharmacology of neuromuscular blocking drugs. // Anesth Analg. 2000;90(5 suppl):S2-S6.
20. Churchill-Davidson H.C., Christie J.H. Diagnosis of neuromuscular block in man. // Br J Anaesth 1959; 31: 290-95
21. Donati F., Antzaka C., Bevan D.R. Potency of pancuronium at the diaphragm and the adductor pollicis muscle in humans. // Anesthesiology 1986;65: 1-5
22. Viby-Mogensen J. Neuromuscular monitoring. // In: Miller RD, ed. Miller’s Anesthesia. 6th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2005:1557-1570;
23. Donati F., Meistelman C., Plaud B. Vecuronium neuromuscular blockade at the diaphragm, the orbicularis oculi, and adductor pollicis muscles. // Anesthesiology 1990; 73: 870-5
24. Plaud B., Debaene B., Donati F. The corrugators supercilii, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. // Anesthesiology 2001; 95: 96-101
25. Saitoh Y., Fujii Y., Takahashi K. et al. Recovery of post-tetanic count and train of four responses at the great toe and thumb. // Anaesthesia 1998; 53: 244-8).
26. Martin L.D., Bratton S.L., O’Roarke P.P. Clinical uses and controversies of neuromuscular blocking agents in infants and children. // Crit Care Med. 1999;27:1358-1368).
27. Iwasaki H., Namiki A., Omote K. et al. Response differences of paretic and healthy extremities to pancuronium and neostigmine in hemiplegic patients. // Anesth Analg 1985;64:864-6.
28. Морган Д. Э, Михаил М. С. Клиническая анестезиология // Москва, «Бином» С-

Перепбур – 2000. – 1 том

29. Suy K., Morias K., Cammu G. et al. Effective reversal of moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. // *Anesthesiology*. 2007;106(2):283-8
30. Duvaldestin P., Kuizenga K., Saldien V. et al. A randomized, dose-response study of sugammadex given for the reversal of deep rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular blockade under sevoflurane anesthesia. // *Anesth Analg*. 2010;110(1):74-82
31. Schaller S.J., Fink H., Ulm K. et al. Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block. // *Anesthesiology*. 2010;113(5):1054-60
32. Jones R.K., Caldwell J.E., Brull S.J. et al. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. // *Anesthesiology*. 2008;109(5):816-24
33. Khuenl-Brady K.S., Wattwil M., Vanacker B.F. et al. Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. // *Anesth Analg*. 2010;110(1):64-73
34. Illman H.L., Laurila P., Antila H. et al. The duration of residual neuromuscular block after administration of neostigmine or sugammadex at two visible twitches during train-of-four monitoring. // *Anesth Analg*. 2011;112(1):63-8
35. Krylov V., Solodov A., Petrikov S. et al. Residual neuromuscular blockade after rocuronium bromide administration in the neurosurgical patients. Incidence and treatment opportunities. // *Intensive Care Medicine*. – 2011. – Vol. 37. – Suppl.1. – S.252 (Abs 0986)