

XXX Всероссийский образовательный форум
«Теория и практика анестезии и интенсивной
терапии в акушерстве и гинекологии»

Возможности управляемой мономиорелаксации в акушерско- гинекологической практике

Главный анестезиолог-реаниматолог родовспоможения
г.Новосибирска,
НГУ кафедра акушерства и гинекологии,
доцент, к.м.н. Дробинская А.Н.



Причины смерти, прямо связанные с анестезией:

Трудная и необычная интубация (41%)

(1:2500 в общехирургических случаях и 1:300 в акушерстве)

Аспирация желудочного содержимого

Регионарная анестезия\аналгезия

(полный спинальный блок, глубокая гипотензия)

Минимизация рисков и оптимизация управления нейро-мышечным блоком

- выбор оптимального миорелаксанта
- обязательный периоперационный мониторинг нейро- мышечного блока
- знать и соблюдать алгоритм действия при экстубации, с учетом мониторинга НМБ
- выбор средства реверсии НМБ



**Выбор метода
анестезиологического
пособия?**

Рост- 123 см.

Вес- 35,5 кг.

**Диагноз: Бер. 35-36
нед.**

Хондромиодистрофия.

Хондромиопатия.

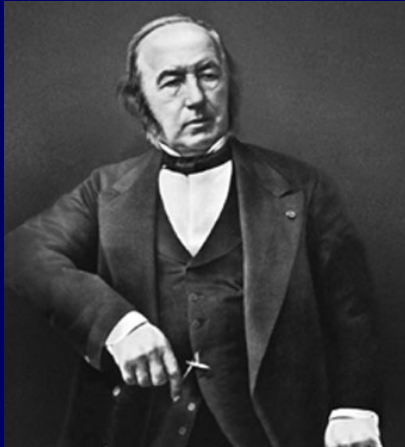
Хондромиоплазия.

Кесарево сечение.

**Ребенок: вес- 2400,0
гр., рост- 45 см.**

Историческая справка

Кураре - экстракт из коры южноафриканских деревьев.



Claude Bernard
(1813- 1878)

рвотный орех (*Strychnos nux vomica*),
деревце или небольшое **дерево**



Chondrodendron tomentosum



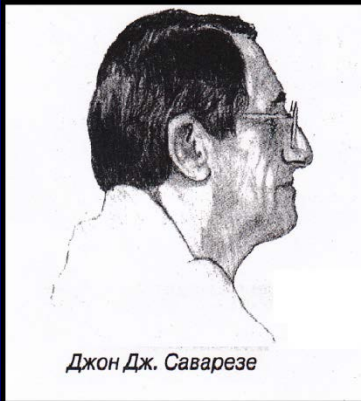
Миорелаксанты

- блокируют нервно-мышечную передачу импульсов на уровне двигательной терминальной пластинки мышечных волокон
- вызывают обратимый паралич скелетных мышц

Клиническое использование:

- Облегчение эндотрахеальной интубации
- Предотвращение рефлексорной активности произвольной мускулатуры в течение операции
- Быстрая интубация на фоне риска регургитации и аспирации (быстрая последовательная индукция и интубация – rapid-sequence induction RSI)
- Возможность адекватного выполнения хирургических вмешательств и эндоскопических процедур
- Микрохирургические операции
- В отделении интенсивной терапии
- Уменьшение потребности в анестетиках

Идеальный миорелаксант

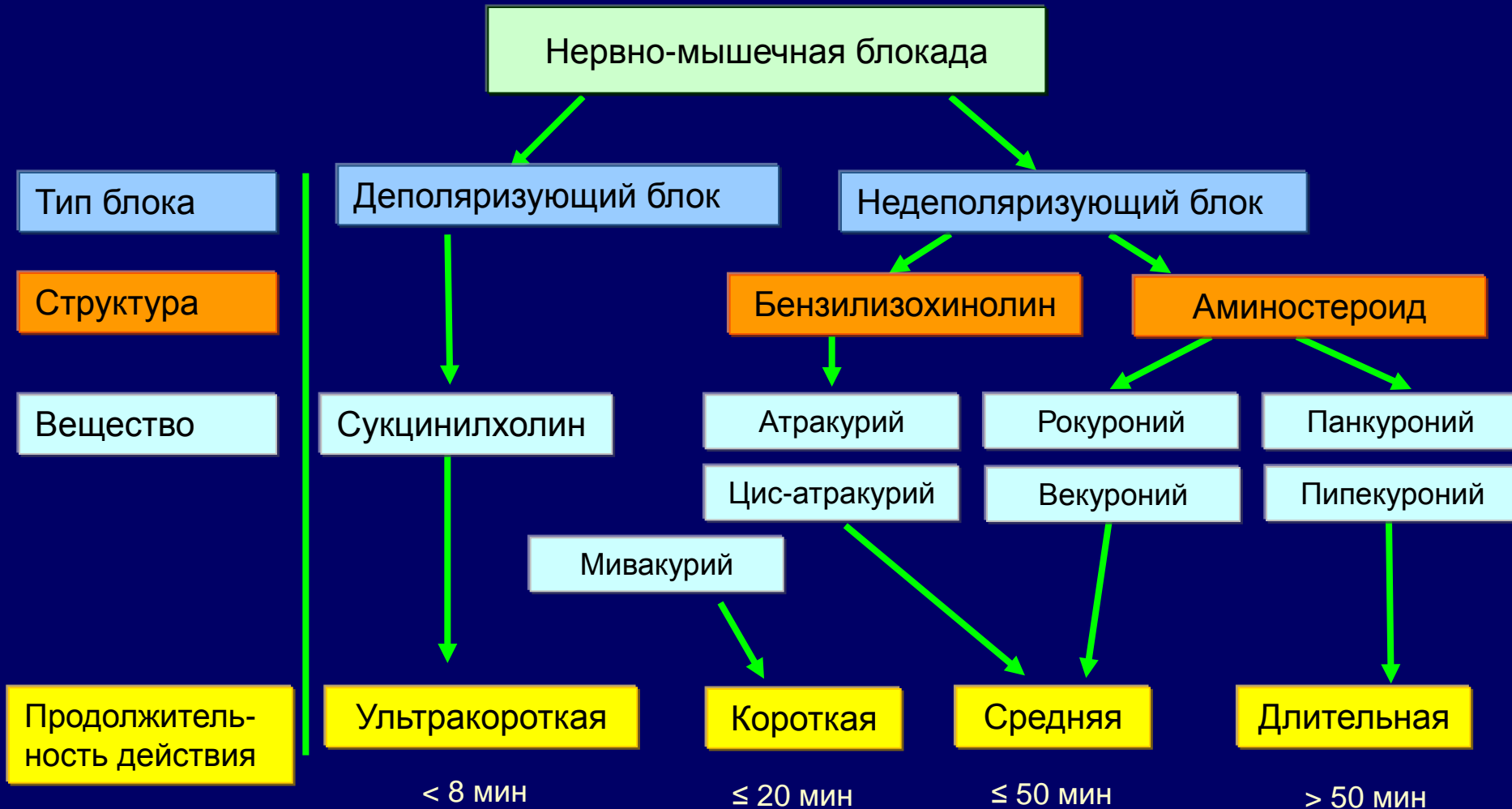


**Перспективы
появления новых
миорелаксантов и их
антагонистов**

Выбор из четырех факторов:

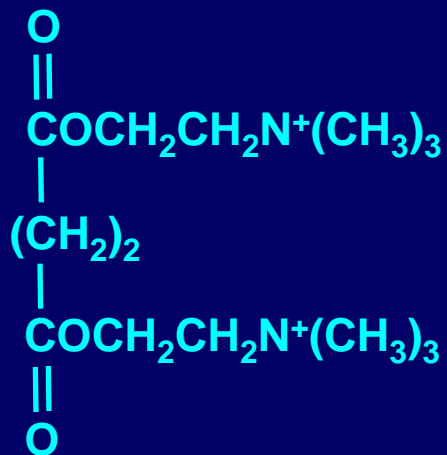
- быстроты наступления эффекта**
- его продолжительность**
- побочное действие**
- наличие антидота, который с легкостью может устранить миорелаксацию.**

Механизм действия и классификация

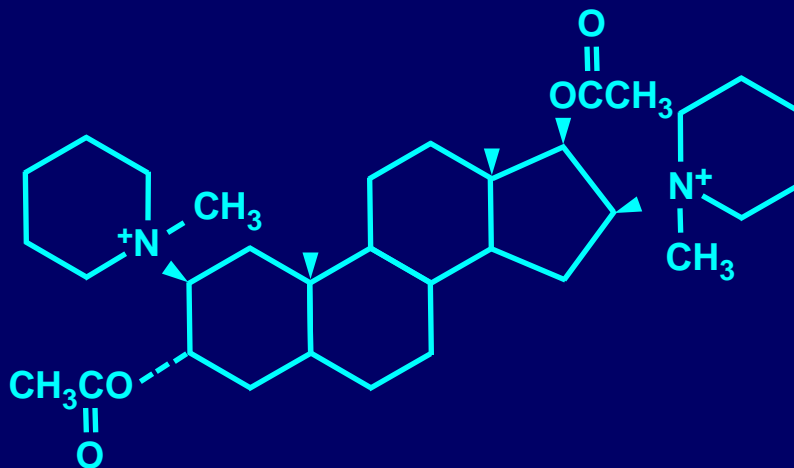
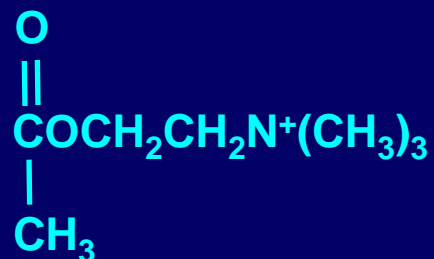


Сукцинилхолин - Листенон[®], Дитилин[®]

Сукцинилхолин



Ацетилхолин



Сукцинилхолин - Листенон[®], Дитилин[®]

Деполяризирующий миорелаксант:

**короткое время наступления и продолжительности действия:
хорошие/отличные условия для интубации через 30-60 сек (1 мг/кг)**

Dur₂₅ = 2-6 мин

Dur₉₀ = 8 мин

- **Исторически используют для интубации трахеи**
- **Недостаток: фармакологический антагонизм невозможен**

Побочные эффекты:

1. **Фасцикуляции**
2. **Миалгии в послеоперационном периоде**
3. **Злокачественная гипертермия**
4. **Гиперкалиемия**
5. **Повышение внутриглазного, внутричерепного, внутрижелудочного давления**
6. **Брадикардия, аритмия, гипотония**
7. **Гиперсаливация**
8. **Анафилактические реакции**

Почему используют сукцинилхолин?

- Быстрота наступления эффекта и кратковременность действия
- Низкая цена
- Практика
- Привычка
- Боязнь продолжительного действия и побочных эффектов недеполяризующих миорелаксантов в случае невозможности проведения интубации

Использование сукцинилхолина в мире

Рекомендации Ассоциации анестезиологов Германии:

- «Применение сукцинилхолина рекомендуется ограничить и использовать для интубации только в критических ситуациях»
- «Не рекомендуется использовать сукцинилхолин при обычных интубациях»

Великобритания:

Нет официальных рекомендаций по использованию сукцинилхолина, НО:
Основная причина низкой частоты использования сукцинилхолина для интубации:

«если нет необходимости в быстрой последовательной индукции и нет потенциальных проблем с дыхательными путями, то интубируют на других миорелаксантах и не используют сукцинилхолин, тем самым избегая его побочных эффектов»

Атракурий - Тракриум®

Недеполяризующий миорелаксант (бензилизохинолин)

- Интубационная доза 0,3-0,6 мг/кг (2 ED₉₅)
- Время до проведения интубации 2-3 мин
- Средняя продолжительность действия 15-40 мин
- При физиологических условиях подвергается спонтанному разрушению по Хоффмановскому механизму (чувствительность к температуре тела и pH, токсичные метаболиты - лауданозин, моночетвертичный акрилат)
- Эффективность препарата снижается примерно по 6% в год – нестабильный продукт

Элиминация по механизму Хоффмана занимает почти 1/3; Эфирный гидролиз неспецифическими холинэстеразами плазмы 2/3



Нежелательные реакции:

- Гемодинамическая нестабильность: гипотония и тахикардия
- Анафилактикоидные/анафилактические реакции
- Противопоказан при бронхиальной астме, вызывает бронхоспазм
- Дозозависимое выделение гистамина: стимуляция выброса гистамина даже при интубационной дозе $\leq 2 \times ED_{95}$

Цис-атракурий - Нимбекс®

Недеполяризующий миорелаксант (бензилизохинолин)

- Интубационная доза 0.15 мг/кг (3 ED95)
- Время до проведения интубации 2-3 мин
- Продолжительность действия средняя/длительная 40-60 мин
- Мощность в четыре раза сильнее, чем у Атракурия
- При физиологических значениях pH и температуры тела, подобно атракурию, подвергается элиминации Хоффмана (чувствительность к температуре тела и pH, токсичные метаболиты - лауданозин, моночетвертичный акрилат)
- Гемодинамическая стабильность, не вызывает значимых изменений ЧСС, артериального давления

Метаболизм и элиминация: 77% - элиминация Хоффмана, остальное - экскреция почками

Нежелательные реакции

- Анафилактические реакции
- Слабое, по сравнению с атракурием, высвобождение гистамина



Пипекуроний - Ардуан®

Недеполяризующий миорелаксант (аминостероид)

- Интубационная доза 0,07-0,09 мг/кг (1ED95)
- Время до проведения интубации 2,5-3 мин
- Клиническая продолжительность действия – длительная 60-90 мин
- Лиофилизированное сухое вещество, требует разведения
- Гемодинамическая стабильность, практически не стимулирует высвобождение гистамина

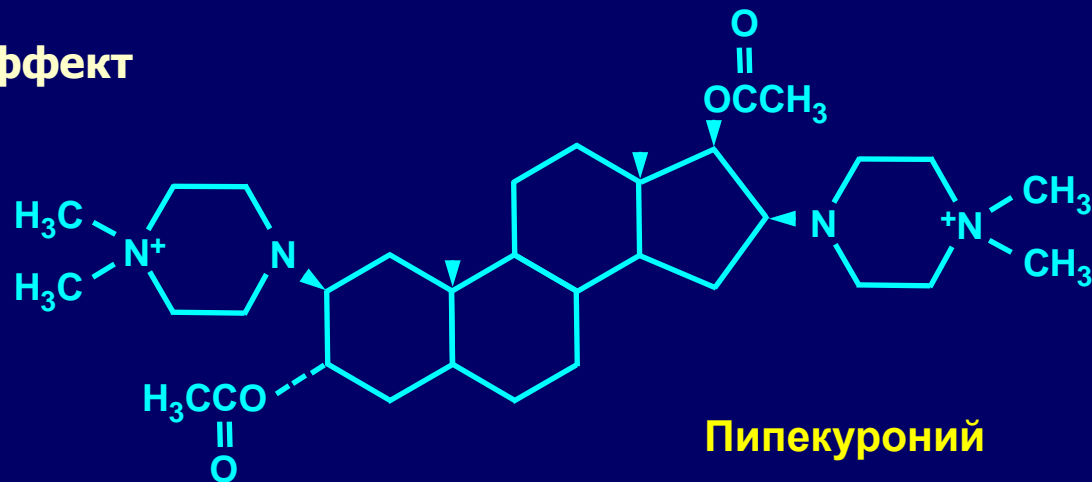
Метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов, выводится в основном через почки (70%)

Нежелательные реакции:

- Выраженный кумулятивный эффект

Предосторожности:

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



Пипекуроний

Векуроний - Норкурон®

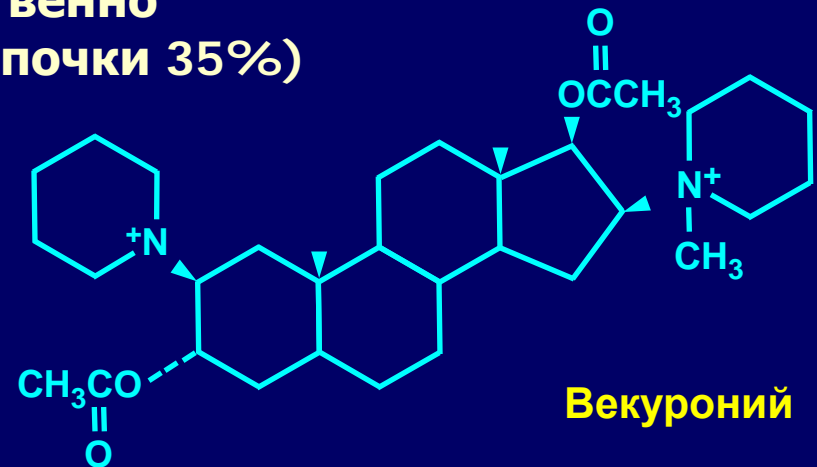
Недеполяризующий миорелаксант (аминостероид)

- 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
- Лиофилизат, требует разведения
- Гемодинамическая стабильность

Элиминация: выводится преимущественно с желчью (через печень 65%, через почки 35%)

Нежелательные реакции

- Слабое выделение гистамина
- Слабая стимуляция вегетативной нервной системы



Рокуроний – Эсмерон®

**Первый недеполяризующий миорелаксант
с быстрым началом действия**

В мире – с 1994 года

**Опыт применения более, чем у 125
миллионов пациентов**

Рокуроний – Эсмерон®

Недеполяризующий миорелаксант (аминостероид)

- 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 при стандартной интубационной дозе 0,6 мг/кг
- *Дозозависимый эффект* – продолжительность действия зависит от выбранной дозы
- Минимальное влияние на параметры сердечно-сосудистой системы и высвобождение гистамина
- Отсутствие активных метаболитов

Элиминация

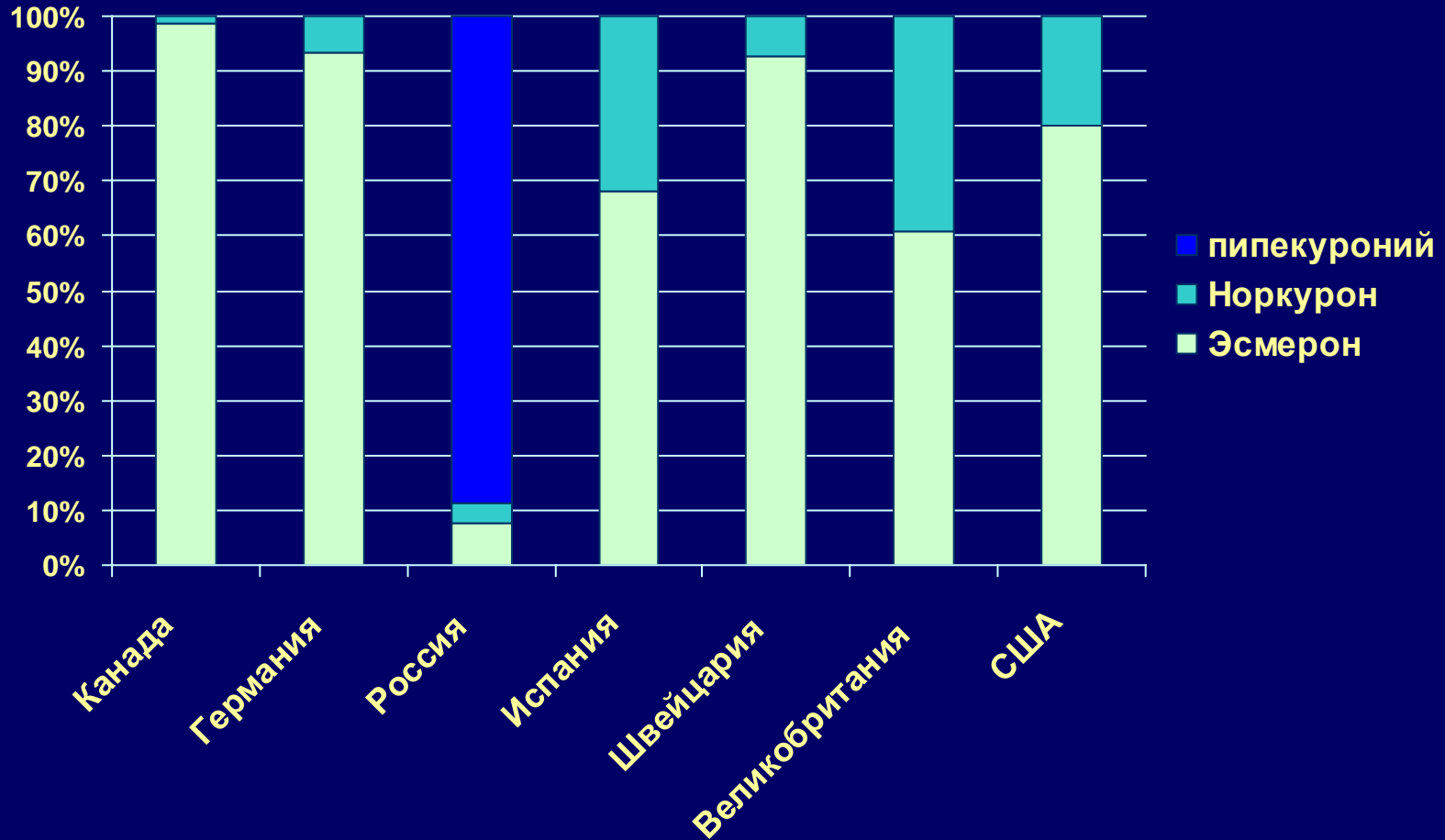
Выведение преимущественно с желчью (печень 65%, почки 30-35%)

Нежелательные реакции

- Возможна болезненность при введении
- Небольшой ваголитический эффект в высоких дозах

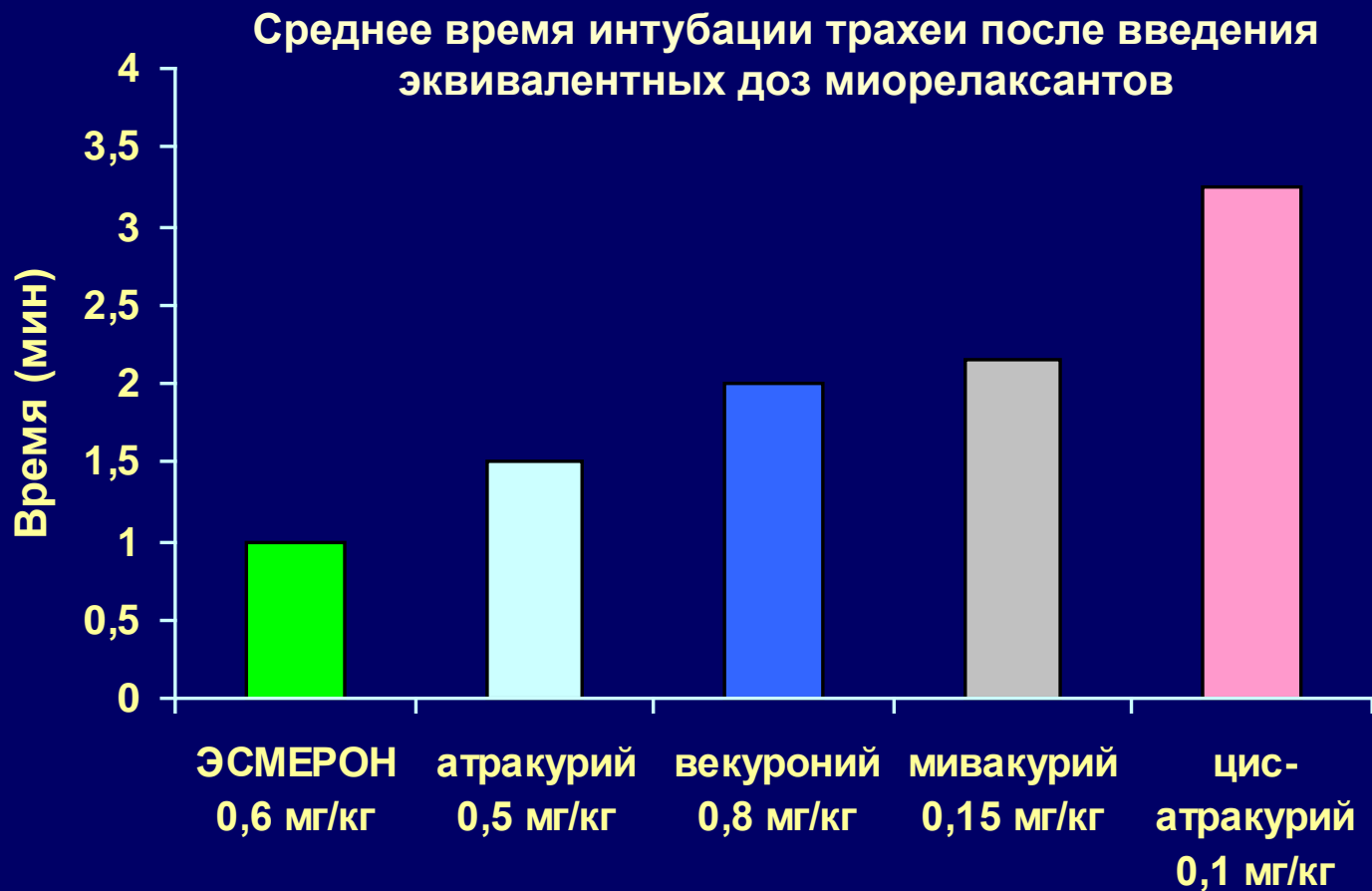
Стероидные миорелаксанты

Применение



Рокуроний – Эсмерон®

Быстрота начала действия

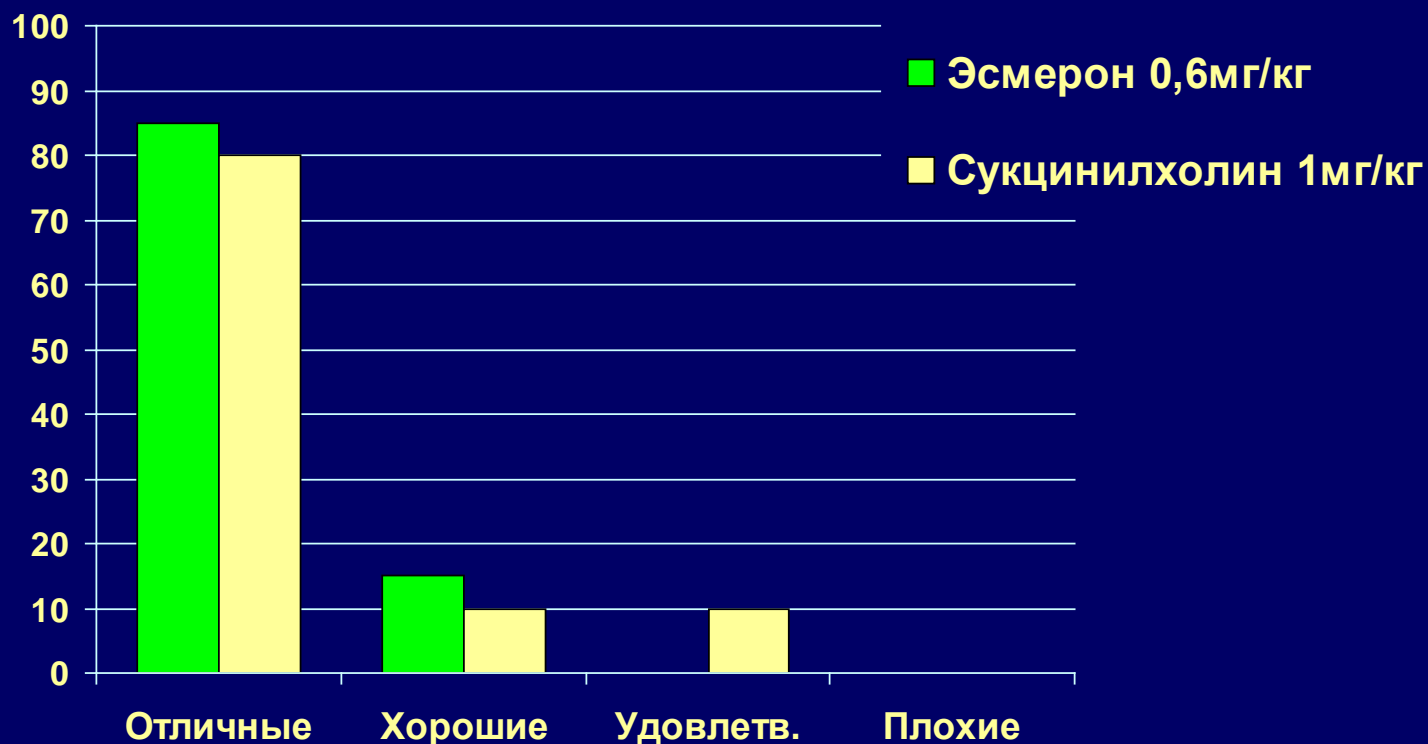


Рокуроний – Эсмерон[®]

Быстрота начала действия

Условия интубации после введения Эсмерона и
сукцинилхолина

% пациентов



Рокуроний – Эсмерон®

Быстрота начала действия обусловлена
относительно низкой силой его действия

Самое быстрое начало действия среди
недеполяризующих миорелаксантов
60-90 сек при дозе 0,6 мг/кг



Возможность быстрой интубации

Минимальный риск регургитации и аспирации

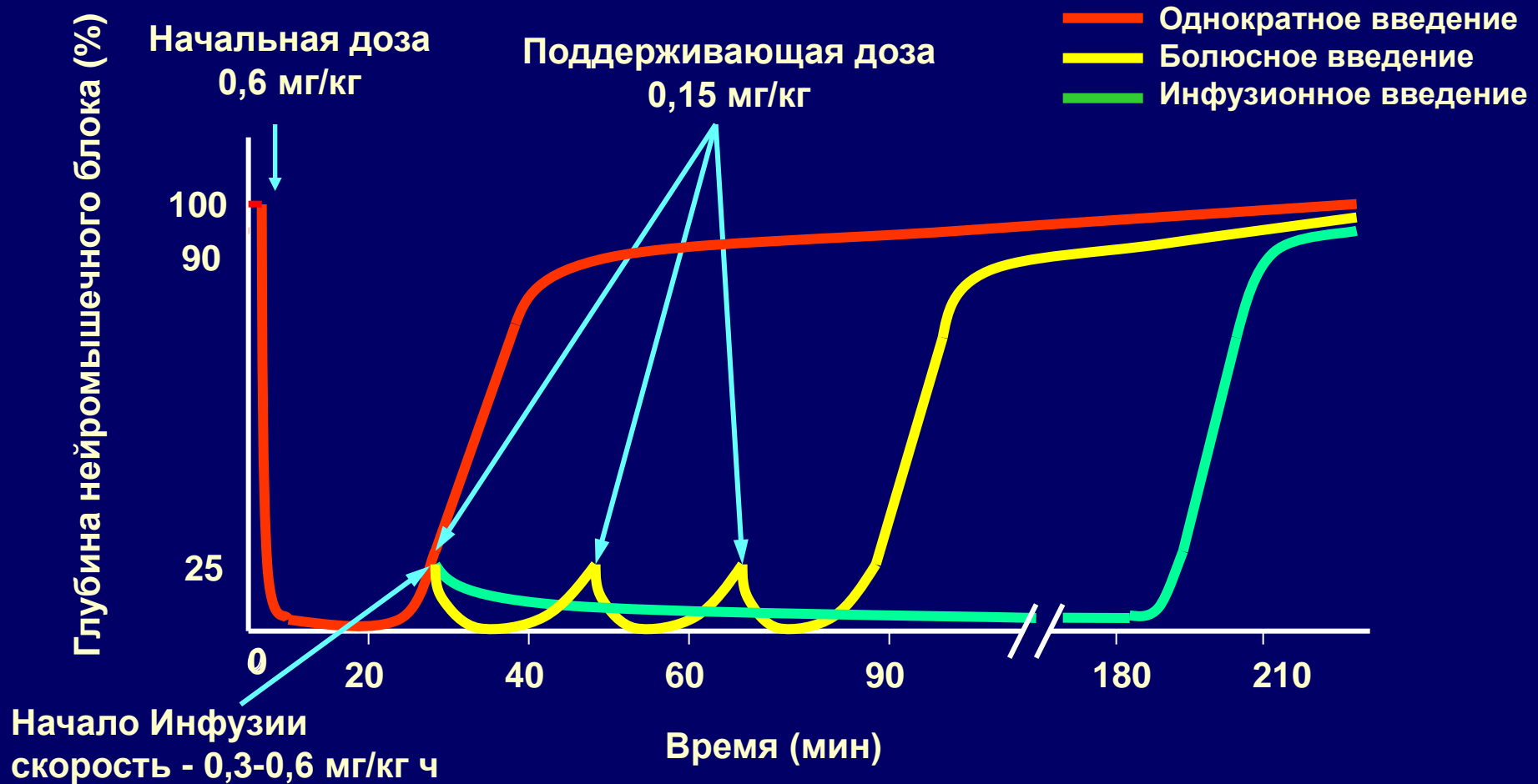
Нет необходимости в прекураризации

Рокуроний – Эсмерон® Дозозависимость, Клиническая продолжительность

Доза, мг/кг	Интубация, мин	Продолжительность действия, мин
0,3	2	14
0,45	1,5	13-26
0,6	1	30-40
0,9	0,75	50-55
1,2	0,75	73

Мономиоплегия Эсмероном.

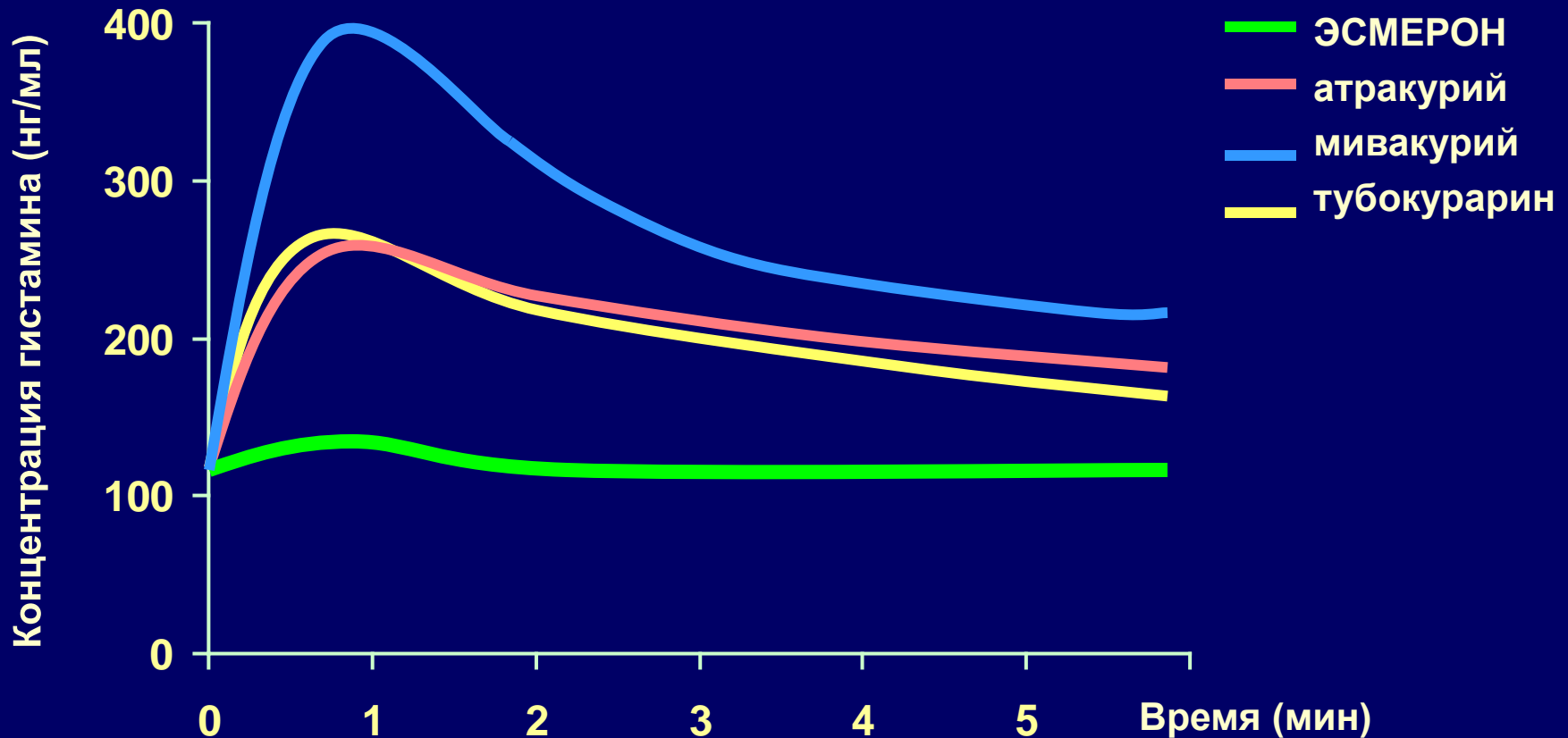
Методы введения



Рокуроний – Эсмерон®

Влияние на высвобождение гистамина

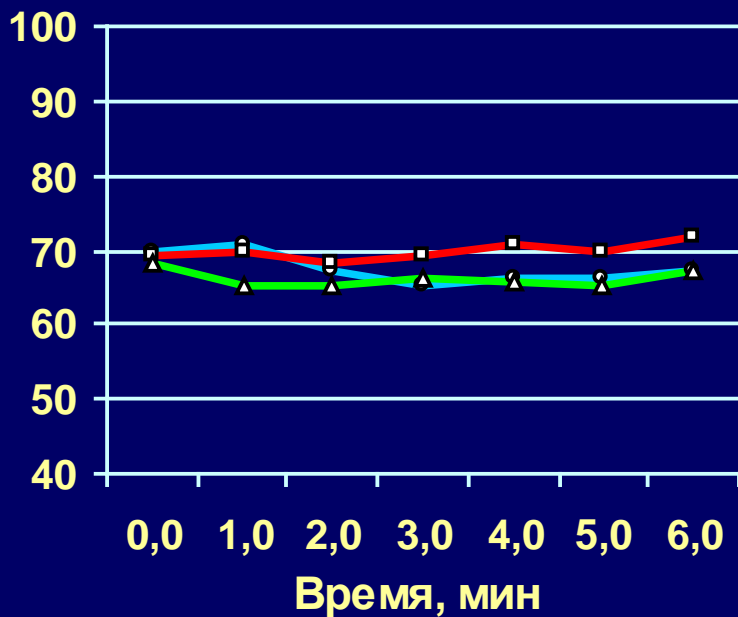
Изменения плазменной концентрации гистамина при использовании различных миорелаксантов



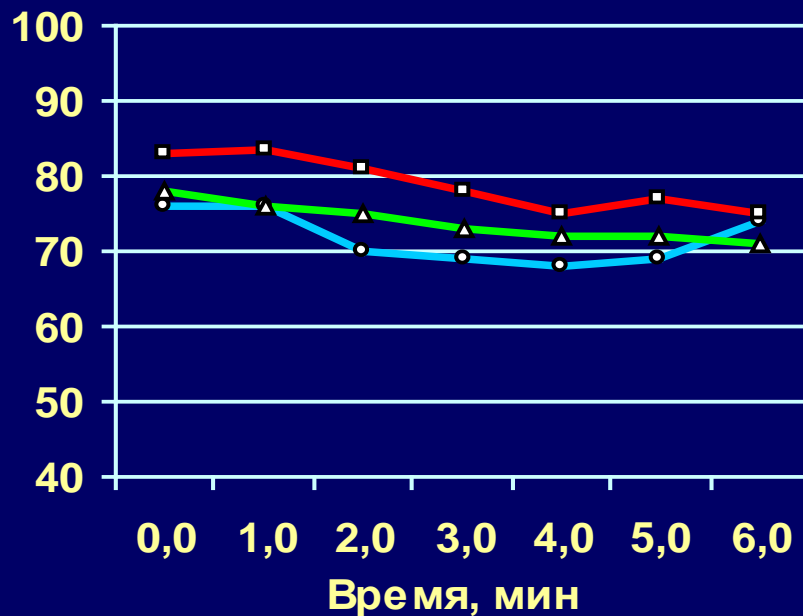
Рокуроний – Эсмерон®

Стабильная гемодинамика

ЧСС, уд. в мин



Среднее АД, мм рт. ст.



- 0,6 мг/кг (2 ED₉₅)
- 0,9 мг/кг (3 ED₉₅)
- 1,2 мг/кг (4 ED₉₅)

Евдокимов Е.А., Бутров А.В., Никифоров Ю.В., Тимербаев В.Х.
Управляемая мономиорелаксация в анестезиологической практике
Новости анестезиологии и реаниматологии 2007; 4:33-37

Результаты:

- 1. При сравнении миорелаксантов Эсмерон®, атракурий (Тракриум®) и пипекуроний (Ардуан®) для проведения мономиорелаксации наибольшее количество отличных условий для интубации наблюдалось в группах с использованием Эсмерона – 82%**
- 2. Время проведения интубации в этих группах было наименьшим после введения Эсмерона**
- 3. Индекс восстановления (TW 25%-75%) и время начала действия были достоверно выше в группах с использованием пипекурония (Ардуан®)**
- 4. В группах с использованием атракурия (Тракриум®) отмечались аллергические реакции в 16% случаев**

Выводы:

Эсмерон рекомендуется для проведения мономиорелаксации, т.е. как для интубации трахеи, так и для поддержания миоплегии на всем протяжении оперативного вмешательства

Преимущества мономиорелаксации

1. **Меньшая медикаментозная нагрузка**
2. **Меньший риск взаимодействия с другими препаратами и перекрестной аллергии**
3. **Более простой режим назначения**
4. **Более управляемая миорелаксация**
5. **Экономичность**

Применение Эсмерона® (рокурония бромид) при операции кесарева сечения

Применение препарата эсмерона в дозе 0,6 мг/кг является безопасным для беременной

- Может применяться в составе методики быстрой последовательной индукции анестезии
- Может применяться после интубации с применением суксаметония

Не влияет на оценку по шкале Апгар

- Не влияет на мышечный тонус плода
- Не влияет на кардиореспираторную адаптацию
- Очень незначительное количество рокурония бромида проникает через плацентарный барьер, что не приводит к клинически значимым нежелательным эффектам у новорожденного

Остаточный блок

Частота встречаемости в разных странах

Residual curarisation in the recovery room following intermediate acting MR:

	n	TOF < 0.7	Surgery (min)
Atracurium	682	42% (29-65)	60-95
Vecuronium	414	28% (25-52)	107
Rocuronium	346	19% (15-35)	85-110

Hayes et al, 2001; Baillard et al, 2002; McCaul et al, 2002; Annelboom et al

Conclusion 2

There is good evidence that the incidence of PORC following routine use of repeated doses of intermediate acting MR is high, that is 20-60%

Препараты средней продолжительности действия

Канада 5-10%

Скандинавия 5-10%

объективный мониторинг + стандарты использования антихолинэстеразных препаратов для восстановления НМП

Франция 33-42%

Великобритания 39-64%

США >45%

отсутствие мониторинга или/и стандартов восстановления НМП антихолинэстеразными препаратами

Остаточная кураризация и группы риска:

- пациенты с замедленным метаболизмом и/или недостаточностью органов и систем, участвующих в элиминации миорелаксантов.
- больные с низкими функциональными резервами дыхания и кровообращения.
- пациенты с морбидным ожирением. больные анемией.
- пациенты с риском развития отека мозга.
- **беременные и роженицы.**
- больные с исходными нарушениями нейромышечной передачи.

Е.С. Горобец, В.М. Мизиков, Э.М. Николаенко. Клинические рекомендации ФАР, Россия, 2014.

Остаточный блок является причиной

Table 3. Causes of complications during recovery.

	Number	Deaths	Permanent morbidity	Avoidable factors present
Ventilatory failure	24	5	0	2
Aspiration	5	1	0	2
Respiratory obstruction	2	0	0	1
Acute pulmonary oedema	1	0	0	0
Hydrothorax	1	0	0	1
Totals	33	6	0	6

Cooper et al 1989

Дыхательная недостаточность – наиболее частая причина осложнений

- **Нарушения регуляции процесса вентиляции во время гипоксии**
- **Нарушения функции глотки**
- **Риска аспирации и обструкции дыхательных путей**
- **Послеоперационных дыхательных осложнений и пневмонии**
- **Увеличения времени нахождения в госпитале и повышение затрат**

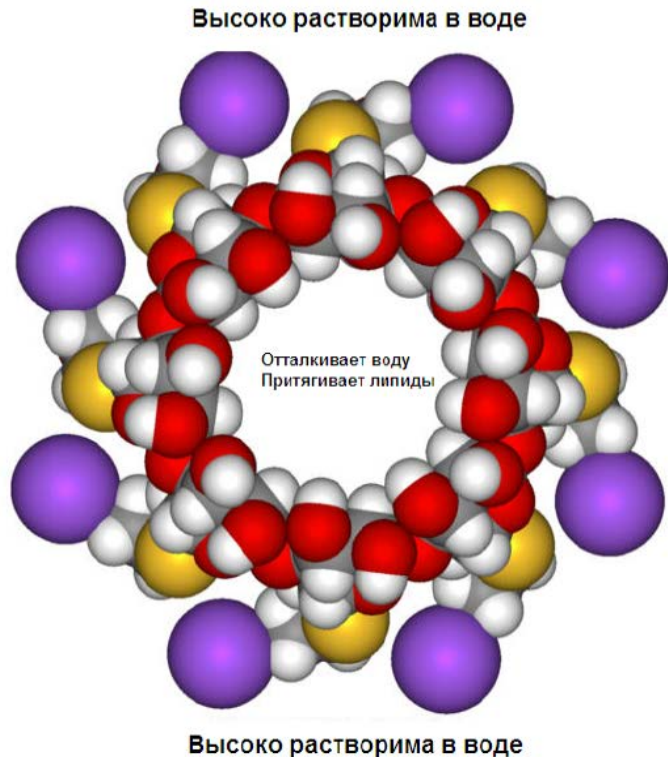
Реверсия нейромышечного блока

БРАЙДАН® сугаммадекс

показан для восстановления нейромышечной проводимости после блока, вызванного рокуронием или векуронием



Сугаммадекс - циклодекстрин



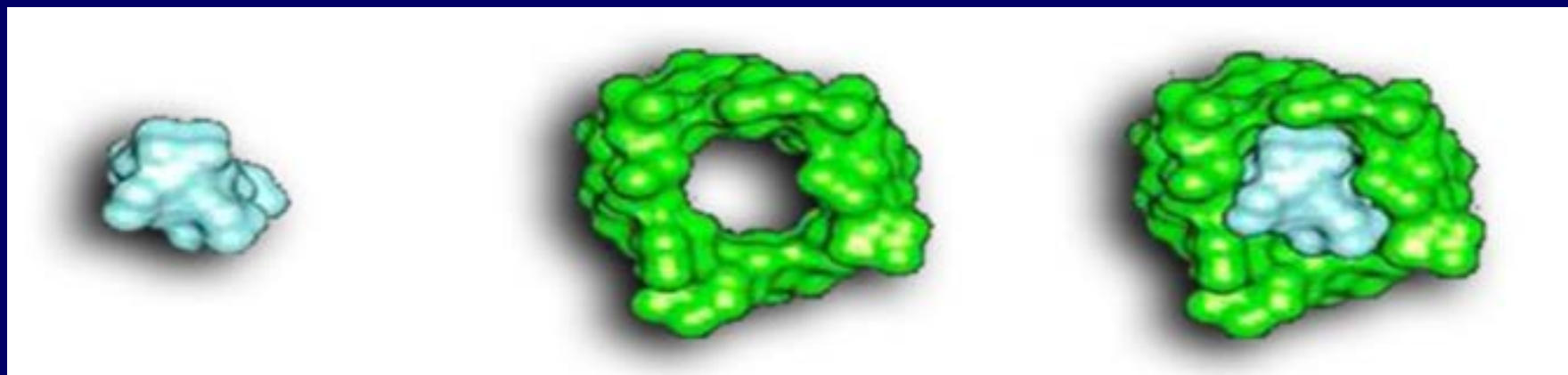
8 кольцевая углеводная молекула

Модифицирована специально под молекулу рокурония:

- добавлены 8 боковых цепей для увеличения полости
- добавлены отрицательно заряженные карбоксильные группы к концам боковых цепей для усиления электростатического взаимодействия с положительно заряженной четвертичной аммониевой группой рокурония

Сугаммадекс: су [sugar, сахар] – гамма [γ] – декс [циклодекстрин]

Сугаммадекс: механизм действия



рокуроний
или
векуроний

сугаммадекс

инактивированный
комплекс

Сугаммадекс инкапсулирует рокуроний и векуроний, таким образом, инактивирует их

Комплекс выводится из организма через почки

Не стимулирует холинергическую нервную систему, и, следовательно, не вызывает развития холинергических побочных эффектов

Фармакокинетика Сугаммадекса

- Брайдан выводится в неизмененном виде почками – не подвергается метаболизму
- Период полувыведения из плазмы составляет 1,8 ч
- Плазменный клиренс составляет примерно 88 мл/мин
- > 90% дозы выводится в течение 24 ч
- Линейная кинетика дозы варьирует в пределах 1-16 мг/кг (в/в болюс)

Устранение неглубокого нейромышечного блока



БРАЙДАН® устраняет неглубокий нейромышечный блок в 12 раз быстрее, чем неостигмин

Устранение глубокого нейромышечного блока



БРАЙДАН® устраняет глубокий нейромышечный блок, вызванный рокуронием в 18 раз быстрее, чем неостигмин

БРАЙДАН® (сугаммадекс): Показания к применению

Взрослые

- » Восстановление нейромышечной проводимости в стандартных условиях после миорелаксации рокуронием или векуронием
- » Экстренное восстановление нейромышечной проводимости после применения рокурония

Дети (от 2х лет) и подростки

- » Стандартное восстановление нейромышечной проводимости после миорелаксации рокуронием

БРАЙДАН® (сугаммадекс): Показания к применению

» Стандартное восстановление

- **4 мг/кг** рекомендуется вводить, если восстановление НМП достигло 1-2 PTCs (глубокий блок) после введения рокурония или векурония
- **2 мг/кг** рекомендуется вводить, если спонтанное восстановление НМП достигло повторного появления T₂ (неглубокий блок) после введения рокурония или векурония

» Немедленное восстановление*

- При клинической необходимости в немедленном восстановлении НМП рекомендуется вводить **16 мг/кг** Брайдана® через 3 минуты после введения рокурония

НМП, нейромышечная проводимость

*только после блока, вызванного рокуронием

PTC, posttetanic count

Сугаммадекс: Показания к применению в акушерско- гинекологической практике

**При проведении лапароскопических операций,
сугаммадекс необходим для использования глубокого
НМБ;**

**При наличии экстрагенитальной патологии,
заболевания органов дыхания и сердечно- сосудистой
системы;**

При ожирении;

**При нарушении нейро- мышечной проводимости
(миастенический синдром).**

Противопоказания (Россия)

- **повышенная чувствительность к любому из компонентов**
- **беременность**
- **дети до 2 лет**
- **Тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин)**
- **период кормления грудью**



Особые указания

- **Вспомогательная вентиляция обязательна до появления спонтанного дыхания**
- **Рекомендуется период ожидания 24 часа при необходимости повторного введения рокурония или векурония после БРАЙДАНА**
- **В исключительных ситуациях при рекураризации в послеоперационном периоде, после введения сугаммадекса в дозе 2 мг/кг или 4 мг/кг, рекомендуемая повторная доза сугаммадекса составляет 4 мг/кг.**



Клинический случай:

Беременная Ш. 28 лет, доставлена СМП в родильное отделение с диагнозом: Бер.34 нед. Умеренная преэклампсия. Артериальная гипертензия II, риск 3. Гестационный сахарный диабет. Острая преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Острая декомпенсированная плацентарная недостаточность. Острая внутриутробная гипоксия плода. Нейроэндокринное ожирение III- IV ст. ИМТ- 47. (Рост- 161 см, вес- 123 кг.)
Акушерская тактика: экстренное родоразрешение путем операции кесарева сечения.

Степень анестезиологического риска ASA III E, риск трудной интубации по Mallampati II, анестезиологическая концепция- общая анестезия с ИВЛ, быстрая последовательная индукция с интубацией (гипнотик – тиопентал, миорелаксация рокурония бромид (Эсмерон) в дозе 0,6 мг/кг. На 5 минуте извлечен живой ребенок с оценкой по Апгар 7/7 баллов. Расширение объема операции до перевязки маточных сосудов. Операционная пауза 20 минут. TOF > 2, дополнительно введен болюс Эсмирона 0, 15 мг/ кг. Длительность операции 60 минут. Кровопотеря – 900,0 мл. По TOF- 0, глубокий НМБ. Внутривенно введен селективный антагонист Эсмерона – брайдан (сугаммадекс) в дозе 4 мг/кг. В течение 120 секунд достигнуто восстановление нейро-мышечной проводимости TOF- 0,9, спонтанного дыхания, восстановления сознания, гортанно- глоточных рефлексов родильница экстубирована.

Клинический случай:

Беременная М. 32 лет, доставлена БСМП в конце первого периода родов. в родильное отделение с диагнозом: Бер.41 нед. Артериальная гипертензия I, риск 2. НК0. Ожирение I нейро-эндокринного генеза. Крупный плод. Во втором периоде родов сформировался клинически узкий таз. Методом родоразрешения выбрана операция кесарева сечения.

Степень анестезиологического риска ASA II E, риск трудной интубации по Mallampati II, анестезиологическая концепция- общая анестезия с ИВЛ, быстрая последовательная индукция с интубацией (гипнотик – тиопентал, миорелаксация рокурония бромид (Эсмерон) в дозе 0,6 мг/кг. На этапе интубации возникли трудности с выведением голосовой щели, масочная вентиляция не эффективна, зарегистрировано снижение сатурации до 80%. Вызваны эндоскописты. Внутривенно введен селективный антагонист Эсмерона – брайдан (сугаммадекс) в дозе 16 мг/кг. В течение 90 секунд достигнуто восстановление нейро-мышечной проводимости, спонтанного дыхания. Через 8 минут произведена эндоскопическая интубация. На 2 минуте извлечена живая крупная девочка без асфиксии с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов, (4350,0 гр, рост- 55 см.) длительность операции 42 мин. После восстановления нейро- мышечной проводимости, сознания, гортанно- глоточных рефлексов родильница экстубирована.

Клинический пример: Пациентка Ш. 27 лет. Бер. III. Роды III 33-34 нед.

Объемное образование головного мозга. Симптомная эпилепсия.

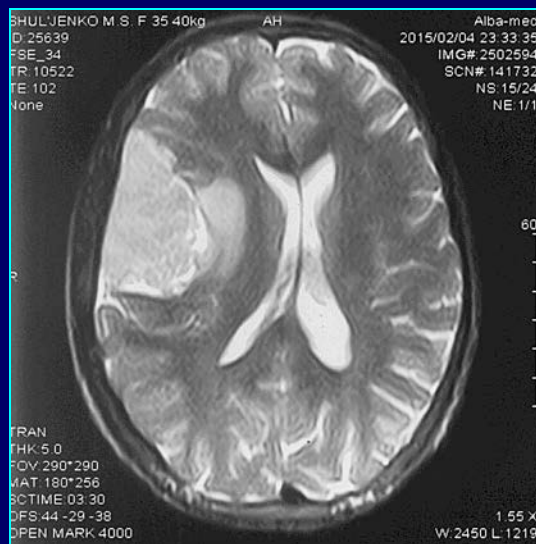
Дефицит массы тела II. (Рост- 156 см, вес-41,2 кг. ИМТ-17.)

По МРТ: объемное образование правой теменной области (предположительно конвекситальная менигеома), поперечное смещение срединных мозговых структур, признаки внутричерепной гипертензии.

Тиопентал натрия 5 мг/кг, Эсмерон 0,3 мг/кг. Патологическая кровопотеря- 400,0 мл, 1% от массы тела, перевязка маточных сосудов. Операционная пауза 20 мин. Болюс Эсмерона- 0,15 мг/кг. Длительность операции-60 мин.

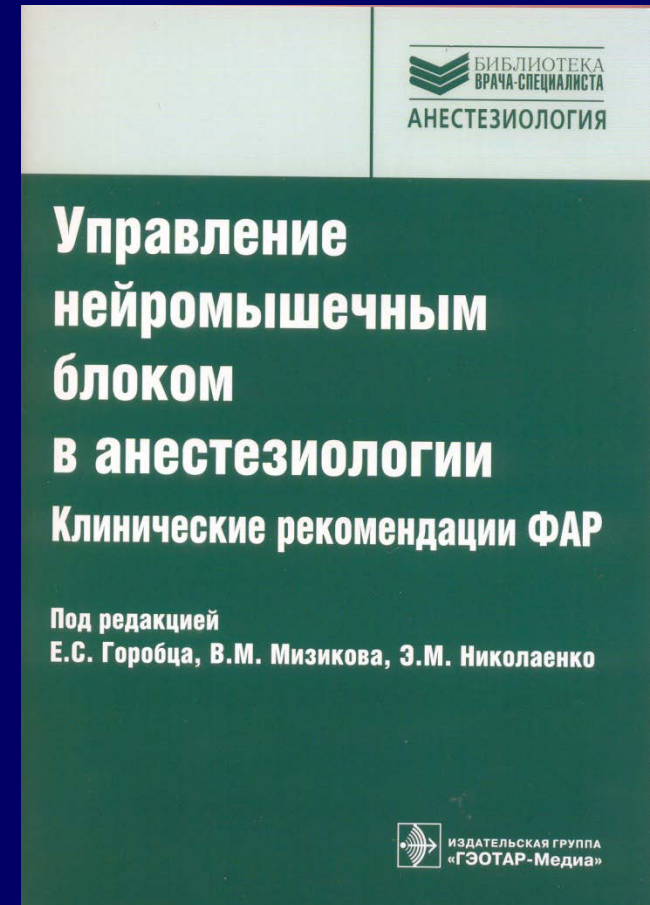
Повторное появление T2 (неглубокий блок), введен Брайдан 2 мг/кг.

Через 60 сек восстановление спонтанного дыхания, TOF- 0,9. Экстубация.



Выводы

1. Поддержание оптимального уровня НМБ на протяжении всего оперативного вмешательства способствует повышению безопасности пациента.
2. Глубокая миорелаксация на этапе вводной анестезии улучшает условия интубации трахеи и снижает риск осложнений.
3. Отсутствие до недавнего времени надежных средств управления НМБ усложняло поддержание глубокой миоплегии и ассоциировалось с необходимостью отсроченной экстубацией и продленной ИВЛ.
4. Принципиально новое, надежное решение проблемы управления НМБ состоит в применении недеполяризующего аминостероидного миорелаксанта средней продолжительности действия рокурония с последующим устранением остаточного НМБ его специфическим антидотом- сугаммадексом.



Благодарю за внимание!

