

М. А. Магомедов, И. Б. Заболотских

МИОПЛЕГИЯ

практическая медицина

Москва ○ 2010

Оглавление

Предисловие	9
Список сокращений	10
Глава 1. Анатомия и физиология нейромышечной проводимости	13
Основные структурные и функциональные составляющие нейромышечной функции.....	13
Влияние различных веществ на нейромышечную проводимость.....	19
Глава 2. История развития направления. Виды нейромышечного блока. Классификация миорелаксантов (совместно с А. В. Бутровым и Н. В. Заболотских).....	23
История развития направления	23
Классификация миорелаксантов	25
Глава 3. Общие принципы осуществления и контроля миоплегии	30
Показания к применению миорелаксантов	30
Индукция и поддержание миоплегии.....	31
Мониторинг нейромышечной проводимости во время общей анестезии	32
Глава 4. Влияние различных лекарственных средств, физических и метаболических факторов на течение миоплегии	42
Внутривенные анестетики	42
Ингаляционные анестетики	42

Местные анестетики	44
Антибиотики	45
Электролитные препараты.....	45
Другие препараты	46
Физические факторы.....	47
Метаболические нарушения	51
Взаимодействие между миорелаксантами	52
Глава 5. Характеристика миорелаксантов.....	54
Деполяризирующие миорелаксанты.....	54
Недеполяризирующие миорелаксанты	56
Аминостероиды	56
Бензилизохинолины	59
Различные способы индукции и поддержания миоплегии.....	66
Глава 6. Миоплегия как компонент анестезии в специализированных областях хирургии и при сопутствующих патологических симптомокомплексах	75
Гематологические пациенты.....	75
Нейрохирургические пациенты	75
Хроническая сердечно-сосудистая недостаточность	76
Пневмоперитонеум.....	77
Пожилой и старческий возраст.....	78
Новорожденные и дети.....	82
Ожирение	86
Почечная недостаточность.....	87
Печеночная недостаточность.....	89
Ожоговая травма	92
Беременность и кесарево сечение	92
Глава 7. Миоплегия при нарушениях нейромышечной проводимости.....	97
Демиелинизирующие заболевания. Рассеянный склероз	98
Поражения двигательных нейронов. Боковой амиотрофический склероз.....	100
Приобретенные воспалительные полинейропатии. Синдром Гийена—Барре.....	100

Наследственные полинейропатии.	
Болезнь Шарко—Мари—Тута.....	101
Мышечные дистрофии.....	101
Особенности анестезии и миоплегии.....	105
Метаболические миопатии. Митохондриальные энцефаломиопатии.....	105
Каналопатии.....	106
Генерализованная миастения.....	107
Миастенический синдром Ламберта—Итона.....	110
Врожденные миастенические синдромы.....	111
Миастенические синдромы, вызываемые лекарственными препаратами.....	111
Особенности анестезии и миоплегии.....	116
Миотонические синдромы.....	118
Особенности анестезии и миоплегии.....	120
Синдромы гиперактивности двигательных единиц.....	121
Приобретенная нейромиотония.....	121
Злокачественная гипертермия.....	122
Столбняк.....	126

Глава 8. Миоплегия в интенсивной терапии
(совместно с А. Е. Муроновым)..... 133

Особенности проведения миоплегии у реанимационных пациентов.....	133
Побочные эффекты и осложнения миоплегии у реанимационных пациентов.....	139

Глава 9. Восстановление нейромышечной проводимости после применения миорелаксантов
(совместно с П. И. Данилюком и С. В. Григорьевым)..... 145

Антихолинэстеразные препараты и нейромышечный блок.....	146
Факторы, ослабляющие действие антихолинэстеразных препаратов.....	150
Побочные эффекты применения антихолинэстеразных препаратов.....	151
Сугаммадекс.....	151

Глава 10. Побочные эффекты и осложнения, возникающие при использовании миорелаксантов	153
Побочные эффекты деполяризующих миорелаксантов	154
Побочные эффекты недеполяризующих миорелаксантов	161
Заключение	175
Список литературы	182

Анатомия и физиология нейромышечной проводимости

Основные структурные и функциональные составляющие нейромышечной функции

Синапс — структурная единица, включающая окончание аксона двигательного нейрона и часть мембраны мышечного волокна, т. е. нейромышечное соединение (НМС), обеспечивающая проведение возбуждения с сохранением его информативной значимости. С помощью синапса осуществляется нейромышечная функция (НМФ) организма и взаимодействие разнородных и/или разнофункциональных тканей организма [31, 70].

Аксоны двигательных (моторных) нейронов, управляющих скелетными мышцами, выходят из вентральных рогов спинного мозга; сигнал из тела нейрона передается вниз по длинному аксону, который имеет диаметр около 10–20 мкм. Миелиновая оболочка, окружающая аксон, увеличивает скорость передачи импульса в синапс. Аксон делится на множество терминальных ветвей, иннервирующих большое количество мышечных клеток, у каждой из которых один синапс. Терминали достигают мышечные волокна, теряя при этом миелиновую оболочку, и образуют паутину терминальных ветвей, покрытых клетками Шванна, напротив поверхности мышцы [454].

Нерв и мышечные клетки, иннервируемые им, составляют моторную единицу (рис. 1.1). Количество мышечных клеток в моторной единице может варьировать от нескольких до сотен и тысяч в зависимости от функции мышцы.

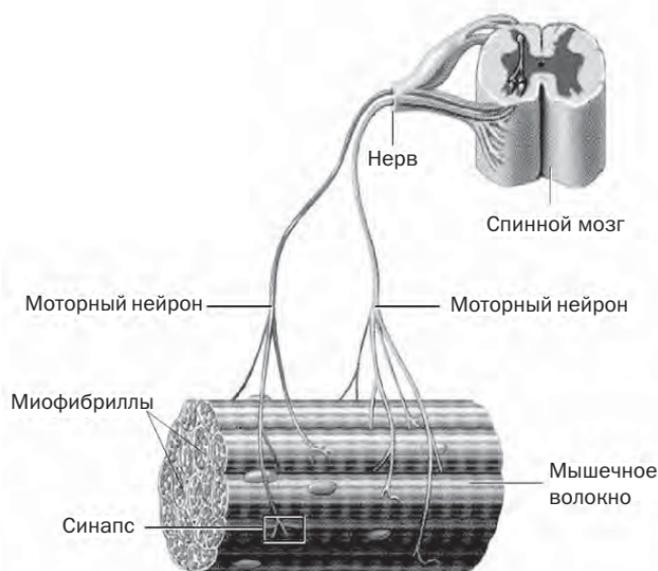


Рис. 1.1. Моторная единица

Самое большое количество моторных единиц отмечается в больших и сильных мышцах, выполняющих грубые движения, наименьшее — в мышцах, производящих тонкие движения (например, мышцы глаз, кисти).

Непосредственно синапс — это область контакта пресинаптической мембраны нервной терминали и специализированной части мышечного волокна, называемой концевой моторной пластинкой (рис. 1.2). Пре- и постсинаптические мембраны тесно связаны друг с другом белковыми нитями. В синапсе имеется промежуток приблизительно 20 нм, называемый синаптической щелью, который заполнен внеклеточной жидкостью. Проходящий по нерву импульс вызывает выброс в НМС медиатора ацетилхолина (АЦХ), который затем связывается с рецепторами постсинаптической концевой моторной пластинки мышцы, перенося импульс на нее.

Образованное НМС сохраняется в течение всей жизни и находится в состоянии динамического равновесия с удлиняющимися и укорачивающимися нервными окончаниями. Даже если первоначальная нервная терминаль погибнет, то заменившая ее будет возбуждать ту же самую часть мышцы. Нервные окончания на быстрых мышцах являются большими и более сложными, чем на медленных мышцах. Эти особенности играют большую роль в различиях ответа быстрых и медленных мышц на действие мышечных релаксантов (миорелаксантов — МР).

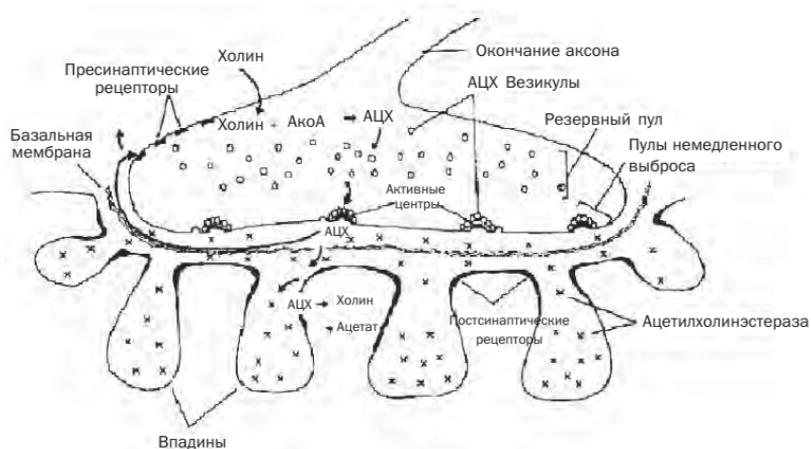


Рис. 1.2. Схематическое изображение нейромышечного синапса (J. M. King, J. M. Hunter, 2002)

Окологлазные мышцы (тонические мышцы) характеризуются мультииннервацией, т. е. имеют несколько НМС, расположенных вдоль поверхности каждой мышечной клетки. Эти мышцы сокращаются и расслабляются медленно, в отличие от других они могут поддерживать устойчивое сокращение, сила которого пропорциональна полученному стимулу [204].

Моторная концевая пластинка — специализированная область мышцы, очень богатая АЦХ-рецепторами. Это овал по форме размером от 15–30 до 20–50 нм. Поверхность мышцы в области концевой пластинки представляет собой «ряд многочисленных горных хребтов с расщелинами», на гребнях которых отмечается высокая концентрация АЦХ-рецепторов (до 10 000 000) [469].

Аксон двигательного нерва проводит электрические сигналы от спинного мозга к мышцам, имея полный биохимический аппарат, который требуется для трансформации электрического импульса в химический. Все ионные каналы, ферменты, другие белки, макромолекулы и мембранные компоненты, необходимые нервному окончанию для синтеза, хранения и высвобождения АЦХ и других трофических факторов, синтезируются в теле клетки и передаются в нервное окончание.

АЦХ образуется в нерве из холина, поступающего в организм алиментарным путем (небольшое количество также синтезируется в печени), и ацетилкоэнзима А в аксоплазме холинергических нервных терминалей. Реакция катализируется холинацетилтрансферазой, которая, синтезируясь в теле двигательного нейрона, проходит по аксонам в его терминали, где активность фермента самая высокая.

Деполаризующие миорелаксанты

Сукцинилхолин — единственный МР с деполаризующим механизмом действия, состоящий из двух молекул АЦХ, связанных через ацетатные метиловые группы. Подобно АЦХ, сукцинилхолин, проникая в синапс, стимулирует гистаминовые и мускариновые Н- и М-рецепторы в синапсе путем открытия ионных каналов. Однако в отличие от АЦХ сукцинилхолин не гидролизуется АЦХ-эстеразой, его концентрация в синаптической щели достаточно долго не снижается, что приводит к длительной деполаризации концевой пластинки. Длительная деполаризация концевой пластинки, в свою очередь, вызывает [190, 191, 192, 193, 698]:

- десенсибилизацию Н-рецепторов;
- инактивацию электроразвисимых ионных Na^+ -каналов в синапсе;
- увеличение проводимости ионов K^+ .

Возникший потенциал деполаризует постсинаптическую мембрану вокруг синапса. Na^+ -каналы, кратковременно открывшись, закрываются и не могут открыться до тех пор, пока не произойдет реполяризация концевой пластинки. В свою очередь, реполяризация концевой пластинки невозможна, т. к. сукцинилхолин связан с холинорецепторами. Конкуренция между сукцинилхолином и АЦХ за рецепторы приводит к снижению чувствительности постсинаптической мембраны к воздействию АЦХ. Потенциал действия иссякает,

мембрана мышечной клетки реполяризуется, но мышечное волокно теряет способность к сокращению — наступает миорелаксация. Такую блокаду НМП принято называть I фазой деполяризующего блока [192, 193, 698].

Введение сукцинилхолина в дозе 0,6–1,1 мг/кг подавляет полностью мышечный ответ на возбуждение через 60 с и делает возможным проведение ИТ, время действия препарата — около 4–6 мин [769]. Следует помнить, что при отсутствии вентиляции и оксигенации может быстро развиться гипоксия [159, 398]. У пациентов с генотипически нормальной активностью ПХ-эстеразы НМП восстанавливается на 90% в течение 9–13 мин [452, 826].

По некоторым рекомендациям, при длительных хирургических вмешательствах повторная доза сукцинилхолина может быть в пределах 0,04–0,07 мг/кг, а средняя инфузионная доза — 2,5–4,3 мг/мин (от 0,5 до 10 мг/мин) [769]. При этом характерно развитие сначала деполяризующей, а затем — недеполяризующей (II) фазы НМБ, что подтверждается электрофизиологическим контролем (табл. 5.1) [512].

Таблица 5.1

Клинические характеристики I и II фаз нейромышечного блока при введении сукцинилхолина

(С. Lee, R. L. Katz, 1980; с изменениями)

Характеристика	Фаза I	Переход	Фаза II
Увядание мышечных сокращений на ТОФ-стимуляцию	Нет	Умеренное исчезновение	Полное исчезновение
Тетаническая стимуляция	Нет	Постепенное исчезновение	Исчезновение
ТОФ-индекс	> 0,7	0,4–0,7	< 0,4
Реакция на введение прозерина	Углубление НМБ	Небольшой эффект	Восстановление НМП
Восстановление НМП	Быстрое	Замедленное	Длительное
Требуемая доза, мг/кг	1–2	3–4	> 5
Тахифилаксия	Нет	Да	Да

Взаимодействие сукцинилхолина с недеполяризующими МР зависит от порядка введения и дозы препаратов [616, 618, 838]. Прекураризация различными недеполяризующими МР до сукцинилхолина (с целью предотвратить фасцикуляции) может привести к антагонистическому эффекту на развитие последующего деполяризующего блока [618, 780]. Результаты исследований введения сукцинилхолина до применения недеполяризующих МР противоречивы — от потенцирования недеполяризующего блока до отсутствия такого эффекта [237, 452, 618]. Некоторые авторы рекомендуют увеличение дозы сук-

Побочные эффекты и осложнения, возникающие при использовании миорелаксантов

МР широко используются в анестезиологии и интенсивной терапии. Наряду с обеспечением условий для ИТ, тотальной миоплегии при хирургических вмешательствах МР могут вызывать некоторые нежелательные эффекты и осложнения, что ограничивает их применение на практике. Перед проведением миоплегии анестезиологу необходимо четко определить соотношение пользы и риска использования МР в каждой клинической ситуации.

По многочисленным наблюдениям, наиболее часто вводимыми препаратами по ошибке во время анестезии являются МР, что приводит к многочисленным осложнениям [92]. По данным Комитета по безопасности лекарственных препаратов Великобритании, в 1986 г. было отмечено 2014 случаев неблагоприятных реакций на введение препаратов во время анестезии, из которых на долю МР пришлось 10,8%. Причиной смерти пациентов во время анестезии в 21 из 286 случаев послужило применение МР [107].

Некоторые анестезиологи не используют МР во время ИТ при риске трудного дыхательного пути — ситуации, которая может привести к неврологическому ущербу или смерти пациента. В таких случаях существуют алгоритмы ведения трудного дыхательного пути и альтернативные способы поддержания проходимости верхних дыхательных путей, вентиляции и оксигенации [59].

Повреждения дыхательных путей — частое осложнение ВА, возникающее при установке эндотрахеальной трубки. Неудовлетворительные условия ИТ вследствие недостаточной миорелаксации служат причиной многих серьезных осложнений, в частности травм

голосовых связок, послеоперационной осиплости голоса и хрипоты [59, 568].

Патогенез побочных эффектов МР основан на влиянии на структуру вегетативной нервной системы. МР одновременно взаимодействует с Н-рецепторами синапса, а также с Н- и М-холинергическими рецепторами, расположенными в симпатической и парасимпатической нервной системе [614].

Мускариновая холинергическая система играет важную роль в регулировании дыхательной функции. На сегодняшний день изучено и выделено пять видов М-рецепторов [185, 490]. Три вида М-рецепторов (M_1 , M_2 , M_3) локализуются в дыхательной системе [544, 753]. M_1 -рецепторы отвечают за симпатическую регуляцию и бронходилатацию, M_2 -рецепторы расположены пресинаптически и в постганглионарных парасимпатических нервных окончаниях, их возбуждение угнетает выброс АЦХ. M_3 -рецепторы расположены в постсинаптической части, их стимуляция приводит к бронхоконстрикции [239].

Побочные эффекты деполяризующих миорелаксантов

Основным представителем недеполяризующих МР является сукцинилхолин. Препарат продолжает оставаться популярным и основным средством достижения быстрой миоплегии не только у нас в стране, но и за рубежом [545]. Преимущество сукцинилхолина заключается в быстром и ультракоротком миоплегическом эффекте, однако деполяризующий блок сопровождается целым каскадом побочных реакций и угрожающих жизни осложнений (табл. 10.1) [32, 81, 160, 372, 437, 549, 556, 614].

Влияние препарата на сердечно-сосудистую систему опосредовано стимуляцией всех холинергических автономных рецепторов — Н-рецепторов в симпатических и парасимпатических ганглиях, М-рецепторов — в синусовом узле сердца.

Механизм развития синусовой брадикардии — возбуждение М-рецепторов в синусовом узле. Возникновение брадикардии опасно у пациентов с преобладающим тонусом вагуса (например, у детей) и пациентов, не получивших атропин в премедикации.

Продукты гидролиза сукцинилхолина (сукцинилмонохолин и холин) сенсibiliзируют миокард к последующим введениям препарата, что значительно увеличивает риск брадикардии. Так, напри-