

НЕРВНО-МУСКУЛНО БЛОКИРАНЕ: АНАЛИЗ НА СЪВРЕМЕННИТЕ КОНЦЕПЦИИ

Д-р Вилиян Платиканов, дм

КАИЛ, УМБАЛ “Света Марина”, Варна

РЕЗЮМЕ

Авторът представя широк литературен обзор на съвременните познания за нервно-мускулното предаване и блокиране, пречупени през призмата на анестезиолозите. Анализирани са историческите основи на мускулната релаксация, нейните видове, предимства и недостатъци, заедно с опасностите и усложненията от нея, както и възможностите за антагонизирането ѝ. На кратко са характеризирани съвременните мускулни релаксанти и техните антагонисти, както и модерните тенденции за тяхното прилагане.

Ключови думи: нервно-мускулно предаване, миорелаксанти.

NEURO – MUSCULAR BLOCK: ANALYSIS OF THE CURRENT CONCEPTS

V. Platikanov

SUMMARY

The author presents an extended survey of the literature regarding the neuro – muscular transmission and blocking from the point of view of the anesthetists. There are analyzed all the history, modes, advantages and disadvantages, together with the risks and complications of the muscle relaxation.. The ways to be antagonized their action are also presented. In brief are shown the muscle relaxants and the current concepts for their practical usage.

Key words: neuro – muscular transmission, muscle relaxants

Въведение

Мускулната релаксация е много важен компонент на общата анестезия и лечението на някои пациенти в интензивните отделения и клиники. Нейните основи се базират разбира се на опита на човечеството от древността. Известен факт е, че древните индианци от Южна Америка са ползвали екстракт от *Strychnos toxifera*(curare) или *Chondrodendron tomentosum*, при лов и военни спорове. Известни в литературата са 3 вида кураре(21):

1. Тубокураре – наричано още бамбуково кураре, понеже напоените с него стрелички са съхранявани в бамбукови тръби, с основен алкалоид D – tubocurarin
2. Калebas кураре – познато в старите Британски класификации още като “кратунково” кураре, понеже е съхранявано в кухи кутии от кратунови тикви, с основен алкалоид alloferin;
3. Пот кураре – съхранявано в глинени гърнета, с основни токсини protocurine, protocurarine и protocuridine.

Най-мощен токсичен ефект, респективно релаксиращ такъв, има калемас курарето. Оценката за мощ в случая се базира на LD50. Понятието “кураре” е произлязло от думата *wurari*, дума от Карибско наречие на индианците Макуси(2). За първи път в литературата сър Уилям Ралей споменава за стрела-отрова през 1596 г (21), в своя книга за особеностите на Гвиана. Сър Бенджамин Броди през 1811-1812 година доказва, че въпросният алкалоид може и да не убива животните и възстановяването им да е пълно, ако те се поддържат с изкуствено дишане. Джордж Харли през 1850 г съобщава за успешно приложение на кураре при лечение на тетанус и стрихниново отравяне. През 1914 г Хенри Дейл описва физиологичните ефекти на ацетилхолина, а близо 25 години по-късно пак той декларира, че ацетилхолинът е отговорен за нервно-мускулното предаване и действието му може да бъде блокирано от кураре(9). Науката и практиката напредват постепенно и се стига до 1942 г, когато Грифит и Джонсън използват за първи път мускулен релаксант в анестетичния комплекс(10). Още тогава Грифит формулира важното заключение, че мускулният релаксант прави мускулно отпускане, а не анестезия, т.е. на него не може да се разчита за сън, обезболяване или амнезия. През 1950 г в практиката започва употреба на сукцинилхолин като мускулен релаксант, след успешното му прилагане от Гринцел, Круп и Вернер във Виена(21). Приложението на релаксантите се разраства с бързи темпове през периода 1950 – 1960 г, но заедно с това нарастват и смъртните случаи, които се дължат на тях по една или друга причина. През 1954 г Бийчър и Тод съобщават за 6 пъти по-висока смъртност в групите, при които е прилаган d-tubocurarine(10).

Както е известно, идеалният медикамент в анестезиологията за постигане на някоя от нейните цели винаги е някъде в бъдещето. Това се отнася с пълна сила и за мускулните релаксанти. Търсенето не спира. Така през 1960 г се въвежда първият дълго действащ миорелаксант извън кураре – панкурониум бромид, който е “на въоръжение” и днес, през 80’те години влизат “в бой” атракуриум и векурониум, а през ’90 те - мивакуриум, цисатракуриум и рокурониум бромид. Променят се разбиранията за скорост на начало на действие и продължителност, отношение и повлияване на фармакодинамиката им, търсят се нови молекули за действие и начини за тяхното антагонизиране.

Познанието за блокирането на нервно-мускулното предаване в анестезиологията е многопластово и се отнася до следните обхвати:

- физиология на нервно-мускулното предаване
- патология на нервно-мускулното предаване
- блокиране на нервно-мускулното предаване, видове блокове и мониторинг
- странични действия, рискове и последствия на миорелаксантите
- антагонизиране на действието на миорелаксантите

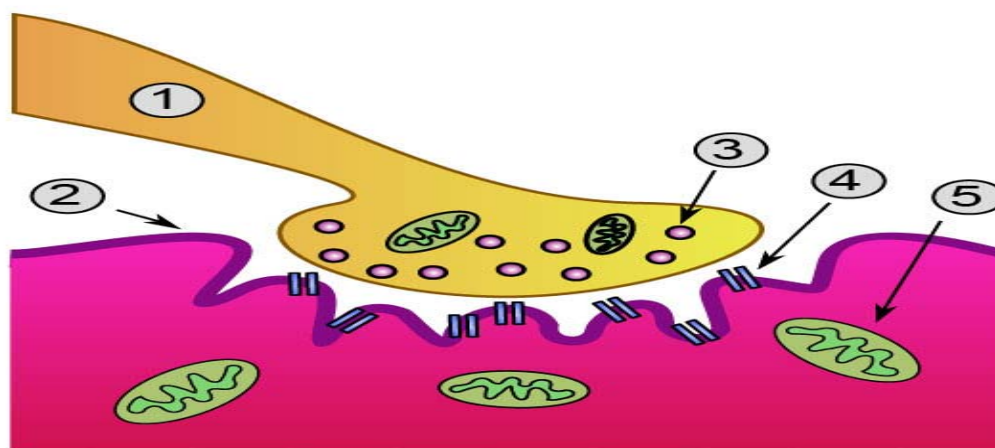
Физиология на нервно-мускулното предаване

Участъкът, в който се съединяват мотоневронът и мускулната клетка, се нарича мионеврален синапс. Клетъчните мембрани на нервната клетка и миоцита са разделени от тясна цепка, с размер около 20 nm, обозначаваща като синаптична цепка. Когато акционният потенциал деполаризира крайната част на нерва, навлизане на Ca йони в невронната цитоплазма води до свързване на резервоарните мехурчета с пресинаптичната мембрана и последващо освобождаване на ацетилхолин в синаптичното пространство. Този ацетилхолин преминава към постсинаптичната мембрана и тук се свързва със специфичните \acute{u} N – холинергични рецептори. Активирането им се последва от отваряне на йонни канали, при което Ca и Na навлизат в миоцита, а K излиза навън, генерирайки по този начин моторен потенциал(15). Разпукването на единични резервоарни за ацетилхолин мехурчета води до активиране

на единични рецептори, с последствие генериране на миниатюрен потенциал, който до голяма степен е отговорен за т.н. мускулен тонус. Активирането на голям брой рецептори от много ацетолхолин ще генерира мощен импулс, деполаризиране на цялата мембрана от мионевралния синапс. Отварят се много Na канали и се формира акционен потенциал, разпространяващ се по дължината на миоцитната мембрана и Т-тубулната система и освобождаващ от саркоплазмения ретикулум Са интрацелуларно, който от своя страна води до приплъзване на актина и миозина: осъществява се мускулна контракция. Количеството освободен ацетилхолин и актививраните от него рецептори обичайно далеч надвишават необходимия минимум за осигуряване на акционен потенциал. Специфичният ензим ацетилхолинестераза, който е разположен по постсинаптичната мембрана, бързо разгражда освободения ацелхолин. Рецепторните йонни канали се затварят и мембраната се реполаризира. По този начин акционен потенциал вече не може да се поддържа, Na канали по мускулната мембрана се затварят, Са се прибира в саркоплазмения ретикулум и мускулната клетка се отпуска(15).

На фигура1 е представен мионевралния синапс, с най-важните негови структури.

Фиг.1 Мионеврален синапс



1. неврон
2. следсинаптична мембрана
3. резервоарни везикули за АХ
4. холинергични рецептори
5. миоцитен саркоплазмен ретикулум

Патология на нервно-мускулното предаване

От анестезиологична гледна точка важните патологични изменения могат да се структурират в няколко големи групи:

- травми и заболявания на ЦНС
- дегенеративни заболявания на НС
- нарушено освобождаване на ацетилхолин
- намалено количество рецептори
- други

травми и заболявания на ЦНС

В тези случаи става въпрос по-скоро за нарушена регулация на нервнo-мускулното предаване, отколкото за нарушението му по същество. Поради подтиснатата ЦНС клиничният ефект на мускулна релаксация, изявен с хиповентилация и мускулна слабост, се дължи на слабо централно стимулиране. Този ефект е значителен при комбинация на медикаменти със синергистично действие – бензодиазепини, барбитурати и други хипнотици. Трябва да се има предвид и обратният ефект - на по-кратко действие на релаксантите при епилептици. В такива случаи за предпочитане са медикаменти без стероидно ядро(атракуриум, цисатракуриум) които са на елиминация по Хофман и естерна хидролиза, тъй като тези, които зависят от обичайното ензимно разграждане се повлияват от ензимната индукция в организма на пациентите, дължаща се на ефекта на антиконвулсантите(11).

Изключително важен въпрос при неврологичната патология е приложението на деполаризиращи релаксанти и ефектът им отнесен към вътречерепното налягане и промяната на серумните нива на К. Пациенти с парези, плегии, недохранени, залежали се дълго време, са с изключителен риск от хиперкалемия и последващи сърдечни усложнения(20). Специфичен фокус са спиналните лезии и деполаризиращите релаксанти, поради липса или силно увредена пресинаптична стимулация, при запазено състояние на следсинаптична организация. Опасността и тук е от екстремна серумна хиперкалемия с последващо сърдечно спиране. Принципно суксаметоний не трябва да се прилага след 72 час от травмата. В литературата няма съобщения за сърдечни ритъмни нарушения при повече от 9 месеца след травматичното спинално увреждане.

дегенеративни заболявания

При пациенти с множествена склероза, латерална амиотрофична склероза, мускулна дистрофия и др., няма никакви специфични особености. Единствено важно е да се избягва прилагане на деполаризиращи релаксанти, които освен хиперкалемия със сърдечни последици при миотоничната дистрофия могат да предизвикат и продължителна релаксация, докато недеполаризиращите такива са сигурни, но в някои случаи до релаксация може и да не се стигне, докато при мускулната дистрофия дозата от недеполаризатори трябва да е редуцирана(15).

нарушено освобождаване на ацетилхолин

Най-характерен е случаят с т.н. Lambert Eaton Myastenic Syndrom – LEMS. Касае се за паранеопластичен синдром, най-често при дребноклетъчен белодробен рак, при който поради антитела срещу пресинаптичните Са канали не се освобождава достатъчно ацетилхолин и генерирането на следсинаптичен акционен потенциал страда. Тези пациенти са много чувствителни и към двата вида релаксанти, които трябва да се избягват(15) Обичайно е инхалационните анестетици да са достатъчни за интубация и провеждане на анестезията.

намалено количество рецептори

Типичен случай е миастения гравис. Тук страданието е постсинаптично, поради автоимунно увреждане на рецепторите и практическо намаляване на техния брой. Най-добре е релаксанти да не се прилагат. Ако се налага – деполаризиращите могат да имат различен ефект – от пролонгирано действие до недостигане на ефект. Затова дозата при тях трябва да се увеличи на 2 мг/кг, а дозите на недеполаризаторите трябва да е 1/3 от

обичайната, при това от краткодействащата група(15). Най-добър вариант е инхалационна техника от начало до край, съчетана при нужда с опиеве агонисти.

Блокиране на нервно-мускулното предаване, видове блокове и мониторинг

Медикаментите, нарушаващи нервно-мускулното предаване и използвани в анестезиологията, са различни – инхалационни анестетици, довели до дълбока анестезия, регионални нервни блокадни агенти и истински мускулни релаксанти (15). Цел на настоящото изложение са характеристиките, които се получават след приложение на истинските миорелаксанти.

Важното за анестезиолозите блокиране на нервно-мускулното предаване е 2 основни вида – деполаризиращо и недеполаризиращо. Разделянето е в известен смисъл условно, тъй като в крайна сметка се получава невъзможност за мускулна контракция – т.н. мускулна релаксация. Критериите на определяне за какъв вид блок се отнася, се формират на базата на механизъм на получаването му, електромиографски отговор на периферна нервна стимулация и възвръщането на блока.

Деполаризиращ блок

Предизвиква се от медикаменти, които физически и химически наподобяват ацетилхолина и свързвайки се с рецепторите предизвикват акционен потенциал. За разлика от естествения медиатор, те не се разграждат от ацетилхолинестеразата намираща се в близост и поради това остават във висока концентрация в синаптичната цепка, с резултат удължена деполаризация на миоцитната мембрана. Тази постоянна деполаризация води до миорелаксация по следния механизъм: състоянието на отвореност на Na канали е ограничено във времето. Те се затварят след инициалната им стимулация и не могат да се отворят отново, докато не настъпи реполаризация, която обаче не може да се случи докато рецепторите са ангажирани с релаксанта. Така акционен потенциал не се формира и миоцитът остава в отпуснато състояние – т.н. фаза I блок според електромиографско изследване, която фаза има типичен графичен изглед. При наличие на достатъчно количество деполаризиращ агент, след определен период периферната нервна стимулация показва друга графична характеристика, характерна за недеполаризиращ блок – т.н. II фаза блок. Освобождаването на рецепторите става след известно време, когато медикамента се разгради от т.н. псевдохолинестераза, която се намира в плазмата и черния дроб, така да се каже “далече”, а не в постсинаптичната мембрана. Действието на тези релаксанти е ацетилхолин-агонистично(15).

Недеполаризиращ блок

Предизвиква се от медикаменти, които имат подобни на ацетилхолина участъци и се свързват с рецепторите, но без да ги активират и по този начин не може да се получи деполаризация и да се реализира акционен потенциал, респективно миоцитът остава отпуснат. Действието на тези релаксанти е ацетилхолин-антагонистично, т.е. конкурентно. Периферна нервна стимулация показва определена крива, която наподобява блок II фаза.

Възстановяване

Вече бе изяснено елиминирането на деполаризаторите от псевдохолинестеразата. Практически, блокирането на ацетилхолинестеразата увеличава присъствието на ацетилхолин в синаптичната цепка и така удължава деполаризиращия блок, доколкото той се дължи на ацетилхолин-агонизъм.

По принцип, недеполаризиращият блок се антагонизира незначително чрез разграждане на релаксанта от ацетилхолинестеразата и псевдохолинестеразата, за различен период от време при различните препарати. Връщането на нормалната съкратимост зависи основно от редистрибуция и екскреция. Важен механизъм при възстановяване от този блок е и конкурентно натрупан ацетилхолин, което се постига с блокиране на ацетилхолинестеразата от специфични медикаменти. Някои релаксанти се разграждат по друг механизъм от плазмени естерази – т.н. Хофманова елиминация. В последните няколко години в практиката навлиза принципно нов антагонизиращ механизъм, чрез стабилно захващане от химични агенти на релаксанта и деактивирането му по този начин, което се последва от бъбречна екскреция на комплекса – отнася се за релаксанта Rocuronium bromide(13) и неговият антагонист Sugammadex(1).

Мониторинг на нервно-мускулния блок

Периферната нервна стимулация е широко използван метод. Получените графики имат характерен вид за всеки вид блок. В клиничната практика с най-широко приложение е т.н. train-of-four (TOF) ratio, въведен от Али и съавтори през 1970 г(16): серия от 4 електрически дразнения, с продължителност 2 секунди, честота 0.2 Hz, всеки с 0.2 секунди продължителност. Мониторингът е с изключително значение както за осигуряване на достатъчна релаксация по време на хирургия, така и за екстубация и недопускане на остатъчна релаксация и усложнения. Днес се счита, че ТОФ 0.25 е добра релаксация за хирургична дейност, <0.7 е белег за недостатъчно възстановяване, а ≥ 0.9 е с достатъчна сигурност за пациентите.(17)

Странични действия, рискове и последствия на миорелаксантите

Най-често използваният медикамент за осигуряване на подходящи условия за интубация през последните 50 г остава Succinylcholine (СХ). Вероятна причина за това е фактът, че той много бързо предлага тези условия и действието му приключва за няколко минути (3). Това позволява движение на съотношението полза \ риск наляво.

Деполаризиращите релаксанти имат редица положителни качества: БЪРЗО ДЕЙСТВИЕ, КРАТКО ДЕЙСТВИЕ, ЛЕСНИ ЗА УПРАВЛЕНИЕ, МОЩЕН ЕФЕКТ, ГОЛЯМ ПРАКТИЧЕСКИ ОПИТ и важната днес НИСКА ЦЕНА.

Все пак прилагането на деполаризиращ мускулен релаксант е свързано и със значителни рискове:

1. Мускулните контракции повишават, макар и краткотрайно, вътречерепното и вътреочното наляганя;
2. Повишаване на ВЧН е възможно и поради ефекта на стабилизаторите на СХ-метилпарабен и пропилпарабен, които водят до вазодилатация;
3. Възможно е симпатикомиметична стимулация с повишаване на артериалното налягане;
4. Известно е, че мускулните контракции от сукцинилхолин повишават серумните нива на К с 0.5 ммол/л.(13) При пациенти с изгаряния или нарушени мускулни активност и инервация е възможна ексцесивна транслокация на калий от скелетната мускулатура към екстрацелуларното пространство след мускулните контракции, предизвикани от деполаризиращите релаксанти. Такива болни често са обект на неврохирургична

активност: инсулти, възпаления на ЦНС, гръбначно-мозъчни увреждания, черепно-мозъчни травми, дегенеративни и злокачествени заболявания. Причина за сериозните електролитни изменения е масивно калиево освобождаване вследствие на завишаване на общия брой и разпространение на N-холинорецепторите по сарколемата при пациенти с тежки неврологични заболявания(24).

Трябва да се обърне особено внимание на 3 факта:

- количеството освободен калий зависи много повече от обема засегната мускулна тъкан, отколкото от дозата на медикамента: експериментални данни сочат повишаване на серумният калий до 13.6 mEq/l след 20 mg CX, приложен венозно;
- изменения в рецепторите настъпват обикновено след III ден от началото на неврологичното заболяване, но този срок не е облигатен;
- т.н. "прекураризация" не блокира изявата на сигнификантна хиперкалемия.

Калиевата транслокация екстрацелуларно води до клинични и електрокардиографски изменения на сърдечната дейност, които са в широки граници - от екстрасистолия и ритъмни нарушения, да проводни нарушения, камерни фибрилации и сърдечно спиране.

5. CX води до миоглобинемия и миоглобинурия;

6. Изключително рядко, но все пак е възможно и отключване на малигна хипертермия.

7. Пациентите със заболявания на ЦНС много често са с недоимъчно хранене и изменения в серумните нива на електролити.

8. Мускулните контракции често водят до неприятни няколкодневни мускулни болки.

9. Не е подходящ за продължително инфузионно или фракционирано приложение

10. Дълъг блок при генетична недоимъчност на ПХЕ

11. Възможен протрахиран блок или двоен такъв при родилки, поради намалена активност на серумната холинестераза.

Поради гореописаните особености, приложението на CX, особено в детската и неврохирургичната практики, е все по-дискусивно(7, 25)

Алтернатива е използване на недеполяриращи мускулни релаксанти с бързо начало на действие. Относително нов препарат от тази група е rocuronium bromide, който е монокватернерен стероиден аналог на познатия на българските анестезиолози vecuronium bromide(22). Разбира се, има голям натрупан опит за интубация с други дългодействащи медикаменти, като пипекурониум и интермедиерни като атракуриум, но основният им недостатък в тази област е необходимостта от продължително изчакване за създаване на приемливи условия за интубация и невъзможност на практика за извършване на такава с бърза последователност.

Съвременните недеполяриращи мускулни релаксанти са класифицират според различни критерии:

- според времето си на действие

- ДЪЛГОДЕЙСТВАЩИ – **PANCURONIUM, PIPECURONIUM**
- ИНТЕРМЕДИЕРНИ – **ATRACURIUM, VECURONIUM, ROCURONIUM**
- КРАТКОДЕЙСТВАЩИ – **MIVACURIUM, RAPACURONIUM**

- според химичен състав и начин на елиминация

- АМИНОСТЕРОИДИ - с чернодробен метаболизъм и бъбречна елиминация : **ROCURONIUM, VECURONIUM, PANCURONIUM**
- БЕНЗОИЗОКВИНОЛОНИ - с органно независима елиминация
ATRACURIUM, CISATRACURIUM

Идеалният релаксант все още е в процес на търсене. Според Booij and Crul (7), той трябва да отговаря на редица особености, подредени както следва: да е с недеполяриращ механизъм на действие, бързо настъпващ блок, с кратка

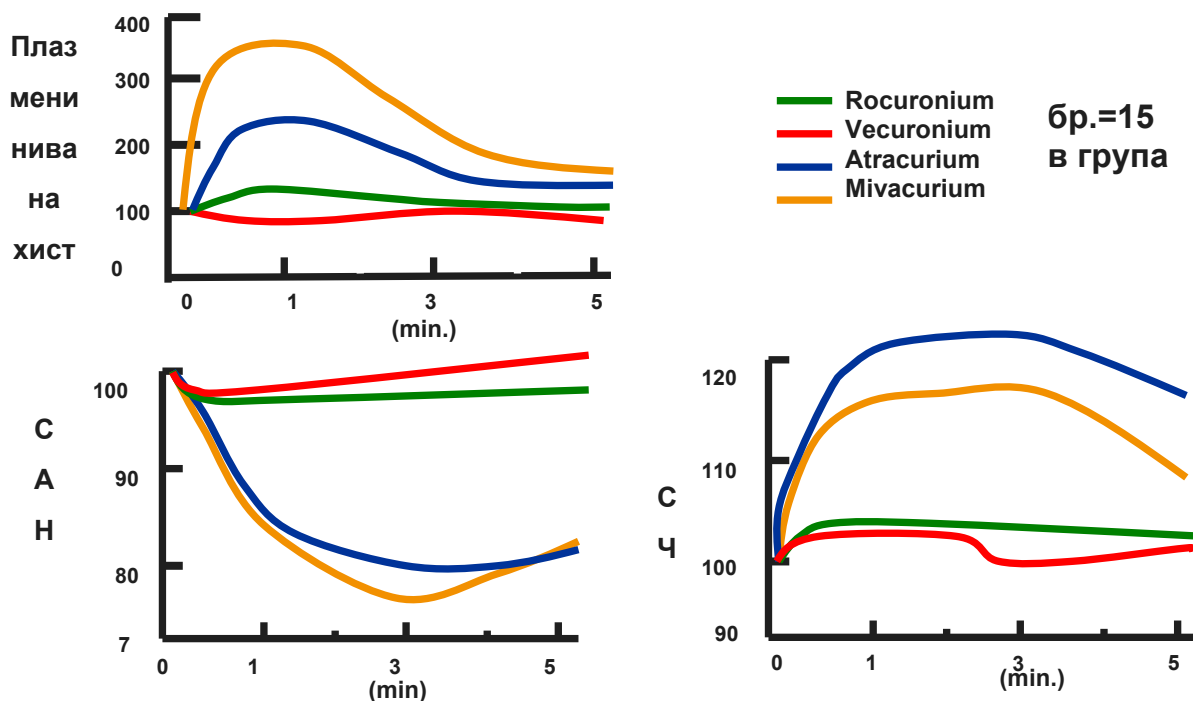
продължителност на действие и бързо възстановяване на невромускулната проводимост, липса на кумулиране, липса на сърдечно-съдови нежелани реакции, минимална хистаминолиберация, обратим ефект посредством холинестеразни инхибитори, значим ефект на блокиране, да не се разпада до активни метаболити
Какви са съвременните тенденции. Sorin и съавтори предлагат своето мнение по въпроса(23):

- Ограничаване на приложението на мускулните релаксанти с дълго действие
- Постигане на дълго действие чрез повтаряемо прилагане на мускулни релаксанти с интермедиерно действие,
- Обективно проследяване на възстановяването на невромускулната проводимост по време на работа и преди предприемане на трахеална екстубация (TOF)
- Въвеждане на приложението на мускулен релаксант с интермедиерно действие, обективен мониторинг и агент за възстановяване като стандартна практика
- Наличие на селективно-свързващо се с мускулния релаксант средство за възстановяване на невромускулната проводимост

Същите автори обясняват защо предлагат интермедиерните релаксанти като метод на избор за водене на релаксация по време на обща анестезия. Според тях при тази техника се наблюдава по-ниска честота на резидуален невромускулен блок, три пъти по-ниска честота на регистрирани стойности на TOF < 0.7, има значително по-ниска честота на хипоксемични епизоди и по-кратък престой на пациента в интубирано състояние, водещи до понижен риск от постоперативни белодробни усложнения.

Много важни за анестезиолозите са отношенията на всички медикаменти и в частност на релаксантите към хистаминолиберацията и хемодинамиката. Известно е, че всички релаксанти са хистаминолибератори, но в различна степен. На фигура 2 е показано сравнение на някои релаксанти по важни критерии, по Naguib и съавт. (19)

Фиг 2



От тази схема става ясно, че rocuronium bromide е с най-приемлив профил относно сравняваните критерии.

Твърде важен страничен ефект, който е едновременно и последствие от приложението на недеполяризиращите релаксанти, е тяхното остатъчно действие. Мониторингът на

релаксацията по обективни критерии с периферна нервна стимулация като регулярна методика, намали тези ефекти, но те все пак съществуват и са различно изразени и с различна честота при различните медикаменти. Те се проявяват като ранни и късни такива.

Ранни усложнения, като следствие на остатъчно действие на мускулните релаксанти(5,6,11,17):

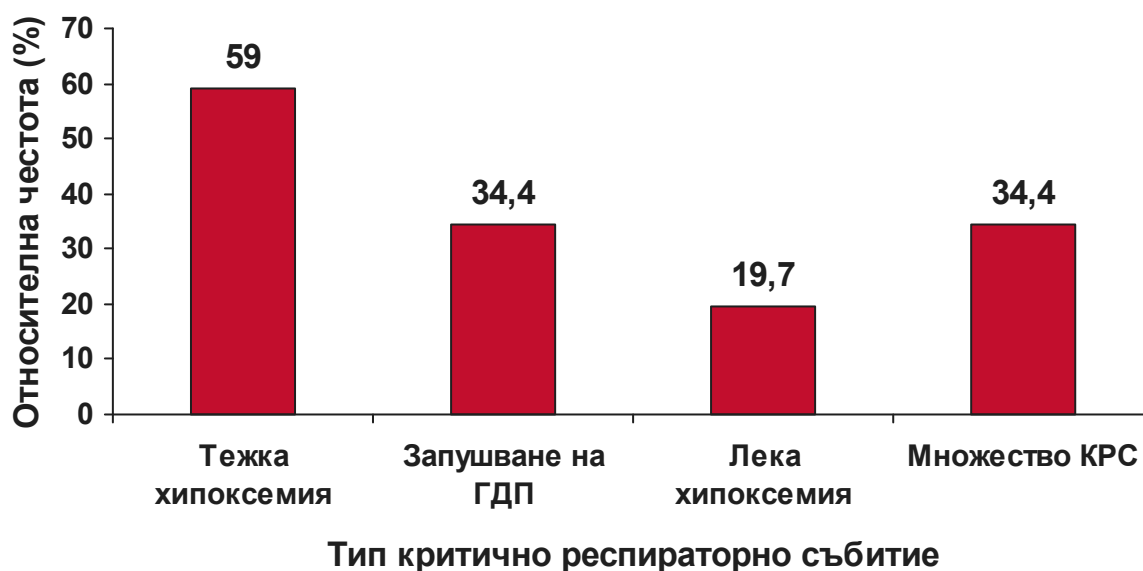
- Хипоксемия ($\text{SaO}_2 \leq 93\%$)
- Хиперкапния ($\text{pCO}_2 \geq 46 \text{ mm Hg}$)
- Проблеми с горните дихателни пътища
- Затруднено преглъщане
- Диафрагмално дишане
- Слабо повдигане на главата
- Слаба сила на захвата
- Диплопия или замъглено зрение
- Дизартрия
- Общ дискомфорт
- Рядко – необходимост от нова интубация

Късните усложнения касаят най-много дихателната система:

- Белодробни усложнения
 - Кашлица
 - Експекторация
 - Болка при дишане
 - Ателектази
 - Пневмония, включително аспирационна

На фигура 3 са представени критичните респираторни събития, възникнали на база остатъчен ефект на мускулни релаксанти, представени от Murphy и съавт(18)

Фиг.3



Интересна информация представят Tang Li и съавтори, относно десатурация и скорост на възстановяването ъ при две групи пациенти, при интубация с бърза последователност. Оказва се, че при пациентите, интубирани със сукцинилхолин десатурацията е по-изразена, получава се по-бързо и се възстановява по-късно, в сравнение с тази, получена при интубация с рокурониум бромид – информация, публикувана през февруари 2011 г(26).

Антагонизиране на действието на миорелаксантите

Елиминацията на миорелаксантите се осъществява чрез биотрансформация и екскреция, а скоростта, с която се извършва този процес, представлява техният клирънс. Процесът се благоприятства и от натрупването на ацетилхолин, който антагонистично създава възможност за нормално активиране на рецепторите в постсинаптичната мембрана и развиване на акционен потенциал. Той се натрупва, поради обратимо блокиране на ацетилхолинестеразата. Съществуват редица ограничения, асоциирани с досега наличните агенти за възстановяване, т. н. холинестерзни инхибитори (ХЕИ) (4,8,12,14,27)

- Относително бавни във възстановяването от НМБ
- Ограничена възможност за възстановяване от дълбок НМБ
- Повлияване на ефикасността им от поддържащите анестетици
- Добре познати странични ефекти Тези ефекти са предимно кардиоваскуларни (сърдечна честота, кръвно налягане), контракции на гладката мускулатура и постоперативно гадене и повръщане при прилагане на високи дози.
- Тези странични ефекти се дължат на изобилието на ацетилхолин. За да се намали рискът от тях, ХЕИ би трябвало да се придружават от прилагане на антихолиноергици.

Възстановяването от НМБ се провежда чрез прилагане на ХЕИ като neostigmine, pyridostigmine, или edrophonium. Те са колкото ефективни, толкова и с ограничения. Не само защото покачват количеството на ацетилхолина в цепката на невро-мускулния синапс, но и в близост до мускариновите рецептори, което може да доведе до клинична изява с брадикардия, хиперсаливация, бронхоспазъм, повишена бронхиална секреция, често уриниране, гадене и повръщане.

Нещо повече, използването на тези средства може да не доведе до напълно избягване на появата на резидуална блокада, дори при прилагането им във високи дози. Това е установено, дори при прилагането на интермедиерно-действащи НМБ, чието мониториране понякога се спестява, поради понижената честота на остатъчен НМБ, асоциирано с употребата им. Спонтанното възстановяване зависи от конкретния приложен НМБ(13,19).

В последните няколко години е налице нова възможност за възстановяване на пациентите от индуциран с rocuronium bromide НМБ – прилагане на sugammadex sodium. Той е модифициран гама-циклодекстрин, който селективно се свързва с миорелаксанта, осигурява химична “енкапсулация” на rocuronium / vecuronium и така формирания комплекс, който е фармакологично неактивен, се отделя с урината. Sugammadex действа по механизъм, който позволява ефективно и бързо възстановяване от умерен или дълбок нервномускулен блок, индуцирани от rocuronium или vecuronium (1).

Заклучение

Адаптирано по Sorin и съавтори(16,23):

Внимателният нервно–мускулен контрол може да намали риска от постоперативна резидуална блокада и асоциираните с нея усложнения. Наличните данни предполагат базирана на доказателствата зависимост между дозирането на мускулните релаксанти,

мониторирането на нервно-мускулната функция и възстановяването от нервно-мускулна блокада и възможността за подобряване на резултатите при пациентите. Базирано на изложените в цитираните публикации доказателства по отношение на периперативните грижи за хирургичния пациент, могат да бъдат представени следните заключения, които предлагам за обсъждане и евентуално въвеждане в ежедневната анестезиологична практика :

1. Общи принципи за избягване на резидуалната парализа:

- Мускулни релаксанти, трябва да се прилагат само на пациенти, за които това е абсолютно показано. Дозирането трябва да се индивидуализира, адекватно на хирургичните нужди, на особеностите на пациента и наличието на съпътстващи заболявания.
- Съгласно прочетената от нас съвременна литература, дълго-действащи мускулни релаксанти е удачно да се избягват. Интермедиерно-действащи такива следва да се използват, тъй като контролът им е по-лесен.
- Клиничните тестове (повдигане на главата, стискане на челюсти, сила на захвата, дихателен обем) са ненадеждни предиктори за възстановяване на нервно-мускулната функция.
- За изключване със сигурност на възможността за наличие на резидуална парализа при рискови пациенти, клиницистите трябва да използват обективни тестове за мониториране на нервно-мускулната функция.
- В идеалния случай, нервно-мускулната функция трябва да се мониторира обективно при всички пациенти, на които се прилагат мускулни релаксанти.

2. Принципи на мониторинга в клиничната практика:

- Обективен (количествен) мониторинг на нервно-мускулната функция, е необходимо да се използва.
- Устройствата за периферна нервна стимулация, следва да показват доставения стимул, който трябва да е поне 30 mA.
- При оценяването на нервно-мускулните отговори трябва да бъде взета предвид мускулната група, която се мониторира. Продължителността на действие на мускулните релаксанти (начало на действие, време за възстановяване) е различна по отношение на периферните мускули (*m.adductor pollicis*) в сравнение с по- централно разположени мускули като *m.orbicularis oculi*, *m.corrugator supercilii*.
- Адекватното спонтанно възстановяване трябва да бъде установено преди прилагането на фармакологични антагонисти на мускулните релаксанти. Това изискване не се прилага при възстановяването със sugammadex.
- Тактилната оценка на TOF води до намаляване, но не и до елиминиране на честотата и степента на постоперативния остатъчен блок в сравнение с използването на клинични критерии за оценка на готовността за трахеално екстубиране.
- Времето за трахеално екстубиране би трябвало да се определя чрез тестове за количествен мониторинг като TOF > 0.9

3. Принципи на фармакологичното възстановяване от мускулна релаксация, чрез прилагане на антихолинестеразни средства:

- В хода на анестезиологичните техники, които не усилват ефектите на мускулните релаксанти (като тоталната интравенозна анестезия), минималният TOF брой от 2 трябва да е наличен преди прилагане на антихолинестеразни средства.
- В хода на анестезиологичните техники, които усилват ефектите на мускулните релаксанти (като летливите инхалаторни анестетици), TOF брой от 4 трябва да е наличен преди прилагане на антихолинестеразни средства.
- Ако възстановяването до $TOF > 0.9$ е мониторирано количествено чрез MMG (механомиография), възстановяването на нервно-мускулната функция, чрез прилагане на neostigmine, трябва да се отмени. Прилагането на neostigmine при напълно възстановени пациенти може да доведе до понижаване на мускулната активност на горните дихателни пътища и до намаляване на дихателния обем.

4. Съображения от клиничната практика по отношение на възстановяването на нервно-мускулната функция

- Да се използва мониториране на нервно-мускулната функция или периферен нервен стимулатор.
- Клиничните тестове за адекватно възстановяване на нервно-мускулната функция са недостатъчно надеждни
- Фармакологично възстановяване трябва да се прилага рутинно и само при условие, че е налице спонтанна мускулна активност.
- Периферен нервен стимулатор – субективна (визуална, тактилна) оценка
 - TOF брой от 1 или наличие на TOF-отговор => отлагане на прилагането на средство за възстановяване.
 - TOF брой от 2 или 3 => прилагане на фармакологично възстановяване.
 - $TOF < 0.40$ => прилагане на фармакологично възстановяване.
 - $TOF \geq 0.40$ => прилагане на фармакологично възстановяване с ниски дози.
- Количествен мониторинг на евокирания отговор (т.е., акцелеромиография, кинетомиография и електромиография)
 - В случай че няма TOF отговор или е налице TOF брой от 1 => отлагане на възстановяването.
 - TOF брой от 2 или 3 => прилагане на фармакологично възстановяване.
 - $TOF < 0.40$ => прилагане на фармакологично възстановяване.
 - $TOF = 0.40$ до 0.90 => прилагане на фармакологично възстановяване с ниска доза
 - $TOF > 0.90$ => не се препоръчва фармакологично възстановяване.

Създаването на няколко нови мускулни релаксанти и медикаменти за възстановяване на нервно-мускулната функция представлява прогрес в областта на нервно-мускулната фармакология, и прилагането им може значимо да повлияе интраоперативното контролиране на нервно-мускулната функция, и да доведе до намаляване на следоперативния остатъчен блок, и асоциираните с него усложнения.

Библиография

1. Кратка характеристика на продукта, Bridion 2008.
2. Alexander von Humboldt, Personal Narrative of Travels to the Equinoctial Regions of America during the year 1799-1804
3. Arbous Sesmu M, A. Meursing at al. Impact of anesthesia Management Characteristics on severe Morbidity and Mortality. *Anesthesiology* 2005, 102:257-68.
4. Bartkowski RR. Incomplete reversal of pancuronium neuromuscular blockade by neostigmine, pyridostigmine, and edrophonium. *Anesth Analg.* 1987;66:594-598.
5. Berg H, et al. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;41:1095-1103.
6. Bissinger U, et al. *Physiol Res.* 2000;49:455-462.
7. Booiij LH. Is succinylcholine appropriate or obsolete in the intensive care unit? *Crit Care* 2001 Oct;5(5):245-6.
8. Caldwell JE. Reversal of residual neuromuscular block with neostigmine at one to four hours after a single intubating dose of vecuronium. *Anesth Analg.* 1995;80:1168-1174.
9. Carman J.A. *Anaesthesia* 1968, 23, 706
10. Dale H.H. *British medical Journal* 1934, 1,835
11. Eikermann M, et al. *Anesth Analg.* 2006;102:937-942.
12. Kim KS, Cheong MA, Lee HJ, Lee JM. Tactile assessment for the reversibility of rocuronium-induced neuromuscular blockade during propofol or sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg.* 2004;99:1080-1085
13. Kim KS, Lew SH, Cho HY, Cheong MA. Residual paralysis induced by either vecuronium or rocuronium after reversal with pyridostigmine. *Anesth Analg.* 2002;95:1656-1660
14. Kopman AF, Kopman DJ, Ng J, Zank LM. Antagonism of profound cisatracurium and rocuronium block: the role of objective assessment of neuromuscular function. *J Clin Anesth.* 2005;17:30-35.
15. Morgan GE, Mikhail SM, Murray JM at al. *Clinical Anesthesiology.* Third Edition. McGraw-Hill. 2002.
16. Murphy Glenn S., S.J.Brull. Residual Neuro muscular block: Lessons unlearned. Part I: Definitions, Incidence and adverse Physiologic effects of residual NMB. *Anesthesia & Analgesia*, July 2010, Volume 111, Number 1, p.120-128
17. Murphy GS. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72:97-109
18. Murphy GS, et al. *Anesth Analg.* 2008;107:130-137.
19. Naguib et al. *Br J Anaesth* 1995;75:588,92. Neostigmine Methylsulfate Shirley, NY: American Regent Laboratories, Inc; 2002.
20. Newfield P, Cottrel J. *Neuroanaesthesia: handbook of clinical and physiologic essentials.* 1991 Second edition; Little, Brown and Company. Boston/Toronto/London
21. Oxford English Dictionary. Oxford University press. Second Ed. 1989
22. Sorin J. Brull & Glenn S. Murphy, Residual Neuro muscular Block: Lessons Unlearned. Part II: Methods to Reduce the Risk of Residual Weakness – Conclusions, *Anesthesia & Analgesia*, July 2010, Volume 111, Number 1, p.129-140
23. Sorin J. Brull & Glenn S. Murphy, Residual Neuro muscular Block: Lessons Unlearned. Part II: Methods to Reduce the Risk of Residual Weakness – Conclusions, *Anesthesia & Analgesia*, July 2010, Volume 111, Number 1, p.129-140
24. Perry J, Lee J, Wells G. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation(Cochrane Review).*Cochrane Databasa Syst Rev* 2003;(1):CD002788)
25. Sparr HJ, Johr M. Succinylcholine - update. *Anaesthesist* 2002 Jul;51(7):565-75.
26. Tobey RE. Paraplegia, succinylcholin and cardiac arrest. *Anaesthesiology* 1970;32:359.

26. Tang L, Li S, Huang S, Ma H, Wang Z; *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 55 (2), 203-8 (Feb 2011). Desaturation following rapid sequence induction using succinylcholine vs. rocuronium in overweight patients;
27. Tramer MR, Fuchs-Buder T. Omitting antagonism of neuromuscular block: effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis. A systematic review. *Br J Anaesth.* 1999;82:379-386

Обзорът е публикуван с любезното съдействие на MSD България!

Адрес за кореспонденция:
Д-р Вилиян Платиканов
КАИЛ,
МБАЛ „Света Марина”,
Ул. „Христо Смирненски,, 1
9010 Варна
vplat@yahoo.de