

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МИОРЕЛАКСАНТОВ СРЕДНЕГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ МАЛЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У ДЕТЕЙ

Доц. Э. М. НАСИБОВА

*Азербайджанский медицинский университет, Баку,
Азербайджанская Республика*

Проведено сравнительное изучение эффективности миорелаксантов среднего действия — атракуриума бесилата (тракриума), цисатракурия бесилата, рокурония бромида (эсмерона) при малых оперативных вмешательствах у детей. Показано, что при использовании изофлюрана снижение нагрузочных доз исследуемых миорелаксантов позволяет обеспечить достаточную глубину нейромышечного блока.

Ключевые слова: миорелаксанты среднего действия, оперативное лечение, дети, нейромышечный блок.

Обеспечение адекватной миорелаксации при малых оперативных вмешательствах у детей является одной из актуальных проблем современной детской анестезиологии [1–4]. Применение даже современных миорелаксантов может сопровождаться побочными эффектами и осложнениями. К сожалению, миорелаксанты относятся к наиболее проблемным средствам из всех препаратов, используемых в анестезиологии, в первую очередь из-за различных вариаций чувствительности к ним [5–9].

Цель нашего исследования — сравнительное изучение действия миорелаксантов среднего действия при малых оперативных вмешательствах у детей.

В клиническое исследование были включены 156 детей в возрасте от 0 до 16 лет I и II класса по классификации физического состояния пациентов Американской ассоциации анестезиологов (American Society of Anesthesiologists — ASA).

Все оперативные вмешательства и манипуляции проводились под сбалансированной общей анестезией с применением мышечных релаксантов среднего действия: атракуриума бесилата (тракриума), цисатракурия бесилата и рокурония бромида (эсмерона). Пациенты были разделены на три основные группы в зависимости от используемого мышечного релаксанта для создания и поддержания миоплегии во время анестезии. В группе Ia ($n = 52$) в качестве миорелаксанта больные получали рокуроний бромид, в Ib ($n = 52$) — атракурий бесилат (тракриум), в Ic ($n = 52$) — цисатракурий бесилат. Эти основные группы также подразделялись:

1) в зависимости от вида общей анестезии на две подгруппы:

- «+iso» на основе изофлюрана, фентанила;
- «+sev» на основе севофлюрана, фентанила;

2) в зависимости от возраста ребенка на две возрастные подгруппы:

— Ia₁, Ib₁, Ic₁ — дети до 1 года жизни;

— Ia₂, Ib₂, Ic₂ — дети от 2 до 15 лет жизни.

Распределение обследуемых детей в зависимости от вида общей анестезии было основано на представлениях о потенцирующем влиянии современных галогенсодержащих ингаляционных анестетиков на продолжительность действия недеполяризующих мышечных релаксантов. Анализ многочисленной литературы показал, что степень этого влияния может быть различной. Так, изофлюран способен пролонгировать клинически эффективную продолжительность действия мышечных релаксантов на 15–20%, севофлюран — на 55–60%. В ходе исследования применялись только препараты с запатентованными торговыми названиями и не имеющие противопоказаний к использованию у детей:

1) ингаляционные анестетики: «Форан» — изофлюран, «Севоран» — севофлюран («Аесика Квинборо», Великобритания);

2) неингаляционные анестетики: «Липуро» — пропофол (B Braun, Германия), мидазолам;

3) мышечные релаксанты: «Эсмерон» — рокуроний бромид (Organon Teknika, Нидерланды); «Trakrium» — атракуриум бесилат, «Nimbex» — цисатракурий бесилат (Glaxo Smithkline Pharm, Великобритания).

Анестезиологическое пособие проводилось с использованием наркозных аппаратов Drager Fabius plus (Германия). В ходе работы использовались испарители Drager — Vapor 2000 для изофлюрана и севофлюрана, которые обеспечивают точное дозирование анестетика в широком диапазоне потоков свежего газа (0,2–15 л/мин).

Всем обследуемым детям проводилась общая комбинированная анестезия с применением неингаляционных или ингаляционных анестетиков, наркотических анальгетиков и миорелаксантов. Индукция в анестезию выполнялась с использованием ингаляционных или неингаляционных ане-

стетиков в возрастных дозировках. После наступления наркотического сна внутривенно болюсно вводился фентанил из расчета 3 мкг/кг, а затем через 2–3 мин — нагрузочная доза одного из исследуемых мышечных релаксантов. Включение изофлюрана или севофлюрана в схему анестезии приводило к снижению нагрузочной дозы мышечных релаксантов (табл. 1).

Таблица 1

Первичные и поддерживающие дозы мышечных релаксантов в зависимости от вида анестезии

Вид общей анестезии	Рокуроний бромид, мг/кг	Атракурий бесилат, мг/кг	Цисатракурий бесилат, мг/кг
Подгруппа с «+iso»	0,45/0,1	0,4/0,15	0,12/0,02
Подгруппа с «+sev»	0,3/0,1	0,3/0,15	0,1/0,02

Затем проводилась вспомогательная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) мешком наркозного аппарата через лицевую маску. Интубация трахеи осуществлялась при достижении 90% супрессии T (по данным TOF-guard). Все дети получали контролируемую по объему ИВЛ в режиме IPPV с параметрами вентиляции поддерживающими P_{etCO_2} на уровне 35–40 мм рт. ст. при стандартной методике выполнения операций, и 33–35 мм рт. ст. — при лапароскопии. При лапароскопических операциях больному устанавливался зонд в желудок и катетеризировался мочевого пузыря. У всех пациентов анестезия поддерживалась в условиях ИВЛ по полузакрытому контуру с газотоком от 3 до 6 л/мин в зависимости от возраста. В подгруппах с изофлюраном и севофлюраном в газонаркотическую смесь включался один из ингаляционных анестетиков: изофлюран 1,3 МАК или севофлюран 1,3 МАК соответственно. Поддержание анестезии осуществлялось дробным введением 0,005% фентанила в дозе 3–5 мкг/кг/ч. Постоянный уровень миоплегии во время операции обеспечивался только болюсными внутривенными инъекциями поддерживающих доз одного из исследуемых миорелаксантов при восстановлении T_1 до $\geq 10\%$.

По окончании оперативного вмешательства у всех детей в трех группах при восстановлении спонтанного дыхания, сознания и по данным монитора нейромышечной проводимости (восстановление $T_1 \geq 75\%$, TOF $\geq 70\%$) выполнялась экстубация трахеи.

Для сравнительной оценки эффективности и безопасности рокурония бромид, атракурия и цисатракурия бесилата осуществлялся динамический контроль за показателями нейромышечной проводимости акселерометрическим ме-

тодом [10, 11]. Для мониторинга нейромышечной проводимости по методу TOF — стимуляция («train of four») использовался прибор TOF-Watch (Organon Ireland) [12–14]. Прибор снабжен пьезоэлектрическим трансдюсером (акселерометрический датчик), который фиксируется на внутренней поверхности дистальной фаланги большого пальца кисти. Состояние нейромышечной проводимости оценивалось путем измерения электромиографических откликов *m. adductor pollicis* в ответ на четыре последовательных супрамаксимальных раздражения локтевого нерва импульсом прямоугольной формы длительностью 0,2 мс, по 2 Гц каждые 10 с через наложенные на запястье стимулирующие электроды — проксимальный (белый) и дистальный (черный). Измерялся ответ на первое из четырех раздражений ($T_{1исх}$) до введения миорелаксантов, изменение величины T_1 по отношению к исходной величине в процентах ($T_1/T_{1исх}$) и соотношение величины последнего к первому ответу в процентах (T_4/T_1 или TOF). При амплитуде 25% от исходного значения ответ на четвертый импульс (T_4) в TOF исчезает. Ответы на третий и второй импульсы (T_3 и T_2) перестают регистрироваться при значениях $T_1 = 20\%$ и $T_1 = 10\%$ амплитуды соответственно. Клинически стабильному уровню релаксации соответствует не менее 90% снижения амплитуды по сравнению с исходным уровнем ($T_1 \leq 10\%$). При этом выявляется только один ответ на стимуляцию в режиме TOF и создаются удовлетворительные условия для проведения оперативного вмешательства. Глубина блока рассчитывалась как разность $T_{1исх}$, принятого за 100%, и величины ($T_1/T_{1исх}$) в данный момент времени. На этапе индукции и интубации трахеи показатели нейромышечной проводимости регистрировались за 1 мин до введения первичного болюса и в каждую минуту в течение 10 мин после его введения. При этом определяли такие показатели:

- 1) время достижения 90% супрессии T_1 (по отношению к $T_{1исх}$) и выполнения успешной интубации трахеи;
- 2) глубину создаваемого нейромышечного блока (НМБ);
- 3) время от окончания введения первичного болюса миорелаксанта до возникновения максимальной супрессии T_1 ;
- 4) интервал между введениями поддерживающих болюсов миорелаксанта;
- 5) восстановление T_1 до 10%, что служило основанием для введения поддерживающего болюса препарата.

При выполнении интубации трахеи применяли 4-балльную шкалу по Н. S. Young, позволяющую оценивать условия интубации, которые делились на «отличные», «хорошие», «плохие» и «невозможные для выполнения интубации». На этапе поддержания релаксации оценивали показатели:

Динамика изменений показателей T_1 и TOF в течение первых 10 мин после введения нагрузочных доз миорелаксантов у детей до года в подгруппе «+iso»

Время, мин	Показатели	Группы		
		Ia ₁ (рокуроний бромид)	Ib ₁ (атракурий бесилат)	Ic ₁ (цисатракурий бесилат)
Исходные данные	T ₁	100,1±14,5 (25,5–100,5–130,7)	100,1±14,6 (25,0–100,0–131,0)	100,3±14,7 (27,0–103,0–133,5)
	TOF	102,6±5,0 (56,0–100,5–106,0)	101,3±5,8 (55,0–100,0–107,0)	100,5±6,4 (57,0–100,0–104,0)
0	T ₁	100,5±13,4 (26,5–101,3–127,5)	100,3±13,1 (25,1–101,2–127,0)	100,4±12,5 (24,3–101,6–132,6)
	TOF	102,4±12,1 (19,0–101,0–115,0)	102,6±12,9 (16,5–101,5–117,0)	103,8±11,9 (20,0–101,5–117,0)
1	T ₁	59,5±24,6 (4,0–47,0–73,0)	62,5±24,6 (6,0–69,0–89,0)	68,1±20,6 (7,0–73,0–95,0)
	TOF	66,7±22,4 (0–85,5–105,0)	71,5±20,9 (0–87,5–103,0)	75,0±24,5 (0–89,2–104,5)
2	T ₁	11,4±8,5 (0–8,5–65,0)	12,0±7,8 (0–8,5–42,5)	13,0±7,0 (0–11,0–47,0)
	TOF	25,2±10,9 (0–19,4–101,0)	29,6±12,5 (0–27,0–101,0)	31,7±13,6 (0–29,8–101,0)
3	T ₁	7,7±4,3 (0–0,7–10,5)	8,7±3,4 (0–1,5–13,0)	8,6±4,4 (0–1,9–15,0)
	TOF	16,3±8,1 (0–0–100,0)	14,5±4,1 (0–0,7–101,0)	17,8±6,3 (0–1,0–101,0)
4	T ₁	6,8±2,1 (0–0–100,0)	7,5±1,6 (0–0–100,0)	6,1±1,5 (0–0–100,0)
	TOF	12,6±8,3 (0–0–100,0)	10,8±7,1 (0–0–100,0)	11,8±5,5 (0–0–100,0)
5	T ₁	6,5±2,1 (0–0–100)	5,6±1,1 (0–0–100)	4,8±1,5 (0–0–100)
	TOF	9,5±2,1 (0–0–100,0)	9,5±4,1 (0–0–100,0)	10,5±6,3 (0–0–100,0)
6	T ₁	5,1±1,1 (0–0–100)	4,7±1,5 (0–0–100)	4,0±1,2 (0–0–100)
	TOF	5,3±2,0 (0–0–100)	8,7±3,5 (0–0–100)	9,0±2,1 (0–0–100)
7	T ₁	4,4±1,1 (0–0–100)	4,2±1,0 (0–0–100)	3,4±1,0 (0–0–100)
	TOF	9,0±6,8 (0–0–100)	8,3±6,0 (0–0–100)	8,4±6,1 (0–0–100)
8	T ₁	4,0±1,1 (0–0–100)	2,6±1,1 (0–0–100)	2,8±1,1 (0–0–100)
	TOF	8,2±6,6 (0–0–100)	8,4±4,0 (0–0–100)	7,6±5,0 (0–0–100)
9	T ₁	3,6±1,1 (0–0–100)	2,2±1,2 (0–0–100)	2,6±1,0 (0–0–100)
	TOF	8,3±6,5 (0–0–100)	8,3±3,0 (0–0–100)	7,3±4,0 (0–0–100)
10	T ₁	3,0±1,0 (0–0–100)	2,2±1,1 (0–0–100)	2,4±1,0 (0–0–100)
	TOF	8,3±3,3 (0–0–100)	8,2±2,1 (0–0–100)	7,0±2,6 (0–0–100)

Примечание. $p < 0,001$ – достоверность отличия от исходных данных. В скобках указано min – median – max.

1) интервал между введениями поддерживающих доз миорелаксантов (время до 10% восстановления T_1);

2) качество миоплегии и комфортные условия для работы хирурга (субъективная оценка).

На этапе восстановления нейромышечной проводимости после введения последней поддерживающей дозы оценивали:

1) время восстановления T_1 до 10, 25, 75 и 95%, $\text{TOF} \geq 70\%$;

2) рассчитывали индекс восстановления — T_1 25–75%.

Нами проведена сравнительная оценка НМБ титрованными дозами рокурония бромида, атракурия и цисатракурия бесилата при сочетании с 1,3 МАК изофлюраном (подгруппа «+iso») на этапах интубации трахеи, поддержания общей анестезии и спонтанного восстановления нейромышечной проводимости. Результаты исследования показали, что у детей младшего возраста максимальная скорость развития НМБ отличалась в группе рокурония бромида в дозе 0,45 мг/кг. Уже по истечении первой минуты от момента введения средние значения T_1 составили $59,5 \pm 24,6\%$ (4,0–47,0–73,0) от исходного уровня; при средних значениях TOF $66,7 \pm 22,4\%$ (0–85,5 – 105,0). В подгруппе с цисатракурием (I_c) при дозе 0,12 мг/кг наблюдалась наименьшая скорость депрессии нейромышечной проводимости, где по истечении первой минуты от момента введения T_1 был еще достаточно высоким и составил в среднем $68,1 \pm 20,6\%$ (7,0–73,0–95,0) от исходного уровня, при средних значениях TOF $75,0 \pm 24,5\%$ (0–89,2–104,5). Введение нагрузочной дозы 0,4 мг/кг атракурия бесилата в подгруппе I_b обеспечивало супрессию T_1 у большинства больных к концу первой минуты — $62,5 \pm 22,8\%$ (6,0–69,0–89,0) от исходного уровня, при средних значениях TOF $71,5 \pm 20,9\%$ (0–87,5–103,0), что меньше, чем у рокурония бромида, но больше, чем у цисатракурия бесилата (табл. 2). У детей старше 1 года динамика развития НМБ на протяжении первых двух минут от момента введения препарата имела аналогичную картину с младшей возрастной группой, но оказалась более растянутой по времени.

Развитие НМБ с достижением 90% супрессии T_1 у детей старшей возрастной группы с наибольшей скоростью происходило в группе с рокуронием бромидом (I_{a_2}). Так, средние значения ко второй минуте — $22,5 \pm 12,9\%$ (0–14,0–37,0), TOF — $46,4 \pm 19,7\%$ (0–31,0–57,0), к началу третьей минуты от момента введения составили $6,6 \pm 1,8\%$ (0–4,0–12,0) при средних значениях TOF — $28,2 \pm 14,8$ (0–5,0–100). На этом этапе динамика развития НМБ у детей старшей возрастной группы I_b и I_c несколько отличалась. Так, ко второй минуте в I_b с атракурием бесилатом средние значения T_1 и TOF составили $24,0 \pm 15,7\%$ (0–19,0–47,0) и $43,4 \pm 16,1\%$ (0–36,5–58,0) соответ-

ственно. Начало третьей минуты от момента введения, по данным TOF-Watch , характеризовалось быстрым развитием 90% НМБ у пациентов подгрупп I_b и I_c со средними значениями T_1 и TOF : в I_b — $5,0 \pm 1,8\%$ (0–5,0–14,0) и $24,0 \pm 14,4\%$ (0–0–100), а в подгруппе I_c — $5,1 \pm 1,8\%$ (0–5,0–19,0) и $30,7 \pm 11,6\%$ (0–0–100) соответственно. В результате анализа полученных данных были выявлены определенные различия в зависимости от возраста и при регистрации продолжительности глубокого нейромышечного блока (время до приблизительно 10% восстановления T_1). У детей в возрасте до года во всех подгруппах этот показатель был выше, однако статистически достоверные различия получены только при сравнении возрастных подгрупп с I_a и I_c ($p < 0,001$). Максимальная продолжительность глубокого НМБ отличалась у детей в возрасте от 2 до 5 мес — от 31 до 58 мин. У детей от 6 до 12 мес это время было короче и варьировало в пределах 27–51 мин. В итоге среднее время у всех детей подгруппы с рокуронием бромидом (I_{a_1}) составило $47,3 \pm 5,6$ мин. Наименьшая продолжительность НМБ у детей до года отмечалась при использовании атракурия бесилата (I_b), который обеспечивал глубокую степень релаксации (в среднем $35,4 \pm 6,4$ мин). У детей в подгруппе I_c среднее время НМБ — $45,6 \pm 12,2$ мин.

Вариабельность продолжительности действия начальных доз рокурония бромида, атракурия и цисатракурия бесилата отмечена у пациентов в старшей возрастной подгруппе. Так, у детей от 1 до 5 лет продолжительность глубокого НМБ несколько выше, чем у детей старше 5 лет: в подгруппе I_b — $36,4 \pm 8,2$ и $32,2 \pm 7,6$ мин, в подгруппе I_c — $39,0 \pm 6,9$ и $35,6 \pm 8,4$ мин, а в подгруппе I_{a_2} — $21,4 \pm 9,8$ и $19,8 \pm 10,8$ мин соответственно. Однако статистический анализ полученных результатов в старшей возрастной группе не выявил достоверных различий ($p > 0,05$). В результате средняя продолжительность глубокого НМБ после введения начальной дозы в подгруппе I_b составила $33,5 \pm 6,6$ мин, в подгруппе I_c — $40,2 \pm 7,6$ мин, а в подгруппе I_{a_2} — $21,1 \pm 1,7$ мин.

Таким образом, на основании полученных данных были сделаны следующие выводы.

При использовании изофлюрана снижение нагрузочных доз атракурия бесилата до 0,4 мг/кг, цисатракурия бесилата до 0,12 мг/кг и рокурония бромида до 0,45 мг/кг позволяет обеспечить достаточную глубину НМБ (супрессия T_1 от 90% и выше).

Время начала действия у детей до года при применении изофлюрана достоверно не изменяется. А у детей более старшего возраста достоверные отличия получены только при сравнении рокурония бромида в дозах 0,45 мг/кг и 0,6 мг/кг ($p < 0,05$).

У большинства обследованных больных в пределах двух минут сохранялась возможность интубации трахеи.

Список літератури

1. Is muscle relaxant necessary in patients undergoing laparoscopic gynecological surgery with a ProSeal LMA™? / B. Z. Chen, L. Tan, L. Zhang, Y. C. Shang // J. Clin. Anesth.— 2013.— № 25.— P. 32–35.
2. The effects of neuromuscular blockade on operating conditions during general anesthesia for spinal surgery / Y. L. Li, Y. L. Liu, C. M. Xu [et al.] // J. Neurosurg. Anesthesiol.— 2014.— № 26.— P. 45–49.
3. A Canadian prospective, multicenter study of the incidence and severity of residual neuromuscular blockade / L-P. Fortier, D. McKeen, K. Turner [et al.] // Anesth. Analg.— 2015.— Vol. 121.— P. 366–372.
4. Does profound neuromuscular block improve abdominal compliance in laparoscopic surgery? / J. Barrio, G. San Miguel, J. L. Carrion, F. Pelegrin // Eur. J. Anaesthesiol.— 2013.— Vol. 30.— 146 p.
5. Dose-dependent association between intermediate-acting neuromuscular-blocking agents and postoperative respiratory complications / D. J. McLean, D. Diaz-Gil, H. N. Farhan [et al.] // Anesthesiology.— 2015.— Vol. 122.— P. 1201–1213.
6. Deep neuromuscular block improves surgical conditions during laparoscopic hysterectomy: a randomised controlled trial / P. E. Dubois, L. Putz, J. Jamart [et al.] // Eur. J. Anaesthesiol.— 2014.— Vol. 31.— P. 430–436.
7. Residual neuromuscular block in the elderly: incidence and clinical implications / G. S. Murphy, J. W. Szokol, M. J. Avram [et al.] // Anesthesiology.— 2015.— Vol. 123.— P. 1322–1336.
8. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine / E. A. Flockton, P. Mastronardi, J. M. Hunter [et al.] // Br. J. Anaesth.— 2008.— Vol. 100.— P. 622–630.
9. *Khirwadkar R.* Neuromuscular physiology and pharmacology: an update / R. Khirwadkar, J. M. Hunter // BJA CEACCP.— 2012.— Vol. 12.— P. 237–244.
10. Performance of acceleromyography with a short and light TOF-Tube compared with mechanomyography / P. E. Dubois, M. De Bel, J. Jamart [et al.] // Eur. J. Anaesthesiology.— 2014.— Vol. 31.— P. 404–410.
11. *Nagelhout J. J.* Neuromuscular blocking agents, reversal agents, and their monitoring // J. J. Nagelhout, K. L. Plaus, eds. Nurse Anesthesia. 5th ed.— St. Louis, MO: Elsevier Saunders, 2014.— P. 158–185.
12. A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe / M. Naguib, A. F. Kopman, C. A. Lien [et al.] // Anesth. Analg.— 2010.— Vol. 111.— P. 110–119.
13. *Naguib M.* Neuromuscular blocking drugs and reversal agents / M. Naguib // P. Flood, J. P. Rathmell, S. Shafer, eds. Stoelting's Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice.— 5th ed.— Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health, 2015.— P. 323–344.
14. Sugammadex reversal efficacy and security vs neostigmine in the rocuronium-induced neuromuscular blockade in paediatric patients / R. G. Veiga [et al.] // Eur. J. Anaesthesiol.— 2011.— Vol. 28.— P. 153.

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ МІОРЕЛАКСАНТІВ СЕРЕДНЬОЇ ДІЇ ПРИ МАЛИХ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАННЯХ У ДІТЕЙ

Е. М. НАСІБОВА

Проведено порівняльне вивчення ефективності міорелаксантів середньої дії — атракуріуму бесилату (тракріуму), цисатракурію бесилату, рокуронію броміду (есмерону) при малих оперативних втручаннях у дітей. Показано, що при застосуванні ізофлорану зниження навантажувальних доз досліджуваних міорелаксантів дає змогу забезпечити достатню глибину нейро-м'язового блоку.

Ключові слова: міорелаксанти середньої дії, оперативне лікування, діти, нейро-м'язовий блок.

COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF MIDDLE-ACTING MUSCLE RELAXANTS IN SMALL SURGICAL INTERVENTIONS IN CHILDREN

E. M. NASIBOVA

A comparative study of the effectiveness of medium-effect muscle relaxants — atrakurium besilate (tracrium), cisatracurium besilate, rocuronium bromide (esmerone) in small surgical interventions in children. It has been shown that using isoflurane, a reduction in the effective doses of the studied muscle relaxants allows for a sufficient depth of the neuromuscular block.

Key words: medium-effect muscle relaxants, surgical treatment, children, neuromuscular block.

Поступила 10.09.2018