

## К ВОПРОСУ О ФАКТОРАХ, ВЛИЯЮЩИХ НА НЕЙРОМЫШЕЧНУЮ БЛОКАДУ

Г.Г. Бестаев, В.Д. Слепушкин

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Владикавказ

Давно известно, что множество факторов влияет на длительность действия миорелаксантов, причем в большей степени это влияние наблюдается при использовании недеполяризующих миорелаксантов среднего и длительного действия. Удивительно, но факторы, влияющие на нейромышечный блок, не становятся предметом научной дискуссии и не находят отражения в современной литературе. Совершенно очевидно в то же время, что изучение количественной динамики нейромышечного блока представляет значительный научный и практический интерес. В данном обзоре литературы рассмотрены и обсуждены наиболее значимые факторы.

- **Ключевые слова:** факторы, миорелаксанты, нейромышечный блок, ингаляционные анестетики, курение, электролиты, температура, циркадный ритм

**Для корреспонденции:** Бестаев Георгий Гивиевич — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Владикавказ; e-mail: georbest@mail.ru

**Для цитирования:** Бестаев Г.Г., Слепушкин В.Д. К вопросу о факторах, влияющих на нейромышечную блокаду. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018;2:36–9.

## TO THE QUESTION ABOUT FACTORS INFLUENCING NEUROMUSCULAR BLOCKADE

G.G. Bestaev, V.D. Slepushkin

North-Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz

It has long been known that the duration of the action of muscle relaxants is affected by a variety of factors, and to a greater extent this effect is observed when using non-depolarizing muscle relaxants of medium and long duration. Surprisingly, factors, influencing neuromuscular block, are not becoming the subject of scientific discussion and are not reflected in modern literature. It is absolutely obvious at the same time that the study of quantitative dynamics of neuromuscular block represents a significant scientific and practical interest. In the given literature review the most important factors will be considered and discussed.

- **Keywords:** factors, muscle relaxants, neuromuscular block, inhalational anesthetics, smoking, electrolytes, temperature, circadian rhythm

**For correspondence:** Georgy Bestaev — assistant of Department of anesthesiology and critical care medicine of North-Ossetian State Medical Academy; e-mail: georbest@mail.ru

**For citation:** Bestaev GG, Slepushkin VD. To the question about factors influencing neuromuscular blockade. Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2018;2:36–9.

DOI: 10.21320/1818-474X-2018-2-36-39



Давно известно, что множество факторов влияет на длительность действия миорелаксантов, причем в большей степени это влияние наблюдается при использовании недеполяризующих миорелаксантов среднего и длительного действия [1–4]. Удивительно, но факторы, влияющие на нейромышечный блок, не становятся предметом научной дискуссии и не находят отражения в современной литературе. Совершенно очевидно в то же время, что изучение количественной динамики нейромышечного блока представляет значительный научный и практический интерес. В данном обзоре литературы рассмотрены и обсуждены наиболее значимые факторы.

Очевидно, что **ингаляционные анестетики** потенцируют действие миорелаксантов, хотя механизм этого эф-

фекта до конца не ясен [5–7]. Предполагаемые механизмы этого взаимодействия включают:

- а) центральное влияние на  $\alpha$ -моторные нейроны и межнейрональные синапсы [8];
- б) угнетение постсинаптических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов;
- в) усиление аффинитета антагонистов рецепторов [9].

Летучие анестетики снижают потребность в миорелаксантах, а также увеличивают как время действия миорелаксантов, так и время восстановления после блокады, что зависит от длительности анестезии, ингаляционного анестетика и его концентрации [10–12]. Более выраженный миорелаксирующий эффект вызывают менее мощ-

ные анестетики в основном из-за их большой вводимой концентрации [13].

### Особенности действия миорелаксантов у курильщиков

Практикующие анестезиологи весьма поверхностно информированы о периперационном воздействии табакокурения. Хотя существует очень малое количество публикаций, в которых хоть в какой-то мере отражается взаимовлияние фармакологических препаратов и никотина, специфические нюансы подобного взаимовлияния при анестезии известны еще меньше [14]. Сигаретный дым представляет собой сложную комплексную смесь вазоактивных субстанций, включающую никотин и обильное количество токсических углеводов [15–17].

Действие препаратов, которые часто используются в анестезиологии, у курильщиков изменяется. К таким препаратам относятся миорелаксанты, опиоиды, седативные лекарства [14].

Три исследования показали, что курение уменьшает силу действия аминостероидных миорелаксантов. В 1996 г. Teiria S.K. et al. описали, что доза требуемого векурония бромида у курильщиков была на 25 % выше, чем у некурящих пациентов [18]. Они объяснили эту ситуацию изменением печеночного метаболизма векурония бромида.

Те же результаты были показаны при исследовании рокурония бромида, хотя последующие исследования не подтвердили эти данные [19]. Четкого объяснения этих фактов пока нет.

В 2000 г. Pühringer E.K. et al. обнаружили, что курение не меняет дозы или фармакодинамику рокурония бромида [20].

Puura A.I. et al. не обнаружили разницы в блоке при применении атракурия безилата, если последняя сигарета была выкурена за 3 ч до анестезии. Тем не менее если период воздержания от курения превышал 10 ч, то наблюдалось усиление блока. Ученые сделали вывод, что чувствительность нейромышечной проводимости зависит от хронического злоупотребления табаком [21].

В 2012 г. Слепушкин В.Д. и соавт. также показали, что для достижения сопоставимых параметров мониторированных функций курящим больным во время проведения анестезиологического пособия необходимо большее количество используемых препаратов: дипривана — на 10–12 %, фентанила и веро-пипекурония — на 5–6 %. Возможно, что влияние на характеристики нейромышечных рецепторов для стероидных релаксантов может быть другим [3].

### Препараты магния и кальция

Самый известный из них — *сульфат магния*, различные свойства которого хорошо изучены. В зарубежной литературе текущего года опубликованы единичные ра-

боты, посвященные исследованию свойств магния и его возможности потенцировать обезболивание и релаксацию мышц. В частности, данный препарат способен снижать среднюю эффективную дозу недеполяризующего миорелаксанта, ускоряя тем самым наступление нервно-мышечного блока и, возможно, удлиняя его [22]. Ионы магния способны влиять на чувствительность как пресинаптической, так и постсинаптической мембраны. Высокое содержание плазменного магния ингибирует активность пресинаптических кальциевых каналов, активация которых стимулирует освобождение ацетилхолина. Кроме того, ионы магния снижают потенциал постсинаптической мембраны, уменьшая тем самым возбудимость мембраны мышечных волокон [23].

Способность ионов магния потенцировать эффект мышечного релаксанта, по-видимому, может успешно применяться и при коротких абдоминальных операциях, где необходима быстро наступающая и довольно глубокая, но тем не менее короткая, обратимая нервно-мышечная блокада.

Исследования по изучению влияния сульфата магния проводились со всеми современными недеполяризующими миорелаксантами [24]. Однако результаты их носили противоречивый характер [25]. Так, например, до сих пор не определены оптимальные сочетания дозы используемого сульфата магния и мышечного релаксанта.

*Ионы кальция* стимулируют выброс ацетилхолина из нервной терминали, усиливают возбуждение и сокращение в мышце. Увеличение концентрации кальция в крови уменьшает чувствительность к недеполяризующим миорелаксантам. Поэтому, если в предоперационный период гиперкальциемия не устранена, возможно сокращение длительности нейромышечного блока (НМБ) с увеличением потребности в недеполяризующем миорелаксante [26].

### Температура тела

Гипотермия увеличивает длительность действия недеполяризующих миорелаксантов. Сила сокращения мышцы, приводящей к сокращению большого пальца кисти, уменьшается на 10–16 % на каждый градус снижения температуры мышцы ниже 35,2°C [27].

### Другие факторы, влияющие на продолжительность нейромышечного блока

1. *Изменения pH.* Длительность нейромышечного блока возрастает при метаболическом и, в меньшей степени, при дыхательном ацидозе. У моночетвертичных аминов (тубокурарина хлорида и векурония бромида) этот эффект, по-видимому, связан с ионизацией в кислой среде второго атома азота в молекуле препарата, что повышает его мощность [28].
2. *Возраст пациента.* Эффект миорелаксантов недеполяризующего действия более продолжителен у пожи-

лых людей в связи с ослаблением органного функционирования [29].

3. **Патологические состояния.** Увеличение длительности действия недеполяризующих миорелаксантов может наблюдаться при патологии печени и почек, что связано с изменением фармакокинетики этих препаратов, особенно если экскреция их в значительной степени зависит от этих органов [30].
4. **Географическое положение.** Продолжительность НМБ дольше у пациентов, живущих в условиях высокогорья [31].
5. **Циркадный ритм.** Когда рокурония бромид (0,6 мг/кг) вводили на основе расчета массы тела, средняя продолжительность действия составляла:
  - 50 мин в период времени с 08 ч 00 мин до 11 ч 00 мин;
  - 29 мин в период времени с 14 ч 00 мин до 17 ч 00 мин.
 Если эти циркадианные вариации будут полностью определены, можно будет ускорить время начала и/или продлить продолжительность действия миорелаксанта [2].
6. **Кортикостероиды.** Восстановление НМП ускорялось, когда 8 мг дексаметазона вводили за 2–3 ч до операции [32].
7. **Предоперационная пероральная гидратация.** 1500 мл жидкости за 2 ч до планового оперативного вмешательства увеличивает объем циркулирующей крови и сокращает продолжительность эффекта вводимой дозы рокурония бромида [4].

**Заключение.** На основании вышеизложенного можно заключить, что факторы, влияющие на нейромышечный блок, заслуживают дальнейшего изучения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Бестаев Г.Г., Слепушкин В.Д. — набор и обработка материала, написание статьи.

#### ORCID авторов

Бестаев Г.Г. — 0000-0002-1102-7810

Слепушкин В.Д. — 0000-0001-6746-4889

## Литература/References

1. Бестаев Г.Г., Слепушкин В.Д. Миорелаксанты: от кураре до круарона. Владикавказ, 2016. [Bestaev G.G., Slepshkin V.D. Muscle relaxants: from curare to kruaron. Vladikavkaz, 2016. (In Russ)]
2. Слепушкин В.Д., Бестаев Г.Г. Использование миорелаксантов в анестезиологии и реаниматологии. Москва — Владикавказ, 2017. [Slepshkin V.D., Bestaev G.G. The use of muscle relaxants in anesthesia and resuscitation. Moskva — Vladikavkaz, 2017. (In Russ)]
3. Багомедов В.Р., Слепушкин В.Д., Тотикова М.Б. Особенности анестезиологического пособия у курящих больных. Актуальные вопросы современной медицины. 2012. [Bago-medov V.P., Slepshkin V.D., Totikova M.B. Features anesthetic in smoking patients. Topical issues of modern medicine. 2012. (In Russ)]
4. Ishigaki S., Ogura T., Kanaya A. Influence of preoperative oral rehydration on arterial plasma rocuronium concentration and neuromuscular blocking effects: A randomized controlled trial. Eur. J. Anaesthesiol. 2017; 34: 16–22.
5. Saitoh Y., Toyooka H., Amaha K. Recoveries of post-tetanic twitch and train-of-four responses after administration of vecuronium with different inhalation anaesthetics and neuroleptan-aesthesia. Br. J. Anaesth. 1993; 70: 402–404.
6. Bock M., Klippel K., Nitsche B., et al. Rocuronium potency and recovery characteristics during steady-state desflurane, sevoflurane, isoflurane or propofol anaesthesia. Br. J. Anaesth. 2000; 84: 43–47.
7. Suzuki T., Fukano N., Kitajima O., et al. Normalization of acceleromyographic train-of-four ratio by baseline value for detecting residual neuromuscular block. Br. J. Anaesth. 2006; 96: 44–47.
8. Pereon Y., Bernard J.M., Nguyen The Tich S., et al. The effects of desflurane on the nervous system: from spinal cord to muscles. Anesth. Analg. 1999; 89: 490–495.
9. Paul M., Fokt R.M., Kindler C.H., et al. Characterization of the interactions between volatile anesthetics and neuromuscular blockers at the muscle nicotinic acetylcholine receptor. Anesth. Analg. 2002; 95: 362–367.
10. Cannon J.E., Fahey M.R., Castagnoli K.P., et al. Continuous infusion of vecuronium: the effect of anesthetic agents. Anesthesiology. 1987; 67: 503–506.
11. Rupp S.M., Miller R.D., Gencarelli P.J. Vecuronium-induced neuromuscular blockade during enflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in humans. Anesthesiology. 1984; 60: 102–105.
12. Gecarelli P.J., Miller R.D., Eger E.I., et al. Decreasing enflurane concentrations and rf-tubocurarine neuromuscular blockade. Anesthesiology. 1982; 56: 192–194.
13. Wulf H., Kahl M., Ledowski T. Augmentation of the neuromuscular blocking effects of cisatracurium during desflurane, sevoflurane, isoflurane or total i.v. anaesthesia. Br. J. Anaesth. 1988; 80: 308–312.
14. Суини Б.П., Грейлинг М. Курение и анестезия: фармакология и последствия. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2011; 5(4): 52–60. [Sweeney B.P., Grayling M. Smoking and anaesthesia: the pharmacological implications. Regional anesthesia and treatment of acute pain. 2011; 5(4): 52–60. (In Russ)]
15. Beckers S., Camu F. The anesthetic risk of tobacco smoking. Acta Anaesthesiologica Belgica. 1991; 42: 45–56.
16. Rodrigo C. The effects of cigarette smoking on anesthesia. Anesthesia Progress. 2000; 47: 143–150.
17. Benowitz N.L. Pharmacological aspects of cigarette smoking and nicotine. New England Journal of Medicine. 1988; 319: 1318–1330.
18. Teiria H., Rautoma P., Yli-Hankala A. Effect of smoking on dose requirements for vecuronium. Br. J. of Anaesthesia. 1996; 76: 154–155.
19. Latorre F., de Almeida M.C., Stanek A., et al. The interaction between rocuronium and smoking. The effect of smoking on neuromuscular transmission after rocuronium. Anaesthesist. 1997; 46: 493–495.
20. Puhrieger F.K., Keller P., Lockinger A., et al. Smoking does not alter the dose-requirements and the pharmacodynamics of rocuronium. Can. J. Anaesthesia. 2000; 47: 347–349.
21. Puura A.I., Rorarius M.G., Laippala P., et al. Does abstinence from smoking or a transdermal nicotine system influence atracurium-induced neuromuscular block? Anesthesia and Analgesia. 1998; 87: 430–433.
22. Fuchs-Buder T. et al. Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-induced neuromuscular block. Br. J. Anaesth. 1995; 74(4): 405–409.
23. Kussman B. et al. Administration of magnesium sulphate before rocuronium: effects on speed of onset and duration of neuromuscular block. Br. J. Anaesth. 1997; 79(1): 122–124.
24. Czarnetzki C. et al. Time course of rocuronium-induced neuromuscular block after pretreatment with magnesium sulphate: a randomised study. Acta Anaesthesiol. Scand. 2010; 54(3): 299–306.
25. Kim M.H. et al. A randomised controlled trial comparing rocuronium priming, magnesium pretreatment and a combination of the two methods. Anaesthesia. 2012; 67(7): 748–754.

26. *Waud B.E., Waud D.R.* Interaction of calcium and potassium with neuromuscular blocking agents. *Br. J. Anaesth.* 1980; 52: 863–866.
27. *Naquib M., Lien C.A.* Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In: *Miller's Anesthesia*. 6<sup>th</sup> ed. Ed. R.D. Miller. New York: Churchill Livingstone, 2005: 481–572.
28. *Biro K.* Effects of respiratory and metabolic alkalosis and acidosis on pipecuronium neuromuscular block. *Eur. J. Pharmacol.* 1988; 154: 329–333.
29. *Adamus M., Hrabalek L., Wanek T., et al.* Influence of age and gender on the pharmacodynamic parameters of rocuronium during total intravenous anesthesia. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2011; 155: 347–353.
30. *Craig R.G., Hunter J.M.* Neuromuscular blocking drugs and their antagonists in patients with organ disease. *Anaesthesia.* 2009; 64: 55–65.
31. *Dahaba A.A., Perelman S.I., Moskowitz D.M., et al.* Geographic regional differences in rocuronium bromide dose-response relation and time course of action: an overlooked factor in determining recommended dosage. *Anesthesiology.* 2006; 104: 950–953.
32. *Soltész S., Fraisl P., Noé K.G., et al.* Dexamethasone decreases the duration of rocuronium-induced neuromuscular block: a randomised controlled study. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; 31: 417–422.

Поступила 07.02.2018