

А. А. Бунтян, В. И. Стамов, В. М. Мизиков, А. В. Пейкарова

АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ: ПОПОЛНЕНИЕ БЫЛОГО АРСЕНАЛА

РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского РАМН, Москва

Антихолинэстеразные лекарственные средства широко используются в различных областях клинической медицины. В анестезиологии они применяются для проведения декураризации, а также для выполнения центральных сегментарных блокад. В последнее время наряду с наиболее часто применяемым неостигмином вновь появилась возможность использовать хорошо известный ранее галантамин.

Краткий обзор фармакологических свойств галантамина дополняется исследованием его эффективности и безопасности у 30 пациентов (1-я группа), перенесших общую анестезию с тотальной миоплегией при различных абдоминальных операциях. В группу сравнения (2-я) вошли 30 пациентов, у которых применяли неостигмин. Методами клинико-функциональной оценки, акселерометрии и фронтальной электромиографии подтверждено, что галантамин хотя и уступает неостигмину в эффективности, но имеет больший порог безопасности.

Ключевые слова: антихолинэстеразные лекарственные средства, безопасность, галантамин, неостигмин

CHOLINESTERASE BLOCKERS IN ANESTHESIOLOGY: A REPLENISHMENT OF FORMAL ARSENAL

A. A. Buntaiyan, V. I. Stamov, V. M. Mizikov, A. V. Peykarova

Cholinesterase blockers are widely used in various fields of clinical medicine. In anesthesiology they are used for the means of decurarisation, as well as for performance of central segmental blockades. In recent years, along with the most frequently used neostigmine again an opportunity arose to use the well-known galantamine.

A brief overview of the pharmacological properties of galantamine is completed by the study of its efficacy and safety in 30 patients (first group) who underwent general anesthesia with total myoplegia at a range of abdominal surgeries. The comparison group (second group) included 30 patients who were applied neostigmine. The method of clinical functional evaluation, the accelerometry and frontal electromyography confirmed that galantamine although inferior to neostigmine in efficiency, has a higher safety threshold.

Key words: anesthesia, cholinesterase blockers, galantamine, neostigmine, pharmacology, neuromuscular monitoring

Введение. Антихолинэстеразные лекарственные средства (ЛС) широко применяются в различных областях клинической медицины. В хирургической клинике сфера их применения сужена до устранения эффектов недеполяризующих миорелаксантов (декураризации) и борьбы с послеоперационным парезом желудочно-кишечного и мочевыводящего тракта. В более редких случаях их применяют у пациентов с сопутствующим миастеническим синдромом. В нашей стране для целей декураризации наибольшее распространение получили неостигмин (прозерин) и галантамин, а для стимуляции желудочно-кишечного тракта — неостигмин, пиридостигмин (калимин) и дистигмин (убретид).

Предпосылкой к данной публикации явились следующие обстоятельства. Во-первых, антихолинэстеразные ЛС имеют целый ряд ограничений к применению вследствие специфических побочных эффектов, обусловленных стимуляцией мускариновых рецепторов всех подтипов и локализации в организме. Во-вторых, активное внедрение в широкую клиническую практику миорелаксантов средней и короткой продолжительности действия, вытеснивших в значительной мере длительно действующие аналоги, привело к тому, что необходимость проведения декураризации не только сократилась по объективным причинам, но и не приветствовалась. В этот же период в связи с экономической нестабильностью в России и за ее ближайшими рубежами

производство целого ряда ЛС, включая антихолинэстеразные, либо полностью прекратилось, либо приостановилось. В-третьих, научные исследования последних лет продемонстрировали следующие факты: даже при частичной миоплегии отмечается выраженная степень дисфункции дыхательных и глоточных мышц и верхнего пищеводного сфинктера, что повышает риск легочных и аспирационных осложнений [6, 11, 26]. Это потребовало пересмотра уровня безопасности восстановления нейромышечной проводимости (НМП) в сторону его повышения до 90% ТОФ-стимуляции [11, 12, 21]. Оказалось, что даже после применения миорелаксантов средней продолжительности действия частота послеоперационной остаточной кураризации остается "неприлично" высокой [10, 18, 25, 28]. В специальных исследованиях было установлено, что в послеоперационных палатах примерно 40% пациентов имеют ТОФ < 0,9, а полное восстановление НМП к моменту экстубации трахеи регистрируется редко [24]. С учетом современных представлений о нейромышечной передаче [13] необходимость в реверсии остаточного нейромышечного блока (НМБ) теперь не считается чем-то устаревшим, а, напротив, рекомендуется [9]. Создание и внедрение в клиническую практику сугаммадекса¹ — антагониста миорелаксантов аминокстероидного типа — является безусловным успехом фармацевтов и анестезиологов [2], но стоимость препарата несопоставима с таковой у антихолинэстеразных ЛС. Наконец, в-четвер-

Для контакта.

Мизиков Виктор Михайлович — д-р мед. наук, зав. отд. общей анест. и реаним. РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского РАМН. E-mail: vmmzkv@gmail.com

¹Сугаммадекс зарегистрирован в России под названием "Брайдан".

тых, на российском рынке вновь появился галантамин². В связи с этим мы посчитали целесообразным напомнить отечественным анестезиологам-реаниматологам фармакологические особенности галантамина, подкрепив уже известную информацию компактным сравнительным исследованием.

Галантамин является алкалоидом, выделенным из клубней подснежника Воронова (*Galanthus Woronowii* A. Los.), семейство амариллисовых (*Amaryllidaceae*); содержится также в других видах подснежника рода *Galanthus* [1].

Фармакодинамика. В результате вызванного галантамином замедления гидролиза ацетилхолина происходит накопление последнего в зонах холинэргических рецепторов постсинаптических мембран. Он оказывает действие на холинэстеразу в мышцах, мозге, эритроцитах и сыворотке крови. Галантамин относится к обратимым ингибиторам холинэстеразы (ИХЭ). Его периферические мускариноподобные эффекты устраняются холинэргическими (атропин и др.), никотиноподобные — курареподающими веществами и ганглиоблокаторами.

Молекула неостигмина включает карбаматную группу, ответственную за связь с ацетилхолинэстеразой, и положительно заряженную четвертичную аммониевую группу, обеспечивающую гидрофильность и нерастворимость в жирах (рис. 1, см. вклейку). Галантамин (как физостигмин и пиридостигмин) является третичным амином без электрического заряда, что обеспечивает ему липофильность и способность проникать через клеточные мембраны гематоэнцефалического барьера, поэтому введение галантамина может приводить к развитию возбуждающих холинэргических эффектов в ЦНС. По одним данным, центральные эффекты не столь выражены как у физостигмина, по другим — активность галантамина на холинэстеразу мозга в 10—12 раз выше по сравнению с физостигмином.

Фармакокинетика. Период полувыведения в фазу быстрого распределения у галантамина при парентеральном введении близок к 10 мин (для сравнения: 5 мин у неостигмина и 6,6 мин у пиридостигмина), поэтому он начинает действовать позже других антихолинэстеразных ЛС (для сравнения: эдрофониум спустя 1—2 мин, неостигмин — 7 мин, пиридостигмин — 11 мин). Объем распределения галантамина составляет 175 л, а связывание с белками плазмы не превышает 18%; около 53% препарата находится в форменных элементах крови. Период полувыведения у галантамина двухфазный и занимает 7—8 ч, поэтому в сопоставимых дозах его эффект более продолжителен (30—60 мин), чем у неостигмина (обычно 20—30 мин) и тем более эдрофониума (не более 10 мин). Метаболизм не отличается интенсивностью и происходит с участием ферментов цитохрома P450 в основном путем N- и O-деметилирования (порядка 5—6% препарата), а также глюкуронизации, N-окисления и эпимеризации. Почечный клиренс составляет 65—100 мл/мин (20—25% от плазменного клиренса). Галантамин на 90—97% выводится с мочой (18—22% в неизмененном виде), 2,2—6,3% — с фекалиями, около 0,2% — с желчью. Обнаружено, что у пациентов с болезнью Альцгеймера концентрация галантамина в плазме крови на 30—40% выше, чем у молодых здоровых людей. Согласно данным когортных исследований, при умеренной печеночной недостаточности элиминация галантамина замедляется на 30%. При умеренно выраженной хронической почечной недостаточности (клиренс креатинина 52—104 мл/мин) его плазменная концентрация увеличивается на 38%, тогда как при тяжелой (клиренс креатинина 9—51 мл/мин) — на 67% [14].

²Галантамина гидробромид вновь выпускается фармацевтической компанией "Sophaarma" (Болгария) под торговым названием "Нивалин" в виде растворов различной концентрации. Наиболее удобны ампулы по 1 мл 0,5% раствора препарата (5 мг в 1 мл).

Противопоказания. Как и другие ЛС своей группы, галантамин противопоказан при гиперчувствительности к ИХЭ, эпилепсии, гиперкинезах, бронхиальной астме, стенокардии, брадикардии, хронической сердечной недостаточности, АВ-блокаде, артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких, механической кишечной непроходимости, обструктивных заболеваниях или недавно перенесенном оперативном вмешательстве на мочевыводящих путях или предстательной железе, при почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 9 мл/мин), тяжелых нарушениях функции печени (более 9 баллов по шкале Child-Pugh), беременности и лактации.

Лекарственные взаимодействия. Галантамин не только не ослабляет, но, напротив, усиливает действие миорелаксантов деполяризующего типа. Одновременное назначение ряда антиаритмиков (хинидин), антидепрессантов (пароксетин, флуоксетин, amitриптилин), противогрибковых (кетоконазол), противовирусных (зидовудин), антибактериальных (эритромицин) средств, которые подавляют цитохромные изоферменты CYP 2D6 и CYP 3A4, участвующие в метаболизме галантамина, может привести к увеличению его концентрации в сыворотке крови.

Риск усугубления брадикардии возрастает при комбинации с ЛС, урежающими ЧСС (β-адреноблокаторы, дигоксин). Галантамин ослабляет угнетающее действие морфина на ЦНС, является антагонистом не только недеполяризующих миорелаксантов и м-холинолитиков, но также ганглиоблокаторов, хинина, новокаинамида. Антибиотики группы аминогликозидов способны снижать эффективность галантамина. Галантамин усиливает угнетающее действие на ЦНС этанола и седативных средств.

Проведенное нами исследование преследовало цель определить эффективность и безопасность применения нивалина в сравнении с прозеринном.

Материал и методы. Характеристика пациентов. В 1-ю обследуемую группу включены 30 пациентов обоего пола в возрасте от 32 до 82 лет, которым с целью декураризации вводили нивалин. Во 2-ю, контрольную, группу вошли 30 пациентов в возрасте от 21 года до 70 лет, у которых применяли прозерин. Общая характеристика пациентов приведена в табл. 1 (здесь и далее данные представлены в формате: медиана Ме [25—75% квартили]). В обеих группах не было пациентов с клиническими и лабораторными проявлениями печеночной или почечной дисфункции, выраженными электролитными сдвигами, нервномышечными расстройствами, выраженными нарушениями внешнего дыхания, противопоказаниями к применению ИХЭ и атропина.

В обеих группах планомерно выполняли различные вмешательства на органах брюшной полости (желчном пузыре, желудке, толстой и прямой кишке), малого таза (матке, придатках), а также вентральную герниопластику.

Премедикация была однотипной: диазепам 10 мг + супрастин 20—40 мг внутримышечно накануне ± феназепам 0,5—1 мг, диазепам 10 мг + супрастин 20—40 мг внутримышечно за 1 ч до операции. Обычно в операционной перед индукцией в период налаживания мониторинга вводили мидазолам в средней дозе 0,030 ± 0,009 мг/кг.

Мы специально хотели посмотреть эффективность ИХЭ при различных видах анестезии и недеполяризующих миорелаксантов. В связи с этим были применены комбинированная общая анестезия на основе севофлурана или изофлурана и

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Параметр	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 30)	p
Возраст, годы	59 [54—63]	54 [46—64]	0,112
Мужчины/женщины	12/18	13/17	1,000
ИМТ, кг · м ⁻²	24,6 [22,6—26,9]	26,4 [24,2—30,6]	0,096
Класс ASA: I/II/III/IV	1/23/5/1	7/19/3/1	—
Шкала Apfel: 0/1/2/3/4	7/5/15/3/0	5/7/9/8/1	—

фентанила (11 пациентов в 1-й группе и 10 пациентов во 2-й группе), тотальная внутривенная анестезия (ТВВА) на основе пропофола (инфузия по целевой концентрации) и фентанила (1 пациент в 1-й группе и 10 пациентов во 2-й группе), а также сочетанная анестезия на основе общей анестезии (комбинированной или ТВВА) и эпидурального блока на средне- или нижегрудном уровне (18 пациентов в 1-й группе и 10 пациентов во 2-й группе).

Для выполнения операций чаще применяли мономиоплегию (цисатракурий или рокуроний), но в 8 случаях миоплегию вызывали пипекуронием и поддерживали цисатракурием или рокуронием. Разные схемы миоплегии использовали в обеих группах с сопоставимой частотой. Миорелаксанты вводили болюсно: индукционная доза цисатракурия $0,15 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, рокурония $0,06 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, пипекурония $0,09 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$; поддерживающие дозы составляли 1/4 от индукционных. Учитывая характер вмешательств, НМБ поддерживали на глубоком уровне. При этом количество поддерживающих доз варьировало от 0 до 9 в обеих группах. В качестве воздухопроводов обычно использовали эндотрахеальную трубку; у двух пациентов — ларингеальную маску Supreme. Вентиляцию проводили с помощью аппаратов Fabius GS и Primus ("Dräger", Германия).

Для антибактериальной профилактики использовали цефалоспорины и фторхинолоны. При необходимости применяли вспомогательные средства анестезии (дофамин, клонидин, нимодипин, эсмолол) в клинически рекомендованных дозах. За исключением миорелаксантов, стремились не допускать применения каких-либо препаратов, способных повлиять на НМП. В зависимости от степени риска по шкале C. Apfel проводили моно- или комбинированную медикаментозную профилактику послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР), используя ондансетрон (8 мг внутривенно), тропisetрон (5 мг внутривенно) и дексаметазон (8 мг внутривенно).

Неинвазивно регистрировали основные параметры гемодинамики: ЧСС, АД (сист., диаст., средн.) и газообмена (S_pO_2 , $ETCO_2$). Контролировали газовый состав венозной крови, кислотно-основное состояние, уровень электролитов (K^+ , Ca^{++}), глюкозы и лактата сыворотки.

Скорость инфузии пропофола и дозирование ингаляционных анестетиков регулировали с учетом уровня биспектрального индекса (монитор A-2000™ на платформе XP, S. Apfel Medical Systems, США; BIS version 4.0) или/и индекса слуховых вызванных потенциалов (Alaris AEP™ Monitor/2, Danmeter, Дания; SM version 1.61; AAI version 4.2). Оба монитора позволяют также регистрировать фронтальную электромиограмму (ФЭМГ).

Для непрерывного мониторинга состояния НМП использовали метод акселеромиографии (монитор "TOF-Watch® SX Monitor", Organon Teknika, Ирландия; version 2.3) с регистрацией ответа с *m. adductor pollicis*, вызванного стимуляцией локтевого нерва. Оценивали ответ на одиночную стимуляцию (TW_1), серии из четырех одиночных стимулов (ТОФ) и посттетаническое облегчение (РТС). Важнейшими условиями качества мониторинга НМП считали правильное расположение регистрирующих электродов, правильную и надежную фиксацию кисти и предплечья, обязательное поддержание температуры в месте регистрации сигнала не ниже 32°C (использование согревающих устройств, инфузия теплых растворов и др.), а также правильную калибровку акселерометра [16].

Нивалин либо неостигмин вводили не ранее повторного появления второго ответа (T_2) при ТОФ-стимуляции. При использовании прозерина всегда предварительно вводили атропин, тогда как в 1-й группе атропин применяли лишь в случае выраженной брадикардии ($\text{ЧСС} < 50$ в минуту).

На этапе восстановления НМП поддерживали достаточно глубокий уровень анестезии, чтобы избежать влияния возможной двигательной активности пациента, которая неизбежно искажает результаты акселерометрии. Экстубацию трахеи (ЭТ) стремились проводить при достижении отношения $T_4/T_1 \geq 0,9$. После этого регистрацию параметров НМП прекращали.

Этапно проводили оценку жизненно важных параметров (ЧСС, АД, S_pO_2 , ЧД), в том числе перед каждым введением релаксанта, перед введением, а также спустя 2, 5, 10, 15 и 30 мин после введения реверсивного агента. После введения ИХЭ проводили оценку состояния по модифицированной шкале Aldrete [4], продолжая ее через 5, 15, 30, 45 и 60 мин после прибытия в палату пробуждения до достижения уровня 9 баллов. Регистрировали следующие временные интервалы: скорость восстановления НМП по уровню отношения 4-го ТОФ-сигнала к 1-му (T_4/T_1); время от окончания операции до ЭТ, а также от введения ИХЭ до ЭТ, перевода пациентов из операционной и до появления 9 баллов по шкале Aldrete.

Статистическую обработку проводили с использованием тестов непараметрической статистики (U-критерий Манна—Уитни, F-критерий Фишера) с помощью пакета SigmaStat 3.5 (Systat Software Inc., Германия).

Результаты исследования и их обсуждение. Продолжительность вмешательств в 1-й группе была несколько больше и составила 185 (135—240) мин по сравнению с 120 (80—186) мин во 2-й группе ($p = 0,016$). Однако различий в продолжительности анестезии не получено: 240 (180—300) мин и 218 (140—258) мин соответственно ($p = 0,125$). Между группами не было качественных различий в параметрах анестезии. Количественные различия отмечены лишь по видам анестезии (расход опиоидов и миорелаксантов был значительно меньше при использовании эпидурального блока). Во всех случаях мы стремились объективизировать необходимость введения поддерживающих доз релаксантов, оценивая клинические признаки, параметры акселеромиографии, ФЭМГ, вид капнограммы (рис. 2, см. вклейку).

Подобным образом оценивали возможность проведения декураризации и качество реверсии НМБ (рис. 3, см. вклейку). В большинстве случаев к моменту введения ИХЭ пациентам проводили вспомогательную вентиляцию в режиме поддержки давлением. Своевременность ЭТ оценивали с учетом данных акселерометрии и клинических признаков восстановления НМП: равномерное самостоятельное дыхание, удержание приподнятой над поверхностью стола головы более 5 с (модифицированный тест Dam и Guldman), аналогичное удержание ног, максимальное усиление вдоха. По современным представлениям, способность пациента открывать глаза, высовывать язык, поднимать руки, вдыхать нормальный дыхательный объем и др. не является достаточно надежным критерием восстановления НМП. Гораздо большее значение придается перечисленным тестам и способности противодействовать удалению языкового шпателя [16].

Оценка эффективности. Дозы вводимого нивалина находились в пределах $0,2—0,35 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ (10—25 мг), прозерина — $0,04—0,05 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ (2,5—4,4 мг). Мы использовали достаточно либеральную схему применения нивалина, назначая его при разных уровнях НМБ (ТОФ от 15 до 54%). Прозерин мы также вводили при разной степени восстановления НМП, но в 10 наблюдениях при более глубоком блоке (появлении уровня T_2). В связи с этим мы проводили строгую этапную временную оценку увеличения ТОФ-соотношения. Клиническая оценка периода восстановления отражена в табл. 2.

Данные литературы о способности реверсировать НМБ от T_2 до ТОФ = 0,9 с помощью неостигмина разнятся: от 17,6 (3,7—106,9) мин для рокурония [7] и 17,9 мин для векурония (95% ДИ: 13,1—24,3) [20] до 7,3 (4,2—28,2) мин для цисатракурия [15]. Вследствие различий в видах анестезии мы приведем наши данные лишь по об-

Таблица 2

Сравнение периода восстановления НМП (медиана; 25—75% квартили)

Временные промежутки	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 30)	p
Окончание операции — ЭТ, мин	23,0; 15—30	25,5; 17—29	0,541
Последнее введение релаксанта — ЭТ, мин	72,0; 60—89	66,5; 52—78	0,374
Введение ИХЭ — ЭТ, мин	15,0; 7—21	27,0; 24—35	0,186
Введение ИХЭ — перевод из операционной, мин	38,5; 30—46	36,5; 27—47	0,541
Введение ИХЭ — 9 баллов по шкале Aldrete, мин	8,5; 5—13	7,5; 6—14	0,703

Примечание. p — достоверность различий по критерию Манна—Уитни.

ращению аналогичными дозами неостигмина эффекта рокурония при ТВВА: соответствующий промежуток времени составил 10,3 (3,8—28,6) мин. Следует отметить, что в большинстве случаев применения нивалина и прозерина на разных сроках мониторинга уровень ТОФ достигал 90%, но затем, как правило, снижался и ЭТ у ряда пациентов проводили при $ТОФ < 0,9$. Это отличает ИХЭ от селективно действующего сугаммадекса, образующего с рокуронием и векуронием прочный химический комплекс, что обеспечивает его стойкий эффект [3, 8, 20]. Необходимо учитывать механизм действия ИХЭ и их физическую неспособность вытеснить из связи с никотиновым рецептором моторной концевой пластинки большое количество миорелаксанта, поскольку их действие на миорелаксант не прямое, а опосредуется меняющейся концентрацией ацетилхолина в рецепторе [16]. Тем не менее клинических признаков рекураризации в обеих группах мы не наблюдали.

Интересно вспомнить выводы В. А. Ковалева и соавт. (1971), которые считали, что после применения тубокурарина показана медикаментозная декураризация с помощью трех антидотов одновременно (прозерин 2,5—3 мг, галантамин 20—25 мг, кальция пантотенат 1500—3000 мг). При этом для ее проведения обязательными условиями были нормальные показатели кислотно-основного состояния, восстановление амплитуды потенциалов действия не менее чем на 20% при тетаническом раздражении нерва и наличие хотя бы диафрагмального дыхания.

Оценка безопасности. Слабыми звеньями ИХЭ признаются их непрямой механизм действия и способность вызывать побочные эффекты, обусловленные повышением концентрации ацетилхолина, который является нейротрансмиттером в мускариновых рецепторах автономной нервной системы. Мускариновые побочные эффекты ИХЭ довольно типичны: брадикардия, бронхоконстрикция, сокращение мочевого пузыря, спазм гладкой мускулатуры внутренних органов, миоз, спазм accommodation, саливация, потоотделение, тошнота, рвота и т. д. [16, 27], поэтому для предупреждения или минимизации этих побочных эффектов ИХЭ всегда рекомендуется назначать вместе с парасимпатолитиками, подобными атропину или гликопирролату. Однако последние могут быть причиной новых гемодинамических побочных эффектов, обычно проявляющихся тахикардией, а также вызывать сухость во рту и нарушения accommodation.

Как указывалось, мы вводили атропин превентивно только во 2-й группе. В результате в 1-й группе введение атропина в дозе 0,5—0,7 мг потребовалось в 6 (20%) случаях. При этом у 1 пациента 71 года имела место исходная брадикардия, обусловленная приемом β -блокаторов на фоне ИБС и артериальной гипертензии. В 4 случаях выраженная брадикардия развилась отсроченно (спустя 10—25 мин), что объяснимо с точки зрения замедленного наступления эффекта у галантамина. Однако во всех случаях брадикардия очень быстро купировалась однократным введением атропина без повторных эпизодов урежения ритма. Во 2-й группе, несмотря на упреждающее введение атропина, примерно в половине случаев потребовалось его повторное введение. Вообще в связи с разной скоростью наступления действия антихолинэстеразных средств профилактику указанных побочных м-холинотических эффектов рекомендуют проводить дифференцированно: перед использованием быстродействующего эдрофониума вводить атропин, а перед введением препаратов с более медленным развитием эффекта (неостигмин, галантамин) — м-холинолитик с отсроченным началом действия гликопирролат.

Несмотря на отсутствие "подсушивающего" действия м-холинолитика, в 1-й группе выраженная саливация отмечена всего у 4 пациентов, в 6 наблюдениях она была умеренной. При отсутствии различий в частоте возникновения гиперсекреции у мужчин и женщин ($F = 0,457$)

она была более выражена у пациентов с никотиновой зависимостью. Несмотря на введение атропина, во 2-й группе у 25% отмечена выраженная саливация с типичным для ИХЭ густым стекловидным секретом.

Выраженной бронхорее и нарушений accommodation, связанных с введением ИХЭ, в обеих группах не наблюдали. В послеоперационном периоде у одного пациента в 1-й группе и одного пациента во 2-й группе возникла несостоятельность кишечного анастомоза, потребовавшая повторного вмешательства, но прямой связи с применением ИХЭ не прослеживалось.

В 1-й группе у 3 женщин с невысоким исходным риском по шкале Apfel отмечен синдром ПОТР (2 случая рвоты и 1 — тошноты). Во 2-й группе таких пациентов было 6 (3 случая рвоты и 3 — тошноты), они были обоюбого пола, однако в этой группе профилактика ПОТР была не столь акцентированной. При этом достоверных различий в частоте ПОТР между группами не получено ($F = 0,236$).

Мы использовали клинически рекомендованные дозы нивалина, хотя в литературе имеется ряд сведений о безопасном применении и более высоких доз галантамина (500 мкг \cdot кг⁻¹ и более). В нашем исследовании нам не удалось определить эффект стимуляции нивалином ЦНС, влияющим на сроки восстановления сознания после анестезии. Возможно, это определяется однократно введением относительно небольшой дозы.

Таким образом, можно подтвердить ранее сложившееся мнение, что при соблюдении рекомендуемых правил применения нивалина не дает серьезных побочных эффектов. Кстати, в большинстве исследований не обнаруживаются различия в частоте побочных эффектов при применении неостигмина и сугаммадекса [3, 20]. Вместе с тем анестезиологу при использовании нивалина нужно быть готовым к возможности развития отсроченной брадиаритмии.

Следует отметить, что интерес анестезиологов к антихолинэстеражным препаратам не ограничивается необходимостью проведения декураризации [17, 19]. Ацетилхолин служит одним из многих нейромедиаторов модуляции боли на уровне задних рогов спинного мозга. Это означает, что центральная холинергическая система играет определенную роль в формировании боли. Механизм анальгетического эффекта неостигмина при интратекальном или эпидуральном введении сводится к активации спинальных м- и н-рецепторов холинергических нейронов и блокаде обратного захвата ацетилхолина [5, 22]. Этот эффект дозозависим и не сопровождается депрессией дыхания. При сочетанном интратекальном введении неостигмина с бупивакаином пролонгируется сенсорный и моторный блок [23]. Несмотря на то что А. Р. Wehrfritz и соавт. [29] установили инфрааддитивное взаимодействие физостигмина и алфентанила, они считают целесообразным сочетанное назначение физостигмина для нивелирования побочных эффектов опиоидных анальгетиков (послеоперационного пареза кишечника и когнитивной дисфункции). Хотя следует признать, что спинальное применение неостигмина в моноварианте сопровождается дозозависимым увеличением побочных эффектов [19].

Заключение

Нивалин, безусловно, демонстрирует большую безопасность применения по сравнению с прозерин, хотя несколько уступает ему в эффективности или, точнее, действует несколько мягче. Тем не менее безопасность нивалина следует понимать лишь как относительную по сравнению с другими антихолинэстеражными препаратами и быть готовым к возникновению побочных эффектов, присущих данной фармакологической группе. Настороженность в отношении вероятности развития мускариноподобных эффектов нивалина следует проявлять у пациентов со склонностью к брадикардии (в том числе на фоне приема β -блокаторов), с хроническими obstructивными заболеваниями легких (в том числе у курильщиков).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства: Справочное пособие. — 15-е изд. — М., 2005.
2. *Музиков В. М., Стамов В. И., Дешко Ю. В., Ялич А. Ю.* К проблеме реверсии нейромышечного блока: неостигмин и сугаммадекс // *Анестезиол. и реаниматол.* — 2010. — № 2. — С. 40–43.
3. *Abrishami A., Ho J., Wong J.* et al. Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — N 4: CD007362.
4. *Aldrete J. A., Kroulik D.* A postanesthetic recovery score // *Anesth. Analg.* — 1970. — Vol. 49, N 6. — P. 924–934.
5. *Almedia R. A., Lauretti G. R., Mattos A. L.* Antinociceptive effect of low-dose intrathecal neostigmine combined with intrathecal morphine following gynecologic surgery // *Anesthesiology.* — 2003. — Vol. 98, N 2. — P. 459–498.
6. *Berg H., Roed J., Viby-Mogensen J.* et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 1997. — Vol. 41, N 9. — P. 1095–1103.
7. *Blobner M., Eriksson L., Scholz J.* et al. Sugammadex (2 mg/kg) significantly faster reverses shallow rocuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine (50 µg/kg) // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 2007. — Vol. 24. — P. 125.
8. *Blobner M., Eriksson L. I., Scholz J.* et al. Reversal rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomized, controlled trial // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 2010. — Vol. 27, N 10. — P. 874–881.
9. *Brull S. J., Murphy G. S.* Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness. // *Anesth. Analg.* — 2010. — Vol. 111, N 1. — P. 129–140.
10. *Debaene B., Plaud B., Dilly M. P., Donati F.* Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with intermediate duration of action // *Anesthesiology.* — 2003. — Vol. 98, N 5. — P. 1042–1048.
11. *Eriksson L. I., Sundman E., Olsson R.* et al. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers // *Anesthesiology.* — 1997. — Vol. 87, N 5. — P. 1035–1043.
12. *Eriksson L. I.* Evidence-based practice and neuromuscular monitoring. It's time for routine quantitative assessment // *Anesthesiology.* — 2003. — Vol. 98, N 5. — P. 1037–1039.
13. *Fagerlund M. J., Eriksson L. I.* Current concept in neuromuscular transmission // *Br. J. Anaesth.* — 2009. — Vol. 103, N 1. — P. 108–114.
14. *Farlow M. R.* Clinical pharmacokinetics of galantamine // *Clin. Pharmacokinet.* — 2003. — Vol. 42, N 15. — P. 1383–1392.
15. *Flockton E. A., Mastroradi P., Hunter J. M.* et al. Reversal rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine // *Br. J. Anaesth.* — 2008. — Vol. 100, N 5. — P. 622–630.
16. *Fuchs-Buder T.* Neuromuscular monitoring in clinical practice and research. — Berlin, 2010.
17. *Hartvig P., Gillberg P. G., Gordh T. Jr., Post C.* Cholinergic mechanisms in pain and analgesia // *Trends Pharmacol. Sci.* — 1989. — Vol. 10, Suppl. — P. 75–79.
18. *Hayes A. H., Mirakhor R. K., Breslin D. S.* et al. Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs // *Anaesthesia.* — 2001. — Vol. 56, N 4. — P. 312–318.
19. *Hood D. D., Eisenach J. C., Tuttle R.* Phase I safety assessment of intrathecal neostigmine methylsulfate in humans // *Anesthesiology.* — 1995. — Vol. 82, N 2. — P. 331–343.
20. *Khuenl-Brady K. S., Wattwil M., Vanacker B. F.* et al. Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial // *Anesth. Analg.* — 2010. — Vol. 110, N 1. — P. 64–73.
21. *Kopman A. F., Yee P. S., Neuman G. G.* Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers // *Anesthesiology.* — 1997. — Vol. 86, N 4. — P. 765–771.
22. *Lauretti G. R., de Oliveira R., Reis M. P.* et al. Study of three different doses of epidural neostigmine coadministered with lidocaine for postoperative analgesia // *Anesthesiology.* — 1999. — Vol. 90, N 6. — P. 1534–1538.
23. *Liu S. S., Hodgson P. S., Moore J. M.* et al. Dose-response effects of spinal neostigmine added to bupivacaine spinal anesthesia in volunteers // *Anesthesiology.* — 1999. — Vol. 90, N 3. — P. 710–717.
24. *Murphy G. S., Szokol J. W., Marymont J. H.* et al. Residual paralysis at the time of tracheal extubation // *Anesth. Analg.* — 2005. — Vol. 100, N 6. — P. 1840–1845.
25. *Murphy G. S., Szokol J. W., Marymont J. H.* et al. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit // *Anesth. Analg.* — 2008. — Vol. 107, N 1. — P. 130–137.
26. *Sundman E., Witt H., Olsson R.* et al. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium // *Anesthesiology.* — 2000. — Vol. 92, N 4. — P. 977–984.
27. *Tramer M. R., 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. — Vol. 82, N 3. — P. 379–386.
28. *Viby-Mogensen J.* Postoperative residual curarization and evidence-based anaesthesia // *Br. J. Anaesth.* — 2000. — Vol. 84, N 3. — P. 301–303.
29. *Wehrfritz A. P., Ihmsen H., Schmidt S.* et al. Interaction of physostigmine and alfentanil in a human pain model // *Br. J. Anaesth.* — 2010. — Vol. 104, N 3. — P. 359–368.

Поступила 21.09.10

ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2011

УДК 617.542-089.819-053.2-07

Н. М. Овчаренко, Л. Е. Цыпин, О. С. Геодакян, А. А. Демахин

ПАРАМЕТРЫ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ И ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ ПРИ ТОРАКОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава РФ, ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова, Москва

Цель исследования — оценить параметры ИВЛ и функции внешнего дыхания при видеоторакоскопических операциях у детей. Было проведено 73 наркоза у детей от 5 до 16 лет. Во время исследования проводился развернутый мониторинг функции внешнего дыхания и параметров ИВЛ. Показатели, отражающие функцию внешнего дыхания, оставались стабильными на всех этапах исследования. Параметры ИВЛ во время проведения исследования изменялись. Изменения PIP и MAP были одинаковыми во всех возрастных группах.