



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ
ФАКУЛТЕТ „ЗДРАВНИ ГРИЖИ“

ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

Материал към Лекция №2

ПРЕМЕДИКАЦИЯ- ЦЕЛИ, СРЕДСТВА И ТЕХНИКИ.
МУСКУЛНА РЕЛАКСАЦИЯ. ФАРМАКОАНЕСТЕТЕЗИОЛОГИЯ

доц. д-р Камелия Цветанова, д.м.

МУСКУЛНИ РЕЛАКСАНТИ

Мускулните релаксанти са медикаменти блокиращи нервно-мускулното предаване. Намират широко приложение за провеждането на контролирана механична вентилация на белите дробове, създават условия за работа на хирургичния екип, особено при операции в гръдната и коремна кухини, използват се за намаляване на вътречерепната хипертензия, понижават потреблението на кислорода, обезпечават неподвижността на тялото при някои диагностични манипулации и др.

Известно е, че още през XVI век, южноамериканските индианци са използвали за лов и войни отровни стрели с кураре, които предизвиквали смърт с парализа на дихателната мускулатура.

По-късно, през *1942 година Harold Griffit* публикува резултати след използването на пречистено кураре по време на анестезия. Заедно с *Johnson* за първи път използват Тубокурарин при извършването на апендектомия.

Миорелаксантите бързо завоюват достойно място в арсенала на анестезиологията и реанимацията.

Едва през последните години в резултат на пречистените и подобрени препарати, използването на мускулни релаксанти стана важен компонент в анестезията.

Така, през *1952 година Theselff u Folders* заедно със своите сътрудници внедряват в клиничната практика Сукцинилхолина, който се явява революционен препарат в анестезиологията.

През *1967 година Baird u Reid* първи съобщават за клиничното използване на синтетичния аминостероид Панкуроний. В началото на 80-те години се появяват два нови миорелаксанта със средна продължителност на действие-Атракурий и Векуроний.

В началото на 90-те години в САЩ започва използването на два нови релаксанта с удължено действие-Пипекуроний и Доксакурий. Освен това в арсенала на анестезиолозите се появява недеполяризиращият миорелаксant, който хидролизира плазмената холинестераза (Мивакурий), и препаратът със средна продължителност на действие-Рокуроний.

Физиология на нервно-мускулното предаване

Ацетилхолин (АцХ)- се явява невротрансмитер в нервно-мускулното предаване. Синтезира се от *холин* и *ацетил-кофермент А* с участието на *холинацетилтрансферазата*, като се складира във везикулите на нервните окончания.

Нервният импулс (потенциала на действие) предизвиква деполяризация на нервното окончание, което се съпровожда с освобождаването на АцХ. Деполяризацията и освобождаването на АцХ настъпват след влизането на калциевите йони в клетката на нервното окончание. Настъпването на потенциала на действие предизвиква преминаване на везикулите в активната зона разположена в аксоналната мембрана. В тези зони везикулите се сливат с мембраната и освобождават АцХ в синаптичната цепка.

Синаптичната цепка (пространството между нервните окончания в мускулната мембрана) има ширина около 60 нанометра. В нея се съдържа фермента *ацетилхолинестераза*, разграждаща АцХ след като изпълни своята роля, а именно предаването на нервния импулс в мускулите.

Този фермент (в по-високи концентрации) присъства и се складира в постсинаптичната мембрана. Холинът освобождаващ се при разрушаването на АцХ преминава пресинаптичната мембрана обратно за повторно използване в синтеза на АцХ.

В постсинаптичната мембрана в областта на синаптичната сгъвка се намират никотинови АцХ рецептори. Всеки рецептор се състои от пет субединици, две от

които са идентични (*α*- субединици с молекулна маса 40 000 далтона). Останалите три субединици имат по-големи размери и се обозначават *като β-, δ- и ε-субединици*. В мускулите на плода вместо и ε -субединица се намира γ-субединица. Всяка субединица представлява гликолизиран протеин (верига от аминокиселини). Рецепторите представляват своеобразни цилиндри, пронизващи мембраната и имащи в своя център канал – *йонифор*, който обикновено е затворен. Всяка α- субединица има на своята повърхност зона за свързване с АцХ, която също така е способна да се свързва и с нервно-мускулните блокери.

За активиране на рецептора, и двете α- субединици трябва да бъдат свързани. Това води до структурни изменения в рецепторния комплекс, което предизвиква отваряне на централния канал (йонифора) между рецепторите за кратко време – около една милисекунда.

При отворени йонни канали започва преминаване на катиони- натриеви, калиеви, калциеви и магнезиеви в съответствие с техният концентрационен градиент, т.е. калият и магнезият излизат от клетката, а калцият и натрият-влизат в нея. Основната промяна се изразява в приток на Na^+ (в зоната на крайната пластинка), с последващо излизане на K^+ .

Такова преместване на йони през голямо количество йонни канали, в крайна сметка понижава йонният потенциал в областта на крайната пластинка, водещо до нейната деполяризация и генерираща мускулен потенциал, който води до мускулно съкращение.

В състояние на покой трансмембранный потенциал съставлява около -90 мВ (заряда от вътрешната страна на мембраната е отрицателен). При нормални физиологични условия деполяризацията настъпва при понижение на трансмембранный потенциал до – 50 мВ.

Всяка молекула АцХ участва в отварянето на един йонен канал само до момента на нейното бързо разрушаване от ацетилхолинестеразата. Молекулата на АцХ не взаимодейства с никакви други рецептори. Фактор, гарантиращ нервно-мускулното предаване се явява голямото количество освободен АцХ и

количеството свободни АцХ- рецептори. Трябва да се отбележи, че АцХ се отделя повече отколкото трябва за започването на потенциала на действие в нервно-мускулното съединение. Количеството освободен АцХ обичайно значително превъзхожда минимума необходим за развитието на потенциала на действие. Някои заболявания нарушават процеса на нервно-мускулното предаване. Например при миастения синдром на Итън – Ламбърт се освобождава не достатъчно количество АцХ, а при миастения (myasthenia gravis) е налице понижен брой холинорецептори.

Фермента (специфична холинестераза) ацетилхолинестераза бързо *хидролизира АцХ на оцетна киселина и холин*. Края на йонния канал се затваря, което води до реполяризация на крайната пластина. Когато разпространението на потенциала на действие се прекрати, йонният канал на мембраната на мускулното влакно също се затваря. Калцият постъпва обратно в саркоплазмената мрежа и мускулното влакно се релаксира. За да бъде определен като „*идеален миорелаксант*“, той трябва да притежава някои свойства:

- Да притежава висока активност;
- Да има недеполяриращ механизъм на действие;
- Да действа избирателно върху Н-холинорецепторите в скелетните мускули;
- Да е с бързо начало на ефекта;
- Да предизвиква кратковременен нервно – мускулен блок (не повече от 15 - 20 минути след еднократно въвеждане);
- Да е налице липса на потенциране или кумулация при повторно въвеждане;
- Да притежава незначителни странични ефекти (в това число минимален ефект на хистаминолиберация);
- Да са налице ефективни антагонисти;

- Да е устойчив при съхранение;

Фармакология на миорелаксантите

Периферните мускулни релаксанти използвани в анестезиологията се делят на **деполяризиращи (конкурентни) и недеполяризиращи (неконкурентни)**.

Деполяризиращи мускулни релаксанти

От съвременните деполяризиращи миорелаксанти в клиничната практика се използва Сукцинилхолин (Суксаметониум хлорид, Листенон).

Сукцинилхолинът (СХ) представлява четвъртично амониево съединение, състоящо се от две молекули АцХ свързани заедно.

Два четвъртични амониеви радикала $N^+ (CH_3)_3$ са способни да се свързват с всяка от α -субединиците на постсинаптичните АцХ-рецептори, като промяната в техният структурен строеж и отварянето на йонният канал са за по-продължителен период, в сравнение с молекулата на АцХ.

По този начин, въвеждането на Сукцинилхолина отначало води до деполяризация и мускулно съкращение, известно като **фасцикулация**.

Необходимата доза сукцинилхолин, чрез която може да се постигне ендотрахеална интубация е **1,5 – 2 mg/kg**.

Възстановяването от нервно-мускулния блок започва след 3-5 минути.

Трябва да се знае, че инхибиторите на холинестеразата, значително удължават **I –ва фаза на деполяризация блок**. Това може да се обясни с подтискането на ацетилхолинестеразата, което води до повишаване на концентрацията на ацетилхолина в нервните окончания, което допълнително стимулира деполяризацията.

На второ място, антихолинестеразните лекарствени препарати инхибират активността на псевдохолинестеразата, като по този начин се забавя хидролизата на Сукцинилхолина.

След първоначалното възбуждане под действието на Сукцинилхолина, Na^+ канали се затварят и не могат да се отворят отново, докато не настъпи реполяризация на крайната пластинка. Реполяризацията е невъзможна, докато миорелаксанта е свързан с холинорецепторите.

Такава блокада на нервно-мускулната проводимост се означава, като ***I-ва фаза на дополяриращия блок***. При свръх-високи дози дополяриращ миорелаксант, започва да напомня за недеполяриращият блок. Този феномен се означава, като ***II-ра фаза на депполяриращия блок***.

Странични ефекти на депполяриращите мускулни релаксанти:

1. Мускулни болки – причина за появата им са фасцикулациите, които се появяват непосредствено след въвеждането на Сукцинилхолина.
2. Повишено вътречно налягане – възниква в резултат на съкращението на околоочните мускули.
3. Хиперкалиемия – през ***1959 година Paton*** установява, че при анестезия с Хаотан и въвеждане на Сукцинилхолин се наблюдава покачване на серумния K^+ с $0,05 \text{ mmol/l}$. Отново, като причина се посочват мускулните фасцикулации.
4. Злокачествена хипертермия;
5. Кардиоваскуларни разстройства.

Недеполяриращи мускулни релаксанти

За разлика от депполяриращите мускулни релаксанти, недеполяриращите не променят структурната конформация на

постсинаптичните ацетилхолинови рецептори и така не предизвикват мускулни фасцикулации след въвеждането им. Те се явяват в конкурентни взаимоотношения с ацетилхолина, като се свързват обратимо с една или две свободни α – рецепторни субединици. Развива се така нареченият **конкурентен антагонизъм**.

По този начин потенциала на крайната пластинка на нервно – мускулното съединение не достига прагово ниво, при което настъпва инициация на потенциала на действие и активация на сарколемата. В резултат на това не се наблюдава мускулно съкращение.

Недеполяризиращите мускулни релаксанти (без Мивакурия), не се хидролизират от ацетилхолинестеразата и псевдохолинестеразата. Прекъсването на тяхното действие се осъществява чрез намаляване на нивото на медикамента в зоната на крайната пластинка в резултат на неговата дифузия обратно в плазмата по концентрационният градиент. Въвеждането на антихолинестеразни препарати ускорява дифузията на миорелаксантите в плазмата и по този начин облекчават възстановяването на нервно-мускулната проводимост.

Характеристиките на недеполяризиращите мускулни релаксанти са:

1. Нервно-мускулна блокада. Настъпва след около 1-5 минути (значително по – бавно от деполяризиращите мускулни релаксанти).
2. Продължителността на нервно – мускулната блокада (при различните медикаменти), продължава от 15-60 минути.
3. Не предизвикват мускулни фасцикулации.
4. Нервно – мускулната блокада може да бъде преустановена с въвеждането на антихолинестеразни медикаменти.
5. Имат способността да кумулират.

6. И действието и елиминарането им от организма е в пряка връзка с функционалното състояние на черния дроб и бъбреците.

Според продължителността на действието им (продължителността на нервно – мускулният блок) се делят на:

1. Миорелаксанти с продължително действие (Тубокурарин, Панкуроний, Галамин и др.). Нервно – мускулният блок настъпва след около 3-6 минути. Продължителността на действието им е около 80- 120 минути.
2. Миорелаксанти със средна продължителност на действие (Векуроний, Рокуроний, Атракурин, Цисатракурин). Действието им настъпва около 2-2,5 минути и продължава около 45-90 минути.
3. Миорелаксанти с кратко действие (Мивакурин, Рапакуроний). Ефекта на Мивакурия настъпва след около 2 минути, а на Рапакурония настъпва след 1 минута. Продължителността на действие на Мивакурия е около 12 – 20 минути, а на Рапакурония – 25- 35 минути.

Според химичната си структура недеполяризиращите мускулни релаксанти се делят на:

1. Бензилхолинови съединения.
 - Тубокурарин хлорид (Кураре, d- тубокурарин)-amp / fl 30 mg / 10 ml; 1 ml= 3 mg.

Приготвя се от корените на Южноамериканското растение *Chondrodendron tomentosum*. Използвано е било от индианците в Южна Америка като отрова за върховете на стрелите им. Той е първият миорелаксант използван в клиничната практика.

Доза за интубация-0,5-0,6 mg / kg.

Доза за интраоперативна релаксация-0,15 mg / kg.

- Атракуриум бензилат (Тракриум)-амп. 2,5 ml=2,5 mg; 5 ml=50 mg.

Използван е за първи път от *Stenlake* през *1951 година*. Той установява, че четвъртичното амониево съединение се разрушава спонтанно при различни температури и различни нива на рН. Този феномен е познат повече от сто години, като *Хофманова деградация*.

Доза за интубация – 0,50 mg /kg.

Фракционирано въвеждане -0,15 -0,20 mg /kg.

Противопоказания – Миастения гравис, Синдром на Lamberd – Eaton, нервно – мускулни заболявания.

- Мивакуриум хлорид (Mivcron) – амп. 5 ml= 10 mg.; 10 ml= 20 ml= 50 mg.

Хидролизира се от плазмената холинестераза. Той е хистаминолибератор.

Доза за интубация - 0,15 – 0,2 mg / kg.

Фракционирана доза – 0,05 – 0,1 mg / kg на 6- 12 минути.

Поради краткото си действие е подходящ в еднократната хирургия.

2. Аминостероидни съединения

- Панкурониев бромид (Pavulon) – 0,2 % разтвор, 1 ml = 2 mg.

Бис – четвъртичен амин с продължително действие. Синтезиран през *1964 година* от *Hewett u Savage*.

Притежава умерено изразен ваголитичен ефект. Стимулира симпатиковата нервна система, с което се свързва и наблюдаваното неблагоприятно повишение на сърдечната честота, артериалното кръвно налягане и сърдечния отговор. Продължителността на действието му е около 35 – 55 минути.

Доза за интубация – 0,07 – 0,1 mg/ kg.

Начална доза – 0,05 mg / kg.

Поддържаща доза – 0,01 mg/ kg.

- Пипекурониум бромид (Arduan) – amp /fl = 4 mg суха субстанция. Той е аналог на Панкурония. В моликлата си съдържа две пиперазинови групи. Синтезиране за първи път през *1982 година* в *Унгария*.

Продължителността му на действието му е около 35- 55 минути.

Доза за интубация – 0,01 – 1,02 mg / kg.

Поддържаща доза – 0,02 – 0,03 mg / kg.

- Рокуроний (Rocuronium bromide, Esmeron) – amp. 5 ml / 50 mg ; amp. 10 ml / 100 mg.

Рокурониумът е със средна продължителност на действие, която зависи от степента на разграждането му в черният дроб и елиминацията му с жлъчката, което се обяснява с неговата липофилност. Продължителността на блока е около 30 -40 минути.

Доза за интубация – 0,6 mg / kg.

Поддържаща доза – 0,15 mg / kg.

АНТИХОЛИНЕСТЕРАЗНИ СРЕДСТВА (ИНХИБИТОРИ)

Тяхното действие е свързано с антагонизиране на действието на недеполяризиращите мускулни релаксанти и предизвиканата от тях мускулна релаксация.

Възстановяването на нервно – мускулното възбуждане може да се осъществи спонтанно, посредством физиологични механизми. Настъпва при постепенно

натрупване на ацетилхолин и изместване (елиминиране) на нервно – мускулните блокери (релаксанти) от рецепторите.

ВАЖНО!!! Физиологичен антагонист на деполяриращите релаксанти е холинестеразата.

Фармакологичните антагонисти възстановяват нервно – мускулното провеждане, чрез повишаване на синтезирането и складирането на ацетелхолина. Друг начин е чрез стимулиране на пресинаптичните мембрани, при което се освобождава по-голямо количество ацетилхолин и настъпва намаляване на разграждането му от холинестеразата.

Третият механизъм е, чрез освобождаване на рецепторите от мускулните релаксанти и последващото им свързване с естественият медиатор – ацетилхолин.

Медикаменти:

- **Неостигмин** – Потиска холинестеразата, при което се натрупва голямо количество ацетилхолин. Създава се дисоциативен комплекс „ензим- инхибитор“ .

Доза – 0,04 mg/kg.

Успоредно се инжектира Атропин 0,2 mg за 1 mg Neostigmin.

- **Галантамин (Нивалин)**

Притежава изразен централен ефект.

Доза – 0,5 mg/kg.

Също изисква предварително въвеждане на Атропин, особено при болни с брадикардия.

- Производни на 4-аминопиридина: **Pymadin**

Доза-0,35 mg/kg.

Продължителността му на действие е около 100-120 минути.

Може да се използва комбинацията: 10 mg Pymadin + 10 mg Nivallin.

- Пиридостигмин
- Едрофониум

Клинична оценка за възстановен мускулен тонус:

1. Ефективно, спонтанно (с добър витален капацитет, минутен дихателен обем и максимално инспираторно налягане) дишане;
2. Възстановена двигателна активност;
3. Възстановени ларингеални и фарингеални рефлексии;
4. Възстановен тонус на шийната мускулатура с повдигане и задържане на главата за около една минута.