

УДК 616-089.5

**ОСОБЕННОСТИ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ
БЛОКАДЫ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Вейлер Роман Владимирович – к.м.н.
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

Данилюк Павел Иванович – к.м.н.
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

Целью представленного обзора является освещение клинической проблемы послеоперационной остаточной кураризации (ПОК) после общей анестезии у пожилых людей. Описаны возможные осложнения ПОК, а также возрастные изменения фармакокинетики миорелаксантов среднего действия. Этот обзор предназначен для облегчения выбора и содействия соответствующему интраоперационному применению миорелаксантов у пациентов старше 65 лет.

Ключевые слова: ПОЖИЛЫЕ ПАЦИЕНТЫ,
НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЙ БЛОК,
МИОРЕЛАКСАНТЫ, РЕВЕРСИЯ
НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО БЛОКА,
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ОСТАТОЧНАЯ
КУРАРИЗАЦИЯ

UDC 616-089.5

**FEATURES OF NEUROMUSCULAR
BLOCKADE IN THE ELDER PATIENTS:
REVIEW OF THE LITERATURE**

Veyler Roman Vladimirovich – MD
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia

Danyluk Pavel Ivanovich – MD
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia

The aim of review presented is to highlight the clinical problem of postoperative residual curarization (PORC) after general anesthesia in elder patients. Possible complications of PORC are described along with age-induced changes in pharmacokinetics of intermediate-acting neuromuscular blocking agents. The review facilitates the selection and intraoperative use of muscle relaxants in patients over 65 years old.

Key words: ELDERLY PATIENTS, MUSCLE
RELAXANTS, REVERSAL NEUROMUSCULAR
BLOCK, POSTOPERATIVE RESIDUAL
CURARIZATION

Анестезиологи все чаще принимают участие в лечении пожилых людей из-за увеличения продолжительности жизни и возрастания числа операций у пациентов этой популяции [7, 25]. Общая анестезия включает четыре важнейших компонента: потеря сознания, анальгезия, миорелаксация и гемодинамическая стабильность [44]. Нервно-мышечный блок служит двум последним целям. Поскольку он поддерживает хорошие условия для работы хирургов, а также облегчает управление дыхательными путями, дозы как летучих, так и внутривенных анестетиков могут быть значительно снижены [3]. Это важно для пациентов старше 65 лет, особенно для тех, кто старше 75 лет. Эта группа пациентов наиболее подвержена неблагоприятным воздействиям анестетиков [8, 41], включая снижение сократительной способности миокарда и гипотонии, которые представляют риск развития ишемии сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, а также послеоперационной когнитивной дисфункции и делирии [2, 11, 46].

К сожалению, пожилой возраст сопровождается повышенным риском послеоперационной остаточной кураризации (ПОК) [40]. Наряду с интраоперационным пробуждением [38], она является одним из наиболее клинически значимых осложнений в результате применения миорелаксантов. Остаточная миорелаксация в настоящее время характеризуется TOF < 0,9, хотя в более ранних работах упоминалось TOF < 0,7. Это может привести к тяжелым респираторным инцидентам и осложнениям в послеоперационном периоде [17] и, следовательно, позволяет продлить госпитализацию. Следовательно, осознание специфических проблем применения миорелаксантов у пожилых пациентов имеет решающее значение в повседневной анестезиологической практике.

Клинические аспекты фармакокинетики миорелаксантов у пожилых пациентов

Дозы недеполяризующих миорелаксантов, производных как аминоксифенов, так и бензилизохинолина, необходимые для достижения мак-

симальной блокады (95%-е снижение мышечной реакции на стимуляцию, ED95), не различаются между пожилыми людьми и более молодыми субъектами [16, 39]. Это свидетельствует о том, что физиология нервно-мышечного соединения и фармакодинамика миорелаксантов в пожилом возрасте заметно не изменяются. Фармакокинетика этих препаратов сказывается на измененных клинических эффектах у пожилых пациентов [1, 5, 6].

Уменьшение сердечного выброса сопровождается снижением перфузии скелетных мышц [41], и, следовательно, после введения препарата следует ожидать увеличения времени максимальной блокады [37]. Однако дозировки миорелаксантов, используемых для интубации, в два – три или даже в четыре раза выше, чем ED95. Это не только сокращает время, необходимое для максимального блокирования, которое используется при быстрой последовательной индукции сукцинилхолином или рокурониумом [26, 36], но также может устранить любые различия в начале действия между возрастными группами. Было доказано, что начало нервно-мышечной блокады, индуцированной интубационными дозами рокурония у пожилых людей, не увеличивается по сравнению с более молодыми пациентами [33].

К 40 годам функциональный резерв жизненно важных органов уменьшается на 1 % с каждым годом [22]. Снижение функции печени и почек приводит к уменьшению клиренса, увеличению периода полувыведения и, следовательно, возрастанию продолжительности действия миорелаксантов (что выражается в увеличении времени до восстановления мышечного ответа до 25 % от исходного уровня) [45]. Длительная продолжительность действия становится клинически значимой у субъектов старше 75 лет [19].

Аминостероиды

Рокуроний, который в настоящее время является наиболее часто используемым нейромышечным блокирующим аминостероидным препаратом в мире, оказывает пролонгированное действие у пожилых пациентов. Самое раннее исследование, касающееся фармакокинетики этого препарата [33], показало, что у пациентов старше 70 лет среднее время до самопроизвольного восстановления до 90 % исходного мышечного ответа, измеренного в мышцах *adductor pollicis* на один надмаксимальный стимул, составило 74,4 минуты по сравнению с 47,9 минутами у пациентов в возрасте от 27 до 58 лет.

Yamamoto и соавт. [47] продемонстрировали, что в течение 1–2 часов после введения последней поддерживающей дозы рокурония или после прекращения инфузии значения TOF было $< 0,9$ у 75 % пациентов в возрасте 65–85 лет и только у 33 % субъектов в возрасте 20–48 лет. Взаимосвязь продолжительности нервно-мышечной блокады после интубационной дозы рокурония и возраста пациента еще более выражена в случаях почечной недостаточности [10, 32]. Пациенты старше 70 лет также характеризуются более длительной продолжительностью интенсивного блока после введения рокурония [24].

Производные бензилизохинолина

Мышечные релаксанты бензилизохинолиновой структуры (атракурий и цисатракурий) подвергаются элиминации Хоффмана, которая ответственна за распад почти 77 % введенной дозы цисатракурия [30] и менее 50 % дозы атракурия [23]. Фармакокинетика этих препаратов, характеризующаяся клиренсом и периодом полувыведения [31, 43], может варьировать в разных возрастных группах, однако это, по-видимому, не имеет клинического значения. Исследования Slavov [42] и Sooroshian [43], а так-

же Jin [28] и Ornstein [37] не продемонстрировали различий в продолжительности клинического эффекта атракурия и цисатракурия между пожилыми и более молодыми пациентами.

При рассмотрении вопроса о безопасности применения миорелаксантов у пожилых пациентов предсказуемость фармакокинетики препарата играет основную роль, поскольку она может в значительной степени влиять на изменчивость продолжительности действия между людьми. В этом отношении производные бензилизохинолина имеют преимущество перед аминостероидами. Действительно, Arain и соавт. [14] определяли вариабельность продолжительности нервно-мышечной блокады как разницу между его длительностью у соответствующего пациента и средней продолжительностью во всей группе пациентов. Продолжительность нервно-мышечной блокады после введения рокурония у пациентов старше 60 лет продемонстрировала большую вариабельность по сравнению с цисатракурием – 86 и 44 минуты для рокурония и цисатракурия соответственно. Продолжительность интенсивной блокады после однократной интубационной дозы рокурония имела более широкий диапазон у пациентов старше 70 лет, чем у более молодых пациентов в возрасте от 20 до 60 лет [24].

Считается, что индивидуальная вариабельность продолжительности блока в ответ на миорелаксанты бензилизохинолинового ряда не имеет клинического значения. Исследование, проведенное Joomy et al. [29], кажется, противоречит этому убеждению. Результаты этой работы показывают, что у пожилых пациентов при использовании производных бензилизохинолина может также потребоваться корректировка дозы (с первоначально рассчитанной дозой для идеальной массы тела), чтобы снизить риск длительного клинического эффекта.

Остаточная нервно-мышечная блокада как значимая клиническая проблема послеоперационного периода у пожилых пациентов

Послеоперационная остаточная кураризация, известная как послеоперационная остаточная нервно-мышечная блокада (ПОНМБ), была первоначально определена как значение TOF < 0,7 [17]. Однако эта величина ответа, измеренная для мышцы adductor pollicis, все еще сопровождается подавленным респираторным ответом на гипоксию [12, 20] и не обеспечивает адекватного восстановления мышечной силы в глотке. Значение TOF, которое требуется верхнему сфинктеру глотки для восстановления предоперационного тонуса, равно 0,9 [21]. В результате остаточный блок теперь определяется как TOF < 0,9.

Об остаточной нервно-мышечной блокаде сообщалось не только после применения пролонгированного [13], но и промежуточного действия миорелаксантов, как аминостероидов, так и производных бензилизохинолина [27, 34]. ПОК значительно увеличивает риск возникновения тяжелых послеоперационных респираторных инцидентов и осложнений, включая ателектазирование, гипоксию, необходимость повторной интубации, а также пневмонию [9, 15, 17, 34].

Поскольку нервно-мышечная блокада длится дольше у пожилых пациентов, у них следует также ожидать увеличения частоты остаточной миорелаксации. Этот факт подтвердили результаты двух крупных проспективных исследований с остаточной миорелаксацией у пожилых пациентов после введения рокурония [35, 40]. В группе, состоящей из 415 пациентов, Pietraszewski et al. [40] доказали, что, если рокуроний вводят эмпирически, а нервно-мышечная блокада не регрессирует к концу анестезии, ПОК (TOF < 0,9) является обычным явлением и встречается у 89 % пациентов в возрасте 65 лет и старше, среди которых до 44 % с TOF < 0,7. У более молодых пациентов значения TOF < 0,9 и < 0,7 наблюдались у 77 и 20 % пациентов соответственно. У них также было меньше гипоксических эпизодов в послеоперационном периоде, чем у пожилых людей. Следует отметить, что у всех пациентов, включенных в исследование, как по-

лагалось, спонтанно регрессировал нервно-мышечный блок на основании клинических критериев, определяемых анестезиологом, таких как способность поднимать голову более 5 секунд и эффективно кашлять.

В исследовании Murphy et al. [35] ранние послеоперационные осложнения были наиболее распространены у пожилых пациентов и включали обструкцию дыхательных путей и гипоксию, требующих применения кислорода в палате интенсивной терапии. Более высокая частота послеоперационного ателектазирования и пневмонии наблюдалась во время дальнейшего пребывания в стационаре (15,7 % против 3 % у более молодых пациентов). Скорее всего, это связано с повышенным риском аспирации. Во время видео-, радиографического обследования пациентов старше 65 лет были выявлены значительные нарушения глотания при $\text{TOF} < 0,9$ [18].

Заключение

Измененная фармакокинетика миорелаксантов у пожилых пациентов приводит к увеличению продолжительности действия этих препаратов и отсроченному восстановлению нервно-мышечной блокады по сравнению с более молодыми субъектами после введения доз, рассчитанных в соответствии с идеальной массой тела.

Это в основном относится к аминостероидным соединениям, производным бензилизохинолина может также потребоваться корректировка дозы для предотвращения остаточной блокады, что является причиной повышенного риска послеоперационных осложнений у лиц старше 65 лет. Поэтому необходимо регулярно контролировать нервно-мышечную блокаду у пожилых людей, чтобы после анестезии сохранялся $\text{TOF} > 0,9$ [4].

Список литературы

1. *Бестаев Г. Г.* К вопросу о факторах, влияющих на нейромышечную блокаду / Г. Г. Бестаев, В. Д. Слепушкин // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2018. – № 2. – С. 36–39.
2. *Заболотских И. Б.* Послеоперационный делирий у пожилых пациентов: обзор литературы / И. Б. Заболотских, С. Г. Рудомёткин, Н. В. Трембач // Вестник интенсивной терапии. – 2013. – № 1. – С. 62–69.
3. *Магомедов М. А.* Миоплегия / М. А. Магомедов, И. Б. Заболотских. – М., 2010.
4. Мониторинг мышечной релаксации в рутинной анестезиологической практике: трехлетний опыт применения / С. В. Чуприн, О. В. Сушкова, В. В. Мясникова и др. // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2017. – № 1. – С. 23–27.
5. *Муронов А. Е.* Периоперационное ведение пациентов с алкогольной зависимостью / А. Е. Муронов // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2017. – № 2. – С. 61–68.
6. *Мясникова В. В.* Периоперационное ведение пациентов с депрессией / В. В. Мясникова, А. Е. Муронов // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2018. – №1. – С. 16–26.
7. Периоперационное ведение гериатрических пациентов. Проект клинических рекомендаций ФАР / И. Б. Заболотских, Е. С. Горобец, К. М. Лебединский и др. // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2018. – № 1. – С. 60–74.
8. Периоперационное ведение пациентов пожилого и старческого возраста / И. Б. Заболотских, Е. С. Горобец, К. М. Лебединский и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – № 1–2. – С. 5–20.
9. Периоперационное ведение пациентов с дыхательной недостаточностью / И. Б. Заболотских, Н. В. Трембач, К. М. Лебединский и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – № 1–2. – С. 102–116.
10. *Синьков С. В.* Периоперационное ведение пациентов с хронической почечной недостаточностью / С. В. Синьков, С. В. Григорьев // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2017. – № 4. – С. 58–65.
11. *Трембач Н. В.* Анестезия у пациентов с сопутствующими заболеваниями центральной нервной системы: обзор литературы / Н. В. Трембач // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2017. – № 3. – С. 19–34.
12. *Шевченко Т. О.* Нейрорефлекторная регуляция дыхания: физиологические аспекты и клиническое значение в анестезиологии / Т. О. Шевченко // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2016. – приложение к № 1. – С. 182–188.
13. *Almeida M. C., Camargo D. R., Linhares S. F. et al.* Evaluation of residual neuromuscular block and late recurarization in the post-anesthetic care unit // Rev Bras Anesthesiol. 2004; 54: 518–531.
14. *Arain S. R., Kern S., Ficke D. J.* Variability of duration of action of neuromuscular-blocking drugs in elderly patients // Acta Anaesthesiol Scand. 2005; 49: 312–315.
15. *Aytac I., Postaci A., Aytac B. et al.* Survey of postoperative residual curarization, acute respiratory events and approach of anesthesiologists // Braz J Anesthesiol. 2016; 66: 55–62.
16. *Bell P. F., Mirakhur R. K., Clarke R. S.* Dose-response studies of atracurium, vecuronium and pancuronium in the elderly // Anaesthesia. 1989; 44: 925–927.

17. *Berg H., Roed J., Viby-Mogensen J. et al.* Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium // *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997; 41: 1095–1103.
18. *Cedborg A. I., Sundman E., Bodén K. et al.* Pharyngeal function and breathing pattern during partial neuromuscular block in the elderly: effects on airway protection // *Anesthesiology* .2014; 120: 312–25.
19. *Cope T. M., Hunter J. M.* Selecting neuromuscular-blocking drugs for elderly patients // *Drugs Aging.* 2003; 20: 125–140.
20. *Eriksson L. I., Sato M., Severinghaus J. W.* Effect of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response // *Anesthesiology.* 1993; 78: 693–699.
21. *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; 87: 1035–1043.
22. *Evers B. M., Townsend Jr C. M., Thompson J. C.* Organ physiology of aging // *Surg Clin North Am.* 1994; 74: 23–39.
23. *Fisher D. M., Claver Canfell P., Fahey M. R.* Elimination of atracurium in humans: contribution of Hofmann elimination and ester hydrolysis versus organ-based elimination // *Anesthesiology.* 1986; 65: 6–12.
24. *Furuya T., Suzuki T., Kashiwai A. et al.* The effects of age on maintenance of intense neuromuscular block with rocuronium // *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012; 56: 236–239.
25. *Griffiths R., Beech F., Brown A. et al.* Peri-operative care of the elderly 2014: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland // *Anaesthesia* 2014; 69s1: 81–98.
26. *Han T. H., Martyn J. A.* Onset and effectiveness of rocuronium for rapid onset of paralysis in patients with major burns: priming or large bolus // *Br J Anaesth.* 2009; 102: 55–60.
27. *Hayes A. H., Mirakhur R. K., Breslin D. S. et al.* Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs // *Anaesthesia.* 2001; 56: 312–318.
28. *Jin M. H., Park D. H., Yang H. S. et al.* Action duration of atracurium in the elderly patients // *Korean J Anesthesiol.* 1997; 33: 1071–1076.
29. *Joomye S., Yan D., Wang H. et al.* Consumption of cisatracurium in different age groups using a closed loop computer controlled system // *BMC Anesthesiology.* 2014; 14: 29.
30. *Kisor D. F., Schmith V. D., Wargin W. A. et al.* Importance of the organin dependent elimination of cisatracurium // *Anesth Analg.* 1996; 83: 1065–1071.
31. *Kitts J. B., Fisher D. M., Canfell C. et al.* Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Atracurium in the Elderly // *Anesthesiology.* 1990; 72: 272–275.
32. *Kocabas S., Yedicocuklu D., Askar F. Z. et al.* The neuromuscular effects of 0.6 mg kg⁻¹ rocuronium in elderly and young adults with or without renal failure // *Eur J Anaesthesiol.* 2008; 25: 940–946.
33. *Matteo R. S., Ornstein E., Schwartz A .E. et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients // *Anesth Analg.* 1993; 77: 1193–1197.
34. *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; 107: 130–137.
35. *Murphy G. S., Szokol J. W., Avram M. J.* Residual neuromuscular block in the elderly: incidence and clinical implications // *Anesthesiology.* 2015; 123: 1322–1336.

36. *Naguib M., Samarkandi A. H., El-Din M.E. et al.* The dose of succinylcholine required for excellent endotracheal intubating conditions // *Anesth Analg.* 2006; 102: 151–155.
37. *Ornstein E., Lien C. A., Matteo R. S. et al.* Pharmacodynamics and pharmacokinetics of cisatracurium in geriatric surgical patients // *Anesthesiology.* 1996; 84: 520–525.
38. *Pandit J. J., Andrade J., Bogod D. G. et al.* The 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors // *Anaesthesia.* 2014; 69: 1089–1101.
39. *Parker C. J., Hunter J. M., Snowdon S. L.* Effect of age, sex and anaesthetic technique on the pharmacodynamics of atracurium // *Br J Anaesth.* 1993; 70: 38–41.
40. *Pietraszewski P., Gaszyński T.* Residual neuromuscular block in elderly patients after surgical procedures under general anaesthesia with rocuronium // *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2013; 45: 77–81.
41. *Rivera R., Antognini J. F.* Perioperative drug therapy in elderly patients. *Anesthesiology.* 2009; 110: 1176–1181.
42. *Slavov V., Khalil M., Merle J. C. et al.* Comparison of duration of neuromuscular blocking effect of atracurium and vecuronium in young and elderly patients // *Br J Anaesth.* 1995; 74: 709–711.
43. *Sorooshian S. S., Stafford M. A., Eastwood N. B. et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in young and elderly adult patients // *Anesthesiology.* 1996; 84: 1083–1091.
44. *Urban B. W., Bleckwenn M.* Concepts and correlations relevant to general anaesthesia // *Br J Anaesth.* 2002; 89: 3–16.
45. *Viby-Mogensen J., Ostergaard D., Donati F. et al.* Pharmacokinetic studies of neuromuscular blocking agents: good clinical research practice (GCRP) // *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000; 44: 1169–1190.
46. *Wickham A., Highton D., Martin D.* Care of elderly patients: a prospective audit of the prevalence of hypotension and the use of BIS intraoperatively I 25 hospitals in London // *Perioper Med (Lond).* 2016; 5: 12.
47. *Yamamoto H., Uchida T., Yamamoto Y. et al.* Retrospective analysis of spontaneous recovery from neuromuscular blockade produced by empirical use of rocuronium // *J Anesth.* 2011; 25: 845–849.