

А.Л. ЛИПНИЦКИЙ, А.В. МАРОЧКОВ

**ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ  
ЦИСАТРАКУРИУМА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ**УЗ «Могилевская областная больница»,  
Республика Беларусь

**Цель.** Определить влияние возраста пациента на время начала действия, создание условий для интубации трахеи и продолжительность действия цисатракуриума.

**Материал и методы.** В проспективное исследование было включено 78 пациентов, которым выполнялась лапароскопическая холецистэктомия. В зависимости от возраста все пациенты были разделены на 4 группы: группа 1 (n=18) – 18-39 лет, группа 2 (n=18) – 40-49 лет, группа 3 (n=21) – 50-59 лет, группа 4 (n=21) – старше 60 лет. Всем пациентам вводился цисатракуриум в дозе 0,1-0,15 мг/кг. Общая анестезия поддерживалась ингаляцией севофлурана и болюсным введением фентанила. Контроль нервно-мышечной передачи проводился методом кинемииографии.

**Результаты.** Время начала действия цисатракуриума было существенно меньше в 1 группе в сравнении с группами 3 и 4:  $216,5 \pm 88,6$  с в группе 1 в сравнении с  $284,8 \pm 87,4$  и  $306,0 \pm 140,5$  с в группах 3 и 4 соответственно,  $p < 0,05$ . Интубация трахеи была выполнена у всех пациентов с первой попытки, продолжительность около 180 секунд.

Продолжительность действия цисатракуриума не отличалась между группами и была равна: в 1 группе –  $45,4 \pm 9,2$  мин, во 2 группе –  $47,6 \pm 9,6$  мин, в 3 группе –  $50,1 \pm 9,8$  мин, в 4 группе –  $46,9 \pm 9,8$  мин,  $p > 0,1$ . Несмотря на отсутствие статистически значимых отличий в продолжительности действия, индекс восстановления нервно-мышечного блока был достоверно больше в 3 и 4 группах в сравнении с 1 и 2 группами (в 1 группе –  $12,9 \pm 3,3$  мин, во 2 группе –  $12,6 \pm 3,1$  мин, в 3 группе –  $17,7 \pm 6,6$  мин, в 4 группе –  $17,8 \pm 5,9$  мин,  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** У пожилых пациентов нервно-мышечная блокада наступает медленнее, а восстановление НМП происходит за одинаковое время в сравнении с пациентами молодого возраста.

*Ключевые слова:* миорелаксанты, цисатракуриум, нервно-мышечный блок, нервно-мышечная проводимость, общая анестезия

**Objectives.** To find out the impact of age on onset times; providing conditions for the tracheal intubation and duration of cisatracurium action.

**Methods.** The patients (n=78) undergone to laparoscopic cholecystectomy were enrolled in the prospective study. The patients were divided into four groups according to age: group 1 (n=18) 18-39 yrs old; group 2 (n=18) 40-49 yrs old; group 3 (n=21) 50 to 59 yrs old; and group 4 (n=21) – above 60 yrs old. All patients received cisatracurium 0,1-0,15 mg/kg. General anesthesia was maintained with inhalation of sevoflurane and bolus administration of fentanyl. A neuromuscular transmission was measured by kinemiography method.

**Results.** Onset time of cisatracurium action was significantly shorter in group 1 in comparison with groups 3 and 4:  $216,5 \pm 88,6$  s in group 1 in comparison with group 3 and 4:  $284,8 \pm 87,4$  and  $306,0 \pm 140,5$  s, respectively,  $p < 0,05$ . All patients underwent tracheal intubation at the first attempt, duration was about 180 seconds.

Duration of action of cisatracurium was not differed between the groups: in group 1 –  $45,4 \pm 9,2$  min, in group 2 –  $47,6 \pm 9,6$  min, in group 3 –  $50,1 \pm 9,8$  min, in group 4 –  $46,9 \pm 9,8$  min,  $p > 0,1$ . Despite the absence of statistically significant differences in the duration of action, the recovery index of the neuromuscular block was significantly longer in groups 3 and 4 in comparison with groups 1 and 2 (group 1 –  $12,9 \pm 3,3$  min, group 2 –  $12,6 \pm 3,1$  min, group 3 –  $17,7 \pm 6,6$  min, group 4 –  $17,8 \pm 5,9$  min,  $p < 0,05$ ).

**Conclusion.** In elderly patients, neuromuscular blockade occurs more slowly and neuromuscular transmission restored at the same time compared with young patients.

*Keywords:* muscle relaxants, cisatracurium, neuromuscular block, neuromuscular transmission, general anaesthesia, tracheal intubation, inhalation

Novosti Khirurgii. 2016 Mar-Apr; Vol 24 (2): 170-176  
Peculiarities of Cisatracurium Application in Elderly Patients

A.L. Lipnitski, A.V. Marochkov

**Введение**

В настоящее время по данным разных исследований, до 65% пациентов при поступлении из операционной имеют признаки недостаточного восстановления нервно-мышечной прово-

димости (НМП) после применения недеполяризующих миорелаксантов [1, 2, 3].

Остаточный нервно-мышечный блок (НМБ) является фактором риска развития тяжелых осложнений в послеоперационном периоде [1, 4, 5]. Ранняя экстубация трахеи в условиях

остаточного НМБ может вести к респираторным нарушениям, которые увеличивают риск регургитации и аспирации, развития гипоксемии, гиперкапнии и гипоксии.

Риск остаточной кураризации существенно увеличивается с возрастом, у пациентов с сопутствующей патологией, полиорганной дисфункцией и при электролитных нарушениях [4, 6]. Установлено, что возраст является независимым фактором риска послеоперационных дыхательных осложнений [7]. Известно, что с возрастом уменьшается как артериальное напряжение кислорода, так и вентиляционный ответ на гиперкапнию и гипоксию. Таким образом, применение недеполяризующих нервно-мышечных релаксантов (ННМР) у пожилых пациентов может существенно увеличить риск послеоперационных осложнений.

В отличие от аминостероидных миорелаксантов, обладающих органозависимой элиминацией и имеющих, по-видимому, большую продолжительность действия у пожилых пациентов, бензилизохинолиновые релаксанты (атракуриум и цисатракуриум) имеют преимущественно «внеорганный» метаболизм [2, 8]. На данный момент точно не установлено влияние возраста пациента на фармакодинамику миорелаксантов данной группы.

В связи с этим целью данного исследования было определение влияния возраста пациента на нервно-мышечную проводимость при применении относительно нового в клинической практике миорелаксанта цисатракуриума.

## Материал и методы

На проведение настоящего исследования было получено разрешение Комитета по этике УЗ «Могилевская областная больница». Во всех случаях на проведение анестезии было получено письменное информированное согласие от каждого из пациентов. В проспективное исследование было включено 78 пациентов (6 мужчин и 72 женщины) в возрасте 18 лет и старше, которым в 2013-2014 гг. выполнялось однотипное хирургическое вмешательство на органах брюшной полости (лапароскопическая холецистэктомия).

Из исследования были исключены пациенты с предполагаемыми трудными условиями для интубации; с нервно-мышечными заболеваниями; известными хроническими заболеваниями почек и печени; аллергией на используемые в исследовании препараты; пациенты, принимавшие медикаменты, которые могут существенно влиять на нервно-мышечную проводимость. Пациенты, у которых во время общей анесте-

зии наблюдался нестабильный контроль нервно-мышечной передачи, были также исключены из исследования.

Всем пациентам вводили цисатракуриум (Нимбекс®) в дозе 0,1-0,15 мг/кг идеальной массы тела в зависимости от предполагаемой длительности операции. В зависимости от возраста все пациенты были разделены на 4 группы: группа 1 (n=18) – пациенты в возрасте от 18 до 39 лет, группа 2 (n=18) – возраст от 40 до 49 лет, группа 3 (n=21) – 50-59 лет и группа 4 (n=21) – пациенты в возрасте 60 лет и старше.

Во время анестезии и операции использовался стандартный мониторинг (неинвазивное артериальное давление, ЧСС, термометрия, пульсоксиметрия, капнография, ЭКГ и электроэнцефалографическая энтропия). Анализировались мониторируемые параметры на следующих этапах: 1-й – до начала анестезии (больной на операционном столе); 2-й – через 5 минут после начала операции; 3-й – через 10 минут после начала операции; 4-й – через 20-30 мин после начала операции (основной этап операции); 5-й – окончание операции (швы на кожу); 6-й – через 5 минут после экстубации пациента.

Анестезиологическое пособие: премедикацию и индукцию в анестезию у всех пациентов проводили по одинаковой схеме.

Индукция состояла из последовательного введения фентанила (0,1 мг), пропофола (1,5-2,0 мг/кг) и цисатракуриума. Ларингоскопия проводилась через 120-180 секунд, и условия для интубации оценивались опытным анестезиологом. Оценка условий проводилась по стандартной схеме и включала в себя такие критерии, как легкость проведения ларингоскопии, расположение и/или движение голосовых связок, а также наличие реакции пациента на интубацию.

Поддержание анестезии проводили с помощью ингаляции севофлурана (0,8-1,0 МАК) в кислородо-воздушной смеси (50%) и дополнительным болюсным введением фентанила. ИВЛ во время анестезии проводилась аппаратом ADU-5 (Datex-Ohmeda, Финляндия). Введение фентанила и севофлурана прекращали перед окончанием операции. Момент экстубации трахеи определяли с помощью контроля нервно-мышечной проводимости, а также клинических признаков восстановления НМП: открытие глаз, способность поднятия и удержания головы над операционным столом в течение 5 сек (тест Дама), сила рукопожатия. Для восстановления нервно-мышечной проводимости антихолинэстеразные препараты не применялись.

### *Контроль нервно-мышечной проводимости (трансмиссии)*

Контроль нервно-мышечной трансмиссии

осуществляли с помощью модуля нервно-мышечной проводимости (NMT) монитора для анестезии Datex-Ohmeda S/5TM (Datex-Ohmeda Inc, Финляндия). Кинематографические исследования были проведены согласно Стокгольмским критериям для фармакодинамических исследований действия миорелаксантов [9].

После индукции в анестезию (для предотвращения произвольных мышечных сокращений и напряжения мышц, что создает помехи референтному поиску), но перед назначением миорелаксантов проводили калибровку монитора, используя автоматическую процедуру запуска. При этом монитор осуществляет поиск стимулирующего потока, необходимого для активации всех волокон мышцы. Поиск начинается со стимула в 10 мА, и измеряется ответ. Поток импульсов усиливается шагами в 5 мА до тех пор, пока увеличение потока не перестанет усиливать ответ. Этот максимальный поток затем автоматически будет увеличен на 15%, давая в результате сверхмаксимальный импульс. Если сверхмаксимальный импульс не был найден — проводили коррекцию положения электродов.

В данном исследовании применялся режим «Train of Four» (TOF). Сразу же после введения миорелаксанта и в течение первых 10 мин измерение НМП проводили с максимально коротким интервалом — 10 секунд. Далее измерение проводили через 20 с.

В протоколе исследования регистрировались следующие показатели.

1. Время начала действия миорелаксанта (секунды) — временной интервал от завершения внутривенной инъекции миорелаксанта до значения TOF, равного 0, или его максимального снижения.

2. Время наступления максимальной нервно-мышечной блокады (секунды) — временной интервал от завершения внутривенной инъекции миорелаксанта до исчезновения ответа на все стимулы (значения Count, равного 0).

3. Появление ответа на 1 (первый) стимул (минуты) — время от завершения внутривенной инъекции миорелаксанта до появления ответа на 1-й стимул (Count=1).

4. Начало восстановления НМП (минуты) — время от завершения внутривенной инъекции миорелаксанта до появления ответа на 4-й стимул (время появления TOF).

5. Продолжительность действия (минуты) — временной интервал от завершения внутривенной инъекции миорелаксанта до появления значения TOF, равного 25%.

6. Время восстановления НМП до уровня TOF=50% и TOF=75% (минуты) — временной интервал от завершения внутривенной инъек-

ции миорелаксанта до появления значения TOF равного 50% и 75% соответственно.

7. Индекс восстановления (минуты) — временной интервал увеличения НМП от значения TOF=25% до TOF=75%.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Statistica 10.0. Для оценки распределения применяли критерий Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Статистическую значимость различий средних 4-х групп оценивали с использованием дисперсионного анализа (ANOVA). Для определения значимости различий между средними конкретными группами применяли параметрический t-критерий Стьюдента (для независимых выборок). Для анализа категориальных данных использовали критерий  $\chi^2$ . Для оценки корреляции использовали коэффициент корреляции Пирсона. С целью выявления зависимости фармакодинамики миорелаксанта от возраста был проведен однофакторный линейный регрессионный анализ. Для анализа значимости полученных результатов использовали F-критерий Фишера.

## Результаты

Средний возраст пациентов в указанных группах был равен: в 1 группе —  $32,0 \pm 5,4$ , во 2 группе —  $44,8 \pm 3,3$ , в 3 группе —  $54,7 \pm 2,3$  и в группе 4 —  $66,9 \pm 5,7$  года. Характеристика четырех групп пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Как следует из данной таблицы, группы статистически достоверно не отличались между собой по полу, массе тела и росту, индексу массы тела, длительности операции и длительности общей анестезии. В группе 4 (возраст старше 60 лет) достоверно было больше пациентов с оценкой тяжести состояния по классификации ASA III класс в сравнение с остальными группами (к III классу были отнесены 52,4% пациентов).

Всем пациентам проводили многокомпонентную анестезию севофлураном, фентанилом и цисатракуриумом по приведенной выше схеме. Дозы препаратов на индукцию и поддержание анестезии во всех группах достоверно между собой не отличались (таблица 2). Количество вводимого пациентам цисатракуриума также было одинаково во всех группах и равно  $0,08$  мг/кг фактической массы тела.

Состояние пациентов в группе 4, во время анестезии применяли традиционный неинвазивный мониторинг гемодинамики (неинвазивное артериальное давление, ЧСС, ЭКГ, пульсоксиметрию, капнографию) [10]. Анализ

Таблица 1

Данные	Общая характеристика пациентов				p
	Группа 1 (18-39 лет)	Группа 2 (40-49 лет)	Группа 3 (50-59 лет)	Группа 4 (60 лет и более)	
Число пациентов, n	18	18	21	21	78
Возраст, лет	32,0±5,4	44,8±3,3	54,7±2,3	66,9±5,7	p>0,1*
Пол, муж/жен	2/16	2/16	2/19	0/21	p>0,1**
Масса тела, кг	82,5±14,1	78,0±11,2	79,7±12,8	77,8±13,2	p>0,1*
Рост, см	166,1±8,2	164,3±6,4	164,6±7,8	161,1±6,4	p>0,1*
Идеальная масса тела	58,0±4,1	57,1±3,2	57,3±3,9	55,5±3,2	p>0,1*
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,0±5,2	29,0±4,2	29,4±4,2	29,9±4,3	p>0,1*
ASA I/II/III	4/13/0	2/16/0	2/13/5	0/7/11	p<0,1**
Длительность операции, мин	33,9±10,4	31,2±13,2	37,1±15,8	36,1±17,6	p>0,1*
Длительность анестезии, мин	55,3±8,3	51,3±10,1	57,6±18,5	59,5±16,3	p>0,1*

Примечания: \* – для анализа использовали параметрический дисперсионный анализ ANOVA; \*\* – критерий  $\chi^2$  (Chi-square).

Таблица 2

Препараты	Дозы препаратов для индукции и поддержания анестезии				p *
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	
Фентанил, мкг/кг	4,5±1,0	5,1±0,7	4,6±1,3	4,1±1,2	>0,1
Пропофол, мг/кг	2,1±0,3	2,2±0,3	2,0±0,5	2,0±0,3	>0,1
Цисатракуриум, мг	6,5±1,4	6,3±1,5	6,7±1,7	6,5±1,5	>0,1
Цисатракуриум, мг/кг	0,08±0,02	0,08±0,03	0,08±0,02	0,08±0,02	>0,1
Севофлуран, об% на выдохе, 4 этап	2,0±0,3	1,9±0,3	1,9±0,5	1,9±0,4	>0,1
МАК севофлурана, 4 этап	1,0±0,1	0,9±0,1	0,9±0,2	0,9±0,2	>0,1

Примечания: \* – для анализа использовали параметрический дисперсионный анализ ANOVA.

показателей систолического, диастолического и среднего АД и ЧСС между группами выявил значимые различия только на 1 этапе. Так, до начала операции в группах 3 и 4 показатели систолического АД были выше, чем в группах 1 и 2 (АДсист. равнялось 137,2±14,5 мм рт.ст. в 1 группе и 144,8±14,7 мм рт.ст. во 2 группе в сравнении с 3 группой – 157,1±15,1 мм рт.ст. и 4 группой – 156,5±15,0 мм рт.ст. (p<0,05)). В дальнейшем период поддержания анестезии характеризовался нормотензией и нормальной ЧСС (показатели гемодинамики не отличались на 2, 3 и 5 этапах исследования). На основном этапе операции (4 этап) наблюдались статистически значимые отличия в показателях АД между группами 1 и 4 (АДсист. равнялось 124,6±14,8 мм рт.ст. в группе 1, 115,9±20, мм рт.ст. в группе 2, 114,9±22,6 мм рт.ст. в группе 3 и 107,6±18,9 мм рт.ст. в группе 4). После пробуждения и экстубации во всех группах наблюдались склонность к гипертензии и тахикардии.

Время начала действия цисатракуриума было существенно меньше в 1 группе в сравнении с группами 3 и 4, где наблюдалось более длительное наступление НМБ (216,5±88,6 с в группе 1 в сравнении с 284,8±87,4 и 306,0±140,5 с в группах 3 и 4 соответственно, p<0,05). Несмотря на более быстрое время наступления нервно-мышечной блокады в 1 группе, интубация трахеи была выполнена у всех пациентов с первой попытки за одинаковое время – около

180 секунд. При этом условия для интубации (проведение ларингоскопии, расслабление голо-совых связок и их движение, наличие реакции на введение эндотрахеальной трубки и раздувание манжеты) были плохие только у 6 пациентов. Частота плохих условий для интубации была одинаковой во всех группах (таблица 3).

Время наступления максимальной нервно-мышечной блокады (отсутствие ответа на все импульсы, Count=0) также происходило быстрее в 1 группе пациентов – за 292,1±86,9 с, в сравнении с группами 2 и 3 (380,0±96,7 и 425,6±114,0 секунд соответственно, p<0,05). В 4 группе у 52,4% пациентов так и не был достигнут уровень максимальной НМБ в отличие от групп 1 и 3, где таких пациентов было 22,2 и 23,8% соответственно, p<0,05.

У пациентов, у которых была достигнута полная НМБ, появление ответа на 1 импульс (Count=1) происходило во всех группах за одинаковое время (таблица 4). Начало восстановления нервно-мышечной проводимости не отличалось между собой во всех группах: в 1 группе – 34,0±9,6 мин, во 2 группе – 35,4±10,4 мин, в 3 группе – 35,3±9,2 мин, в 4 группе – 33,0±10,9 мин, p>0,1. Продолжительность действия цисатракуриума также не отличалась между группами и была равна: в 1 группе – 45,4±9,2 мин, во 2 группе – 47,6±9,6 мин, в 3 группе – 50,1±9,8 мин, в 4 группе – 46,9±9,8 мин, p>0,1.

Таблица 3

Показатели наступления нервно-мышечной блокады в исследуемых группах					
Данные	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	p*
Время начала действия (TOF=0), с	216,5±88,6	270,3±135,0	284,8±87,4	306,0±140,5	<0,05* <0,05†
Частота наступления неполного/ полного НМБ (TOF=0)	1/17	2/16	1/20	2/19	>0,05**
Время наступления Count=0, с	292,1±86,9	380,0±96,7	425,6±114,0	365,0±129,1	<0,05* <0,05‡
Частота наступления Count>0 / Count=0, %	4/14 (22,2%/ 77,8%)	6/12 (33,3%/ 66,7%)	5/16 (23,8%/ 76,2%)	11/10 (52,4%/ 47,6%)	<0,05#
Время начала интубации трахеи, с	171,7±30,5	178,3±19,2	185,2±26,2	188,6±23,5	>0,05*
Условия интубации трахеи отличные/ хорошие/ плохие	14/3/1	15/2/1	13/7/1	12/6/3	>0,05**

Примечания: \* – для анализа использовали параметрический дисперсионный анализ ANOVA; \*\* – для анализа категориальных данных использовали критерий  $\chi^2$ ; † – отличия группы 1 vs 3 и 4 (для анализа использовали t-критерий Стьюдента); ‡ – отличия группы 1 vs 2 и 3 (для анализа использовали t-критерий Стьюдента); # – сравнение частоты достижения Count=0 в группе 4 vs 1 и 3 (для анализа использовали  $\chi^2$ ).

Таблица 4

Показатели восстановления нервно-мышечной проводимости в исследуемых группах					
Данные	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	p*
Появление ответа на 1 стимул (Count=1), мин	24,3±7,7	21,8±9,5	21,7±6,5	25,4±9,2	>0,1
Начало восстановления НМП (TOF>0), мин	34,0±9,6	35,4±10,4	35,3±9,2	33,0±10,9	>0,1
Продолжительность действия (TOF=25%), мин	45,4±9,2	47,6±9,6	50,1±9,8	46,9±9,8	>0,1
Время достижения TOF=50%, мин	52,9±8,9	50,7±8,8	58,3±12,2	54,6±9,4	>0,1
Время достижения TOF=75%, мин	59,2±8,7	57,8±10,2	65,8±13,4	64,2±10,3	>0,1
Индекс восстановления, мин	12,9±3,3	12,6±3,1	17,7±6,6	17,8±5,9	<0,05†

Примечания: \* – для анализа использовали параметрический дисперсионный анализ ANOVA; † – отличия групп 1 и 2 vs 3 и 4 (для анализа использовали t-критерий Стьюдента).

Время восстановления уровня НМП до значения TOF равного 50 и 75% статистически достоверно не отличалось между собой во всех группах и было равно для TOF=75%: в 1 группе – 59,2±8,7 мин, во 2 группе – 57,8±10,2 мин, в 3 группе – 65,8±13,4 мин, в 4 группе – 64,2±10,3 мин,  $p>0,1$  (таблица 4). Несмотря на отсутствие статистически значимых отличий во времени восстановления НМП, индекс восстановления нервно-мышечной проводимости (время нарастания TOF с 25% до 75%) был достоверно больше в 3 и 4 группах в сравнение с 1 и 2 группами (в 1 группе 12,9±3,3 мин, во 2 группе 12,6±3,1 мин, в 3 группе 17,7±6,6 мин, в 4 группе 17,8±5,9 мин,  $p<0,05$ ).

Проведенный корреляционный анализ показал, что в данном исследовании имелась слабая корреляция между возрастом и временем начала действия цисатракуриума ( $R=0,24$ ,  $p=0,04$ ) и умеренная корреляция возраста с индексом восстановления ( $R=0,35$ ,  $p=0,008$ ).

Также для определения точного влияния возраста на фармакодинамику цисатракуриума был проведен однофакторный линейный регрессионный анализ. Были получены следующие результаты при выявлении регрессии возраста пациента с временем начала действия

(коэффициент множественной детерминации  $R^2=0,03$ , значимость F-критерия Фишера  $F>0,1$ ), временем наступления максимальной НМБ ( $R^2=0,08$ ,  $F<0,05$ ), продолжительностью действия ( $R^2=0,002$ ,  $F>0,1$ ), индексом восстановления ( $R^2=0,08$ ,  $F<0,05$ ).

### Обсуждение

Данное исследование было проведено для определения влияния возраста пациента на особенности клинических эффектов цисатракуриума. В нашем исследовании показано, что у пожилых пациентов нервно-мышечная блокада наступает медленнее, а восстановление НМП происходит за одинаковое время.

С целью проведения анализа более однородных возрастных групп все пациенты были разделены на 4 группы. В группу 4 были распределены пациенты старше 60 лет, что соответствует по критериям ВОЗ пожилому (60–74 лет) и старческому (75–89 лет) возрастам. Однако только 3 пациента в этой группе были старше 74 лет, при этом старше 89 лет (долгожители) пациентов не было. Очевидно, что пожилые люди имеют большее число сопутствующих заболеваний и их физическое состояние, как

правило, тяжелее, чем у более молодых. В данном исследовании пациенты 4-ой группы также достоверно имели более тяжелое состояние, оцениваемое по классификации ASA, в сравнении с остальными группами. Пожилые люди принимают большее число лекарственных препаратов для лечения сопутствующих заболеваний, которые могут влиять на НМП. Поэтому для нивелирования влияния данного фактора из исследования были исключены пациенты, которые принимают препараты с доказанным взаимодействием с ННМР.

С возрастом происходит ряд изменений непосредственно в нервно-мышечном соединении: уменьшение количества двигательных единиц, снижение количества претерминальных аксонов, снижение числа ацетилхолиновых рецепторов, а также снижение количества ацетилхолина в двигательных нейронах [11]. Тем не менее, ряд исследователей считает, что различия в фармакодинамике миорелаксантов не связано с изменениями в нервно-мышечных соединениях [11].

Фармакодинамика мышечных релаксантов также должна изменяться у пожилых пациентов в связи с возрастным снижением печеночного метаболизма и почечного клиренса. Предполагается, что действие таких миорелаксантов, как атракуриум и цисатракуриум, не должно зависеть от возраста в связи с их органонезависимой элиминацией (эфирный гидролиз и элиминация Хофмана). В нашем исследовании было показано, что время появления ответа на 1 стимул, время восстановления НМП до  $TOF > 0$  и время действия цисатракуриума не отличались между собой во всех группах. Несмотря на это, в нашем исследовании не было получено достоверных отличий во времени появления значений  $TOF = 50$  и  $75\%$  между группами, индекс восстановления был значительно дольше в 3 и 4 группах в сравнении с 1 и 2 группами. Возможно, это связано с тем, что метаболизм данных препаратов не является полностью органонезависимым и установлено, что до  $20\%$  атракуриума и цисатракуриума выделяется почками [12].

Известно, что кроме изменений почечного и печеночного метаболизма у пожилых пациентов происходит и ряд других изменений: снижение общего содержания воды в организме, снижение мышечной массы, увеличение процента жировой массы и др. [13]. В одном из исследований, где изучалась фармакокинетика цисатракуриума, было показано, что его плазменный клиренс был одинаков у всех пациентов. Однако объем распределения был существенно ниже у пожилых пациентов, что приводило к

более длительному времени наступления НМБ [14]. Время начала действия цисатракуриума также было значительно дольше в группах 3 и 4 в сравнении с молодыми пациентами (группа 1). Схожие результаты были получены и при использовании других ННМР [8]. Увеличение времени начала действия миорелаксантов также может быть связано со сниженным сердечным выбросом и низким кровотоком в мышцах у пациентов пожилого возраста [15].

Возможно, данные особенности приводят и к наступлению более слабой по интенсивности нервно-мышечной блокады у пожилых пациентов. Так, у  $52,4\%$  пациентов 4 группы не наступила максимальная НМБ и наблюдалось наличие ответов на стимулы ( $Count > 0$ ) в сравнении с группой 1, где таких пациентов было только  $22,2\%$ ,  $p < 0,05$ .

У данного исследования имеется ряд ограничений. В одном из исследований было показано, что физиологические изменения, такие как снижение мышечной массы, увеличение процента жировой ткани и снижение почечно-печеночной функции начинают заметно влиять на фармакокинетику ННМР только у пожилых пациентов старше 75 лет [13]. Средний же возраст пациентов в группе 4 был всего  $66,9 \pm 5,7$  года. С этим может быть связано отсутствие различий во времени действия цисатракуриума между группами, но достоверно больший индекс восстановления у пожилых пациентов в группах 3 и 4. Вероятно, для определения того имеются ли отличия во времени восстановления НМП у пожилых пациентов, необходимы дополнительные исследования с включением пациентов старческого возраста.

Установлено, что имеются значимые различия в фармакокинетике и фармакодинамике ННМР у пациентов разного пола [13]. Так, женщины на  $20-30\%$  более чувствительны к воздействию аминостероидных миорелаксантов [15]. Вероятно, это связано с более высоким содержанием жира, низким процентом мышечной массы и воды у женщин, что приводит к меньшему объему распределения миорелаксантов. Кроме того, пол влияет и на их деградацию (печеночные микросомальные ферменты имеют различную активность у мужчин и женщин) и элиминацию (скорость клубочковой фильтрации и почечный клиренс у женщин ниже). В отличие от аминостероидных миорелаксантов, бензилизохинолиновые миорелаксанты (атракуриум и цисатракуриум), по-видимому, не должны иметь существенных гендерных различий [15]. В наше исследование было включено всего 6 мужчин, что связано с особенностями заболевания желчнокаменной болезнью. Но,

учитывая, что общее количество лиц мужского пола было минимальным и статистически достоверных различий по полу между группами выявлено не было, мы считаем, что данный факт не повлиял на достоверность результатов исследования.

Для определения влияния возраста на фармакодинамику цисатракуриума были проведены корреляционный и регрессионный анализ. Результаты показали, что возраст действительно влияет на время начала действия и индекс восстановления. Однако установленные корреляции были слабыми и умеренными, а регрессионный анализ показал, что данные взаимосвязи плохо описываются линейной зависимостью. Данный анализ продемонстрировал, что возраст пациента является лишь одной составляющей, наряду с массой тела, ИМТ, полом и др., от которой зависит фармакодинамика конкретной дозы миорелаксанта.

### Выводы

1. При введении цисатракуриума в дозе 0,1-0,15 мг/кг наступление нервно-мышечного блока происходит у пожилых пациентов (60 лет и старше) за более длительное время, однако это не приводит к более длительному времени интубации трахеи и не ухудшает условия.

2. Восстановление НМП происходило за одинаковое время у пожилых и молодых пациентов (продолжительность действия цисатракуриума равна 45-50 мин), однако индекс восстановления НМП был существенно больше у пациентов старше 50 лет.

**Конфликт интересов отсутствует. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.**

### ЛИТЕРАТУРА

- Asai T, Isono S. Residual neuromuscular blockade after anesthesia: a possible cause of postoperative aspiration-induced pneumonia. *Anesthesiology*. 2014 Feb;120(2):260-2. doi: 10.1097/ALN.0000000000000042.
- Миронов ЛЛ, Сатишур ОЕ. Миорелаксанты: учеб пособие. Минск, РБ: БелМАПО; 2002. 42 с.
- Farhan H, Moreno-Duarte I, McLean D1, Eikermann M. Residual Paralysis: Does it Influence Outcome After Ambulatory Surgery? *Curr Anesthesiol Rep*. 2014 Dec;4(4):290-302.
- Fuchs-Buder T. Residual neuromuscular blockade and postoperative pulmonary outcome: the missing piece of the puzzle. *Eur J Anaesthesiol*. 2014 Aug;31(18):401-403. doi: 10.1097/EJA.0000000000000065.

- Канус ИИ, Грачев СС. Сравнительная характеристика показателей действия ардуана, аркурона и эсмерона при интраабдоминальных оперативных вмешательствах. *Новости Хирургии*. 2010;18(6):82-89.
- Марочков АВ. Применение различных схем дозирования рокурония бромида у пациентов с ожирением. *Новости Хирургии*. 2012;20(4):94-100.
- Sieber FE, Barnett SR. Preventing postoperative complications in the elderly. *Anesthesiol Clin*. 2011 Mar;29(1):83-97. doi: 10.1016/j.anclin.2010.11.011.
- Sagir O, Noyan FY, Koroglu A, Cicek M, Toprak H. Comparison between the effects of rocuronium, vecuronium, and cisatracurium using train-of-four and clinical tests in elderly patients. *Anesth Pain Med*. 2013 Spring;2(4):142-48. doi: 10.5812/aapm.8406.
- Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson L, Mirakhor RK, Viby-Mogensen J. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007 Aug;51(7):789-808.
- Киров МЮ, Кузьков ВВ. Оптимизация гемодинамики в периоперационном периоде. Обзор литературы. *Вестн Анестезиологии и Реаниматологии*. 2012;9(5):56-66.
- Naguib M, Lien AC. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. 7th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, Elsevier; 2010. p. 1-175.
- Магомедов МА, Заболотских ИБ. Миоплегия. Москва, РФ: Практ медицина; 2010. 224 с.
- Vuyk J. Pharmacodynamics in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2003 Jun;17(2):207-18.
- Sorooshian SS, Stafford MA, Eastwood NB, Boyd AH, Hull CJ, Wright PM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in young and elderly adult patients. *Anesthesiology*. 1996 May;84(5):1083-91.
- Adamus M, Hrabalek L, Wanek T, Gabrhelik T, Zapletalova J. 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 Dec;155(4):347-53. doi: 10.55.07/bp.2011.050.

### Адрес для корреспонденции

212002, Республика Беларусь,  
г. Могилев, ул. Б. Бирули, д. 12,  
УЗ «Могилевская областная больница»,  
отделение анестезиологии и реанимации,  
тел. раб.: +375 222 27-87-33,  
e-mail: Lipnitski.al@gmail.com,  
Липницкий Артур Леонидович

### Сведения об авторах

Марочков А.В., д.м.н., профессор, заведующий отделением анестезиологии и реанимации УЗ «Могилевская областная больница».  
Липницкий А.Л., заведующий отделением трансплант-координации УЗ «Могилевская областная больница».

Поступила 18.12.2015 г.