ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Բնագիտ. և բժշկական գիտ. բաժին

VII, № 5, 1965

Журн. экспер. и клинич. медицины

Н. М. САДЫКОВ, Н. Е. БУРОВ

ПРОЛОНГИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ГИПЕРВЕНТИЛЯЦИИ НА ДЕЙСТВИЕ БРОМОТИЛИНА

Материалы Всесоюзного симпозиума по применению мышечных релаксантов, проходившего в Москве в 1963 г., со всей очевидностью подтверждают настоятельную необходимость создания новых отечественных препаратов и широкого внедрения их в анестезиологическую практику.

В связи с этим следует приветствовать появление еще одного нового отечественного курареподобного препарата—бромотилина (аналог дитилина), синтезированного Институтом тонкой органической химии АН Арм. ССР.

Настоящее сообщение посвящено клиническому применению бромотилина у 108 больных в условиях искусственной гипервентиляции в период наркоза при различных гинекологических операциях (надвлагалищная ампутация матки и расширенная экстирпация матки—78 больных, удаление опухолей яичников, маточных труб—37, пластические операции на промежности—3). Больные были в возрасте от 21 года до 70 лет.

Бромотилин применялся при поверхностном эндотрахеальном эфирно-кислородном наркозе у 26 больных, эфирно-кислородном в комбинации с закисью азота—у 92. Для целей интубации и поддержания миорелаксации вводился 1%-ный раствор бромотилина из расчета 1,2 мг на 1 кг веса.

Наибольшее практическое значение при выборе необходимых доз релаксантов имеет режим легочной вентиляции. Известно, что управляемое дыхание способствует сокращению расхода миорелаксантов и наркотических средств (Ланди—1952, Грей—1952, 1959). Отсутствие приборов для объективной регистрации адекватности искусственной легочной вентиляции побуждает многих анестезиологов к проведению режима гипервентиляции, чтобы избежать опасности гипоксии и гиперкапнии. Гипервентиляция, вызывая физиологическое апноэ от избыточного вымывания углекислоты, создает условия для сокращения расхода мышечных релаксантов, что может использоваться анестезиологом, особенно при патологических состояниях, сопровождающихся псевдохолинестеразопенией. Вместе с тем, сам факт сокращения расхода миорелаксанта в условиях управляемого дыхания, проводимого без объективных методов контроля, может служить диагностическим признаком ненамеренной гипервентиляции.

В этой связи, наряду с выполнением других задач, нами проведен анализ влияния различных режимов искусственной легочной вентиляции и гипокапнии на расход бромотилина в условиях поверхностного наркоза (не глубже III_1).

Все больные по объему легочной вентиляции, устанавливаемому в период наркоза, разделены на 5 групп. Первая группа (контрольная)—15 больных. Объем легочной вентиляции устанавливался равным должному МОД, вычисленному по дыхательной номограмме Редфорда. Вторая группа—28 больных (легкая гипервентиляция). Объем легочной вентиляции не превышал 150% от должного МОД. Третья группа—22 больных (умеренная гипервентиляция). Объем легочной вентиляции находился в пределах от 150 до 250% от должного МОД. Четвертая группа—15 больных (сильная гипервентиляция). Объем легочной вентиляции составлял свыше 250% от должных величин. Пятая группа—38 больных. Объем легочной вентиляции проводился под субъективным контролем анестезиолога при отсутствии объективных приборов легочной вентиляции.

Объем легочной вентиляции измерялся в период наркоза непрерывно с помощью волюметра фирмы «Драгер». Легочная вентиляция контролировалась данными pH крови и pCO_2 в конце выдоха. Одновременно у 33 больных производилось исследование щелочного резерва, у 19 больных изучалось кислотно-щелочное равновесие с помощью микрометода Аструпа.

Таблица I

Расход бромотилина в зависимости от объема и режима легочной вентиляции

Объем легочной вентиляции в %	Режим вентиляции	Расход бромотилина за 30 мин. на 60 кг веса		pCO_2 в конце выдоха (Btps)	pH в конце гипервентиляции	Число больных
		в абсол. величин.	в % к исходн.			
100% (контроль)	с пассивным выдохом	140 мг	100	31,0	7,35	15
до 150%	с пассивным выдохом	100	71,4	24,5	7,4	28
150—250%	с пассивным выдохом	82	58,5	17,8	7,5	22
	с отрицательной фазой на выдохе	97	69,2			
свыше 250%	с отрицательной фазой на выдохе	87	62,1	14,97	7,53	15
с субъективным контролем вентиляции	с пассивным выдохом	80	57,1	—	—	38

Результаты расхода бромотилина в этих группах представлены в табл. 1. Показатели кислотно-щелочного равновесия для первой и второй групп не имели выраженных отклонений от нормы. Отмечалась тенденция к развитию гипокапнии, выражающаяся в снижении pCO_2 в артериальной крови и pCO_2 в конце выхода, в уменьшении щелочных резервов на 10% и буферных оснований на 9,7% без изменения pH крови.

Характерным для этих групп был тот факт, что повторное введение дробных доз бромотилина производилось не только по признакам восстановления мышечного тонуса, но и по признакам восстановления спонтанного дыхания. Продолженное апноэ гипокапнической природы в восстановительном периоде после наркоза не отмечалось. Дыхание восстанавливалось сразу же после прекращения действия бромотилина. При легкой гипервентиляции отмечалось некоторое удлинение интервалов между введением дробных доз бромотилина и расход его за 30-минутный период наркоза составлял 100 мг на 60 кг веса (в контрольной группе расход бромотилина составил 140 мг за тот же период времени).

В третьей группе больных объем легочной вентиляции составлял 150—250% от должного. Максимальный минутный объем легочной вентиляции достигал 18 л. Показатели кислотно-щелочного равновесия соответственно указывали на сдвиг в сторону алкалоза (pH—7,5), снижение pCO_2 в конце выдоха отмечалось в среднем до 17,8 мм рт ст. (pCO_2 в артериальной крови до 22 мм рт. ст.). Отмечалось снижение истинных и стандартных бикарбонатов на 15,2%, общей CO_2 на 19%, увеличение дефицита оснований на 50% от исходного уровня. При таком объеме легочной вентиляции расход бромотилина сократился почти наполовину (на 41,5%) по сравнению с контрольной группой и составил 82 мг на каждый 30-минутный период наркоза. Характерной особенностью для этой группы являлась необходимость введения повторных доз бромотилина на фоне полного апноэ, но при восстановлении мышечного тонуса скелетной мускулатуры, создающем определенные трудности для выполнения операции и проведения искусственной вентиляции.

Таким образом, при умеренной гипервентиляции создается глубокий уровень гипокапнии и выраженное угнетение дыхательного центра. Гипокапническое апноэ возникало на более продолжительный срок.

Продолженное апноэ в восстановительном периоде после прекращения гипервентиляции достигало в среднем 7 мин. при условии последующего проведения нормовентиляции с выключенным абсорбером и малой подачей кислорода (менее 3 л в 1 мин). Индивидуальные различия колебались в значительных пределах. Иногда продолженное апноэ в этих условиях достигало 25—30 мин. до момента появления первых самостоятельных дыхательных движений. При наличии продолженного апноэ в периоде наркоза расход бромотилина значительно уменьшался при гинекологических операциях и достигал 82 мг на более чем часовой период наркоза. Различный режим умеренной гипервентиляции сопровождался различным расходом бромотилина. При легочной вентиляции с отрицательной фазой давления на выдохе отмечался несколько больший расход бромотилина (97 мг). Так, на фоне апноэ, поддерживаемого легочной вентиляцией с помощью дыхательного мешка, отмечалось быстрое восстановление спонтанного дыхания непосредственно сразу же при переходе на вентиляцию с помощью меха.

Это обстоятельство, по-видимому, объясняется рефлекторным раздражением рецепторов легочной ткани, возникающим при создании от-

рицательного давления на выдохе, направленным на стимуляцию дыхания (А. Г. Гинецинский, А. В. Лебединский—1956). Одной из причин «пролонгирующего» действия бромотилина при гипервентиляции является апноэ не только вследствие гипокапнии, но и от угнетения рефлекса Геринг-Брейера.

В четвертой группе объем легочной вентиляции составлял свыше 250% от должного (18—28 л/мин.). Показатели кислотно-щелочного равновесия указывали на глубокую гипокапнию (pCO_2 в артериальной крови снижалось до 14 мм рт. ст., pCO_2 в конце выдоха—до 14,97 мм рт. ст., pH—7,53). Отмечалось снижение истинных бикарбонатов на 40%, стандартных бикарбонатов—на 13%, общей CO_2—на 34,5%.

Проведение сильной гипервентиляции обладает значительными возможностями для сокращения расхода бромотилина. Однако, как видно из таблицы, расход бромотилина в этой группе составил 87 мг на 30-минутный период наркоза, т. е. мало отличался от величин, полученных в третьей группе. Это обстоятельство объяснялось нами стремлением к созданию полной релаксации и кратковременностью периода сильной гипервентиляции. При недостаточной релаксации мышц проведение сильной гипервентиляции в большинстве случаев сопровождается расстройством гемодинамики и нарушением газообмена.

Восстановительный период после проведения сильной гипервентиляции иногда достигал 30—40 мин., что ошибочно может быть расценено как состояние остаточной миорелаксации. Ингаляция 5—9%-ной смеси углекислоты с кислородом на фоне гипокапнического апноэ способствует восстановлению спонтанного дыхания в течение первых же минут ингаляции.

Расход бромотилина в пятой группе больных, у которых легочная вентиляция проводилась под субъективным контролем анестезиолога, составил 80 мг на каждый 30-минутный период операции. Это свидетельствует о том, что субъективный контроль легочной вентиляции имеет тенденцию к гипервентиляции. Специальные исследования в этом направлении показали, что даже опытные анестезиологи могут отклоняться от нормального режима управляемого дыхания в сторону гипервентиляции на 200% и более, а pCO_2 в конце выдоха оказывается сниженным до 21 мм рт. ст.

Таким образом, режим вентиляции при наркозе, направленный на создание гипокапнии, оказывает «пролонгирующее» влияние на действие бромотилина.

Однако в начальный период гипервентиляции нередко отмечается относительное увеличение расхода бромотилина с последующим значительным сокращением его. По-видимому, создаваемый газовый алкалоз при гипервентиляции обусловливает усиление щелочного гидролиза бромотилина. Вместе с тем изучение кислотно-щелочного равновесия при гипервентиляции показывает, что момент пролонгированного действия бромотилина совпадает с нарастанием метаболического ацидоза (дефицит оснований при этом достигает 9 и даже 11 мэкв/л).

«Пролонгирующее» влияние режима гипервентиляции на действие бромотилина, по-видимому, не является истинным. Однако необходимо отметить, что расстройство электролитного обмена и дефицит внутриклеточного калия, развивающийся при гипервентиляции, способствует изменению клеточных мембран, близкому к состоянию деполяризации (Фолдес—1957). Несомненно, «пролонгирующее» влияние гипервентиляции на действие бромотилина зависит от многих причин. Основные из них могут быть следующие: а) гипокапния и вызываемое ею апноэ; наличие апноэ позволяет полностью использовать расслабляющее действие миорелаксанта; б) угнетение рефлекса Геринг-Брейера при повышении внутрилегочного давления, направленного на удлинение вдоха; в) снижение активности дыхательного центра под влиянием гипокапнии и наркоза; г) изменение pH внутренней среды, влияющей на ферментативный гидролиз миорелаксанта; д) изменение электролитного обмена; дефицит калия изменяет состояние клеточных мембран; е) развитие артериальной гипотензии, периферического спазма сосудов, снижение фильтрационной способности почек и т. д.

Применяя различные режимы гипервентиляции, мы не отмечали продолженного апноэ, связанного с применением бромотилина. Дифференциальная диагностика причины продолженного апноэ в этих условиях не трудна. При гипокапническом апноэ, наступающем вследствие центрального угнетения дыхания, отмечалось восстановление тонуса скелетной мускулатуры, появление произвольных и непроизвольных движений в полном объеме при бездействии дыхательных мышц. При апноэ от остаточной миорелаксации тонус всей скелетной мускулатуры угнетен или резко снижен.

Ингаляция 5—9%-ной смеси CO_2 при гипокапнической природе апноэ в пределах 1—2 мин. вызывала восстановление спонтанного дыхания, тогда как в условиях остаточной миорелаксации подобного эффекта от ингаляции CO_2 не отмечалось. Электростимуляция периферического нерва (на проекции локтевого или лучевого нервов) при реобазе 65 вольт в условиях гипокапнии выражалась резко выраженной ответной реакцией, тогда как при нейро-мышечном блоке такого эффекта не отмечалось. Вопрос о центральном влиянии мышечных релаксантов на нервную систему в литературе остается спорным. В отношении бромотилина полностью отрицать возможность центрального действия нельзя.

Клиническое изучение бромотилина с электроэнцефалографическим контролем у 70 больных показывает некоторые изменения частоты ритма и амплитуды биоэлектрических колебаний после введения апнотических или несколько увеличенных доз релаксанта. Поскольку эти изменения наступали каждый раз после введения бромотилина, мы не могли отнести их за счет других причин.

Если принять во внимание, что многие препараты брома вызывают выраженное замедление ритма мозговых потенциалов и даже появление дельта-волн, то наше утверждение о центральном действии бромотилина становится более обоснованным. Влияние бромотилина на ЭЭГ можно

было бы объяснить и результатом отражения периферического действия релаксанта, вызывающего ослабление проприоцептивной стимуляции с опорно-двигательного аппарата.

Уменьшение потока периферической стимуляции создает условия для углубления процессов торможения коры, что и выявляется данными ЭЭГ. Однако это было бы характерным для большинства миорелаксантов. Параллельные исследования, проведенные при введении листенона или сукцинилхолина (иодистого), не выявили подобных изменений. Центральное действие бромотилина в отличие от других релаксантов, не имеющих в своем составе брома, может являться исключением.

Электроэнцефалографические изменения от введения бромотилина не являются артефактами. Они появлялись, как правило, после каждого введения бромотилина и носили преходящий характер.

Клинический анализ электроэнцефалограмм, полученных в период применения бромотилина при наркозе, позволяет предположить возможность центрального влияния его на биоэлектрическую активность коры головного мозга и объяснить причину этих влияний наличием брома в структуре бромотилина. Известно, что подобные ЭЭГ изменения могут наступить и в период гипервентиляции. Центральное действие гипокапнии и алкалоза также может выражаться в значительном урежении ритма и повышении амплитуды биоэлектрических колебаний в виде дельта-ритма. Однако указаные ЭЭГ изменения в период введения бромотилина наблюдались при проведении нормальной вентиляции.

Наблюдения, сделанные при клиническом применении нового отечественного миорелаксанта—бромотилина в условиях гипервентиляционного режима, позволяют нам сделать следующие выводы.

1. Бромотилин является высоко эффективным миорелаксантом краткого действия и может быть применен как для целей интубации, так и для целей управляемого дыхания.

2. Гипервентиляция при наркозе сокращает общий расход миорелаксанта—бромотилина. Расход бромотилина обратно пропорционален интенсивности и продолжительности гипервентиляции и тесно связан с газовым алкалозом, степенью гипокапнии, глубиной наркоза и состоянием электролитного баланса.

3. Не исключено центральное действие бромотилина на биоэлектрическую активность мозга, обусловленное наличием брома в молекуле бромотилина.

Кафедра анестезиологии
Центрального института усовершенствования врачей

Поступило 13/VI 1964 г.

Ն. Մ. ՍԱԴԻԿՈՎ, Ն. Ե. ԲՈՒՐՈՎ

ՀԻՊԵՐՎԵՆՏԻԼՅԱՑԻԱՅԻ ՊՐՈԼՈՆԳԻԿ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԲՐՈՄՈՏԻԼԻՆԻ ԳՈՐԾԱՏՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Ամփոփում

Հիպերվենտիլյացիոն ռեժիմի պայմաններում հայրենական միոռելաքսանտ-բրոմոտիլինի նկատմամբ կատարված դիտարկումները մեզ թույլ են տալիս հանգել հետևյալ եզրակացությունների։

1. Բրոմոտիլինը հանդիսանում է բարձր էֆեկտիվությամբ, կարճ ազդեցությամբ միոռելաքսանտ, որը կարելի է օգտագործել թե ինտուբացիոն նպատակների և թե ղեկավարվող շնչառությամբ նպատակների համար։

2. Նարկոզի ժամանակ հիպերվենտիլյացիան պակասեցնում է միոռելաքսանտ-բրոմոտիլինի ընդհանուր ծախսումը։

Բրոմոտիլինի ծախսումը հակադարձ համեմատական է հիպերվենտիլյացիայի տևողությանը և հաճախականությանը և սերտորեն կապված է գազային ալկալոզի գիպոկապնիայի աստիճանի, նարկոզի խորության և էլեկտրոլիտիկ բալանսի վիճակի հետ։

3. Բացառված չի նաև բրոմոտիլինի ազդեցությունը ուղեղի բիոէլեկտրիկ ակտիվության վրա, որը պայմանավորված է բրոմոտիլինի մոլեկուլներում բրոմի առկայությամբ։