

19. Bijker J.B., Persoon S., Peelen L.M., Moons K.G., Kalkman C.J., Kappelle L.J. et al. Intra-operative hypotension and peri-operative ischemic stroke after general surgery: a nested case-control study. *Anesthesiology*. 2012; 116: 658–64.
20. Sessler D.I., Sigl J.C., Kelley S.D., Chamoun N.G., Manberg P.J., Saager L. et al. Hospital stay and mortality are increased in patients having a “triple low” of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology*. 2012; 116: 1195–203.
21. Popping D.M., Elia N., Van Aken H.K., Marret E., Schug S.A., Kranke P. et al. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Surg.* 2013; 100; 110–203.
22. Bhalal N., Emberson J., Merhi A., Abramson S., Arber N., Baron J.A. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013; 382; 769–79.
23. Schug S.A., Manopas A. Update on the role of non-opioids for post-operative pain treatment. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2007; 21; 15–30.
24. Glance L.G., Lustik S.J., Hannan E.L., Osler T.M., Mukamel D.B., Qian Fetal. The surgical mortality probability model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. *Ann. Surg.* 2012; 696–702.

Received. Поступила 28.01.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015
УДК 615.216.5.03:617-089.5].036.8

Овезов А.М.¹, Карпун Н.А.², Прокошев П.В.¹, Тимошин С.С.², Луговой А.В.¹, Брагина С.В.¹
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РОКУРОНИЯ БРОМИДА ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА: ПРОСТОЕ СЛЕПОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹ГБУЗ Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; ²ГБУЗ городская клиническая больница № 81 Департамента здравоохранения Москвы

Выполнено простое слепое сравнительное проспективное рандомизированное клиническое исследование для оценки эффективности и безопасности отечественного препарата круарон по сравнению с препаратом эсмерон при применении его в составе многокомпонентной сбалансированной анестезии при лапароскопической холецистэктомии. Обследовано 80 пациентов в возрасте 23–68 лет, рандомизированных на 2 равные группы. Полученные результаты показали, что круарон является эффективным миорелаксантом с быстрым началом действия, обеспечивающим оптимальные условия миорелаксации для проведения интубации трахеи и ларингоскопии. Применение круарона не требует частого поддерживающего введения, обеспечивая высокое качество миорелаксации и стабильный нейромышечный блок в течение оперативного вмешательства средней продолжительности. При использовании круарона не зафиксировано ни одного случая нежелательных явлений за весь период 24-часового наблюдения, препарат не обладает кумулятивным эффектом, не вызывает развития аллергических реакций и не оказывает значимого влияния на гемодинамику. Таким образом, применение препарата круарон в дозе 0,6 мг/кг со средним суммарным расходом в пределах 55 (39,6–75,43) мг также эффективно и безопасно, как и применение препарата эсмерон в аналогичной дозировке.

Ключевые слова: круарон; эсмерон; миоплегия; эффективность; безопасность.

Для цитирования: *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60 (3): 34-39.

EFFICACY AND SAFETY OF ROCURONIUM BROMIDE PRODUCED IN THE RUSSIAN FEDERATION: A SINGLE-BLIND RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

Ovezov A.M.¹, Karpun N.A.², Prokoshev P.V.¹, Timoshin S.S.², Lugovoy A.V.¹, Bragina S.V.¹

¹Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, 129110, Moscow, Russian Federation; ²Moscow City Clinical Hospital 81, Moscow, Russian Federation

Design: A single-blind comparative prospective randomized clinical trial. Objective: To evaluate the efficacy and safety of Russian muscular relaxant (Kruarone) in comparison with Esmerone in multicomponent balanced anesthesia during laparoscopic cholecystectomy. 80 patients (23 - 68 years old) were examined. The patients were randomized into two equal groups. The results showed that Kruarone was effective relaxant with rapid onset of action, providing optimal conditions for muscle relaxation for laryngoscopy and tracheal intubation. Kruarone did not require frequent administration supports, providing high quality and stable neuromuscular blockade during surgery. There was no any one case of adverse events for the entire period of 24 - hour surveillance, the drug has no cumulative effect. Kruarone did not cause allergic reactions and had no significant effect on hemodynamics. Thus Kruarone 0.6 mg / kg with an average total flow rate of the drug within 55 mg (39.6-75.43 mg) has the same effectiveness and safety with Esmerone in similar dosages.

Key words: Kruarone, Esmerone, myoplegia, efficiency, safety.

Citation: *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2015; 60 (3): 34-39. (in Russ.)

Одним из основополагающих этапов развития анестезиологии является внедрение в 1942 г. в клиническую практику мышечных релаксантов. Появление мышечных релаксантов облегчило проведение интубации трахеи и ИВЛ, позволило отказаться от опасного глубокого уровня анестезии и перейти к комбинированной многокомпо-

нентной анестезии. Более чем за полувековую историю было синтезировано большое количество миорелаксантов. Одно из последних достижений фармацевтической промышленности – появление нового недеполяризующего аминостероидного мышечного релаксанта рокурония, который обеспечивает быстрое наступление миоплегии, сравнимое с сукцинилхолином, но лишен недостатков последнего [1–4].

Рокурония бромид (Круарон, ООО «ЛЭНС-ФАРМ», Россия) обладает самым быстрым началом действия среди недеполяризующих миорелаксантов. При использовании

Информация для контакта:

Овезов Алексей Мурадович

Correspondence to:

Ovezov Alexey Muradovich; e-mail: amolex@mail.ru

стандартной дозировки рокурония (0,6 мг/кг) интубация трахеи может быть проведена уже через 60–90 с. Таким образом, рокуроний можно рассматривать как альтернативу деполяризующим релаксантам (суксаметония хлорид, суксаметония йодид), дающих целый ряд побочных эффектов (мышечные фасцикуляции, повышение артериального и внутричерепного давления, послеоперационные мышечные боли, гиперкалиемия, анафилактические реакции). Дозозависимый эффект позволяет анестезиологу управлять продолжительностью действия миорелаксанта рокурония в зависимости от подобранной дозы. Рокуроний может вводиться как болюсно, так и в виде инфузии. Он не обладает кумулятивным действием, что дает возможность проводить безопасную экстубацию и раннюю активизацию пациента после операции. При применении миорелаксанта рокурония не зарегистрировано клинически и статистически значимых изменений гемодинамики и выброса гистамина, что дает возможность использовать рокуроний у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также с высоким риском развития аллергических реакций [2–7].

Доклинические исследования препарата отечественного производства «Рокурония бромид» проведены в сравнении с препаратом-аналогом эсмерон производства фирмы Н.В.Орган (Нидерланды) и показали, что препарат малотоксичен при *остром* введении, а в условиях длительного (14 сут) непрерывного применения в терапевтической и двойной дозах не вызывает значимых нарушений биохимических показателей крови крыс, не оказывает негативного воздействия на внутренние органы. Лекарственная форма препарата при внутривенном введении не вызывает местного раздражающего эффекта. Во всех тестах степень изменения показателей, вызванная обоими препаратами, была практически одинакова: ни в одном случае достоверного различия между препаратами не отмечалась. По показателям острой токсичности и результатам исследования подострой токсичности обе лекарственные формы являются биоэквивалентными (эквитоксичными).

По показателям острой токсичности и результатам исследования подострой токсичности обе лекарственные формы являются биоэквивалентными (эквитоксичными). Результаты доклинических исследований, представленные в Министерство здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) в виде соответствующего Отчета о НИР, послужили основанием для проведения настоящей работы, выполненной с разрешения Этического Комитета МЗ РФ.

Для получения доказательств эффективности и безопасности препарата круарон (ООО «ЛЭНС-ФАРМ», Россия) в составе многокомпонентной сбалансированной анестезии было проведено данное исследование.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности и безопасности препарата круарона по сравнению с препаратом эсмероном при применении его в составе многокомпонентной сбалансированной анестезии при лапароскопической холецистэктомии.

Материал и методы. В 2012–2013 гг. на базе двух исследовательских центров (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и ГБУЗ ГКБ № 81 Департамента здравоохранения г. Москвы) проведено простое слепое сравнительное проспективное рандомизированное клиническое исследование. Исследование проводилось после получения одобрения локальных этических комитетов в соответствии с юридическими и этическими нормами, предусмотренными хельсинкской декларацией, принципами качественной клинической практики (GCP), а также действующим законодательством РФ [8]. Больные были отобраны в соответствии с критериями включения и исключения:

Критерии включения: 1) подписание и датированное письменное информированное согласие до начала участия в исследовании; 2) возраст пациентов с 18 до 70 лет; 3) класс I–II по классификации Американской ассоциации анестезиологов фи-

зического состояния пациента (ASA); 4) отсутствие противопоказаний к проведению общей анестезии; 5) готовность и способность пациента к выполнению требований протокола; 6) планирующаяся лапароскопическая холецистэктомия в условиях общей анестезии с применением миорелаксантов.

Критерии исключения: 1) пациенты, у которых ожидается трудная интубация из-за анатомических или других пороков развития. Трудная интубация в анамнезе; 2) наличие известных или подозреваемых нервно-мышечных расстройств, влияющих на нервно-мышечную проводимость; 3) выраженные нарушения функции сердечно-сосудистой системы, печени и/или почек, и/или других жизненно важных органов, сопровождающиеся декомпенсацией их функций, в том числе артериальная гипотензия и некорригированная гиповолемия; 4) заболевания центральной и периферической нервной системы, которые могут исказить картину оценки сенсорной и моторной блокады при проведении обезболивания (демиелинизирующие заболевания ЦНС в стадии обострения, перенесенный инсульт с неврологическим дефицитом, периферическая нейропатия); 5) острая порфирия. Тяжелая печеночная недостаточность – 7 баллов и более по классификации Чайлд-Пью; 6) тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); 7) алкогольная или наркотическая зависимость, психические заболевания в анамнезе; 8) клинически значимые патологические состояния, которые могут влиять на комплаентность или выживаемость пациента в ближайшее время (злокачественные новообразования, тяжелые хронические заболевания, тяжелые гематологические, иммунологические, урогенитальные, желудочно-кишечные, дерматовенерологические, метаболические заболевания, нарушения питания, диффузные заболевания соединительной ткани, ВИЧ и др.); 9) любые иные заболевания или состояния, которые, по мнению врача-исследователя, могут исказить результаты исследования и ограничивать участие пациента в исследовании, в том числе перенесенный инфаркт миокарда или инсульт за последний 6 мес, нестабильная стенокардия, тяжелая аритмия, не контролируемая медикаментозной терапией, декомпенсированный сахарный диабет; 10) злокачественная гипертермия в анамнезе; 11) аллергическая реакция на опиоиды, миорелаксанты или другие препараты, используемые во время общей анестезии; 12) пациенты, которым противопоказано применение прозерина и/или атропина; 13) беременность или период кормления грудью; 14) участие в другом клиническом исследовании в течение менее чем за 30 дней до включения в настоящее исследование; 15) значимые с клинической точки зрения результаты лабораторных исследований, указывающие на наличие активного поражения жизненно важных органов. Нарушения свертываемости крови (в том числе в анамнезе), включая применение антикоагулянтов (гепарин, фенпрокумон) с лечебными или профилактическими целями; 16) одновременное применение не разрешенных протоколом препаратов (препараты, потенцирующие нейромышечный блок); 17) неспособность пациента дать информированное согласие.

Исследователь тщательно разъясняет пациенту характер предстоящего исследования и связанных с ним мероприятий. До включения в клиническое исследование больные давали письменное

Таблица 1

Демографические и витальные показатели пациентов на этапе скрининга

Показатель	Круарон (n = 40)	Эсмерон (n = 40)	p
Возраст, годы	51 (31–68)	45 (23–63)	0,077 St
Пол:			
мужской	4 (10%)	12 (30%)	0,048 ^{χ²}
женский	36 (90%)	28 (70%)	
Рост, см	166 (158–180)	168 (155–188)	0,199 St
Масса тела, кг	82 (61–106)	82 (60–120)	0,742 St
ИМТ	29,84 (22,9–38,1)	29,01 (21,4–44,92)	0,149 St
САД	129,82 (110–150)	124,05 (110–143,5)	0,029 St
ДАД	80,77 (70–89)	79,1 (70–90)	0,353 St
ЧСС	74,7 (64,5–85,5)	72,33 (60–82)	0,200 St
ЧДД	12 (Q 10–14)	11 (Q 10–12)	0,204 ^{MU}

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: St – критерий Стьюдента, χ^2 – критерий χ^2 , MU – критерий Манна–Уитни.

информированное согласие об участии в исследовании. Всего закончили исследование по протоколу и вошли в статистический анализ 80 пациентов, из них 64 (80%) женщины и 16 (20%) мужчин (табл. 1). Рандомизацию на группы проводили методом конвертов, пациентам не было известно, какой миорелаксант у них использован при анестезиологическом обеспечении.

Анестезиологическое обеспечение и мониторинг. Всем пациентам была выполнена лапароскопическая холецистэктомия в условиях тотальной внутривенной анестезии (ТВА), проводимой по стандартной схеме: премедикация – диазепам (реланиум) 0,1–0,15 мг/кг внутримышечно за 30 мин до операции; индукция – пропофол 2–2,5 мг/кг и фентанил 2–3 мкг/кг; миоплегия и ее поддержание – по протоколу исследования; поддержание ТВА – пропофол 4–7 мг/кг · ч и фентанил 3–5 мкг/кг · ч. Объем интраоперационной инфузионной терапии – 4,5–6 мл/кг · ч (кристаллоиды). Объем мониторинга: гарвардский стандарт, BIS- и TOF-мониторинг.

После включения в исследование, согласно протоколу, каждому пациенту, рандомизированному в группу по препарату круарон (1-я группа, $n = 40$), вводили внутривенно с целью индукции 0,6 мг рокурония бромид на 1 кг массы тела. Поддерживающую дозу вводили после восстановления 25% уровня от исходного нейромышечной передачи (НМП), оцениваемой с использованием акцелерографа TOF, из расчета 0,3–0,4 мг/кг, повторные болюсы (равные 0,015 мг/кг) вводились по показаниям акцелерометра и клиническим признакам.

В группе активного контроля (2-я группа, $n = 40$), каждый пациент после включения в исследование и рандомизации получал препарат эсмерон внутривенно с целью индукции – 0,6 мг рокурония бромид на 1 кг массы тела. Поддерживающую дозу вводили после восстановления 25% уровня от исходного нейромышечной передачи, оцениваемой с использованием акцелерографа TOF, из расчета 0,3–0,4 мг/кг, повторные болюсы (равные 0,015 мг/кг) вводились по показаниям акцелерометра и клиническим признакам.

Оценка эффективности

Первичной конечной точкой эффективности в исследовании была принята частота развития удовлетворительной миорелаксации, которая оценивалась по количеству пациентов, у которых через 2,3±3,3 мин после однократного введения полной расчетной дозы миорелаксанта была достигнута достаточная для выполнения оперативного вмешательства степень нейромышечного блока – НМБ (оценивалась анестезиологом и хирургом). Такая миорелаксация признавалась успешной.

Вторичные конечные точки эффективности: 1) общий расход препарата (индукционная доза + повторные дозы), 2) клиническая оценка качества миорелаксации во время интубации, 3) клиническая оценка качества миорелаксации во время проведения операции:

- интервалы времени от момента введения индукционной дозы миорелаксанта до проведения интубации трахеи;
- интервалы времени от момента введения индукционной дозы миорелаксанта до развития максимального НМБ (TW < 5%);
- продолжительность НМБ (TW 0–25%) после индукционной дозы миорелаксанта;
- продолжительность НМБ (TW 0–25%) после поддерживающих доз миорелаксанта;
- темп восстановления НМП: RI (Recovery Index) – время, за которое НМП восстанавливается от уровня TW 25 до TW 75%; (до 90%); RT (Recovery Time) – интервал времени, в течение которого НМП восстанавливается от TW 25% до TOF 0,7);
- интервал времени от момента прекращения введения миорелаксанта до экстубации трахеи;
- интервал времени от момента прекращения введения миорелаксанта до следующих точек:
 - способность открывать глаза;
 - способность удерживать голову;
 - интервал времени от момента окончания операции и до перевода пациента из операционной.

Оценка безопасности. Безопасность препарата оценивалась на основании параметров физикального осмотра с оценкой жизненно важных систем и витальных функций (АД в мм рт. ст., ЧСС в 1 мин, ЧДД в 1 мин) на каждом этапе исследования, динамики лабораторных показателей (общий гематологический и биохимический анализы крови и мочи) на скрининговом и заключительном визитах, а также на основании учета всех возможных нежелательных явлений. Принятие решения о безопасности

препарата основывалось на клиническом изменении анализируемой переменной. Под клинической значимостью принималось любое изменение анализируемой переменной, обнаружение которого делало необходимым последующее проведение срочных диагностических или терапевтических мероприятий.

Методы статистического анализа. Проведена проверка гипотезы, согласно типу исследования как эквивалентного (негативного) испытания: нулевая гипотеза состояла в одинаковой эффективности сравниваемых вмешательств, а альтернативная – в их различной эффективности. Уровень значимости (α) и статистическая мощность ($1-\beta$) исследования составили 0,05 и 80% соответственно, как принято для исследований III фазы согласно протоколу исследования и базировались соответственно на ошибке I рода – ошибочном одобрении менее эффективно-го вмешательства (изучаемый препарат) и ошибке II рода – неоправданном отклонении нового вмешательства (изучаемый препарат) не менее эффективного, чем контрольное (препарат сравнения).

Параметры эффективности и безопасности оценивали методами описательной и аналитической статистики в зависимости от полученных результатов. Описательная статистика непрерывных количественных данных представлена в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала (95%ДИ) при нормальном распределении: $M(2,5-97,5\%)$, а также в виде медианы (Me) и значений нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей (Q) или моды (Mo) при распределении, отличном от нормального: $Me(Q\ 25-75\%)$, Mo . Нормальным принималось распределение, у которого критерий отличия Колмогорова–Смирнова от теоретически нормального распределения был более 0,05.

Аналитическую статистику выполняли с использованием дисперсионного анализа ANOVA, t -теста Стьюдента (St) для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов/знаков Уилкоксона (W), Манна–Уитни (MU) для количественных данных с распределением отличным от нормального. Качественные переменные сравнивались с помощью теста χ^2 и знакового критерия Уилкоксона (W). Оценка рисков проводилась с использованием четырехпольной таблицы сопряженности. Значение вероятности менее 0,05 (двусторонняя проверка) демонстрировало статистическую значимость. Разность значений переменных между визитами рассчитывалась путем вычитания значения предыдущего визита от значения последующего визита по каждому пациенту. Положительная разность свидетельствовала об увеличении значения переменной в динамике визитов, отрицательная разность – о снижении значений переменной в динамике визитов. Доверительный интервал для частот и долей рассчитывался методом Уилсона с учетом объема выборки и поправки на непрерывность. Статистическая обработка настоящего исследования была проведена в соответствии с принципами надлежащей статистической практики при проведении клинических исследований [9] с использованием программного обеспечения SPSS, Microsoft Excel 2010 и Microsoft Access 2010.

Результаты исследования и их обсуждение. Группы пациентов, стратифицированных по терапии круароном и эсмероном, в проведенном исследовании были исходно сравнимы. Показатели АД, ЧСС, ЧДД и ИМТ у пациентов, включенных в исследование, находились в физиологических пределах для обследованной возрастной гендерной группы (см. табл. 1). Клинически значимых различий между группами сравнения не выявлено, кроме статистической значимости гендерных различий (но гендерная сопоставимость не являлась необходимым условием проведения исследования, преобладание количества женщин отмечалось как в группах сравнения, так и по всей выборке, включенных в исследование пациентов) и уровня САД, что не носило клинически значимого характера, так как его значения находились в референтных пределах, а разница и не превышала 15–20 мм рт. ст. [10]. Оценка тяжести состояния пациентов (по классификации ASA) показала отсутствие системных расстройств у 50 (62,5%) пациентов по всей выборке, в группе круарона – у 26 (65%) пациентов, в группе эсмерона – у 24 (60%) пациентов. Наличие легких системных расстройств без нарушения функций выявлено у 30 (37,5%) пациентов по всей выборке, в группе круарона – у 14 (35%) пациентов, в группе

Таблица 2

Исходные лабораторные показатели

Показатель	Круарон (n = 40)	Эсмерон (n = 40)	p
Гемоглобин, г/л	138,54 (124–154)	140,55 (116,5–173,5)	0,707 St
Эритроциты, · 10 ⁹	4,55 (3,94–5,02)	4,63 (3,75–5,46)	0,610 St
Лейкоциты, · 10 ¹²	5,7 (Q 5,07–7,15)	6,6 (Q 5,7–7,9)	0,110 ^{MU}
Глюкоза, ммоль/л	5 (Q 4,65–5,6)	5,1 (Q 4,7–5,4)	0,902 ^{MU}
АЛТ, ед/л	23,1 (10–53,5)	28,71 (9–76)	0,073 St
АСТ, ед/л	22,5 (Q 19,6–27,5)	23,5 (Q 18–28)	0,964 ^{MU}
ГГТ, ед/л	27 (Q 17–46)	30 (Q 21–48)	0,411 ^{MU}
ЩФ, ед/л	71,67 (36,3–103,5)	77,78 (11,4–120)	0,586 St
Мочевина, ммоль/л	5,35 (Q 4,4–6,22)	5 (Q 4–5,8)	0,306 ^{MU}
Креатинин, мкмоль/л	84,96 (68,75–106,5)	86,5 (71–108,5)	0,908 St
Общий билирубин, мкмоль/л	12 (Q 9,2–14,15)	14 (Q 11,6–17,7)	0,019 ^{MU}
Натрий, ммоль/л	4,27 (3,6–4,9)	4,16 (3,4–4,8)	0,185 St
Калий, ммоль/л	141,13 (136–147)	141,58 (137–147)	0,677 St

эсмерона – у 16 (40%) пациентов, $p = 0,644$ (по критерию χ^2). Значения лабораторных показателей у пациентов, включенных в исследование, находились в референтных пределах. Статистически и клинически значимых различий лабораторных показателей между группами сравнения не выявлено (табл. 2).

Течение анестезии отмечалось гемодинамической стабильностью и однонаправленными изменениями ЧСС и SpO₂ в обеих группах за исключением не имеющей клинического значения разницы в уровне САД. Исходно, на визите скрининга уровень САД отличался статистически значимо большей величиной в группе круарона, что являлось незапланированной особенностью данной группы. После введения индукционной дозы уровень САД остался достоверно выше (по критерию Стьюдента) в группе круарона через 1 мин в 1,08 раза ($p = 0,014$), через 3 мин в 1,07 раза ($p = 0,038$), через 20 мин в 1,06 раза ($p = 0,039$) и через 25 мин в 1,07 раза ($p = 0,009$). Во внутригрупповой динамике между минутами наблюдения по каждому препарату статистически значимых отличий не выявлено, кроме статистически значимых отличий на 5-й и 10-й минутах от уровня САД на 1-й минуте в группе круарона. Несмотря на достоверность указанных отличий (по критерию Стьюдента), статистическая значимость относительно 95% ДИ сравниваемых показателей отсутствовала: ДИ были широкими и налагались друг на друга (рис. 1). Как известно, приоритет в подобных ситуациях имеет статистическая значимость отличий, оцениваемая с помощью ДИ [9].

В ходе исследования не зафиксировано ни одного нежелательного явления на фоне приема препарата. 100% пациентов получили круарон без возникновения побочных эффектов и развития аллергических реакций. Физикальный осмотр в динамике 24-часового наблюдения не выявил отличий от данных скрининга в общей выборке и между группами сравнения. Ни у одного пациента во время операции не отмечено явлений, потенцирующих

Суммарный расход препарата

Группа	Мера центральной тенденции, мг		p	p
	непараметрическая Ме (25%; 75%)	параметрическая M (2,5%; 97,5%)		
Круарон (n = 40)	54,02 (Q 48,15–60,66)	55,24 (39,6–75,43)	0,692	0,435 St
Эсмерон (n = 40)	53,7 (Q 45–64,35)	57,9 (36,6–99)	0,345	

Таблица 3

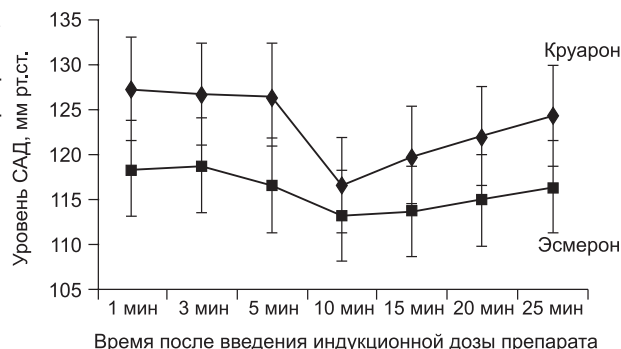


Рис. 1. Динамика САД после введения индукционной дозы препарата.

действие препаратов и угнетающих восстановление НМП: гипо- или гипертермии, клинических признаков и лабораторных нарушений, характеризующих наличие респираторного ацидоза, гипокалиемии, гипокальциемии.

Успешной признана миорелаксация у всех пациентов, включенных в исследование, – 100% достижение первичной конечной точки эффективности в обеих группах сравнения. Статистически значимых различий в общем расходе препаратов на полную массу тела за все время операции между группами сравнения не выявлено (табл. 3). Расход круарона на 1 кг массы тела с учетом повторных введений составил по медиане (как мере центральной тенденции в виду ненормального распределения переменной) 0,7 мг/кг за все время проведения операции. Такой же расход препарата наблюдался в группе эсмерона ($p = 0,422$). Общий расход круарона на полную массу тела с учетом повторных введений составил по средней (как мере центральной тенденции в виду нормального распределения переменной) 55,24 мг за все время интубации при проведении операции. В группе эсмерона общий расход препарата был на 2,66 мг больше и составил 57,9 мг (см. табл. 3).

Качество миоплегии во время интубации статистически значимо не различалось между группами. Оценка условий интубации по шкале ССС показала, что отличные условия наблюдались у 67 (83,8%) пациентов: в группе круарона отличные условия наблюдались у 31 (77,5%) пациента, в группе эсмерона – у 36 (90%) пациентов; $p = 0,225$ (рис. 2). Шанс наличия отличных условий интубации по круарону/эсмерону составил соответственно 3,44 (1,29–9,23) и 9,00 (3,36–24,1) с ОШ 0,38 (0,14–1,03; $p = 0,131$, критерий χ^2). Оценка условий ларингоскопии показала, что отличные условия наблюдались у 74 (92,5%) пациентов: в группе круарона отличные условия наблюдались у 35 (87,5%) пациентов, в группе эсмерона – у 39 (97,5%) пациентов ($p = 0,201$). Шанс наличия отличных условий ларингоскопии по круарону/эсмерону составил соответственно 7,00 (2,61–18,8) и 39 (14,6–46,3) с ОШ 0,18 (0,07–0,48; $p = 0,091$, критерий χ^2).

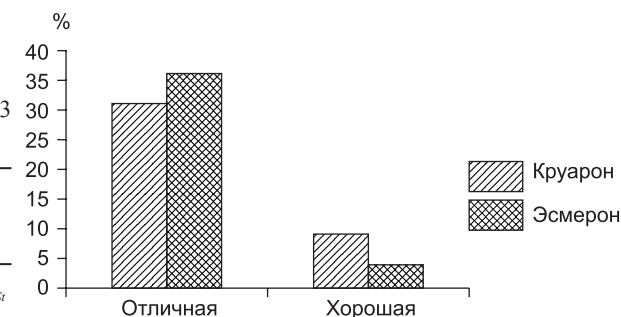


Рис. 2. Оценка условий интубации.

Результаты мониторинга нейромышечной передачи в группах

Показатель	Круарон (n = 40)	Эсмерон (n = 40)	p
Реальное время введения	9 ч 47 мин (Q 9 ч 29 мин–11 ч 25 мин)	9 ч 55 мин (Q 9 ч 29 мин–11 ч 46 мин)	0,586 ^{MU}
Количество введенного препарата, мг/кг	0,6 (Q 0,6–0,6)	0,6 (Q 0,6–0,6)	1,000 St
Реальное время развития максимального НМБ	9 ч 49 мин (Q 9 ч 30 мин–11 ч 26 мин)	9 ч 57 мин (Q 9 ч 30 мин–11 ч 48 мин)	0,659 ^{MU}
Реальное время интубации трахеи	9 ч 53 мин (Q 9 ч 30 мин–11 ч 28 мин)	9 ч 58 (Q 9 ч 30 мин–11 ч 48 мин)	0,596 ^{MU}
Повторное введение 1	22 (55%)	21 (52,5%)	0,823 ^{χ²}
Реальное время достижения TW 25%	10 ч 41 мин (Q 10 ч 08 мин–12 ч 10 мин)	10 ч 44 мин (Q 10 ч 13 мин–11 ч 51 мин)	0,808 St
Реальное время введения повторной дозы препарата	10 ч 42 мин (Q 10 ч 10 мин–12 ч 11 мин)	10 ч 45 мин (Q 10 ч 14 мин–11 ч 59 мин)	0,808 ^{MU}
Количество введенного препарата, мг/кг	0,13 (Q 0,1–0,15)	0,14 (Q 0,11–0,15)	0,449 ^{MU}
Реальное время развития максимального НМБ	10 ч 44 мин (Q 10 ч 12 мин–12 ч 12 мин)	10 ч 46 мин (Q 10 ч 15 мин–12 ч 00 мин)	0,827 ^{MU}
Продолжительность НМБ, мин	67 (31–122)	61 (35–117)	0,714 St
Повторное введение 2	1 (2,5%)	8 (20%)	0,013 ^{χ²}
Реальное время достижения TW 25%	10 ч 34 мин	12 ч 24 мин (10 ч 20 мин–15 ч 37 мин)	0,245 ^{MU}
Реальное время введения повторной дозы препарата	10 ч 35 мин	12 ч 26 мин (10 ч 22 мин–15 ч 38 мин)	0,245 ^{MU}
Количество введенного препарата, мг/кг	0,17	0,13 (0,1–0,16)	0,114 ^{MU}
Реальное время развития максимального НМБ	10 ч 37 мин	12 ч 27 мин (10 ч 24 мин–15 ч 39 мин)	0,245 ^{MU}
Продолжительность НМБ, мин	107	73 (35–182)	0,313 ^{MU}
Повторное введение 3		1 (2,5%)	0,320 ^{χ²}
Реальное время достижения TW 25%		12 ч 56 мин	
Реальное время введения повторной дозы препарата		12 ч 57 мин	
Количество введенного препарата, мг/кг		0,1	
Реальное время развития максимального НМБ		12 ч 59 мин	
Продолжительность НМБ, мин		90	

Качество поддержания миорелаксации во время операции было одинаковым в обеих группах. Отличное качество наблюдали у 70 (87,5%) пациентов – по 35 (87,5%) пациентов в каждой группе. Показатели НМП на этапе клинически эффективного НМБ после введения индукционной дозы препарата статистически значимо не различались между группами, характеризующими оба препарата как миорелаксанты средней продолжительности действия, положительной чертой которых является быстрота наступления эффекта (табл. 4). Од-

нако отмечено, что частота второго повторного введения препарата после индукционной дозы в 8 раз ($p = 0,013$) была меньше в группе круарона. В этой же группе не было пациентов, которым понадобилось третье повторное введение препарата, что наблюдали во 2-й группе. Отметим, что шанс второго повторного введения препарата после индукционной дозы по круарону/эсмерону был статистически значим и составил соответственно 0,03 (0,01–0,07) и 0,25 (0,09–0,67) с ОШ 0,10 (0,04–0,28; $p = 0,013$, критерий χ^2).

Таблица 5

Оценка восстановительного периода

Показатель	Круарон (n = 40)	Эсмерон (n = 40)	p
Реальное время достижения TW 25%	11 ч 41 мин (9 ч 59 мин–14 ч 28 мин)	11 ч 58 мин (10 ч 03 мин–14 ч 48 мин)	0,447 St
Фактическое время достижения TW 25%, мин	47 (32–85)	47 (20–86)	0,497 St
Recovery Index, мин	13 (Q 8–15)	14 (Q 8–16)	0,538 ^{MU}
Recovery Time, мин	17 (Q 9–19)	17 (Q 7–19)	0,862 ^{MU}
Реальное время от момента прекращения введения миорелаксанта	11 ч 34 мин (Q 11 ч 01 мин–12 ч 43 мин)	11 ч 44 мин (Q 11 ч 04 мин–13 ч 23 мин)	0,535 ^{MU}
Фактическое время от момента прекращения введения миорелаксанта, мин	59 (Q 52–67)	62 (Q 52–71)	0,620 ^{MU}
Интервал времени от момента прекращения введения миорелаксанта до следующих точек:			
способность открывать глаза, мин	55 (Q 47–61)	55 (Q 48–65)	0,697 ^{MU}
способность удерживать голову, мин	58 (Q 52–64)	60 (Q 50–69)	0,651 ^{MU}
Интервал времени от момента окончания операции и до перевода пациента из операционной, мин	12 (Q 8–68)	11 (Q 7–63)	0,410 ^{MU}

Показатели оценки восстановительного периода представлены в табл. 5. Оба препарата продемонстрировали высокое качество и скорость клинических признаков восстановления мышечного тонуса. Клинически и статистически значимых отличий между группами сравнения не выявлено.

Заключение

Результаты позволяют заключить, что отечественный препарат круарон является эффективным миорелаксантом с быстрым началом действия, обеспечивающим оптимальные условия миорелаксации для проведения интубации трахеи и ларингоскопии. Применение круарона не требует частого поддерживающего введения, обеспечивая высокое качество миорелаксации и стабильный нейромышечный блок в течение оперативного вмешательства средней продолжительности. При использовании круарона не зафиксировано ни одного случая нежелательных явлений за весь период 24-часового наблюдения, препарат не вызывает развития аллергических реакций и не оказывает значительного влияния на гемодинамику. Процесс восстановления нервно-мышечной проводимости после применения круарона носит эффективный динамичный характер, что свидетельствует об отсутствии кумулятивного эффекта.

Таким образом, применение препарата круарона в дозе 0,6 мг/кг со средним суммарным расходом препарата в пределах 55 (39,6–75,43) мг, так же эффективно и безопасно, как и применение препарата эсмерон. Полученные данные позволяют рекомендовать рокурония бромид отечественного производства (круарон) в качестве эффективного и безопасного миорелаксанта для достижения миоплегии в составе многокомпонентной сбалансированной анестезии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миронов Л.Л., Сатишур О.Е. *Миорелаксанты: Учебное пособие*. Минск: БелМАПО; 2002.
2. Николаенко Э.М., Володин И.А., Куренков Д.А. Многокомпонентная миоплегия: современные возможности и перспективы. *Вестник интенсивной терапии*. 2008; 1: 27–35.
3. Barash P.G., Cullen B.F., Stoelting R.K. *Clinical Anesthesia*. 4-th ed.

- Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
4. Cammu D., Struys M., Mortier E. Postoperative residual curarization with cisatracurium and rocuronium infusions. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2002; 19: 129–34.
5. Engbaek J., Viby-Mogensen J. Can rocuronium replace succinylcholine in a rapidsequence induction of anaesthesia? *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1999; 43 (1): 1–3.
6. Tung A. New anesthesia techniques. *Thorac. Surg. Clin.* 2005; 15 (1): 27–38.
7. Viby-Mogensen J., Casper C. Evidence-based management of neuromuscular block. *Anesth. Analg.* 2010; 111 (1): 1–2.
8. *Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»*. Утвержден Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст. М.; 2005.
9. Ланг Т.А., Сесик М. *Описание статистики в медицине: Руководство для авторов, редакторов и рецензентов*. М.: Практическая медицина; 2011.
10. Павлова О.С., Ливенцева М.М., Коробко И.Ю., Нечесова Т.А. Измерение артериального давления в клинической практике: современные подходы и возможности. *Медицинские новости*. 2009; 12: 23–32.

REFERENCES

1. Mironov L.L., Satishur O.E. *Muscle Relaxants: a Tutorial*. Minsk: BelMAPO; 2002. (in Russian)
2. Nikolaenko E.M., Volodin I.A., Kurenkov D.A. Multicomponent myoplegia: current opportunities and prospects. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2008; 1: 27–35.
3. Barash P.G., Cullen B.F., Stoelting R.K. *Clinical Anesthesia*. 4-th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
4. Cammu D., Struys M., Mortier E. Postoperative residual curarization with cisatracurium and rocuronium infusions. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2002; 19: 129–34.
5. Engbaek J., Viby-Mogensen J. Can rocuronium replace succinylcholine in a rapidsequence induction of anaesthesia? *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1999; 43 (1): 1–3.
6. Tung A. New anesthesia techniques. *Thorac. Surg. Clin.* 2005; 15 (1): 27–38.
7. Viby-Mogensen J., Casper C. Evidence-based management of neuromuscular block. *Anesth. Analg.* 2010; 111 (1): 1–2.
8. *National Standard of the Russian Federation GOST R 52379-2005 "Good Clinical Practice"*. Approved by Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology of September 27, 2005 № 232-st. Moscow; 2005. (in Russian)
9. Lang T.A., Sesik M. *Description of Statistics in Medicine: Guide for Authors, Editors and Reviewers*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2011. (in Russian)
10. Pavlova O.S., Liventseva M.M., Korobko I.Yu., Nechesova T.A. Blood pressure measurement in clinical practice: current approaches and opportunities. *Meditsinskie novosti*. 2009; 12: 23–32. (in Russian)

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

Received. Поступила 20.03.15

УДК 616.831-005.4-036.11-07:616.831-008.918

Никитин А.С.³, Петриков С.С.^{1,2}, Буров С.А.⁴, Асратян С.А.³

МОНИТОРИНГ ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С МАССИВНЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; ²ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы; ³ГБУЗ ГКБ № 12 Департамента здравоохранения Москвы; ⁴ФГКУ Центральный клинический военный госпиталь ФСБ России

Цель исследования. Оценить роль мониторинга внутричерепного давления (ВЧД) у больных с массивным ишемическим инсультом в первые 5 сут от начала заболевания. Материал и методы. Проведен анализ результатов мониторинга ВЧД у 10 пациентов с массивным ишемическим инсультом. Выполнено сопоставление динамики ВЧД с динамикой уровня бодрствования и дислокации головного мозга по данным КТ. Результаты. У 6 больных произошла декомпенсация дислокационного синдрома, из них только у 3 больных отмечено повышение ВЧД более 20 мм рт. ст. при угнетении уровня бодрствования до умеренной комы и глубже. Среднее значение поперечной дислокации у этих больных при этом составило 17 мм. У 2 больных с атрофией вещества головного мозга не отмечено повышение ВЧД более 20 мм рт. ст. Среднее значение поперечной дислокации у этих больных составило 12 мм. Заключение. Повышение ВЧД более 20 мм рт. ст. у больных с массивным ишемическим инсультом может развиваться уже при угнетении уровня бодрствования до умеренной комы и глубже на фоне дислокации головного мозга. При атрофии вещества головного мозга уровень ВЧД может не превышать 20 мм рт. ст. даже при декомпенсации дислокационного синдрома.

Ключевые слова: массивный ишемический инсульт; внутричерепная гипертензия; ВЧД.

Для цитирования: *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60 (3): 39-43.