

© К.М.Лебединский, 2006
УДК 616.831.8-009.17-08:616.438-089.87-089.5(09)

К.М.Лебединский

ТИМЭКТОМИЯ У БОЛЬНЫХ С МИАСТЕНИЕЙ: ИСТОРИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования
(ректор — акад. РАМН проф. Н.А.Беляков), Санкт-Петербург

Ключевые слова: тимомы, тимэктомия, анестезия, миорелаксанты.

За прошедшие годы удаление вилочковой железы прочно зарекомендовало себя эффективной лечебной мерой при миастении — тяжелом заболевании, в основе которого лежит аутоиммунная блокада Н-холинорецепторов концевой пластинки нейромышечного соединения. По результатам мета-анализа больших зарубежных статистик, тимэктомия приносит эффект 96% больных, обеспечивая у 46% полную ремиссию и у 50% — исчезновение симптомов миастении или существенное повышение эффекта обычной терапии [7]. При этом положительный результат достигается не только при наличии опухоли вилочковой железы (ВЖ) — тимомы, но и при удалении рудиментарного остатка ВЖ, подвергшейся нормальной возрастной инволюции.

В 1901 г. L. Laquer и C. Weigert описали погибшего от миастении больного, у которого при вскрытии была обнаружена злокачественная опухоль ВЖ. Именно это наблюдение считается точкой отсчета представлений о связи функции ВЖ с миастенией — представлений, носивших вначале чисто эмпирический характер. В 1939 г. A. Blalock и соавт. впервые сообщили об удалении тимомы у миастеника. В СССР первые подобные операции выполнили в Москве Б.В. Петровский (1954) и в Ленинграде А.С. Чечулин (1958) (цит. по [1]).

История изучения и лечения миастении оказалась тесно связана не только с прогрессом хирургии, но, самым неожиданным образом, с рождением и развитием современной анестезиологии. Начало клинического применения миорелаксантов вскрыло ряд фактов, проливших свет на глубинное родство между эффектом этих препаратов, с одной стороны, и механизмами патогенеза миастении, с другой. Выяснилось, что недеполяризующий нейромышечный блок, вызываемый в клинике конкурентной блокадой чувствительных к никотину холинорецепторов концевой пластинки, по электро- и механомиографической картине практически идентичен проявлениям миастении. В обоих ситуациях отмечаются чрезвычайно характерные феномены последовательного угнетения (угасания, истощения, англ. fatigue)

мышечных ответов на одиночные электрические импульсы и облегчения нейромышечной передачи в ответ на введение антихолинэстеразных средств (декураризация как параллель прозеринового теста при миастении). С другой стороны, пациенты с этим заболеванием демонстрируют резко повышенную чувствительность к действию недеполяризующих миорелаксантов, развивая уже в ответ на малые дозы препаратов глубокий нейромышечный блок. Наконец, чувствительность миастеников по отношению к деполаризующим миорелаксантам представлялась крайне непостоянной: одни авторы расценивали ее как повышенную, другие, напротив, отмечали устойчивость, требующую для достижения эквивалентной степени блока существенно больших доз сукцинилхолина или декаметония по сравнению со здоровыми людьми [1]. Это кажущееся противоречие нашло объяснение позднее, когда у миастеников была подтверждена доказанная ранее для здоровых людей прямая зависимость между продолжительностью деполаризующего блока и активностью плазменной псевдохолинэстеразы [7]. А поскольку уровень активности фермента существенно меняется под влиянием антихолинэстеразных препаратов, резкая индивидуальная вариабельность эффектов становится вполне понятной.

Именно эти факты и послужили основой первой, исходной концепции анестезиологической тактики у больных с миастенией. Она постулировала прежде всего полный или частичный отказ от использования миорелаксантов, особенно недеполяризующего типа действия, и готовность к продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в послеоперационном периоде с заблаговременной плановой трахеостомией [21]. При этом необходимость продленной ИВЛ у миастеников рассматривалась как стихийное, неконтролируемое явление, подлежащее лишь возможному прогнозированию, но не управлению со стороны врача [23].

В русле этих классических представлений следовали вышедшие с кафедры анестезиологии и реаниматологии Ленинградского ГИДУВа работы ее основателя — проф. В.Л.Ваневского. Среди них прежде всего следует сослаться на капитальную монографию С.А.Гаджиева, Л.В.Догель и В.Л.Ваневского «Диагностика и хирургическое лечение миастении» [1].

В эту продолжительную эпоху важнейшим критерием пригодности анестезиологического препарата для применения при миастении представлялось либо отсутствие угнетающего действия на нейромышечную передачу, либо, по крайней мере, непродолжительность такого действия. Однако, как известно, мышечный тонус и произвольная мышечная активность определяются отнюдь не только состоянием передачи импульса на концевую пластинку. Наглядной иллюстрацией этого факта может служить широко распространенный в зарубежной литературе термин «центральные миорелаксанты», относимый, в частности, к бензодиазепинам. Угнетение функции скелетных мышц практически всеми известными гипнотиками (как неингаляционными, так и, в особенности, ингаляционными!) и неготовность фармакологических предпосылок для синтеза «ультракоротких» анестетиков, гипнотиков и миорелаксантов делали в то время задачу выбора схемы анестезии у миастеников действительно трудноразрешимой, а продленную (в той или иной мере) послеоперационную ИВЛ — практически неизбежной.

Внедрение в практику анестезии едва ли не каждого нового препарата вызвало волну надежд на решение проблемы оптимального выбора [39]. В частности, так было с пропופолом, казавшимся «идеальным средством для безрелаксантной анестезии у больных с миастенией» прежде всего благодаря своему уникальному фармакокинетическому профилю [40]. Пропопол применялся и применяется с успехом у этой категории больных как в составе «традиционных» схем, не предусматривающих использования миорелаксантов [20, 37], так и в комбинации с последними [16, 49].

Важным направлением, также сформировавшимся в этот период, стало применение в роли альтернативного «релаксанта для миастеников» галогенсодержащих ингаляционных препаратов [42]. Отмечено, однако, что чувствительность пациентов-миастеников по отношению к галотану отличается значительной вариабельностью, плохо коррелирующей с исходной истощаемостью мышечных ответов и титром антител к Н-холинорецепторам. Лишь наличие антигена HLA-B8 продемонстрировало достоверную связь с чувствительностью нейромышечной передачи к действию галотана [36]. Особенной популярностью в этом качестве пользуется изофлюран, оказавшийся при миастении примерно в 2 раза более сильным депрессантом нейромышечной проводимости, чем галотан [35, 47]. При этом быстрое клиническое восстановление, позволяющее экстубировать пациентов уже в течение первого часа после операции, контрастирует с замедленным восстановлением электромиографической картины [41].

Некоторые анестезиологи предпочитают использовать у больных с миастенией эпидуральную анестезию [14, 43, 48]. Применительно к тимэктомии речь идет о высоком блоке: уровни пункции эпидурального пространства у разных авторов варьируют от $C_{VII}-Th_I$, Th_I-Th_{II} или $Th_{II}-Th_{III}$ [19] до $Th_{IV}-Th_V$ [26]. Впрочем, многим авторам эпидуральная анестезия представляется при миастении оптимальным решением не только для тимэктомии, но и для других, непосредственно не связанных с основным заболеванием, оперативных вмешательств [33]. Избирая метод регионарной анестезии, нельзя лишь забывать о том, что системное действие местных анестетиков — блокаторов потенциал-зависимых натриевых каналов — само по себе предполагает нарушение функции всех возбудимых тканей, включая, разумеется, и мышечное сокращение.

Осознание ограниченной пригодности при миастении большинства традиционных методик анестезии и тенденцию к поиску радикальных альтернатив демонстрируют попытки обезболивания при тимэктомии методом иглорефлекторной анестезии [18].

Однако радикально положение изменилось лишь после появления недеполяризующих миорелаксантов относительно кратковременного действия. Хронологически первый препарат этого класса — атракуриум, бензилизохинолиновое производное, подвергающееся в организме так называемой элиминации Хофмана (спонтанному, т. е. неферментативному, гидролизу при естественных значениях pH и температуры плазмы крови). Поворотным пунктом стал 1984 г., когда первые успешные опыты применения атракуриума у больных с миастенией вызвали поток восторженных отзывов [8, 12, 28, 30, 31, 46, 50 и мн. др.]. Позже наступил черед еще более короткодействующего мивакуриума [38, 45, 47 и др.].

Применение короткодействующих недеполяризующих миорелаксантов послужило толчком, запустившим более широкие исследования эффективности и безопасности искусственного нейромышечного блока у больных с миастенией. Оказалось, что у этой группы пациентов могут быть успешно применены такие препараты, как векуроний [11, 15, 25, 27], рокуроний [9], алкуроний [29] и даже пипекуроний (хорошо знакомый нам как ардуан — [32]). Более того, стандартная последовательность «сукцинилхолин—векуроний» также оказалась при тимэктомии вполне приемлемой [10]!

Подчеркнем, что авторы всех цитированных работ выдвигают одно чрезвычайно существенное условие, без которого использование мышечных релаксантов любого типа у больных с миастенией не может быть безопасным. Это — мониторинг нейромышечной передачи, осуществляемый с контролем ответа по принципу механо- или электромиограммы (результаты обоих методов превосходно коррелируют между собой [36]). Действительно, только такой мониторинг предоставляет анестезиологу количественную и документированную гарантию адекватного восстановления передачи импульса с нерва на мышцу.

Говоря о тактике анестезиолога применительно к тимэктомии, нельзя, конечно, ограничиться лишь вопросами техники анестезии. Сегодня, как и много лет назад, в начале пути, успех и безопасность лечения в значительной мере зависят от исходного состояния пациента, а потому нельзя пренебрегать возможностями патогенетической предоперационной подготовки.

Учитывая патогенез заболевания, связанный с наличием циркулирующего пула антител к α -субъединице Н-холинорецептора концевой пластинки, удаление этих антител из плазмы больного с помощью тех или иных эфферентных методов представляется как отечественным, так и зарубежным авторам важной составляющей подготовки к операции. Наиболее часто используется плазмаферез [5–7, 17, 24], однако ряд авторов сообщают об успешном применении гемокорпорперфузии [3] и ксеноспленоперфузии [4].

Что касается применения при миастении глюкокортикоидов, то, несмотря на недостаточную ясность механизмов влияния этих препаратов на нейромышечное соединение, их эффективность достаточно очевидна. В нашей стране они нередко используются не только в предоперационной подготовке, но и для плановой терапии тяжелых случаев миастении, к чему должен быть готов анестезиолог.

Основываясь на собственном опыте анестезиологического обеспечения у больных с миастенией — как тимэктомии, так и различных оперативных вмешательств, не связанных с основным заболеванием, мы отработали и могли бы рекомендовать две различные схемы проведения анестезии у этой по-прежнему непростой группы пациентов [2]. Обе они характеризуются двумя важнейшими составляющими — мониторингом нейромышечного проведения методом акцелеромиографии и постоянной объемно-дозированной инфузией антихолинэстеразного препарата (прозерина), на которых мы и должны вначале остановиться.

Использование акселерометрических мониторов нейромышечного проведения типа «TOF-Guard» или «TOF-Watch» (ORGANON, Нидерланды) является у этой группы пациентов абсолютно необходимым. В этом и только в этом случае ранняя экстубация больного с миастенией после применения недеполяризующих миорелаксантов из ничем не оправданного анестезиологического «лихачества» превращается в своевременный и осознанный шаг в интересах больного.

Какой уровень нейромышечного блока следует считать оптимальным для оперируемого больного с миастенией? Что касается тимэктомии, использование торакального ранорасширителя для стернотомической раны позволяет хирургам работать без технических затруднений уже при уровне индекса TOF около 15–20%, т. е. в условиях, далеких от так называемого полного или «хирургического» блока. Этот необходимый для беспрепятственного выполнения операции уровень релаксации и является необходимым и достаточным.

Постоянная объемно-дозированная инфузия антихолинэстеразных препаратов использовалась у больных с миастенией и ранее для лечения миастенических кризов [13, 34, 44]. Однако в качестве планового мероприятия, обеспечивающего практически гарантированную раннюю экстубацию пациентов, инфузия прозерина нам в литературе не встретилась. Необходимо отметить, что введение таким способом весьма высоких доз препарата (до 12 мг/сут внутривенно, что с учетом невысокой биодоступности прозерина соответствует примерно 360 мг/сут *per os*), не вызывало ни у одного из наших больных угрожающих проявлений парасимпатической гиперактивности (брадикардии, бронхоспазма, поноса и т. д.), не говоря уже о развитии холинергического криза. Иногда отмечалась гиперсаливация, однако введения М-холинолитиков не потребовалось ни в одном из наших наблюдений.

Итак, первая из рекомендуемых нами схем предполагает отказ от применения миорелаксантов. При этом возможность поддержания нормальной нейромышечной передачи до момента доставки больного в операционную обеспечивается интубацией трахеи с помощью фибробронхоскопа под внутривенной анестезией. Далее необходимая для технического удобства действий хирурга миорелаксация достигается ингаляцией паров галогенсодержащего препарата, например, галотана или изофлурана под контролем мониторинга нейромышечной передачи. В конце анестезии, после прекращения подачи анестетика, после начальной болюсной дозы (0,03–0,07 мг/кг) начинается введение прозерина с помощью постоянной объемно-дозированной инфузии (от 1 мг/ч в медленно снижающемся темпе) под контролем мониторинга нейромышечного проведения. Как показывает наш опыт, индекс TOF на этом этапе должен поддерживаться на уровне не ниже 80%. Такая техника анестезии обеспечивает возможность безопасной экстубации пациентов практически тотчас после восстановления сознания, активных глоточных и гортанных рефлексов.

Вторая схема, предпочтительная, на наш взгляд, при операциях большого объема и продолжительности, предполагает использование недеполяризующих миорелаксантов произвольной длительности действия. Безусловно, как и во всяком другом случае, применение препаратов с более предсказуемой фармакокинетикой, каковыми на сегодня являются новые аминостероиды — рокуроний (эсмерон) и векуроний (норкурон), выглядит и здесь предпочтительным. В целом техника анестезии ничем не отличается от стандартной, и только на заключительном этапе использование «бескомпромиссной» декураризации прозеринном в дозе до 0,07 мг/кг с последующей постоянной инфузией препарата под контролем мониторинга нейромышечной пе-

редачи позволяет экстубировать больного по общим для «обычной» анестезиологии правилам.

Ведущую роль в ведении этой сложной группы больных играет междисциплинарный подход, в частности, четкое повседневное взаимодействие между анестезиологом, невропатологом и хирургом [22]. Действительно, из более чем 30 больных, проведенных по описанным методикам нами и нашими сотрудниками, с неудачами пришлось сталкиваться лишь дважды. В первом наблюдении у исходно тяжело больного пациента по техническим причинам был допущен длительный перерыв в инфузии прозерина, потребовавший реинтубации и продленной ИВЛ. В другом случае в процессе послеоперационного ведения также исходно тяжелой пациентки отсутствовало взаимодействие не только между нами и неврологами, но и между отдельными дежурными реаниматологами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гаджиев С.А., Догель Л.В., Ваневский В.Л. Диагностика и хирургическое лечение миастении.—Л.: Медицина, 1971.—256 с.
2. Лебединский К.М. Тимэктомия у больных с миастенией: выбор анестезиологической тактики // Лекции XI (XIII) симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии.—СПб., 2003.—Т. 2.—С. 147–157.
3. Лобзин В.С., Оболенский С.В., Ролле М.Н. и др. Экстракорпоральная гемосорбция в интенсивной терапии миастении // Журн. невропатол. и психиатр.—1986.— № 8.— С. 1153–1155.
4. Новикова Р.И., Шано В.П., Абашина Т.Е. и др. Биологическая сорбция при иммуноневрологических заболеваниях // Врач. дело.—1989.—№ 6.—С. 87–90.
5. Попова Л.М., Пирадов М.А. Интенсивная терапия миастенических и холинергических кризов // Анест. и реаниматол.—1996.—№ 2.—С. 13–15.
6. Цуман В.Г., Дурягин Д.С., Наливкин А.Е. Плазмаферез при эндогенной интоксикации и аутоиммунной агрессии // Сов. мед.—1991.—№ 7.—С. 70–72.
7. Baraka A. Suxamethonium block in the myasthenic patient. Correlation with plasma cholinesterase // Anaesthesia.—1992.—Vol. 47, № 3.—P. 217–219.
8. Baraka A., Dajani A. Atracurium in myasthenics undergoing thymectomy // Anesth. Analg.—1984.—Vol. 63, № 12.—P. 1127–1130.
9. Baraka A., Haroun-Bizri S., Kawas N. et al. Rocuronium in the myasthenic patient // Anaesthesia.—1995.—Vol. 50, № 11.—P. 1007.
10. Baraka A., Tabboush Z. Neuromuscular response to succinylcholine-vecuronium sequence in three myasthenic patients undergoing thymectomy // Anesth. Analg.—1991.—Vol. 72, № 6.—P. 827–830.
11. Baraka A., Taha S., Yazbeck V., Rizkallah P. Vecuronium block in the myasthenic patient. Influence of anticholinesterase therapy // Anaesthesia.—1993.—Vol. 48, № 7.—P. 588–590.
12. Bell C.F., Florence A.M., Hunter J.M. et al. Atracurium in the myasthenic patient // Anaesthesia.—1984.—Vol. 39, № 10.—P. 961–968.
13. Borel C.O. Management of myasthenic crisis: continuous anticholinesterase infusions // Crit. Care Med.—1993.—Vol. 21, № 6.—P. 821–822.
14. Burgess F.W., Wilcosky B. Jr. Thoracic epidural anesthesia for transsternal thymectomy in myasthenia gravis // Anesth. Analg.—1989.—Vol. 69, № 4.—P. 529–531.

15. Buzello W., Noeldge G., Krieg N., Brobmann G.F. Vecuronium for muscle relaxation in patients with myasthenia gravis // *Anesthesiology*.—1986.—Vol. 64, № 4.—P. 507–509.
16. De-Grazia R., Belluco A., Chiarini L., Nani R. Anestesia con infusione continua di propofol nel paziente miastenico // *Minerva Anestesiol.*—1992.—Vol. 58, № 3.—P. 101–104.
17. d'Empaire G., Hoaglin D.C., Perlo V.P., Pontoppidan H. Effect of prethymectomy plasma exchange on postoperative respiratory function in myasthenia gravis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*—1985.—Vol. 89, № 4.—P. 592–596.
18. Dong S.T., Nguyen V.T., Vu T.A. et al. Acupuncture anesthesia in thymectomy on myasthenia gravis patients // *Acupunct. Electrother. Res.*—1988.—Vol. 13, № 1.—P. 25–30.
19. Ferretti F., Crestani S., Rodriguez N.J. et al. Peut-on employer l'analgésie epidurale thoracale haute dans les soins intensifs postopératoires du myasthénique après thymectomie transsternale? // *Schweiz. Med. Wschr.*—1987.—Bd. 117, № 12.—S. 438–441.
20. Garcia-Aguado R., Onrubia J., Llagunes J. et al. Anestesia con infusión continua de propofol para timectomía transternal en pacientes miasténicos // *Rev. Esp. Anestesiología-Reanim.*—1995.—Vol. 42, № 7.—P. 283–285.
21. Girnar D.S., Weinreich A.I. Anesthesia for transcervical thymectomy in myasthenia gravis // *Anesth. Analg.*—1976.—Vol. 55, № 1.—P. 13–17.
22. Gorback M.S., Moon R.E., Massey J.M. Extubation after transsternal thymectomy for myasthenia gravis: a prospective analysis // *South Med. J.*—1991.—Vol. 84, № 6.—P. 701–706.
23. Gracey D., Divertie M.B., Howard F.M. Jr., Payne W.S. Postoperative respiratory care after transsternal thymectomy in myasthenia gravis. A 3-year experience in 53 patients // *Chest*.—1984.—Vol. 86, № 1.—P. 67–71.
24. Gracey D.R., Howard F.M. Jr., Divertie M.B. Plasmapheresis in the treatment of ventilator-dependent myasthenia gravis patients. Report of four cases // *Chest*.—1984.—Vol. 85, № 6.—P. 739–743.
25. Hunter J.M., Bell C.F., Florence A.M. et al. Vecuronium in the myasthenic patient // *Anaesthesia*.—1985.—Vol. 40, № 9.—P. 848–853.
26. Kawamata M., Miyabe M., Nakae Y. et al. Continuous thoracic epidural blockade in combination with general anesthesia with nitrous oxide, oxygen, and sevoflurane in two patients with myasthenia gravis // *Masui*.—1993.—Vol. 42, № 6.—P. 898–901.
27. Kim J.M., Mangold J. Sensitivity to both vecuronium and neostigmine in a sero-negative myasthenic patient // *Brit. J. Anaesth.*—1989.—Vol. 63, № 4.—P. 497–500.
28. Lepage J.Y., Juge C., Cozian A. et al. Curarisation du patient myasthénique par l'atracurium // *Ann. Fr. Anesth.-Reanim.*—1987.—Vol. 6, № 5.—P. 460–461.
29. Luo X., Yie T., Luo A. et al. Influence of alloferin on neuromuscular function in myasthenia patients undergoing thymectomy // *Chin. Med. Sc. J.*—1994.—Vol. 9, № 1.—P. 56–58.
30. Macdonald A.M., Keen R.I., Pugh N.D. Myasthenia gravis and atracurium. A case report // *Brit. J. Anaesth.*—1984.—Vol. 56, № 6.—P. 651–654.
31. Murphy D.F., Magner J.B. Neuromuscular blockade with atracurium besylate in a patient with myasthenia gravis // *Ir. J. Med. Sc.*—1986.—Vol. 155, № 6.—P. 202–203.
32. Naguib M., Sari-Kouzel A., Ashour M. et al. Myasthenia gravis and pipecuronium — report of two cases // *Middle East J. Anesthesiol.*—1992.—Vol. 11, № 4.—P. 381–390.
33. Neumark J., Smekal C., Haberzeth K. Thorakale Epiduralanästhesie für Oberbauchoperationen bei Myasthenia gravis // *Wien Klin. Wschr.*—1980.—Bd. 92, № 7.—S. 240–243.
34. Nicholson J., Grant I.S. Continuous infusion of pyridostigmine for myasthenic crisis // *Crit. Care Med.*—1994.—Vol. 22, № 5.—P. 895–896.
35. Nilsson E., Muller K. Neuromuscular effects of isoflurane in patients with myasthenia gravis // *Acta Anaesthesiol. Scand.*—1990.—Vol. 34, № 2.—P. 126–131.
36. Nilsson E., Paloheimo M., Muller K., Heinonen J. Halothane-induced variability in the neuromuscular transmission of patients with myasthenia gravis // *Acta Anaesthesiol. Scand.*—1989.—Vol. 33, № 5.—P. 395–401.
37. O'Flaherty D., Pennant J.H., Rao K., Giesecke A.H. Total intravenous anesthesia with propofol for transsternal thymectomy in myasthenia gravis // *J. Clin. Anesth.*—1992.—Vol. 4, № 3.—P. 241–244.
38. Paterson I.G., Hood J.R., Russell S.H. et al. Mivacurium in the myasthenic patient // *Brit. J. Anaesth.*—1994.—Vol. 73, № 4.—P. 494–498.
39. Pin-Saraiva P.A., Lamartine-de-Assis J., Pereira-Leitao F.B. et al. Anesthésie pour thymectomie trans-sternale dans la myasthénie grave // *Sem.-Hop.*—1983.—Vol. 59, № 48.—P. 3373–3377.
40. Roelofse J.A., Roth P.J. Total intravenous anesthesia with propofol for thymectomy in a patient with myasthenia gravis // *Anesth. Prog.*—1993.—Vol. 40, № 4.—P. 127–129.
41. Rowbottom S.J. Isoflurane for thymectomy in myasthenia gravis // *Anaesth. Intensive Care*.—1989.—Vol. 17, № 4.—P. 444–447.
42. Ruiz-Ne P.P., Halpern H., Cremonesi E. Rapid inhalation induction with halothane-nitrous oxide for myasthenic patients // *Can. J. Anaesth.*—1994.—Vol. 41, № 2.—P. 102–106.
43. Sai Y., Sakura S., Takari T., Kosaka Y. Epidural anesthesia in a patient with myasthenia gravis // *Acta Anaesthesiol. Scand.*—1993.—Vol. 37, № 5.—P. 513–515.
44. Saltis L.M., Martin B.R., Traeger S.M., Bonfiglio M.F. Continuous infusion of pyridostigmine in the management of myasthenic crisis // *Crit. Care Med.*—1993.—Vol. 21, № 6.—P. 938–940.
45. Seigne R.D., Scott R.P. Mivacurium chloride and myasthenia gravis // *Brit. J. Anaesth.*—1994.—Vol. 72, № 4.—P. 468–469.
46. Smith C.E., Donati F., Bevan D.R. Cumulative dose-response curves for atracurium in patients with myasthenia gravis // *Can. J. Anaesth.*—1989.—Vol. 36, № 4.—P. 402–406.
47. Stillwell R., Mangar D., Turnage W.S. Isoflurane and mivacurium chloride neuromuscular blockade in patients with myasthenia gravis // *Nurse Anesth.*—1993.—Vol. 4, № 4.—P. 193–197.
48. Suwanchinda V., Yok-Ubol B., Prakanrattana U., Udomphuntharak S. Combined thoracic epidural with light general anesthesia for thymectomy in myasthenia gravis // *J. Med. Assoc. Thai*.—1995.—Vol. 78, № 11.—P. 605–610.
49. Vanlinthout L.E., Robertson E.N., Booij L.H. Response to suxamethonium during propofol-fentanyl-N₂O/O₂ anaesthesia in a patient with active myasthenia gravis receiving long-term anticholinesterase therapy // *Anaesthesia*.—1994.—Vol. 49, № 6.—P. 509–511.
50. Ward S., Wright D.J. Neuromuscular blockade in myasthenia gravis with atracurium besylate // *Anaesthesia*.—1984.—Vol. 39, № 1.—P. 51–53.

Поступила в редакцию 15.11.2005 г.