

# Потенциально токсические общие концентрации ропивакаина в крови после билатеральных поперечных абдоминальных плоскостных блоков. Фармакокинетическое исследование\*

Х. Торуп, А. У. Митчел, Т. Брейндаг, Э. Г. Хансен,  
Я. Розенберг, А. М. Мёллер

Отделение анестезиологии, Больница Герлев, Копенгаген, Дания

## Potentially toxic concentrations in blood of total ropivacaine after bilateral transversus abdominis plane blocks; a pharmacokinetic study

Henrik Torup, Anja U. Mitchell, Torben Breindahl, Egon G. Hansen, Jacob Rosenberg, Ann M. Møller

Department of Anaesthesiology, Herlev Hospital, Copenhagen, Denmark

Описаны повышенные уровни лидокаина и ропивакаина после поперечного абдоминального плоскостного блока (ТАР-блока). Цель исследования состояла в изучении фармакокинетического профиля ропивакаина после билатеральных ТАР-блоков. В исследование был включен 21 взрослый пациент, которым планировалось выполнение ТАР-блока перед абдоминальной или гинекологической операцией. Билатерально в поперечное пространство живота между внутренней косой и поперечной мышцами под ультразвуковым контролем вводили по 20 мл 0,5% раствора ропивакаина. Пробы крови забирались перед введением ропивакаина и затем через 10, 30 и 60 мин. Полученные результаты показали, что ТАР-блоки посредством билатеральных инъекций по 20 мл 0,5% раствора ропивакаина обуславливают рост к потенциально токсичным уровням общего ропивакаина в крови у трети пациентов. *Ключевые слова:* ропивакаин, токсичность, поперечный абдоминальный плоскостной блок.

Elevated blood levels of lidocaine and ropivacaine have been described after transversus abdominis plane (TAP) block. Objective was to investigate the pharmacokinetic profile of ropivacaine after bilateral TAP blocks. Twenty-one adult patients presenting for abdominopelvic surgery with bilateral TAP blocks were enrolled. Ultrasound-guided TAP blocks with bilateral injections of 20ml ropivacaine 0.5% w/v (total dose 200mg) were performed. Blood was sampled at 0, 10, 30 and 60min after TAP blocks. Total and free peak blood concentrations (C<sub>max</sub>) of Ropivacaine were measured. TAP blocks with bilateral injections of 20ml ropivacaine 0.5% w/v gave rise to potentially toxic peak blood concentrations of total ropivacaine in one-third of the patients. *Key words:* ropivacaine, toxicity, transversus abdominis plane block.

В иннервации передней брюшной стенки принимают участие передние ветви спинномозговых нервов, исходящие из сегментов Th<sub>6</sub> к L<sub>1</sub>. Эти нервы проходят через нейрофасциальную плоскость между внутренней косой мышцей и поперечной мышцей живота и являются доступными при поперечном абдоминальном плоскостном блоке (transversus abdominis plane block – TAP-block). ТАР-блоки можно выполнять либо под ультразвуковым контролем, либо с помощью слепой методики «двойного щелчка» («double-pop»). При этом раствор местного анестетика вводится в нейрофасциальную плоскость между внутренней косой и поперечной мышцами живота непосредственно

перед хирургическим вмешательством или же сразу после него.

Обычно ТАР-блоки выполняют пациентам, находящимся под общей анестезией, однако имеющиеся описания клинических случаев показывают эффективность таких блокад и у пациентов, которым применялась седация [1]. После описания первого случая ТАР-блока, представленного А. N. Rafi [2], были опубликованы результаты нескольких проспективных рандомизированных слепых и контролируемых исследований, посвященных изучению ТАР-блоков [3–9]. Большинство этих работ продемонстрировали снижение потребления опиоидов и более успешное обезболивание по сравнению с группами плацебо [10].

\* Впервые эта статья была опубликована в журнале «European Journal of Anaesthesiology», 2012. V. 29, № 5. P. 235–238.

Вид, мощность и общее количество местного анестетика, необходимые для ТАР-блока, а также потенциально токсичные уровни анестетика в плазме крови после его осуществления по-прежнему подлежат обсуждению. В двух недавних исследованиях были выявлены высокие уровни лидокаина [11] и ропивакаина [12] после выполнения ТАР-блока. Цель данного обсервационного исследования состояла в оценке пиковых концентраций (С<sub>max</sub>) ропивакаина в крови после ТАР-блока, выполненного под ультразвуковым контролем с билатеральным введением 20 мл 0,5% ропивакаина.

## Пациенты и методы

### Пациенты

Местный комитет по этике отказал в формальном одобрении исследования, поскольку квалифицировал его как обеспечение качества лечения, но не как биомедицинское исследование (номер протокола: H-A-2009-FSP32). Исследование было зарегистрировано на <http://www.ClinicalTrials.gov> (NCT01024868). В него были включены пациенты не младше 18 лет, которым планировалось выполнение ТАР-блока перед абдоминальной или гинекологической операцией. Пациенты с аллергическими реакциями на местные анестетики в анамнезе или с ИМТ менее 17 или более 40 кгм<sup>-2</sup> исключались из исследования. От всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

### Процедура блокады поперечного абдоминального плоскостного блока

Пациенты поступали в операционную за 1 ч до начала операции. Использовался стандартный мониторинг: ЭКГ, неинвазивное измерение артериального давления и пульсоксиметрия. ТАР-блок выполнялся одним из двух опытных анестезиологов при сохраненном сознании пациента. Для облегчения выполнения процедуры ТАР-блока латеральнее пупка, на расстоянии 5–10 см с каждой стороны, подкожно вводили по 4 мл 1% раствора лидокаина. Билатерально в поперечное пространство живота между внутренней косой и поперечной мышцами под ультразвуковым контролем (GE Medical Systems LOGIQe, UK) с применением иглы Stimoplex (80 мм, B-Braun Medical, Bethlehem, PA, USA) вводили по 20 мл 0,5% раствора ропивакаина (Naropin, AstraZeneca, UK).

С целью профилактики непреднамеренной внутрисосудистой инъекции местного анестетика после каждого введения 5 мл ропивакаина проводили аспирацию раствора. Распространение ТАР-блока оценивали с использованием холодового и булавочного тестов. Эти данные будут представлены позже в другой статье, они пока не опубликованы. Общую анестезию начинали через 30–60 мин после выполнения процедуры ТАР-блока.

### Пробы крови

Пробы крови забирались через венозный катетер, установленный в переднелоктевой ямке, перед введением ропивакаина и затем через 10, 30 и 60 мин. Пробы сыворотки хранились замороженными при t 80 °C в течение 3–6 мес до анализа. После прямой инъекции разбавленной сыворотки без дальнейшей предварительной очистки применялась двумерная жидкостная хроматография и тандемная масс-спектрометрия (HPLC-MS/MS). Концентрации свободного ропивакаина определяли посредством инъекции ультрафильтрованной сыворотки. Метод и характеристики его валидности обсуждаются в других наших работах [13].

### Статистика

Анализ данных осуществлялся с помощью статистического пакета SPSS 18.0 для Windows (SPSS Inc., Chicago Illinois, USA). Результаты представлены в форме медиан (размахов колебаний).

### Результаты

Количество пациентов, включенных в исследование, – 21. Одна пациентка была исключена из исследования, поскольку она почувствовала дискомфорт во время подкожного введения иглы, предшествовавшего введению местного анестетика, и, находясь в сознании, отказалась от дальнейшего выполнения ТАР-блока. Данные двух пациентов показали перекрестное загрязнение между пробами и шприцами, которыми вводился препарат. В одном случае высокая концентрация ропивакаина была обнаружена в образце крови до осуществления блока, а во втором – концентрация общего ропивакаина превышала 28 мкг/мл<sup>-1</sup>. Результаты этих двух пациентов были исключены из исследования. Персональные данные и данные максимальных концентраций для оставшихся пациентов (n=18) представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристики пациентов и пиковые концентрации ропивакаина (общего и свободного)

Пациент	Пол	Возраст (лет)	Рост (см)	Вес (кг)	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Ропивакаин		
						Доза (мг/мл <sup>-1</sup> )	Пиковая общая конц-ция (мкг/мл <sup>-1</sup> )	Пиковая свободная конц-ция (мкг/мл <sup>-1</sup> )
1	муж	81	176	93	30	2,1	1,9	0,188
2	жен	53	180	78	24	2,6	2,1	0,033
3	муж	79	180	67	21	3,0	2,3	0,029
4	жен	60	167	48	17	4,2	1,7	0,075
5	жен	75	174	50	17	4,0	3,5	0,079
6	жен	51	162	75	29	2,7	1,3	0,011
7	жен	66	163	59	22	3,9	4,5	0,071
8	жен	53	172	76	26	2,6	1,6	0,037
9	жен	49	169	55	19	3,6	1,4	0,065
10	муж	77	184	75	22	2,7	5,1	0,074
11	жен	32	169	66	23	3,0	1,7	0,028
12	жен	39	168	78	28	3,6	0,96	0,006
13	муж	62	184	106	31	1,9	0,51	0,010
14	муж	40	196	82	21	2,4	3,5	0,140
15	жен	52	160	95	37	2,1	0,74	0,006
16	жен	33	184	83	25	2,4	3,8	0,105
17	муж	59	170	74	26	2,7	1,1	0,024
18	жен	39	162	67	26	3,0	1,3	0,017

Возраст, вес, ИМТ и доза ропивакаина в среднем были равны 53 годам (диапазон 31–82), 75 (48–106) кг, 24,5 (17–31) кг/м<sup>2</sup> и 2,7 (1,9–4,2) мг/кг<sup>-1</sup> соответственно. Фармакокинетический профиль концентраций общего ропивакаина показан на рисунке.

Все концентрации общего ропивакаина (n=18), измеренные до начала ТАР-блока, составляли менее 0,002 мкг мл<sup>-1</sup>. Пиковая концентрация свободного ропивакаина составила 0,024 (0,006–0,19) мкг/мл<sup>-1</sup>. Свободная фракция ропивакаина варьировала от 1,4 % через 10 мин до 2,6 % через 60 мин. Концентрация общего ропивакаина была равна 1,0 (0,14–3,6), 1,6 (0,46–4,5) и 1,7 (0,51–5,1) мкг/мл<sup>-1</sup> через 10, 30 и 60 мин соответственно. Шесть пациентов из 18 (33 %) в течение некоторого времени имели уровни выше 2,2 мкг/мл<sup>-1</sup>. Четверо из этих пациентов получили ропивакаин в дозе менее чем 3 мг/кг<sup>-1</sup>. Самая высокая концентрация составила 5,1 мкг/мл<sup>-1</sup> через 60 мин после инъекции (ропивакаин 2,7 мг/кг<sup>-1</sup>). Из всех полученных доз ропивакаина самая высокая доза была равна 4,2 мг/кг<sup>-1</sup>, и уровни у этого пациента оставались ниже 2,2 мкг/мл<sup>-1</sup> во всех измерениях.

За исключением одного пациента, у всех больных артериальное давление, частота сердечных сокращений и насыщение кислородом оставались стабильными на протяжении всех 30 мин наблюдения. У одного пациента было зарегистрировано падение среднего артериального давления на 33 % через 10 мин после инъекции ропивакаина при сохранении нормальной ЧСС и отсутствии клинических симптомов. У этого пациента уровень общего ропивакаина составил 3,6 мкг/мл<sup>-1</sup> при измерении через 10 мин, а уровень свободного ропивакаина через 30 мин был равен 0,14 мкг/мл<sup>-1</sup>.

### Обсуждение

Данное исследование продемонстрировало, что потенциально токсичные концентрации ропивакаина в крови могут достигаться и при использовании доз местного анестетика, которые в норме считаются безопасными. При этом отсутствуют доказательно основанные критерии, которые предписывали бы, сколько местного анестетика необходимо использовать для ТАР-блока или

других периферических блокад. Ропивакаин часто используется как препарат выбора, поскольку он эффективен и обеспечивает продолжительное действие. При этом считается, что он менее токсичен, чем энантиомеры бупивакаина. В некоторых исследованиях, посвященных ТАР-блокам, указываются фиксированные объемы ропивакаина, например 15–20 мл билатерально [6–10], тогда как в других исследованиях объемы или дозы местного анестетика рекомендуют определять в расчете на кг, обычно  $1,5\text{--}3,0\text{ мг/кг}^{-1}$  [11, 12]. Концентрация ропивакаина, применявшаяся в этих исследованиях, варьировала от 0,375 до 0,75 %.

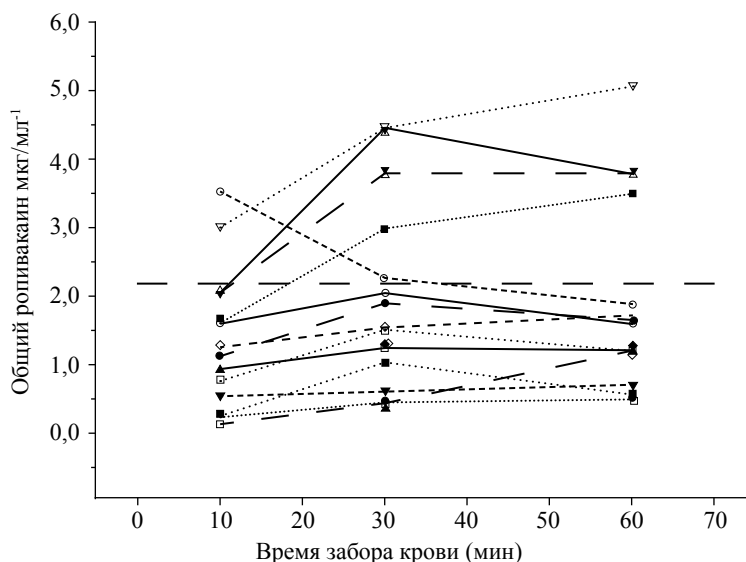
Большинство рекомендаций основано на экстраполяции результатов, полученных в экспериментах на животных, описаниях случаев, фармакокинетических данных и измерениях концентраций в крови. Р. Н. Rosenberg и соавт. [14] предположили, что рекомендуемые дозы местных анестетиков должны быть специфицированы для конкретной блокады и выбранного участка.

Мы измерили свободный ропивакаин сыворотки крови после ультрафильтрации, которая является рутинным методом для определения концентрации несвязанного препарата. В одном случае свободная концентрация превышала общепринятое значение токсичности для свободного ропивакаина ( $0,15\text{ мкг/мл}^{-1}$ ) [15], через 60 мин она составляла  $0,19\text{ мкг/мл}^{-1}$ . Пациент в это время был в наркозе, и никаких признаков токсичности не наблюдалось. В другом случае у пациента произошло падение среднего

артериального давления через 10 мин после инъекции ропивакаина. Однако у этого пациента значение свободного ропивакаина не превышало  $0,15\text{ мкг/мл}^{-1}$ , но наблюдалось отличие в профиле общего ропивакаина, заключавшееся в том, что пик и спад наблюдались раньше, чем у других пациентов (см. рисунок). Этот профиль может навести на предположение о несколько более быстром системном распространении препарата с ранним клиренсом.

Свободные концентрации, о которых сообщалось в других исследованиях, были получены в замороженной плазме без контроля pH и температуры во время ультрафильтрации. Эти значения сравнимы с данными работ J. D. Griffiths и соавт. [12], но концентрации свободного ропивакаина в обоих исследованиях, возможно, были определены некорректно, поскольку pH и температура не контролировались во время ультрафильтрации. T. Arvidsson и E. Eklund [16] наблюдали снижение свободной фракции ропивакаина под действием этих двух факторов, когда pH сыворотки изменялось с 7,2 до 7,6 перед ультрафильтрацией. Хотя было признано, что чрезвычайно важно контролировать pH и температуру во время ультрафильтрации для того, чтобы получить корректные концентрации свободных препаратов, нет уверенности, что такие измерения всегда практикуются.

В публикациях можно найти данные об общих концентрациях ропивакаина. Согласно результатам К. Knudsen и соавт. [15], пороговое значение общего ропивакаина при появлении неврологических симптомов после внутривенной инъекции



Концентрация общего ропивакаина в зависимости от временного профиля для 18 пациентов после блокады поперечного пространства живота. Пунктирная линия отмечает оценку токсического порога венозной концентрации, равную  $2,2\text{ мкг/мл}^{-1}$ , после внутривенного введения

ропивакаина у здоровых добровольцев составляет 2,2 мкг/мл<sup>-1</sup>. Однако неясно, будут ли развиваться неврологические и кардиологические симптомы при таких же концентрациях в сыворотке крови, когда местный анестетик абсорбируется большей частью из тканей, чем в результате внутривенного введения.

В нашем исследовании максимальная концентрация (C<sub>max</sub>) не была достигнута ни у одного пациента даже через 60 мин. Пациенты были анестезированы через 30–60 мин после выполнения ТАР-блока. В австралийском исследовании, проведенном J. D. Griffiths и соавт. [12], ТАР-блоки выполнялись после начала общей анестезии. Причина затянувшегося времени до достижения C<sub>max</sub> в нашем исследовании не ясна, но анестезия может влиять на абсорбцию ропивакаина. Например, пропофол показывает конкурентные ингибиторные эффекты на метаболизм ферментативных систем цитохромов Р450 человека *in vitro*. Для анализа возможного влияния анестезии на абсорбцию местных анестетиков *in vivo* необходимо проведение большего количества исследований.

Из трети всех пациентов, у которых были достигнуты пиковые концентрации общего ропивакаина, превышающие 2,2 мкг/мл<sup>-1</sup>, только у одного наблюдались сердечно-сосудистые симптомы с падением среднего артериального давления на 33% от исходного через 10 мин после выполнения ТАР-блока. Последствий не было. Неясно, был ли обусловлен этот эпизод системным эффектом ропивакаина. Постоянная проблема заключается в том, что потенциальные признаки токсичности, обусловленной действием местных анестетиков, могут быть замаскированы, поскольку большинство ТАР-блоков проводятся пациентам с отключенным сознанием. Только два исследования изучали концентрации местных анестетиков в сыворотке крови после ТАР-блоков, проведенных с помощью лидокаина [11] и ропивакаина [12]. Оба исследования показали, что пиковая общая концентрация, наблюдающаяся через 30 мин после

инъекции, превышает терапевтический диапазон и может приводить к потенциальной токсичности. J. D. Griffiths и соавт. [12] обнаружили, что через 30 мин после инъекции при использовании ропивакаина в дозе 3 мг/кг<sup>-1</sup>, разведенного до объема в 40 мл, средняя концентрация общего ропивакаина равна 2,54 мкг/мл<sup>-1</sup>. Никаких судорог или персистирующей сердечно-сосудистой нестабильности не наблюдалось, но все пациенты в это время были анестезированы. В нашем исследовании пациенты были в сознании по меньшей мере 30 мин после выполнения ТАР-блока и никаких неврологических симптомов токсичности не наблюдалось.

В других исследованиях, в которых измерялись уровни ропивакаина в сыворотке после начала регионарной анестезии, были выявлены более низкие средние значения ропивакаина сыворотки крови, например 1,5 мкг/мл<sup>-1</sup> после блокады мягких тканей головы при краниотомии у пациента, находящегося в сознании, и 0,9 мкг/мл<sup>-1</sup> после комбинированной блокады поясничного отдела и седалищного нерва. В обоих исследованиях один из пяти пациентов имел пиковые значения уровня общего ропивакаина, превышающие 2,2 мкг/мл<sup>-1</sup>, но без признаков токсичности. Мы не знаем точный уровень токсичности для данного пациента. Корреляция между уровнями в крови и признаками токсичности считается многомерной, поскольку свой вклад вносят физиологические, анатомические и фармакокинетические факторы. Однако весьма вероятно, что общие средние значения в сыворотке после ТАР-блоков могут быть выше, чем после других регионарных блоков, но необходимо провести больше исследований для проверки этого предположения.

Итак, мы продемонстрировали, что ТАР-блоки посредством билатеральных инъекций по 20 мл 0,5% раствора ропивакаина обуславливают рост к потенциально токсичным уровням общего ропивакаина в крови у трети пациентов.

## Литература

1. Hasan M. S., Ling K. U., Vijayan R. et al. Open gastrostomy under ultrasound-guided bilateral oblique subcostal transversus abdominis plane block: a case series // Eur. J. Anaesthesiol. 2011; 28: 888–889.
2. Rafi A. N. Abdominal field block: a new approach via the lumbar triangle // Anaesthesia. 2001; 56(10): 1024–1026.
3. El-Dawlatly A. A., Turkistani A., Kettner S. C. et al. Ultrasound-guided transversus abdominis plane block: description of a new technique and comparison with conventional systemic analgesia during laparoscopic cholecystectomy // Br. J. Anaesth. 2009; 102: 763–767.

4. *McDonnell J. G., O'Donnell B., Curley G. et al.* The analgesic efficacy of transversus abdominis plane block after abdominal surgery: a prospective randomized controlled trial // *Anesth. Analg.* 2007; 104: 193–197.
5. *Niraj G., Searle A., Mathews M. et al.* Analgesic efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane block in patients undergoing open appendectomy // *Br. J. Anaesth.* 2009; 103: 601–605.
6. *Belavy D., Cowlishaw P. J., Howes M., Phillips F.* Ultrasound-guided transversus abdominis plane block for analgesia after Caesarean delivery // *Br. J. Anaesth.* 2009; 103: 726–730.
7. *Costello J. E., Moore A. R., Wieczorek P. M. et al.* The transversus abdominis plane block, when used as part of a multimodal regimen inclusive of intrathecal morphine, does not improve analgesia after cesarean delivery // *Reg. Anesth. Pain Med.* 2009; 34: 586–589.
8. *Carney J., McDonnell J. G., Ochana A. et al.* The transversus abdominis plane block provides effective postoperative analgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy // *Anesth. Analg.* 2008; 107: 2056–2060.
9. *McDonnell J. G., Curley G., Carney J. et al.* The analgesic efficacy of transversus abdominis plane block after cesarean delivery: a randomized controlled trial // *Anesth. Analg.* 2008; 106: 186–191.
10. *Petersen P. L., Mathiesen O., Torup H., Dahl J. B.* The transversus abdominis plane block: a valuable option for postoperative analgesia? A topical review // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2010; 54: 529–535.
11. *Kato N., Fujiwara Y., Harato M. et al.* Serum concentration of lidocaine after transversus abdominis plane block // *J. Anesth.* 2009; 23: 298–300.
12. *Griffiths J. D., Barron F. A., Grant S. et al.* Plasma ropivacaine concentrations after ultrasound-guided transversus abdominis plane block // *Br. J. Anaesth.* 2010; 105: 853–856.
13. *Breindahl T., Simonsen O., Andreasen K.* Column-switching HPLC-MS/MS analysis of ropivacaine in serum, ultrafiltrate and drainage blood for validating the safety of blood reinfusion // *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2010; 878: 76–82.
14. *Rosenberg P. H., Veering B. T., Urmey W. F.* Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept // *Reg. Anesth. Pain Med.* 2004; 29: 564–575.
15. *Knudsen K., Beckman S. M., Blomberg S. et al.* Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers // *Br. J. Anaesth.* 1997; 78: 507–514.
16. *Arvidsson T., Eklund E.* Determination of free concentration of ropivacaine and bupivacaine in blood plasma by ultrafiltration and coupled-column liquid chromatography // *J. Chromatogr. B Biomed. Appl.* 1995; 668: 91–98.
17. *Osaka Y., Inomata S., Tanaka E. et al.* Effect of propofol on ropivacaine metabolism in human liver microsomes // *J. Anesth.* 2006; 20: 60–63.
18. *Costello T. G., Cormack J. R., Hoy C. et al.* Plasma ropivacaine levels following scalp block for awake craniotomy // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2004; 16: 147–150.
19. *de Leeuw M. A., Bet P. M., Wilhelm A. J. et al.* Total plasma concentrations of bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine after combined psoas compartment-sciatic nerve block // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2009; 26: 1083–1085.