

А.В. Жарников, А.Н. Плеханов

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ В УСЛОВИЯХ СПИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА НИЖНЕМ ЭТАЖЕ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЯХ

Бурятский филиал НЦРВХ СО РАМН (Улан-Удэ)

*В данной статье приведена сравнительная характеристика современных местных анестетиков — ропивакаина, бупивакаина и лидокаина — при хирургических операциях. Доказано, что оптимальным анестетиком является ропивакаин, обладающий наибольшим анальгетическим эффектом, имеющий наименьшую кардио- и нейро-токсичность, и благоприятно влияющий на иммунный статус.*

**Ключевые слова:** ропивакаин, спинальная анестезия, осложнения

## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE EFFICACY OF LOCAL ANESTHETICS IN CONDITIONS OF SPINAL ANESTHESIA AT THE OPERATIONS ON LOWER SECTION OF ABDOMINAL CAVITY AND LOWER EXTREMITIES

A.V. Zharnikov, A.N. Plekhanov

Buryat branch of SCRRS SB RAMS, Ulan-Ude

*The comparative characteristics of efficacy of modern local anesthetics — Ropivacaine, Bupivacaine and Lidocaine — at surgeries is presented in this article. It is proved that optimal anesthetic is Ropivacaine that has the greatest analgesic effect, the least cardio- and neuro-toxicity and highly influence immune status.*

**Key words:** Ropivacaine, spinal anesthesia, complications

Безопасная и адекватная терапия болевого синдрома во время операции является актуальной проблемой в современной анестезиологии. Так, качество обезболивания хирургических операций не всегда отвечает современным требованиям к анестезиологическому пособию [2]. По данным различных авторов, 40–50% оперированных больных жалуются на неадекватность обезболивающей терапии [1, 3].

В последние годы прогрессивно увеличивается частота применения методов регионарной анестезии (РА). Среди регионарных методик обезболивания особое место принадлежит спинальной анестезии (СА) [6]. Данный вид обезболивания зарекомендовал себя как наиболее оптимальный при операциях на нижнем этаже брюшной полости и нижних конечностях [4, 5], однако нет единого мнения среди специалистов по наиболее оптимальному анестетику, отвечающему требованиям анестезии.

**Целью** данной работы явилась сравнительная оценка спинальной анестезии ропивакаином, бупивакаином и лидокаином при операциях на нижнем этаже брюшной полости и нижних конечностях.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Течение анестезии было изучено у 97 пациентов. Средний возраст больных составил  $46,03 \pm 3,4$  года. Все пациенты были оперированы в условиях сбалансированной регионарной анестезии на основе спинальной блокады с сохраненным самостоятельным дыханием ( $Fi_{O_2} = 0,4$ ). Из 97 оперированных пациентов у 23 выполнена

аденомэктомия, у 22 — металлоостеосинтез бедра, у 10 — ампутация на уровне бедра, у 12 — герниопластика при гигантских вентральных грыжах, у 11 — пластика влагалища, у 19 — флебэктомия.

Пункцию спинального пространства выполняли на уровне  $L_2 - L_3$  с использованием стандартной техники в асептических условиях. В качестве местных анестетиков использовали: 0,5% раствор ропивакаина гидрохлорида в дозе 15–25 мг (первая группа), 0,5% раствор бупивакаина в дозе 15–25 мг (вторая группа), 2% раствор лидокаина гидрохлорида в дозе 60–80 мг (третья группа). Для пролонгации анальгетического эффекта и повышения качества обезболивания к нему добавляли раствор фентанила (15 мкг). Объем местного анестетика подбирали в зависимости от роста, веса, возраста пациента.

Больные всех 3 групп были сопоставимы по полу, возрасту, массе тела и росту, характеру и выраженности сопутствующих заболеваний (табл. 1).

Накануне операции на ночь больным назначались таблетированные транквилизаторы (феназепам). Премедикация за час до операции включала прием транквилизатора (диазепам 0,1–0,15 мг/кг), десенсибилизирующих средств, наркотического анальгетика (промедол 0,3–0,5 мг/кг) и холинолитика (атропин 0,3–0,5 мг).

Фармакологическую активность препаратов оценивали по визуально-аналоговой шкале эффективности обезболивания «ВАШ». Развитие сенсорной блокады оценивали по тесту «pin prick» (утрата болевой чувствительности кожи в ответ на раздражения иглой). Для оценки моторной блокады использовали шкалу Р. Бромаге.

Таблица 1

Общая характеристика групп больных (M ± m)

Характеристика	1-я группа (n = 36)	2-я группа (n = 29)	3-я группа (n = 32)
Пол (муж. / жен.)	24 / 12	19 / 10	19 / 13
Возраст (годы)	39,5 ± 4,3	37,7 ± 3,7	38,5 ± 2,8
Масса тела (кг)	67,5 ± 5,12	71,1 ± 6,5	69,9 ± 5,5
Рост (см)	166,8 ± 3,2	165,7 ± 2,5	169,5 ± 2,9
Степень ASA I / II / III	28 / 8 / 0	22 / 7 / 0	26 / 5 / 1
Длительность анестезии	240 ± 20,5	215,5 ± 25,7	217 ± 26,2

Таблица 2

Зависимость токсических проявлений от уровня анестетика в плазме

Симптомы	Концентрация анестетика
Покалывание языка или области рта	Низкая
Головокружение	↓
Нечёткость зрения	↓
Звон в ушах	↓
Признаки возбуждения ЦНС	Промежуточная
Потеря сознания	↓
Судороги	↓
Глубокая кома	↓
Остановка дыхания и сердечной деятельности	Высокая

Помимо шкал боли, мы оценивали токсические эффекты местных анестетиков, общую зависимость симптомов и появления токсичности от концентрации анестетика в плазме крови (табл. 2).

Исходные гемодинамические показатели (систолическое, диастолическое АД, ЧСС) регистрировали аппаратом отечественного производства «Triton». Все эти данные как показатели развития симпатической, сенсорной и моторной блокады каждые 5 минут заносили в протокол анестезии.

Изменения параметров гемодинамики фиксировали на следующих этапах операции: I – исход; II – индукция (после введения спинальной дозы анализировались основные показатели гемодинамики и выбирались максимально сниженные параметры гемодинамики); разрез кожи; во время операции; окончание операции; в послеоперационном периоде каждые 2 часа

Выраженной гипотензией мы считали снижение АД<sub>сис.</sub> на 30 % и более от исходных значений или ниже 100 мм рт. ст. Сердечный выброс рассчитывали по формуле Старра (Виноградова Т.С., Левинсон Ю.М., 1969):

$$CB = UB \times ЧСС;$$

$$UB = 100 + 0,5 \times (AD_{сис.} - AD_{диаст.}) - 0,6 \times AD_{диаст.} - 0,6 \times \text{Возраст.}$$

Комплекс иммунологических исследований крови включал определение концентрации иммуноцитоклинов (ИЛ-1, ИЛ-2). Содержание цитокинов в сыворотке крови определяли с помощью тест-систем «ProCon», выпускаемых ООО «Протеино-

вый контур» (г. Санкт-Петербург), методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Наропин (ропивакаина гидрохлорид) – новый амидный анестетик длительного действия, впервые синтезированный как чистый левовращающийся изомер. Ропивакаин является гомологом мепивакаина и бупивакаина, но в отличие от них имеет пропиловую группу, присоединенную к азоту в молекуле пиперидина. Благодаря структурной близости к бупивакаину, ропивакаин обладает сходными фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами.

Бупивакаин гидрохлорид (маркаин) – местный анестетик амидного типа, стереоизомер. Механизм действия обусловлен стабилизацией мембран нейронов и предотвращением возникновения и проведения нервного импульса, представляет собой рацемическую смесь S- и R-изомеров.

Лидокаин гидрохлорид – местный анестетик амидного типа. Обеспечивает местную анестезию путем блокирования образования и прохождения нервного импульса. Механизм его действия связан со стабилизацией проницаемости мембраны нейронов для ионов натрия.

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ «Statistica v. 6.0» for Windows.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании анальгетической силы ропивакаина и бупивакаина с использованием шкалы

«ВАШ» в равных концентрациях оба препарата оказали сходное действие. В то же время моторная блокада, создаваемая ропивакаином, была менее продолжительной и интенсивной.

При СА с использованием бупивакаина (2-я группа) у всех больных была достигнута 3-я степень моторной блокады по шкале **P.R. Bromage**. При использовании лидокаина (третья группа) моторный блок был менее выражен ( $2,1 \pm 0,1$ ). Меньшая интенсивность блока в этой группе больных была обусловлена коротким действием препарата. В первой же группе больных моторная блокада, создаваемая препаратом ропивакаин, была менее интенсивной и продолжительной –  $1,6 \pm 0,09$  балла ( $p = 0004$ ).

С практической точки зрения это означает, что ропивакаин обезболивает так же эффективно, как и бупивакаин, но в меньшей степени блокирует двигательную функцию.

При исследовании сердечной гемодинамики во всех группах больных отмечалось снижение как систолического, так и диастолического артериального давления, однако наиболее выраженным оно было у пациентов третьей группы (44 %), менее выраженным – у пациентов второй группы (17 %) и наблюдалось лишь у 6 (10 %) больных в первой группе (табл. 3).

Из приведенных в таблице 3 данных видно, что в период индукции во всех исследуемых группах отмечалось достоверное снижение основных показателей гемодинамики. Так, наибольшее падение систолического АД наблюдалось в третьей группе больных. Имелись достоверные различия по сравнению с первой группой ( $p = 0,009$ ), а также различия имелись между первой и второй группами ( $p = 0,0022$ ).

Аналогично изменялись и показатели диастолического АД. Так, имелась достоверная разница между показателями диастолического давления между первой и второй ( $p = 0,03$ ) и первой и третьей группами ( $p = 0,02$ ) на этапах «индукция – разрез кожи».

Оценивая динамику ЧСС, мы отметили, что имелась некоторая тенденция к урежению частоты сердечных сокращений в ОГ больных от исходных показателей, однако различия были недостоверными ( $p = 0,08$ ). Наиболее выраженная брадикардия отмечалась на этапах «индукция – разрез кожи» во второй группе (бупивакаин) до коррекции атропином. В третьей группе больных ЧСС достоверно не изменялась по отношению к исходным показателям ( $p = 0,8$ ).

Гемодинамические различия в группах проявлялись также изменениями ударного выброса (УВ). В первой группе больных ударный выброс незначительно снижался у ряда пациентов, однако в целом его снижение от исходных величин было недостоверным ( $p = 0,1$ ). В третьей группе также не отмечалось достоверного снижения этого показателя. Однако у пациентов второй группы УВ снижался на момент индукции и разреза кожи ( $p = 0,0007$ ).

Аналогично изменялись показатели сердечного выброса. Достоверное снижение его происходило также только в группе больных у которых для СА использовался бупивакаин (вторая группа) ( $p = 0,000007$ ). Разницы в других группах больных нами не отмечено ( $p = 0,19$ ).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что все исследуемые местные анестетики обладали кардиотоксическим эффектом, который наиболее

**Таблица 3**  
Сравнительная оценка динамики показателей гемодинамики в группах больных ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа	Этапы исследования				
		Исходное значение	Индукция	Разрез кожи	Основной этап	Конец операции
АД <sub>сист.</sub> (мм рт. ст.)	1-я (n = 36)	145,2 ± 4,9	140 ± 7,6*	145,5 ± 5,7*	138,7 ± 5,9*	140,7 ± 6,4*
	2-я (n = 29)	140,0 ± 7,8	125 ± 2,8	130,2 ± 4,5	120,0 ± 2,8	135,5 ± 4,6
	3-я (n = 32)	155,5 ± 6,9	122 ± 1,9**	129,5 ± 3,4**	120,5 ± 1,8**	132,2 ± 3,5
АД <sub>диаст.</sub> (мм рт. ст.)	1-я (n = 36)	81 ± 2,4	75,5 ± 1,8*	72,5 ± 2,4*	80,5 ± 2,1*	80,2 ± 1,9
	2-я (n = 29)	78,5 ± 3,2	50,5 ± 2,9	55,5 ± 3,0	70 ± 2,5	80,3 ± 3,5
	3-я (n = 32)	80,5 ± 2,9	65,5 ± 3,5**	58,5 ± 4,0**	80 ± 2,9	78,5 ± 3,7
ЧСС	1-я (n = 36)	78,3 ± 5,6	75,5 ± 3,7*	78,5 ± 2,1*	70,0 ± 5,5*	78,5 ± 4,5*
	2-я (n = 29)	80,0 ± 3,6	62,2 ± 3,9	59,5 ± 2,4	60,5 ± 2,5	65,5 ± 3,2
	3-я (n = 32)	82,5 ± 4,6	75,5 ± 3,6	60 ± 3,2**	75,5 ± 2,9	78,8 ± 3,8
СВ	1-я (n = 36)	4,8 ± 0,56	4,6 ± 0,45*	4,6 ± 0,34*	4,8 ± 0,54*	4,8 ± 0,25
	2-я (n = 29)	4,7 ± 0,23	3,9 ± 0,22	4,0 ± 0,19	4,2 ± 0,15	4,4 ± 0,22
	3-я (n = 32)	4,7 ± 0,20	4,3 ± 0,21	4,0 ± 0,22**	4,3 ± 0,19**	4,4 ± 0,18
УВ	1-я (n = 36)	53,5 ± 4,5	50,2 ± 3,6*	52,9 ± 4,2*	54,2 ± 3,8*	54,0 ± 2,3*
	2-я (n = 29)	52,0 ± 2,8	42,5 ± 2,7	43,6 ± 2,9	46,9 ± 3,2	48,2 ± 3,9
	3-я (n = 32)	51,5 ± 3,1	48,8 ± 3,2	50,2 ± 3,3	45,5 ± 2,2**	44,9 ± 3,1

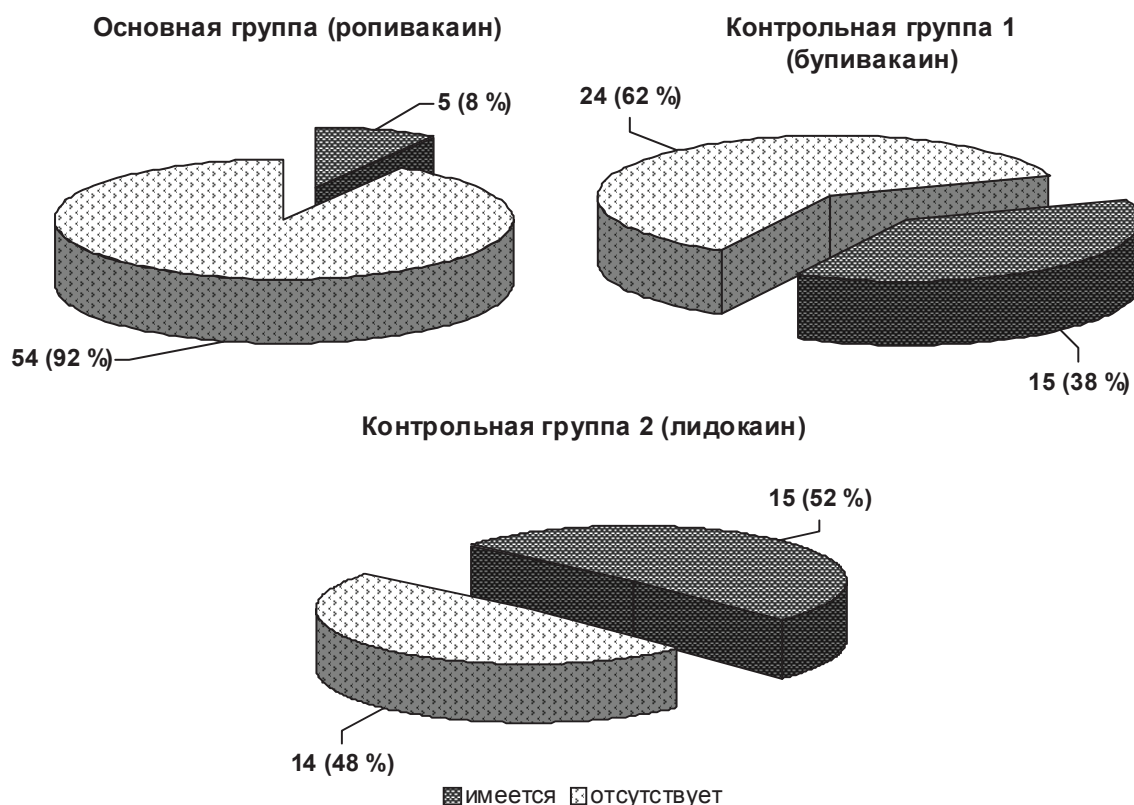


Рис. 1. Нейротоксичность местных анестетиков в исследуемых группах больных.

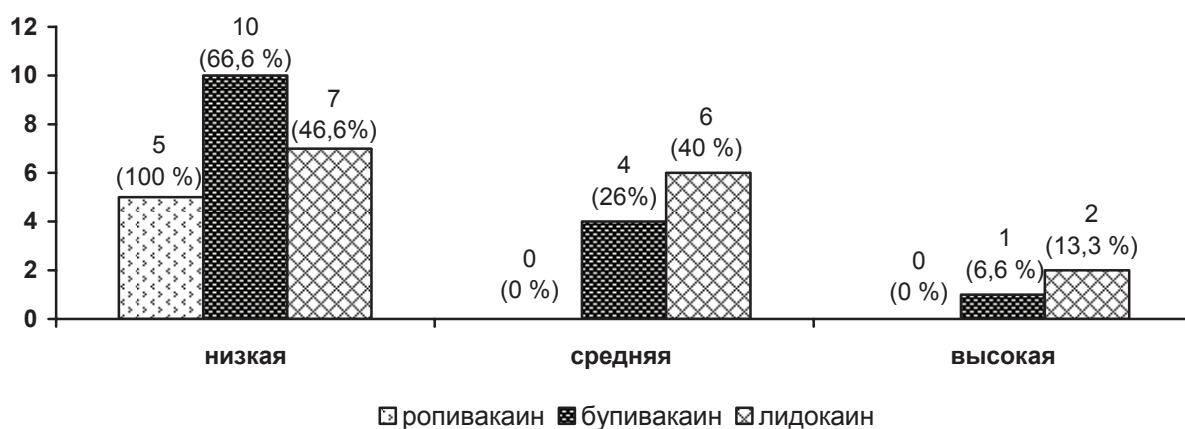


Рис. 2. Степень нейротоксичности местных анестетиков в группах больных.

был выражен на этапе «индукция — разрез кожи», однако у ропивакаина он был достоверно менее значительный, чем у других исследуемых препаратов.

При исследовании нейротоксического эффекта местных анестетиков мы отметили также существенную разницу в группах.

Наиболее выраженная нейротоксичность отмечена в группе больных, которым применялся лидокаин. При этом нейротоксичность отмечена более чем у половины больных (52%). В 38% случаев она наблюдалась в группе больных, у которых при СА применялся бупивакаин. И лишь у 5 (8%) — при использовании ропивакаина во время СА. Имелись достоверные различия между всеми исследуемы-

ми группами (различия между первой и второй  $p = 0,001$ ; между первой и третьей  $p = 0,04$ ; между второй и третьей группами  $p = 0,005$ ).

У пациентов первой группы во всех 5 наблюдениях имелась только низкая степень нейротоксичности, во второй группе низкая степень отмечалась у 10 (66,6%), а в третьей — у 7 (46,6%) больных. Средняя степень нейротоксичности местных анестетиков наблюдалась лишь во второй группе у 4 (26%) пациентов и в третьей у 6 (40%) пациентов. Высокая степень нейротоксичности наблюдалась у одного пациента (6,6%) второй группы и у 2 (13,3%) пациентов третьей группы. Она проявлялась в кратковременном расстройстве сознания.

Данный факт свидетельствует о наиболее низком нейротоксическом эффекте препарата ропивакаин по сравнению с другими местными анестетиками.

Среди осложнений СА у пациентов первое место занимает гипотензия и брадикардия. Основной причиной неэффективной сегментарной блокады и перехода на ИВЛ (общую анестезию) было следствием расширения объёма операции при наличии удачно выполненной регионарной анестезии. Следует отметить, что в последнем наблюдении общая анестезия служила только дополнением к сегментарной блокаде.

Снижение артериального давления в результате симпатической блокады и перераспределение крови в организме является физиологической реакцией при любой сегментарной блокаде. Выраженное же снижение артериального давления (снижение АД<sub>сист.</sub> больше 30 % от исходного), потребовавшее введения вазопрессоров и коррекции инфузионной терапией, мы отметили при применении бупивакаина, что свидетельствовало о высокой кардиотоксичности препарата. Аналогично изменялась и частота сердечных сокращений, что также свидетельствовало о токсическом действии препаратов на миокард.

Основным отличием ропивакаина от бупивакаина и лидокаина стала достоверная разница в развитии такого осложнения, как выраженная неврологическая симптоматика, проявляющаяся в кратковременном расстройстве сознания. При использовании лидокаина для СА она зафиксирована у пациентов старших возрастов в 51,7 % случаев, при использовании бупивакаина – у 38 %, а при использовании ропивакаина – у 8,4 %.

Боли в спине отмечены у 2 больных, но у всех пациентов они носили невыраженный характер, не утяжеляя состояние больного и не нарушая процесс мобилизации в послеоперационном периоде.

Исследуя интерлейкиновый статус на различных этапах операции, мы также отметили существенную разницу в группах больных (рис. 3).

Из рисунка 3 видно, что во всех исследуемых группах больных к началу операции имелось повышение уровня провоспалительного IL-1 относительно нормы. В первой группе больных на этапе индукции отмечалось достоверное повышение уровня IL-1, а на основном этапе операции отмечалось снижение гиперсекреции этого интерлейкина ( $p = 0,02$ ) до момента окончания операции. Во второй группе происходило значительное повышение уровня IL-1 в сторону усиления продукции по сравнению с нормой ( $p = 0,001$ ) и с первой группой больных ( $p = 0,00006$ ). В третьей группе также повышалась продукция IL-1 до момента разреза кожи и снижалась к концу операции, не достигая, однако, исходных цифр ( $p = 0,0266$ ).

Во всех 3-х группах больных исходно отмечалось повышение уровня иммунорегуляторного IL-2 (рис. 4).

Так, в первой группе больных на этапе индукции отмечалось достоверное повышение секреции иммунорегуляторного IL-2 по сравнению с исходными показателями и максимальным повышением уровня IL-2 в конце операции. Во второй группе нами не отмечено достоверного изменения IL-2 в период индукции, однако на травматичном этапе отмечено угнетение синтеза IL-2. В третьей

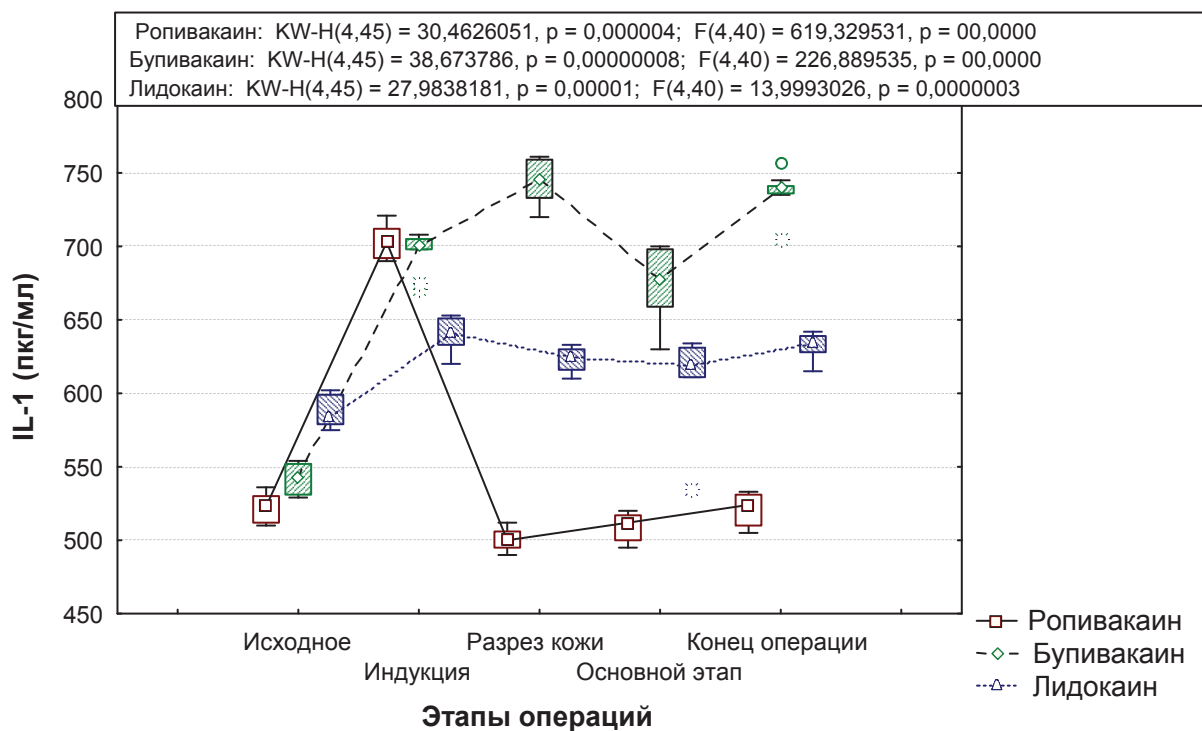


Рис. 3. Показатели IL-1 на различных этапах операции.

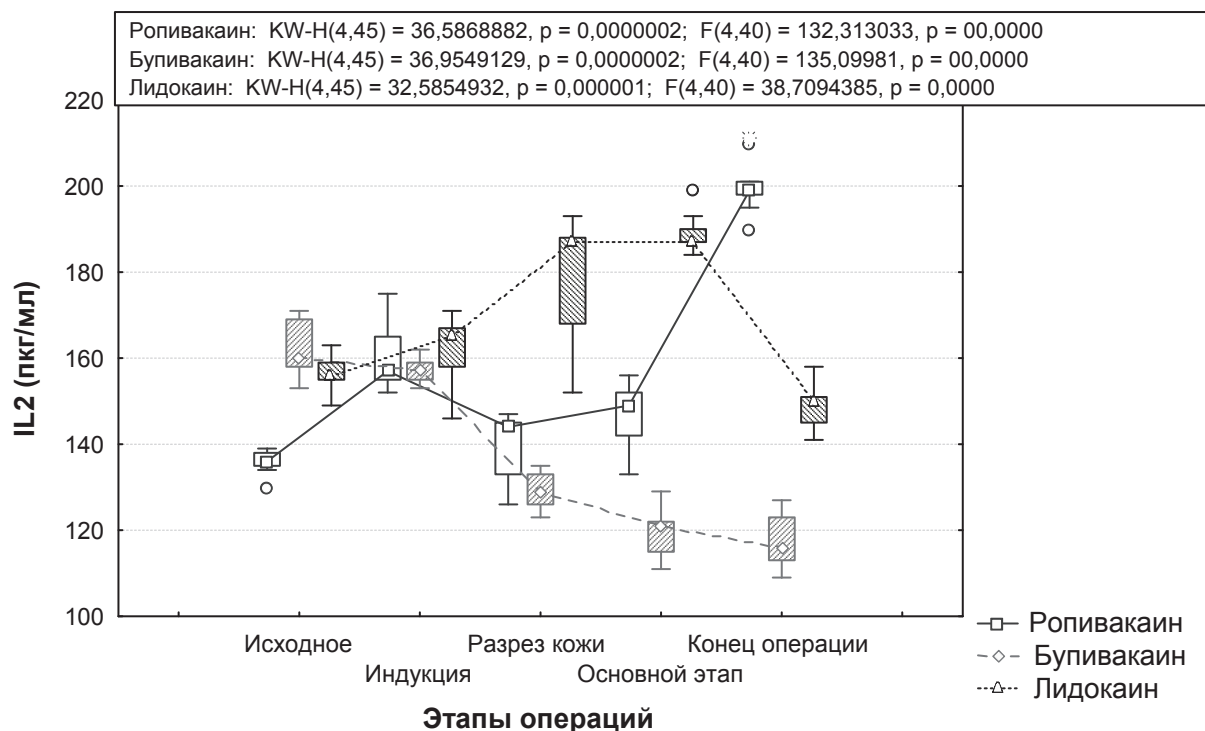


Рис. 4. Показатели IL-2 на различных этапах операции.

группе повышение синтеза IL-2 отмечено на основном — травматичном — этапе операции, после чего наступало его достоверное снижение к концу операции.

Исследованиями последних десятилетий показано, что цитокины, в том числе интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-2 (IL-2) и другие, активируют стрессорную систему *in vivo* [6, 7]. Следовательно, иммунодефицитное состояние (ИДС) больных во многом определяется их интерлейкиновым статусом и в первую очередь балансом продукции интерлейкина-1 (IL-1) и интерлейкина-2 (IL-2).

Увеличение продукции ИЛ-1 является адекватной реакцией на воспаление, стресс и носит защитный характер. Но избыточный синтез ИЛ-1 превращает этот медиатор из фактора защиты в фактор агрессии. Низкий уровень IL-2 наблюдается при целом ряде заболеваний: рассеянном склерозе, ревматоидных артритах, инсулинозависимом диабете и др.

СА оказывают различное влияние на интерлейкиновый и, соответственно, иммунный статус больных в периоперационном периоде. Так, по нашим данным, в группе больных, оперированных с использованием ропивакаина, на начало операции отмечался самый высокий уровень провоспалительного IL-1 в сочетании с самым низким содержанием иммунорегуляторного IL-2, что определило резко выраженный дисбаланс продукции интерлейкинов в этой группе. Однако на момент наиболее травматичных манипуляций именно в этой группе на фоне применения ропивакаина наблюдалось снижение синтеза провоспалительного

IL-1 и усиление секреции иммунорегуляторного IL-2, то есть отмечалась тенденция к нормализации продукции интерлейкинов с увеличением активности IL-2.

### ВЫВОДЫ

1. Качественная и количественная оценка трёх исследуемых анестетиков при субарахноидальном применении показала, что ропивакаин и бупивакаин наиболее эффективны, так как имеют хорошую переносимость, обеспечивают купирование боли, при минимальной моторной блокаде.
2. Ропивакаин имеет наименьшую кардио- и нейротоксичность по сравнению с другими местными анестетиками.
3. Хирургические вмешательства, выполненные в условиях спинальной анестезии с использованием бупивакаина, оказывают депрессивный эффект на интерлейкиновый статус больных. Это выражается в углублении дисбаланса синтеза интерлейкинов в сторону усиления продукции агрессивного провоспалительного IL-1. Ропивакаин при СА обладает выраженным иммунорегуляторным эффектом по сравнению с другими местными анестетиками.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бастракин С.Ю. Региональная анестезия и лечение боли / С.Ю. Бастракин, А.М. Овечкин, Н.М. Федоровский. — М.: Тверь, 2004. — 247 с.
2. Овечкин А.М. Обезболивание и управляемая седация в послеоперационный период: реалии



и возможности / А.М. Овечкин, Д.В. Морозов, И.П. Жарков // Вестник интенсивной терапии. — 2001. — № 4. — С. 47–60.

3. Репин К.Ю. Спинальная анестезия местными анестетиками и ЦНС пожилых больных / К.Ю. Репин // Вестник интенсивной терапии. — 2006. — № 5. — С. 186–188.

4. Светлов В.А. Выбор анестезии у гериатрических пациентов при операциях на нижних конечностях / В.А. Светлов, С.П. Козлов, А.И. Шатров

// Анестезиол. реаниматол. — 1995. — № 2. — С. 53–56.

5. Burke D. Spinal anesthesia with 0,5% S(–)-bupivacaine for elective lower limb surgery / D. Burke, S. Kennedy, J. Bannister // Region. Anesth. Pain Med. — 1999. — Vol. 24. — P. 519–523.

6. Moen V. Review of claims from the Patients Insurance: Spinal anesthesia is not completely without risks / V. Moen, L. Irestedt, L. Rafa // Lakartidningen. — 2000. — Vol. 97. — P. 5769–5774.

#### Сведения об авторах

**Жарников А.В.** – старший преподаватель кафедры факультетской хирургии Бурятского государственного университета (670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а)

**Плеханов Александр Николаевич** – главный хирург Республики Бурятия, д.м.н., профессор (670001, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, Дом Правительства, 1, Министерство здравоохранения Республики Бурятия; тел.: 8 (3012) 55-11-61, 21-49-20; e-mail: plehanov.a@mail.ru)