



DOI: 10.31636/pmju.v6i2.1

Ропівакаїн як препарат вибору для проведення регіонарної анестезії: чому саме він?

Дмитрієв Д. В.¹, Лисак Є. В.²

¹ Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

² КНП "Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр Вінницької обласної ради"

Анотація. Під час написання статті було проаналізовано всі дослідження, які стосувалися ропівакаїну, за перше півріччя 2021 р., що були опубліковані на ресурсі PubMed. Також було проаналізовано попередні оглядові статті, що стосуються ропівакаїну.

Мета: збір та аналіз найновіших результатів дослідження ропівакаїну. Оцінка місця ропівакаїну в сучасній регіонарній анестезії.

Ключові слова: ропівакаїн, регіонарна анестезія, провідникова анестезія, місцеві анестетики, ад'юванти.

Вступ

У всьому світі кількість оперативних втручань під регіонарним знеболенням невпинно зростає; передусім це пов'язано з безпекою такого методу знеболення та кращим контролем періопераційного болю.

Поштовхом до впровадження даних методик також є збільшення доступності таких методів навігації, як ультразвук та нейростимуляція. Паралельно з цим ведеться пошук "ідеального" місцевого анестетика, який би володів оптимальними характеристиками безпеки, тривалості та мав би високу прогностичну ефективність. Звісно, в деяких випадках доречним є використання місцевих анестетиків короткої та ультракороткої дії. Але якщо ми говоримо про "великі" операції чи тривале знеболення під час або після них, то тоді на перший план виходять анестетики з тривалою дією.

Найбільш використовуваними на сьогодні є бупівакаїн та ропівакаїн. Кардіотоксичність та вплив на ЦНС,

властиві всім місцевим анестетикам, стали причиною пошуку місцевого анестетика з оптимальними часовими характеристиками дії, ефективною сенсорною блокадою, але з кращим профілем безпеки. Цим анестетиком став – ропівакаїн.

Токсичні впливи місцевих анестетиків мають дозозалежний ефект і часто пов'язані з ненавмисним внутрішньосудинним введенням.

Метою цього огляду був збір та аналіз найновіших результатів досліджень, що стосуються ропівакаїну. Оцінка місця ропівакаїну в сучасній регіонарній анестезії.

Загальні положення

Ропівакаїн – місцевий анестетик амідної групи, тривалої дії. Як і інші місцеві анестетики, ропівакаїн оборотно блокує проведення нервових імпульсів, зменшуючи проникність мембран нервових клітин для іонів натрію.

Нервові волокна класифікуються як волокна А, В (мієлінізовані) або С (немієлінізовані). Біль передається через волокна Аδ і С, в той час як рухова функція контролюється волокнами Аα і Аβ. Амідні місцеві анестетики, які мають високий рKa (константу дисоціації) і низьку розчинність у ліпідах, переважно блокують волокна С, а не А.

Ропівакаїн має рKa, подібний до бупівакаїну ($\approx 8,2$), але через свою структуру менше розчинний у ліпідах і тому рідше проникає у великі мієлінізовані рухові нервові волокна, тому більшою мірою блокує нервові волокна, що беруть участь у передачі болю (волокна Аδ та С), ніж рухові волокна (Аβ-волокна).

Препарат менш кардіотоксичний, ніж рівні концентрації рацемічного бупівакаїну, через його швидшу дисоціацію з серцевими Na⁺-каналами, але більш кардіотоксичний, ніж лідокаїн. У здорових добровольців ропівакаїн мав значно вищий поріг токсичності для ЦНС, ніж бупівакаїн.

Епідуральна анестезія в поперековому відділі від 20 до 30 мл ропівакаїну 0,5 % забезпечувала анестезію такої самої якості, як і при 0,5 % бупівакаїну у жінок, які перенесли кесарів розтин, але тривалість моторної блокади була коротшою при застосуванні ропівакаїну. Для епідуральної анестезії попереку для хірургії нижніх кінцівок або сечостатевої системи порівняльні дані свідчать про те, що для забезпечення тієї самої сенсорної та моторної блокади, яку дає бупівакаїн 0,5 та 0,75 %, може знадобитися вища концентрація ропівакаїну (0,75 або 1,0 %).

Після внутрішньовенного введення ропівакаїн піддається інтенсивному метаболізму в печінці, лише 1 % препарату виводиться у незмінену вигляді з сечею. Два ізоферменти цитохрому P450 (CYP450), CYP1A2 та CYP3A4 відповідають за утворення головних (3-гідроксиропівакаїну) та другорядних метаболітів відповідно [1, 2].

Побічні ефекти

Ропівакаїн, як правило, добре переноситься. Зведений аналіз контрольованих клінічних випробувань ($n = 1661$), в якому пацієнти отримували 0,125–1 % ропівакаїну для нервових блокад, показує, що найпоширенішими побічними реакціями є гіпотензія (32 %), нудота (17 %), блювота (7 %), брадикардія (6 %) та головний біль (7 %). Подібний профіль побічних ефектів спостерігався у пацієнтів, які отримували бупівакаїн 0,25–0,75 %.

Найпоширенішими побічними реакціями плода або новонародженого після застосування ропівакаїну у жінок, які перенесли кесарів розтин або пологи, були брадикардія плода (12 %), жовтяниця новонароджених (8 %) та неуточнені неонатальні ускладнення (7 %) [6].

Дексаметазон як ад'ювант для ропівакаїну

Nura Gouda, Julian Zangrilli та співавт. взяли сімдесят дев'ять пацієнтів, рандомізували їх у 1 з 4 груп лікування: у групі 1 отримали лише 30 мл 0,5 % ропівакаїну без дексаметазону (контроль); групи 2, 3 і 4 отримували 4, 2 та 1 мг дексаметазону відповідно до 30 мл 0,5 % ропівакаїну – та виконали їм блокаду нервів плечового сплетення.

Порівняння тривалості блоку, зокрема “перші ознаки стирання блоку” з групою 0 мг, посилюючись на групи з 1, 2 та 4 мг ($P = 0,02, 0,04$ та $0,01$, відповідно), які отримували стероїдну ад'ювантну терапію, продемонстрували значне збільшення часу, поки блок не почав стиратися. Усі досліджувані групи, які отримували стероїди, також продемонстрували значне збільшення тривалості блокади до повного її припинення порівняно з контрольною групою ($P < 0,01$ для всіх груп).

Учені дійшли висновку, що дексаметазон в якості ад'юванта МА може ефективно подовжувати нервові блоки плечового сплетення при низьких дозах порівняно з високими дозами, на додаток до подовження знеболення порівняно з місцевим анестетиком [5].

Використання ропівакаїну для паравертебральної блокади для анестезії при радикальній мастектомії

Метою цього дослідження було вивчити вплив паравертебрального блоку для анестезії при радикальній мастектомії у пацієнок з раком молочної залози.

Паравертебральний блок зазвичай використовується в хірургії раку молочної залози в поєднанні з загальною анестезією.

Дослідження: проаналізовано 130 випадків анестезії при радикальній мастектомії. Пацієнти були рандомізовані у дві групи: група 1 ($n = 65$) отримала загальний наркоз, а група 2 ($n = 65$) отримала паравертебральну блокаду (Th1 до Th6). У групі 2 використовували 0,75 % розчин ропівакаїну в кількості 1,5–3,0 мл на рівень. Вимірювали рівні кортизолу в сироватці крові. Післяопераційне сприйняття гострого болю вимірювали за допомогою візуальної аналогової шкали.

Результати дослідження показали, що споживання фентанілу в групі 1 було на 70 % вище, ніж у групі 2 ($P < 0,05$). Зростання внутрішньоопераційного рівня кортизолу не спостерігалось. Через 2 години після операції рівень кортизолу був у 3,3 та 2,7 раза вищий відповідно до 1-й та 2-й груп відповідно ($P < 0,05$). Показники ВАШ у групі 2 були нижчими через 2, 6, 12 та 48 годин після операції ($P < 0,05$).

Доповнення загального знеболення багаторівневою паравертебральною блокадою зменшило внутрішньо-

операційне споживання фентанілу та післяопераційну задоволеність пацієнтів [13].

Ропівакаїн у стоматології

Стоматологія – одна з галузей медицини, що найшвидше розвиваються. Постійний ріст складності й тривалості стоматологічних операцій дає поштовх для пошуку нового оптимального анестетика.

Norma Patricia Figueroa-Fernández, Ycenna Ailed Hernández-Miramontes та співавт. провели метааналіз, в ході якого оцінили клінічну ефективність та профіль безпеки ропівакаїну порівняно з іншими стоматологічними анестетиками у різних клінічних станах.

Дані дослідження показують, що інфільтрація ропівакаїном приводить до тривалішого часу анестезії порівняно з лідокаїном та артикаїном, але не порівняно з бупівакаїном, у стоматологічних процедурах. Але виходячи з кращого безпекового профілю ропівакаїну, виробництво картриджа для ропівакаїну з відповідною концентрацією може стати важливим прогресом для клінічної практики в стоматології [8].

Ропівакаїн в регіонарній анестезії геріатричних операцій

У геріатричних пацієнтів з високим ризиком периферична регіонарна анестезія набуває все більшого значення, поміж таких процедур, як нейроаксіальна або загальна анестезія. Метою дослідження, проведеного Ronald Seidel, Eduard Barbakow, Stefan Schulz-Drost, було оцінити комбіновану техніку блокади попереково-крижового сплетення для трьох заздалегідь визначених підгруп залежно від типу перелому стегна.

Перед виконанням оперативного втручання виконували блокування крижового та поперекового сплетень. Блокаду проводили як під наглядом УЗД, так і одночасно з нервовою стимуляцією, а 20 мл 0,375 % ропівакаїну вводили у кожне з трьох місць ін'єкції (загальна доза 225 мг).

У 42 % випадків операція велася без опіоїдів ($n = 33$). У 5 пацієнтів був необхідний перехід на загальну анестезію (введення гортанної маски та вентиляція з контрольованим тиском або з підтримкою тиску). Загальний коефіцієнт успіху комбінованої анестезії (блокади периферичних нервів із застосуванням додаткових заспокійливих засобів (пропофол 1–2 мг/кг×год) або знеболювального – додаткові дози 5 мкг суфентанілу) становив 94 %, незалежно від типу перелому та хірургічного лікування.

Комбінована методика анестезії, представлена в цьому дослідженні, дозволяє хірургічно лікувати проксимальні переломи стегнової кістки та зменшити ризики, пов'язані з загальним знеболенням [4].

Інші дослідники задалися питанням **визначення середнього ефективного об'єму 0,5 % ропівакаїну для костоклавікулярної блокади**, керованої ультразвуком. Це проспективне дослідження було проведено на 40 пацієнтах. Перший пацієнт отримав об'єм 26 мл 0,5 % ропівакаїну. Після успішної або невдалої блокади об'єм місцевого анестетика зменшився або збільшився відповідно на 2 мл у наступного пацієнта. Оцінку сенсорного та моторного блоків проводили кожні 5 хв протягом 30 хв та оцінювали за 3-бальною шкалою.

Висновком дослідження було те, що доза 19 мл 0,5 % ропівакаїну, ймовірно, призведе до ефективної костоклавікулярної блокади під контролем УЗД для забезпечення адекватної хірургічної анестезії 95 % пацієнтів.

Місцевий анестетик ропівакаїн пригнічує прогресування раку молочної залози шляхом регулювання miR-27b-3p/YAP.

Рак молочної залози – поширене злоякісне новоутворення з високою смертністю та поганим прогнозом. Ропівакаїн є широко використовуваним місцевим анестетиком і має потенційну протипухлинну активність. Проте функція ропівакаїну у розвитку раку молочної залози досі залишалася невивченою. Lu Zhao, Shuang Han та співавт. спробували дослідити вплив ропівакаїну на прогресування раку молочної залози та основний механізм.

Вони встановили, що ропівакаїн міг зменшити проліферацію та індукувати апоптоз клітин раку молочної залози. Механічно ропівакаїн може посилити експресію miR-27b-3p, а miR-27b-3p інгібує прогресування раку молочної залози. miR-27b-3p націлений на YAP у клітинах раку молочної залози. Місцевий анестетик ропівакаїн пригнічує прогресування раку молочної залози *через* вісь miR-27b-3p/YAP.

Це відкриття представляє нове уявлення про механізм пригнічення ропівакаїном розвитку раку молочної залози. Ропівакаїн потенційно може слугувати протипухлинним компонентом у стратегії боротьби з раком молочної залози [10].

Анестезія периферичних нервів та післяопераційний біль при гострому переломі над'яткового-гомількового суглоба

Блоки периферичних нервів стають все популярнішими у хірургічному втручанні при гострих переломах над'яткового-гомількового суглоба. Випробування "AnAnkle" було розроблено для оцінки профілю післяопераційного болю при провідниковій анестезії порівняно зі спінальною анестезією.

Випробування "AnAnkle" було рандомізованим, двоцентровим, сліпим аналізом результатів дослі-

дження. Дорослі, які мали право на первинну операцію з переломом щиколотки, були рандомізовані до групи спінальної або провідникової анестезії. В другій групі проводили блокаду сідничного нерва в підколінній ділянці та підшкірного нерва під контролем ультразвуку; в якості анестетика використовувався ропівакаїн. Група спинномозкової анестезії використовувала – гіпербаричний бупівакаїн. Після операції всі пацієнти отримували від болю парацетамол, ібупрофен та внутрішньовенно введений морфій. У цьому дослідженні взяли участь 150 пацієнтів.

Успішність периферичної нервової блокади склала >94%. Споживання опіоїдів було також нижчим при анестезії периферичних нервів (медіана -26,5% проти +54,3%; $P < 0,001$).

Отже, регіонарна методика знеболення була ефективною та забезпечувала кращий профіль післяопераційного болю порівняно зі спинномозковою анестезією при гострому переломі надп'яtkово-гомількового суглоба [3].

Периневральний дексметомідин зменшує середню ефективну концентрацію ропівакаїну для блокування привідного каналу.

У цьому дослідженні визначали, чи можна зменшити кількість місцевих анестетиків за допомогою дексметомідину для блокування привідного каналу. П'ятдесят чотири пацієнти, яким призначено одностороннє, первинне тотальне ендопротезування коліна, були розподілені на 2 групи: групу ропівакаїну (група R) та групу дексметомідину (група R+D).

Це дослідження показало, що периневральний дексметомідин 1 мкг/кг може зменшити середню ефективну концентрацію ропівакаїну для блокування привідного каналу. Жоден з пацієнтів у цьому дослідженні не виявляв брадикардії та гіпотонії [7].

Застосування під час лактації, ефекти у немовлят на грудному вигодовуванні

Ропівакаїн погано проникає в молоко і не всмоктується перорально немовлятами на грудному вигодовуванні. Схоже, що немовлята не зазнають впливу невеликої кількості препарату в грудному молоці. Проспективне когортне дослідження порівнювало жінок, які не отримували знеболення ($n = 63$), з жінками, які отримували безперервну епідуральну аналгезію з фентанілом та 0,08 або 0,2% ропівакаїну ($n = 13$) або бупівакаїну ($n = 39$) під час та після пологів.

Загальна доза ропівакаїну становила від 50 до 124 мг, а середній загальний час інфузії від початку до пологів становив 219 хвилин. Дослідження не виявило жодних відмінностей між групами щодо ефективності грудного вигодовування або нейроповедінкового статусу немовлят через 8–12 годин після пологів або кіль-

кості виключно або частково грудного вигодовування через 4 тижні після пологів [9].

Двадцять п'ять немовлят, матері яких отримували комбінацію ропівакаїну та фентанілу для епідуральної анестезії під контролем пацієнта від болю, пов'язаного з кесаревим розтином, мали нормальні показники Апгар і неврологічну та адаптаційну здатність. Ні в кого з немовлят не було виявлено побічних ефектів [12].

Висновок

Ропівакаїн – це добре переносимий регіонарний анестетик з ефективністю, загалом подібною до бупівакаїну. Однак він володіє меншою кардіо- і нейротоксичністю та має меншу схильність до моторної блокади. Ропівакаїн схвалений FDA для хірургічної анестезії та усунення гострого болю. Зовсім нещодавно також було оцінено застосування ропівакаїну у лікуванні хронічного болю. Розпочинається рутинне його використання в оториноларингології [11] та в стоматології [8]. Він також використовується при виконанні блокад периферичних нервів та сплетень і в місцевій інфільтрації.

З цих причин ропівакаїн є корисною альтернативою бупівакаїну для блокування центральних і периферичних нервів, а також в якості післяопераційного знеболення.

References

1. Casati A, Santorsola R, Cerchierini E, Moizo E. Ropivacaine. *Minerva Anesthesiol.* 2001 Sep;67(9 Suppl 1):15–9. PMID: 11778088.
2. Morton C. Ropivacaine. *Br J Hosp Med.* 1997;58(2–3):97–98.
3. Sort R, Brorson S, Gögenur I, Hald LL, Nielsen JK, Salling N, et al. Peripheral nerve block anaesthesia and postoperative pain in acute ankle fracture surgery: the AnAnkle randomised trial. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. Elsevier BV; 2021 Apr;126(4):881–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.12.037>
4. Seidel R, Barbakow E, Schulz-Drost S. Surgical treatment of proximal femoral fractures in high-risk geriatric patients under peripheral regional anesthesia. *Der Anaesthetist* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2021 Mar 13; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00101-021-00935-6>
5. Gouda N, Zangrilli J, Voskerijian A, Wang ML, Beredjikian PK, Rivlin M. Safety and Duration of Low-Dose Adjuvant Dexamethasone in Regional Anesthesia for Upper Extremity Surgery: A Prospective, Randomized, Controlled Blinded Study. *HAND* [Internet]. SAGE Publications; 2021 Apr 21;155894472110085. Available from: <https://doi.org/10.1177/15589447211008558>
6. Simon MJ, Veering BT, Stienstra R, van Kleef JW, L. Burm AG. The Effects of Age on Neural Blockade and Hemodynamic Changes After Epidural Anesthesia with Ropivacaine. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. Ovid Technolo-

- gies (Wolters Kluwer Health); 2002 May;94(5):1325–30. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000539-200205000-00052>
7. Wang C, Zhang Z, Ma W, Liu R, Li Q, Li Y. Perineural Dexmedetomidine Reduces the Median Effective Concentration of Ropivacaine for Adductor Canal Block. *Medical Science Monitor* [Internet]. International Scientific Information, Inc.; 2021 Jan 18;27. Available from: <https://doi.org/10.12659/msm.929857>
 8. Figueroa-Fernández NP, Hernández-Miramontes YA, Alonso-Castro AJ, Isordia-Espinoza MA. A meta-analysis on the efficacy of the ropivacaine infiltration in comparison with other dental anesthetics. *Clinical Oral Investigations* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2021 Apr 28; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03965-x>
 9. Åberg G. Toxicological and Local Anaesthetic Effects of Optically Active Isomers of Two Local Anaesthetic Compounds. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* [Internet]. Wiley; 1972 Mar;31(4):273–86. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1972.tb00683.x>
 10. Zhao L, Han S, Hou J, Shi W, Zhao Y, Chen Y. The local anesthetic ropivacaine suppresses progression of breast cancer by regulating miR-27b-3p/YAP axis. *Aging* [Internet]. Impact Journals, LLC; 2021 Jun 14;13(12):16341–52. Available from: <https://doi.org/10.18632/aging.203160>
 11. Ahilasyam N, Dinesh Kumar R, Nayagam HA, Shanmuganandam O, Vaibhavi KR, Modak V. Ropivacaine: A Novel Local Anaesthetic Drug to Use in Otorhinolaryngology Practice. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2021 Jan 4;73(2):267–70. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12070-020-02309-7>
 12. Wulf H, Peters C, Behnke H. The pharmacokinetics of caudal ropivacaine 0.2% in children. *Anaesthesia* [Internet]. Wiley; 2000 Aug 17;55(8):757–60. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2000.01537.x>
 13. Marochkov A, Yaskevich V. Multi-injection paravertebral block with low volume local anesthetic for anesthesia in radical mastectomy – randomized controlled trial. *Anesthesiology Intensive Therapy* [Internet]. Termedia Sp. z.o.o.; 2021;53(2):141–5. Available from: <https://doi.org/10.5114/ait.2021.105649>

Ropivacaine as the drug of choice for regional anesthesia: why so?

Dmytriiev D. V.¹, Lysak E. V.²

¹ National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

² Vinnytsia Regional Clinical Highly Specialized Endocrinology Center of Vinnytsia Regional Council

Abstract: While writing the article, we analyzed all the studies related to ropivacaine for the first half of 2021, which were published in PubMed. Previous review articles on ropivacaine were also analyzed.

Purpose: collection and analysis of the latest research results on ropivacaine. Assessment of the place of ropivacaine in modern regional anesthesia.

Key words: ropivacaine, regional anesthesia, local anesthesia, local anesthetics, adjuvants.

Ропивакаин как препарат выбора для проведения регионарной анестезии: почему именно он?

Дмитриев Д. В.¹, Лысак Е. В.²

¹ Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Винница

² КНП Винницкий областной клинический высокоспециализированный эндокринологический центр Винницкого областного совета”

Аннотация. Во время написания статьи были проанализированы все исследования, касающиеся ропивакаина, за первое полугодие 2021 г., которые были опубликованы на ресурсе PubMed. Также были проанализированы предыдущие обзорные статьи, касающиеся ропивакаина.

Цель: сбор и анализ новейших результатов исследования ропивакаина. Оценка места ропивакаина в современной регионарной анестезии.

Ключевые слова: ропивакаин, регионарная анестезия, проводниковая анестезия, местные анестетики, адъюванты.