



О.Ю. Коваленко

ВПЛИВ МІСЦЕВОГО АНЕСТЕТИКУ БУПІВАКАЇНУ НА СТАН БОЛЬОВОЇ ПЕРЦЕПЦІЇ ЩУРІВ ПРИ ІНТРАТЕКАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ

Дніпропетровська державна медична академія

Ключові слова: бупівакаїн, інтратекальне введення, анальгетична активність

Проведені експериментальні дослідження, які показують дозозалежні зміни ноцицептивної перцепції під впливом регіонарної анестезії місцевоанестезуючим засобом бупівакаїном за умов інтратекального введення до спинного мозку. Виявлено найбільш загальні закономірності розвитку анестезуючого ефекту при підведенні бупівакаїну до спинного мозку. Показано, що прояв анестезуючої активності підвищується залежно від дози, але при збільшенні активної анестезуючої дози фармакологічного засобу виявляються залежні від дози негативні прояви токсичної дії препарату.

Вирішення проблеми болю та раціонального знеболювання залишається важливим напрямком розвитку теоретичної та практичної медицини [5,3,9]. Але широкому використанню регіонарної анестезії у клінічній практиці заважає достатньо висока токсичність місцевих анестетиків, підведених епідурально та субдурально, що має прояв у нейротоксичній дії: судомах, непритомності та порушеннях серцево-судинної діяльності: аритміях, колапсі тощо [7].

Основними шляхами профілактики гемодинамічних ускладнень регіонарної анестезії є: обмеження об'єму місцевого анестетика, який вводиться в епідуральний простір, що впливає на ефективність стрес-протекції при обширних полосних втручаннях. Прискорена інфузія та використання вазоконстрикторів – адреноміметиків не може бути бажаною для контингенту літнього віку при великих травмуючих операціях, в урологічній практиці, а також у дитячій анестезіологічній практиці [8].

В умовах клініки часто потребуються повторні ін'єкції анестезуючих засобів при проведенні масивних оперативних втручань або для підтримки тривалого знеболювання у післяопераційному періоді. Ризик розвитку токсичної дії місцевих анестетиків при цьому підвищується. Тому виникає нагальна необхідність експериментального пошуку адекватних засобів поліпшення тривалого анестезуючого ефекту вивчаємих фармакологічних препаратів [3,4]. Вирішення проблеми максимального зменшення та уникнення прояву небезпечних факторів, що призводять до токсичної дії препаратів, підвищення ефективності та безпеки регіонарної анестезії продовжує залишатися актуальним.

Мета дослідження - вивчення особливостей болювого реагування експериментальних тварин при інтратекальному підведенні до спинного мозку різних доз основного місцевоанестезуючого засобу активної та тривалої дії, який використовують для регіонарної анестезії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальні дослідження виконані з залученням білих статевозрілих щурів-самців лінії Wistar ма-

сою 180-230 г. Догляд, утримання та годівля тварин здійснювалися відповідно до вимог нормативних документів [1] в стандартних умовах віварію. У ході експерименту дотримувались етичних вимог до дослідження експериментального болю у тварин Міжнародної Асоціації з вивчення болю (IASP).

Для вивчення анальгетичної активності досліджуваних препаратів застосований альгометричний тест, оснований на сомато-сенсорних реакціях тварин при дії електричного подразника – метод електрошкірного подразнення кореня хвоста щура [4,5]. Критерієм оцінювання складнорефлекторної відповіді на больове подразнення, в формуванні якої приймають участь як сегментарні, так і надсегментарні рівні регуляції центральної нервової системи, визначали голосову реакцію тварин – реакцію вокалізації та ступінь гальмування рухомості хвостових м'язів (моторний блок).

Гризунам під шкіру дистальніше 10 мм від кореня хвоста вводилися сталі голчасті електроди діаметром 0,5 мм з фіксованою міжелектродною відстанню (10 мм). Оцінку больової чутливості здійснювали у вихідному стані, а також через 1, 3, 5, 10, 15, 30, 45, 60 хвилин (іноді до 120-180 хвилин в міру необхідності) після одноразового інтратекального введення різних доз препаратів. Бупівакаїн вводили в дозованому об'ємі 0,04 мл, в оптимальних анестезуючих дозах згідно з характеристикою анестезуючого потенціалу засобу у відповідь на поступово зростаюче електричне подразнення від електростимулятора ЕСЛ-1 з прямокутними імпульсами 10 мс та частотою стимуляції – 100 Гц. Тривалість подразнюючої дії в кожному окремому випадку не перевищувала 1 с. Розміри больових порогів виражали у вольтах (В). У тварин контрольної групи в тому ж режимі застосовували 0,9% розчин хлориду натрію при інтратекальному введенні в дозованому об'ємі 0,04 мл.

Оцінювання моторного блоку, що виникає при інтратекальному введенні препаратів, визначали по 5-тибальній системі, яка відповідає експериментальним дослідженням [4]: 0 балів – тонус хвоста збережений, рухи його спостерігаються в повному об'ємі; 1 бал –



збереження тонусу хвоста, але в одному положенні він не утримується; 2 бали – ослаблення тонусу хвоста, рухи мляві; 3 бали – зниження тонусу хвоста і можливість незначних рухів кореня хвоста при подразненні вище розміщених сегментів шкіри, що не входять в зону анестезії; 4 бали – загальна атонія хвоста, поява деяких рухів у відповідь на подразнення; 5 балів - стан повної атонії хвоста без виникнення рухів при больовому або електричному подразненні вище розміщених ділянок шкіри, що не входять в зону анестезії. Інтенсивність моторного блоку надалі оцінювалася на "висоті" регіонарної анестезії.

Отримані результати статистично оброблені з використанням t-критерію Стьюдента [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення фармакодинаміки місцевого анестетику бупівакаїну, який використовують з метою тривалої регіонарної анестезії, нами було проведено у дозах 100 мкг, 200 мкг, 300 мкг при інтратекальному підведенні до спинного мозку щурів. Аналіз змін порогів больової чутливості та ступеню рефлекторної моторної відповіді при електричному подразненні кореню хвоста щурів внаслідок дії різних доз бупівакаїну показав наступне (табл. 1, табл. 2). Місцевий анестетик у дозі 100 мкг викликав короточасну знеболюючу дію до 15 хвилин, але моторний блок при інтратекальному введенні даної дози препарату був недостатньо повним і дорівнював 4 бали. Далі нами з'ясовано, що застосування даного фармакологічного засобу у дозі 200 мкг при інтратекальному введенні викликало

більш сильний, порівняно із попередньою дозою, анестезуючий ефект з високим моторним блоком у 5 балів. При цьому дозуванні адекватна анестезуюча активність зберігається достатньо довго, до 30 хвилин. На максимальній висоті регіонарної анестезії її тривалість зберігається в середньому до 15-20 хвилин, що може бути використано при необхідності проведення оперативних втручань. Підвищення дози препарату до 300 мкг задля зростання тривалості дії фармакологічного засобу викликає достатньо активне підвищення анальгетичної та анестезуючої активності протягом 120 хвилин з тривалим повним моторним блоком у 5 балів, загальною тривалістю до 180 хв. Але при використанні даної дози препарату підвищується ризик розвитку токсичних ефектів бупівакаїну та виникнення ускладнень у віддаленому післяопераційному періоді, що проявлялося у порушенні загального стану тварин, частоти дихання, серцебиття та виникненні судом.

Таким чином, проведені експериментальні дослідження виявляють найбільші загальні дозозалежні закономірності розвитку анестезуючого ефекту при підведенні місцевоанестезуючого засобу бупівакаїну до спинного мозку. По прояву анестезуючої активності при інтратекальному введенні досліджуваній засіб дозозалежно можна розташувати наступним чином: бупівакаїн (300мкг) > бупівакаїн (200мкг) > бупівакаїн (100мкг). При цьому підвищення активної анестезуючої дози фармакологічного засобу бупівакаїну сприяє виникненню залежних від дози негатив-

Таблиця 1

Дозозалежний вплив бупівакаїну при інтратекальному введенні на зміни порогів больової чутливості при електричному подразненні кореня хвоста щурів

Дози препаратів	Статистичні показники	Вихідний стан	Показники порогу больової чутливості, В						
			1 хв.	5 хв.	15 хв.	30 хв.	60 хв.	90 хв.	120 хв.
Контроль (0,9% р-н NaCl)	M	1,7	1,58	1,58	1,56	1,50	1,48	1,50	1,48
	m	0,07	0,13	0,07	0,05	0,07	0,06	0,05	0,06
Бупівакаїн 100 мкг	M	1,7	30,4	53,0	56,5	38,0	2,43	2,02	1,78
	M	0,07	3,31*	3,53*	1,58*	5,45*	0,31	0,24	0,06
Бупівакаїн 200 мкг	M	1,7	57,0	60,0	59,5	47,0	21,9	8,50	1,96
	m	0,07	2,25*	0,00*	0,53*	4,25*	5,27*	1,17*	0,06
Бупівакаїн 300 мкг	M	1,7	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	59,0
	m	0,07	0,00*	0,00*	0,00*	0,00*	0,00*	0,00*	0,70*

* - P < 0,05 - відмінності достовірні по відношенню до порогу больової чутливості у контрольних тварин

Таблиця 2

Рівень моторного блоку щурів при інтратекальному введенні бупівакаїну

Показники	Вихідний стан	Препарати, дози			
		Контроль (0,9% фіз. р-н)	Бупівакаїн 100 мкг	Бупівакаїн 200 мкг	Бупівакаїн 300 мкг
Рівень моторного блоку	0	0	4	5	5



них проявів токсичної дії препарату.

ВИСНОВКИ

Проведені нами експериментальні дослідження показали, що анальгетична та анестезуюча активність вивчаемого місцевого анестетику бупівакаїну при інтратекальному введенні з метою регіонарної анестезії підвищується залежно від дози. Але при збільшенні активної анестезуючої дози фармакологічного засобу у експериментальних тварин виявляються залежні від дози негативні прояви токсичної дії препарату (порушення частоти дихання, серцебиття, виникнення судом). Тому, коли в умовах клініки потребуються повторні ін'єкції місцевоанестезуючих засобів при проведенні тривалих оперативних втручань або для підтримки довготривалого знеболювання у післяопераційному періоді, виникає нагальна необхідність експериментального пошуку адекватних засобів поліпшення якості тривалого анестезуючого ефекту вивчаемого фармакологічного засобу.

Таким чином, вирішення завдання покращення якості регіонарного знеболювання місцевим анестетиком бупівакаїном можливе по-перше, при вивченні глибинної дії препарату та по-друге, при утворенні нових ефективних дозованих комбінацій місцевого анестетику із фармакологічними засобами інших груп. Даний напрямок сприятиме розвитку нових шляхів оптимізації регіонарного знеболювання при проведенні оперативних втручань різного характеру в умовах клініки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. О.В. Стефанова. - К.: видавни-

чий дім "Авіцена", 2001. - С. 79 - 80.

2. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико - биологических исследованиях с использованием Excel. - К.:МОРИОН, 2001. - 408с.
3. Малрой М. Местная анестезия: Иллюстрированное практическое руководство / М. Малрой; Пер. с англ. С.А. Панфилова; Под ред. проф. С.И. Емельянова. - М: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. - 301 с.: ил.
4. Мамчур В.И., Коваленко Е.Ю., Степанюк Г.И., Столярчук А.А. Экспериментальное (доклиническое) изучение новых местноанестезирующих средств. Методические рекомендации. - Киев, 2003. - 48 с.
5. Спасов А.А., Черников М.В., Киабия С.Т. Обезболивающая активность антагонистов 5-НТЗ-рецепторов // Журнал "Бюллетень экспериментальной биологии и медицины". 2005, том 139, № 4. - С. 416-419.
6. Стеблева Т.В. Экстенное эндопротезирование больных пожилого и старческого возраста с переломами проксимального отдела бедренной кости, его анестезиологическое, обеспечение, профилактика соматических осложнений. Дисс. ... канд. мед. наук (14.00.22., 14.00.27). - С-Пб., 2000. - 187 с.
7. Томсон В.В., Волчков В.А., Бойкова Н.В., Страшнов В.И., Зайцев А.А. Оценка местной нейротоксичности лидокаина при эпидуральном введении // Анестезиология и реаниматология, 2003г., № 4. - С. 21 - 25.
8. Шутін С.А. Анестезіологічне забезпечення трансплантації нирки // Одеський медичний журнал. - 2000. -№ 6 (62). - С. 47 - 50.
9. Holte K., Kehlet H. Effect of postoperative epidural analgesia on surgical outcome // Minerva Anesthesiol. -

Надійшла 11.01.2008р.

Е.Ю. Коваленко

Влияние местного анестетика бупивакаина на состояние болевой перцепции у крыс при интратекальном введении

Проведенные экспериментальные исследования показывают изменения состояния болевой перцепции под воздействием регионарной анестезии местноанестезирующим средством бупивакаином в условиях интратекального введения. Выявлены наиболее общие дозозависимые закономерности развития анестезирующего эффекта при подведении местного анестетика к спинному мозгу. Показано, что проявления анестезирующей активности повышаются дозозависимо. Однако, при увеличении активной анестезирующей дозы исследуемого фармакологического препарата возникают нежелательные проявления токсических эффектов.

Ключевые слова: бупивакаин, интратекальное введение, анальгетическая активность

Е.Yu. Kovalenko

Influence of local anesthetic bupivacaine on condition of trauma perception during the intratecal injection

Experimental research showed changing of nociceptive perception, depending on dose, under influence of local anesthesia (Bupivacaine) during intratecal injection into spinal cord. General characteristics of anesthetic effect during intratecal injection were found. It was shown the increasing of the effect of the anesthesia, depending on dose, but also appears negative effect of toxic influence of medicines during the increasing of the dose.

Key words: Bupivacaine, intratecal injection, activity of analgetics

Відомості про авторів:

Коваленко О.Ю., асистент кафедри фармакології, клінічної фармакології та технології лікарських засобів ДДМА.

Адреса для листування:

Коваленко Олена Юріївна, 49033, м. Дніпропетровськ, вул. Героїв Сталінграду, буд. 54, кв. 1. Тел.: (056) 713-55-53