

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

На правах рукописи

Джопуа Максим Астамурович

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАРАСТЕРНАЛЬНОЙ БЛОКАДЫ ПРИ
АОРТОКОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ**
(экспериментально-клиническое исследование)

3.1.12. Анетезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Корячкин Виктор Анатольевич

Санкт-Петербург – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1	13
АНАЛЬГЕЗИЯ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ СО СТЕРНОТОМИЕЙ.....	13
(аналитический обзор литературы).....	13
1.1 Послеоперационная боль у кардиохирургических пациентов	13
1.1.1 Патофизиологические аспекты острой боли после стернотомии	14
1.2 Медикаментозное лечение боли после стернотомии	16
1.2.1 Опиаты	16
1.2.2 Ацетаминофен	16
1.2.3 Дексмедетомидин	17
1.2.4 Нестероидные противовоспалительные препараты	17
1.2.5 Другие препараты для аналгезии	17
1.3 Местные анестетики и адьюванты при блокадах периферических нервов	17
1.4 Регионарная анестезия при аортокоронарном шунтировании	20
1.4.1 Эпидуральная блокада	20
1.4.2 Грудная паравертебральная блокада	21
1.4.3 Блокада межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник	22
1.4.4 Ретроламинарный блок и блокада ромбовидной мышцы	24
1.4.5 Блокада межреберных нервов	24
1.4.6 Блокада межфасциального пространства передней зубчатой мышцы ..	25
1.4.7 Межфасциальные блокады грудной мышцы	26
1.4.8 Парастернальная блокада	27
1.4.8.1 Поверхностный паастернальный межреберный блок	28
1.4.8.2 Глубокий паастернальный межреберный блок.....	29

1.4.9 Блокада поперечной мышцы грудной клетки	30
1.5 Заключение	31
ГЛАВА 2	33
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	33
2.1 Экспериментальная часть	33
2.1.1 Топографо-анатомическое обоснование парастернальной блокады	33
2.1.2 Моделирование паастернальной блокады	34
2.1.3 Микроскопия растворов местных анестетиков и дексаметазона	35
2.1.4 Физико-химические исследования	36
2.1.4.1 Изменение водородного показателя местных анестетиков и дексаметазона	36
2.1.4.2 Высокоэффективная жидкостная хроматография	36
2.1.5 Гистологические исследования	37
2.2 Клиническая часть	38
2.2.1 Критерии включения и исключения	38
2.2.2 Дизайн клинического исследования	39
2.2.3 Предоперационный период	39
2.2.4 Анестезиологическое обеспечение оперативных вмешательств	40
2.2.4.1 Методика проведения билатеральной паастернальной блокады	40
2.2.4.2 Методика проведения общей анестезии	41
2.2.5 Оценка интенсивности болевого синдрома	42
2.2.6 Послеоперационное обезболивание	42
2.2.7 Оценка показателей сердечно-сосудистой системы	43
2.2.8 Ближайшие послеоперационные исходы	43
2.3 Статистическая обработка	43
ГЛАВА 3	45
АНАТОМО-ТОПОГРАФИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПАРАСТЕРНАЛЬНОЙ БЛОКАДЫ	45

3.1 Анатомо-топографические исследования поперечных мышц грудной клетки и внутренней грудной артерии.....	45
3.2 Распространение растворов местных анестетиков при парастернальной блокады	49
ГЛАВА 4	56
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СМЕСЕЙ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ С ДЕКСАМЕТАЗОНОМ.....	56
4.1 Физико-химические свойства смесей местных анестетиков с дексаметазоном.....	56
4.1.1 Микроскопические исследования смесей местных анестетиков с дексаметазоном.....	56
4.1.2 Изменение водородного показателя местных анестетиков и дексаметазона	60
4.1.3 Хроматографическая оценка смеси местных анестетиков с дексаметазоном.....	62
4.1.3.1 Хроматографическая оценка смеси растворов ропивакаина и дексаметазона	62
4.1.3.2 Хроматографическая оценка смеси растворов левобупивакаина и дексаметазона	65
4.4 Локальная нейротоксичность смесей местных анестетиков с дексаметазоном.....	68
ГЛАВА 5	73
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИЛАТЕРАЛЬНОЙ ПАРАСТЕРНАЛЬНОЙ БЛОКАДЫ МЕСТНЫМИ АНЕСТЕТИКАМИ В СОЧЕТАНИИ С ДЕКСАМЕТАЗОНОМ.....	73
5.1 Изменения показателей среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений в интраоперационном периоде	73
5.1.1 Изменения показателей среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений в ответ на стернотомию в условиях билатеральной парастернальной блокады ропивакаином	73

5.1.2 Изменения показателей среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений в ответ на стернотомию в условиях билатеральной паракстернальной блокады левобувакаином.....	75
5.2 Оценка длительности безболевого периода.....	79
5.3 Сравнительная оценка интенсивности боли в послеоперационном периоде	82
5.4 Потребность в фентаниле в периопреационном периоде	84
5.4.1 Потребность в фентаниле в интраоперационном периоде	84
5.4.2 Потребность в фентаниле в послеопреационном периоде.....	85
5.4.3 Общая потребность в фентаниле в периопреационном периоде	87
5.5 Анализ ближайших послеоперационных исходов.....	91
5.5.1 Осложнения в послеоперационном периоде.....	91
5.5.2 Длительность пребывания пациентов в ОРИТ	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
ПРОТОКОЛ.....	101
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	104
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Одной из наиболее распространенных манипуляций в области сердечно-сосудистой хирургии является аортокоронарное шунтирование (АКШ), которое считается предпочтительным методом лечения для многих пациентов с серьезными патологиями коронарных сосудов [104]. Согласно информации Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2021 году было проведено 33 626 операций коронарного шунтирования [2]. Наиболее интенсивные болевые ощущения после АКШ наблюдаются в первые сутки, согласно статистике у 37% пациентов боль сохраняется до полугода, а у 17% более двух лет [129]. Неадекватное лечение болевого синдрома в послеоперационный период может привести к снижению иммунной активности, увеличению вероятности возникновения инфекционных осложнений и замедлению регенерации тканей, что в конечном итоге может способствовать возникновению хронического болевого синдрома после хирургического вмешательства [40, 99].

Применение обезболивающих средств опиоидной группы, после медицинских вмешательств может вызвать ряд негативных последствий. К ним относятся длительная зависимость от аппаратов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и пневмонии. Также возможны проявления, такие как послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР). В результате этих эффектов может увеличиться продолжительность пребывания пациентов в реанимационных и стационарных отделениях [146, 163].

В целях оптимизации лечебных процедур у пациентов, перенесших операции на сердце, специалисты в области анестезиологии активно исследуют методы, направленные на снижение потребности в опиатах. В этом контексте наблюдается интеграция элементов регионарной анестезии в стандартные протоколы общей анестезии [58, 138, 141].

Эпидуральная анальгезия является одним из наиболее эффективных методов уменьшения болевых ощущений после кардиохирургических операций. Однако у пациентов с сердечно-сосудистой дисфункцией ее применение может вызвать нарушения кровообращения, что связано с воздействием на симпатическую нервную систему. Следует отметить, что данная методика может привести к образованию спинальных гематом при повреждении сосудистых структур [178, 182]. В кардиохирургии паравертебральная анальгезирующая блокада часто используется при односторонних вмешательствах с торакотомным доступом, однако для успешного выполнения операций посредством стернотомии, важно привлечение опытного специалиста и выполнение блокады с обеих сторон [50]. Кроме того, необходимо учитывать, что как эпидуральная анестезия, так и паравертебральная блокада могут значительно увеличить риск общей токсичности местных анестетиков.

Степень разработанности темы исследования

За последнее время наблюдается значительное изменение в методах обезболивания, особенно в области хирургии, где ультразвуковые технологии играют ключевую роль в расширении применения регионарных методов [154]. Современные подходы, такие как поперечные блокады передней грудной стенки, а также блоки фасциальных зон передней зубчатой и мышц выпрямителей спины, стали весьма популярными среди анестезиологов [31, 59, 65]. Тем не менее, до настоящего времени не существует единого мнения о том, какой из методов регионарной анестезии является оптимальным, особенно в условиях АКШ, выполненного с использованием стернотомного хирургического доступа. Более того, сохраняется неопределенность относительно целесообразности применения вспомогательных средств, таких как дексаметазон, для регионарных методов анальгезии, что может повлиять на качество и продолжительность анестезии [70, 130].

Актуальность исследования, по оценке эффективности билатеральной парастернальной блокады, является важным аспектом анестезиологической практики при проведении коронарного шунтирования, выполняемого через стернотомию. Эта тема приобрела значимость и актуальность в научных кругах, что оказало влияние на формулирование целей и задач данного исследования.

Цель исследования

Улучшить результаты анестезиологического обеспечения при аортокоронарном шунтировании со стернотомией путем использования билатеральной парастернальной блокады.

Задачи исследования

1. Экспериментально обосновать методику выполнения билатеральной парастернальной блокады.
2. Установить физико-химические процессы, происходящие при смешивании растворов ропивакаина и левобупивакаина с дексаметазоном в клинически значимых концентрациях.
3. Оценить возможность образования нового продукта взаимодействия при смешивании местных анестетиков (ропивакаина, левобупивакаина) с дексаметазоном и выявить гистологические признаки локальной нейротоксичности.
4. Оценить клиническую эффективность билатеральной парастернальной блокады современными местными анестетиками в сочетании с дексаметазоном при аортокоронарном шунтировании со стернотомией.
5. Разработать протокол выполнения билатеральной парастернальной блокады при аортокоронарном шунтировании со стернотомией.

Научная новизна

В данном исследовании впервые были изучены анатомические и топографические аспекты, имеющие важное значение для выполнения

двусторонней парастернальной блокады. Установлено, что при смешивании растворов местных анестетиков с дексаметазоном происходит кристаллизация, зависящая от уровня рН в конечных растворах. Экспериментальные данные подтвердили, что такие смеси не приводят к образованию новых химических соединений. Доказано, что двусторонняя парастернальная блокада эффективна при хирургических операциях на сердце, проводимых стернотомным доступом, что способствует поддержанию стабильных гемодинамических показателей во время вмешательства и снижает потребность в наркотических анальгетиках. В послеоперационном периоде данная методика позволяет продлить безболевой период и уменьшить потребление опиатов.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость исследования заключается в расширении и углублении научных знаний и представлений о физико-химических процессах, происходящих при смешивании растворов современных местных анестетиков с дексаметазоном.

Практическое применение полученных данных заключается в выборе оптимальных локаций для доступа, а также в использовании ультразвуковых маркеров и точном расчете объемов анестезирующих препаратов, необходимых для блокады. В ходе анализа был выделен важный критерий, подтверждающий правильность расположения иглы во время проведения блокады, что в свою очередь, повышает эффективность выполнения данной процедуры. Также был разработан детализированный протокол, направленный на реализацию двусторонней парастернальной блокады у пациентов, перенесших АКШ со стернотомией, что способствовало улучшению гемодинамических показателей, увеличению продолжительности безболезненного состояния и снижению потребности в наркотических анальгетических препаратах.

Методология и методы исследования

В данном анализе были учтены основные условия «Надлежащей медицинской практики» и стандарты научных дисциплин. Методологический подход основывается на научном анализе, который строго соответствует нормам и правилам данной области знаний. Реализация проекта включала применение экспериментальных, клинических, инструментальных и статистических методик, что полностью соответствует ключевым принципам доказательной медицины.

В ходе нашего исследования были охвачены различные аспекты, в том числе использованы кадаверные материалы, лабораторные животные и пациенты. Основное внимание нашей работы было уделено изучению эффективности и безопасности местных анестетиков, дексаметазона и их комбинаций, в контексте использования при выполнении парастернальной билатеральной блокады.

Положения, выносимые на защиту

1. Экспериментально разработана методика выполнения билатеральной паастернальной блокады при АКШ со стернотомией, позволяющая успешно блокировать передние ветви межреберных нервов на уровне Th2-Th6.
2. При смешивании растворов современных местных анестетиков с дексаметазоном происходит процесс кристаллизации, не образуется новый продукт взаимодействия, отсутствуют признаки локальной нейротоксичности.
3. Билатеральная паастернальная блокада современными местными анестетиками в сочетании с дексаметазоном является эффективным компонентом анестезиологического обеспечения при АКШ со стернотомией.

Степень достоверности и апробация работы

Результаты исследований зависят от множества факторов, таких как глубокий анализ актуальных источников, количество медицинских наблюдений (сто случаев), состав исследовательских групп, а также характеристики выборок. Кроме того, значительное влияние оказывают современные технологии статистического анализа и современные диагностические методы.

Ключевые аспекты данного исследования обсуждены на нескольких значимых академических мероприятиях. Среди них XXI конгресс Федерации анестезиологов и реаниматологов России, а также VIII съезд анестезиологов и реаниматологов Москвы, которые состоялись в 2023 и 2024 годах. Также фрагменты исследования были представлены на V и VI Всероссийском конгрессе с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (СПб, 2023 г., 2024 г.).

Апробация диссертационного исследования проведена 01.10.2024 года на заседании кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии имени профессора В.И. Гордеева ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (г. Санкт-Петербург).

Внедрение результатов работы

Исследование, проведенное в области анестезии и реанимации в одном из учреждений Московской области, успешно внедрено в ряд медицинских организаций, включая Клинический госпиталь «Лапино», акционерное общество «Ильинская больница» и государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница имени В.М. Буянова» Департамента здравоохранения Москвы. Более того, полученные данные активно интегрируются в учебный процесс на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии имени проф. В.И. Гордеева федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 3 печатные работы, все представлены в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования

Российской Федерации, 1 из них в журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus.

Личный вклад автора

В ходе научного анализа исследователь продемонстрировал выдающиеся способности в сфере планирования, подготовки и разработки концептуальных основ. Автор самостоятельно осуществил как прикладные, так и медицинские эксперименты, а также статистическую обработку собранных данных, организовав их в доступный для восприятия формат. Подготовленные им документы предназначены для проведения оценки и последующей публикации в научных изданиях. Основные положения, результаты и практические рекомендации были изложены им самостоятельно.

Структура диссертации

В данном исследовании выделяются несколько ключевых компонентов. В первую очередь, это введение, за которым следует анализ современных научных работ по теме. Далее представлено объяснение ресурсов и методологических подходов, примененных в ходе исследования. Основная часть включает несколько разделов, в которых изложены уникальные результаты и их детальный анализ. Завершает работу раздел с выводами и практическими рекомендациями, а также список использованной литературы. Машинописный текст изложен на 128 страницах, на которых размещены 12 таблиц и 27 рисунков. В списке литературы приведены 182 источника (30 отечественных и 152 иностранных).

ГЛАВА 1

АНАЛЬГЕЗИЯ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ СО СТЕРНОТОМИЕЙ

(аналитический обзор литературы)

1.1 Послеоперационная боль у кардиохирургических пациентов

Болевой синдром, возникающий после стернотомии, обусловлен различными факторами. Эти причины выходят за пределы воздействия, связанного с разрезом костных структур грудной клетки. На формирование болевого синдрома также влияют такие аспекты, как ретракция грудины, мобилизация внутригрудных сосудов, а также переломы костных структур и установка дренажных систем в области грудной стенки.

Показано, что интенсивность боли в первые сутки после операции на сердце была значительно выше у женщин (4,57 см по ВАШ), чем у мужчин (3,70 см по ВАШ) [134]. У пациентов, перенесших АКШ, в течение 4 послеоперационных суток отмечена сильная боль в покое в 49%, при кашле - в 78%, при движении - в 62% случаев [107].

В начале 2000-х годов группа исследователей под руководством X. Mueller установила, что у молодых людей на третий день после хирургического вмешательства наблюдается более выраженный болевой синдром по сравнению с участниками старшей возрастной группы [124]. Кроме того, участники с избыточной массой тела, определяемой индексом массы тела (ИМТ) 25 и выше, показывали значительно более высокие уровни боли по сравнению с участниками с нормальным весом [42].

В проспективном исследовании, проведенном с участием 705 пациентов, перенесших АКШ, отмечено, что в течение 6 суток боль (в среднем 4,33 см по ВАШ) была связана с кашлем, движениями, поворотами, вставанием с постели и

глубоким дыханием. При этом к 5-м суткам локализация боли менялась: с области послеоперационной раны в плечо (повышенная спастичность мышц плеча после дилатации грудной клетки) и голени, откуда осуществлялся забор трансплантата [3, 56, 113].

Исследования, проведенные в США и Норвегии, показали, что у 77%–85% пациентов после операции на сердце в течение 2 недель сохранялся болевой синдром [123]. Не купированная своевременно острая боль после операции на сердце обуславливает увеличение частоты осложнений и, в частности, хронизацию болевого синдрома, иммуносупрессию, присоединение инфекции и угнетение reparативных процессов в послеоперационной ране [40, 57, 93].

1.1.1 Патофизиологические аспекты острой боли после стернотомии

Послеоперационный болевой синдром способствует стимуляции симпатической нервной системы, нарушениям со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, ограничивает мобильность пациента.

Боль является причиной рефлекторного мышечного напряжения, которое приводит к снижению дыхательного объема, жизненной емкости, функциональной остаточной емкости и податливости легких, ухудшает эвакуацию мокроты и, как следствие, способствует развитию ателектазирования и послеоперационной пневмонии [15].

Активация симпатической нервной системы оказывает существенное влияние на сердечно-сосудистую систему, вызывая тахикардию артериальную гипертензию, увеличение ОПСС предрасполагает к венозному застою и развитию тромбоза глубоких вен. Усиливается высвобождение кортизола, антидиуретического гормона, кортикотропного гормона, ренина, ангиотензина и альдостерона [17]. Ухудшаются моторика желудочно-кишечного тракта и функции мочевыделительной системы.

Механизм развития постстernотомической боли, с одной стороны, связан с ноцицептивной афферентацией, возникающей от непосредственной травмы кожи, подкожной клетчатки, костей и хрящей, с другой - обусловлен развитием

воспалительной реакции, которая приводит к периферической и центральной сенсибилизации [142].

При рассечении грудины повреждается медиастинальная плевра, в частности, париетальная ее часть, которая имеет болевые нервные окончания, активирующиеся как механическими, так и химическими раздражителями. Другим источником боли является перикард, который иннервируется волокнами блуждающего и диафрагмального нервов и симпатического ствола.

При повреждении тканей в результате хирургического вмешательства высвобождаются многочисленные медиаторы воспаления, включая ионы калия, кальция, брадикинин, вещество Р и пр. Указанные биологически активные вещества активируют ноцицепторы и играют важную роль в сенсибилизации как периферических и центральные нейронов. Нервный импульс по блуждающему, диафрагмальному и межреберными нервами по А-дельта и С волокнам проводится в задние рога спинного мозга, затем через спиноталамический тракт к супраспинальным структурам головного мозга, где происходит окончательное формирование боли.

После выполнения операции на груди повреждения тканей могут проявляться не только в области вмешательства. Часто причиной болевого синдрома становятся переломы рёбер, травма нервных окончаний, вывихи в грудных суставах, а также синдром Титце, который представляет собой воспаление хрящевой ткани ребер. Кроме того, установка плевральных дренажей может привести к нарушению целостности стенки плевры или перикарда.

Таким образом острая боль после стернотомии обусловлена повреждением тканей в месте операции, воспалением и присутствием дренажей. Понимание ее патофизиологии и особенностей проявления играет важную роль в достижении лучших результатов хирургического лечения.

1.2 Медикаментозное лечение боли после стернотомии

1.2.1 Опиаты

Внутривенное введение опиатов, традиционно являющихся препаратами первой линии в лечении боли после АКШ, не лишено таких недостатков как послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР), кожный зуд, необходимость в длительной ИВЛ, развитие вентилятор-ассоциированной пневмонии и более высокую вероятность летального исхода [146].

В кардиохирургической практике важной является тема ранней реабилитации после хирургических вмешательств, поскольку от 20% до 67% подвержены неблагоприятной активации симпатоадреналовой системы, что негативно сказывается на физической активности и ограничивает возможности полноценного питания организма. Это, в свою очередь, приводит к повышению уровня тревоги и стресса среди данной когорты пациентов [110]. Кроме того, около 18% пациентов, получавших опиаты в периоде, сообщают о неприятных ощущениях, таких как кожный зуд и возникновение ПОТР [121]. При аортокоронарном шунтировании наблюдается вентилятор-ассоциированное воспаление легких, которое регистрируется у 6-12% пациентов [24].

В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства, подтверждающие преимущество какого-либо анальгезирующего средства над другими. Считается, что после операции к опиатам следует прибегать в качестве средства устранения прорывной боли [137].

1.2.2 Ацетаминофен

Исследования показывают, что применение ацетаминофена на периоде, может способствовать уменьшению уровня боли [143].

Внутривенное введение ацетаминофена может быть эффективным анальгетическим дополнением у пациентов после срединной стернотомии. В целом, ацетаминофен рекомендуется применять в составе базисной послеоперационной анальгезии [137].

1.2.3 Дексмедетомидин

Было показано, что использование дексмедетомидина при АКШ сокращало время до экстубации трахеи, потребность в опиоидах и интенсивность послеоперационной боли [79, 103]. При сравнении дексмедетомидина и морфина было установлена аналогичная потребность в опиоидах [162]. Таким образом, интраоперационная внутривенная инфузия дексмедетомидина может быть использована, особенно в тех случаях, когда основные анальгетики не назначаются или противопоказаны.

1.2.4 Нестероидные противовоспалительные препараты

Несмотря на наличие четких рекомендаций производителей относительно ограничений в использовании нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) после операции по поводу аортокоронарного шунтирования, в литературе имеется некоторое количество работ, показывающих эффективность безопасности этой группы препаратов [29, 30, 61]. Таким образом, применение НПВС может быть оправдано лишь в указанных случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальные риски, и исключительно на ограниченный период, который составляет от 48 до 72 часов.

1.2.5 Другие препараты для анальгезии

Исследования, посвященные применению трамадола и нефопама при АКШ не показали положительного эффекта, в то время как кетамин следует рассматривать лишь в частных случаях [137, 158, 160]. В противоположность этому, результаты анализа габапентиноидов продемонстрировали, что препараты данного класса могут снижать потребность в опиатах, однако их использование связано с удлинением времени проведения ИВЛ [133].

1.3 Местные анестетики и адьюванты при блокадах периферических нервов

В области регионарной анестезии широко используются препараты, такие как бупивакаин, ропивакаин и левобупивакаин. Особое внимание стоит уделить

левобупивакаину, который обладает рядом преимуществ. Он характеризуется низкой токсичностью для сердечно-сосудистой и нервной систем, а также обеспечивает продолжительный срок действия в контексте аналгезии [14].

В связи с тем, что продолжительность аналгезии при использовании одного анестетика для блокады периферических нервов может длиться недолго, для продления обезболивающего эффекта используют добавление к местному анестетику препарата, называемого адьювантом. Добавление к местному анестетику препарата, способного, наряду со снижением дозы анестетика, обеспечивать заметное продление сенсорной блокады и анальгетического эффекта, получило название «мультимодальной периневральной аналгезии» [106].

Разделение адьювантов можно осуществить по различным критериям, выделяя несколько групп. В первую очередь, следует отметить наркотические анальгетики, среди которых выделяются морфин и синтетические опиаты. К вазоактивным веществам относятся эpineфрин и сосудосуживающие агенты, которые имеют важное значение в клинической практике. Значимыми являются также стимуляторы альфа-2 - рецепторов, например производные клофелина и дексмедетомидина. Кроме того, нельзя забывать о стероидных препаратах, таких как глюкокортикоиды, и других медикаментах (кетамин, неостигмин, сульфат магния).

В последнее время наблюдается увеличение числа исследований, посвящённых активному применению препаратов в качестве вспомогательных средств к местным анестетикам, используемым при блокаде периферических нервов [10].

В исследовании 79 пациентов, которым проводилась блокада нервов плечевого сплетения перед операцией на верхней конечности, были рандомизированы на 4 группы лечения: первая группа получала 30 мл 0,5% раствора ропивакаина без дексаметазона (контроль), вторая, третья и четвертая группы получали 4 мг, 2 мг и 1 мг дексаметазона, соответственно, добавленные к

30 мл 0,5% раствора ропивакаина [148]. Авторы обнаружили значительное увеличение времени в группах, получавших 1 мг, 2 мг и 4 мг стероидов в качестве адьювантов.

Исследование, проведенное R. Kahn et all. (2018), показало, что использование стероидов в сочетании с местным анестетиком при регионарных манипуляциях периневрально, в области плечевого сплетения приводит к увеличению продолжительности обезболивания на три временных интервала по сравнению с парентеральным введением дексаметазона в дозе одного миллиграмма [128]. В 2021 году D. Zhang et all. подтвердили эти выводы в своем мета-анализе, который показал, что сочетание дексаметазона с местными анестетиками в рамках блокады поперечного пространства живота (ТАР-блока - Transversus Abdominis Plane Block), значительно снижает болевые ощущения на четыре, шесть и двенадцать часов после операции. Это не только увеличивает продолжительность безболевого периода, но и снижает необходимость в опиоидах, а также уменьшает риск возникновения побочных эффектов, таких как рвота и тошнота [75].

Исследование, проведенное с участием 1695 человек, показало, что комбинация дексаметазона с местными анестетиками, короткого или среднего действия, увеличивала длительность анальгетического эффекта в среднем на 233 минуты, с диапазоном от 172 до 295 минут. При использовании анестетиков с длительным действием продолжительность эффекта возросла до 488 минут, диапазон составил от 419 до 557 минут [37].

Существует множество дискуссий по поводу использования вспомогательных веществ в сочетании с местными анестетиками, особенно в аспекте безопасности таких комбинаций, включая дексаметазон [69]. Хотя имеются доказательства, подтверждающие положительное влияние кортикоステроида при периферических блокадах, остаются нерешенными важные вопросы: во-первых – какова оптимальная доза дексаметазона, во-вторых – в

каком объеме дексаметазон лучше использовать и в-третьих – путь введения, периневральный или внутривенный.

1.4 Регионарная анестезия при аортокоронарном шунтировании

Специалисты в области медицины, стремясь повысить эффективность лечения пациентов после сердечно-сосудистых операций, обращают внимание на возможность снижения использования наркотических препаратов. Одним из решений данной проблемы является внедрение регионарных методов обезболивания, которое позволяет воздействовать на спинномозговые нервы и их сплетения на различных участках тела [12, 27]. Использование регионарной анестезии при кардиохирургических вмешательствах, не только способствует уменьшению вероятности возникновения респираторных и сердечно-сосудистых осложнений, но и уменьшает время нахождения в ОРИТ. Однако по последним данным не зафиксировано значительных изменений в продолжительности госпитализации или уровне смертности. При проведении кардиохирургических операций, включая коронарное шунтирование, активно применяются различные техники, такие как эпидуральная аналгезия, паравертебральные блоки, блоки ESP, парастернальные блоки и др.[102, 57].

1.4.1 Эпидуральная блокада

Периоперационное обезболивание в кардиохирургии при помощи эпидуральной анестезии (ЭА), считается весьма эффективным методом обезболивания [13]. Этот метод не только улучшает функцию дыхания, но и снижает риск сердечно-сосудистых осложнений. Однако у пациентов с сердечно-сосудистой дисфункцией применение эпидуральной анальгезии может негативно влиять на состояние гемодинамики из-за фармакологических эффектов, возникающих при симпатэктомии. Также следует отметить, что при наличии сосудистых травм увеличивается вероятность образования эпидуральных гематом [47, 102, 178].

В 2019 году было проведено исследование с участием 4860 человек получавших ЭА, и 2456 человек, получавших альтернативные препараты. Данное исследование, выполненное авторами J. Guay и S. Korr, не выявило значительных преимуществ ЭА по сравнению с другими методами, такими как системная аналгезия и блокада периферических нервов. А уровень доказательности по Кокрановским критериям варьировался от низкого до очень низкого [102].

В 2013 году группа исследователей под руководством B. Onany et all. провела исследование, которое показало, что использование ЭА существенно снижает потребность в опиоидах и облегчает болевой синдром у пациентов после сердечно-сосудистых операций [82]. В другом исследовании, проведенном в 2010 году под руководством M. Sharma, было установлено, что пациенты с избыточной массой тела, получавшие ЭА, демонстрируют более благоприятный анальгетических профиль, достигают более ранней экстубации и имеют меньший срок пребывания в реанимации по сравнению с теми, кому вводили трамадол в режиме инфузии [169]. Тем не менее, вопрос о целесообразности повсеместного внедрения ЭА в клиническую практику продолжает оставаться предметом споров и обсуждений [137].

1.4.2 Грудная паравертебральная блокада

Процедура, известная как паравертебральная блокада (ПВБ), представляет собой инъекцию в паравертебральное пространство — в место, где спинномозговые нервы выходят из межпозвонковых отверстий. Объем местного анестетика, используемого в ходе данной манипуляции, варьируется и обычно составляет от десяти до двадцати миллилитров, что определяет масштаб охвата области действия блокады.

Результаты исследований свидетельствуют об эффективности ПВБ в рамках анальгетической терапии послеоперационных хирургических вмешательств на грудном отделе и о том, что эта методика сопоставима с эпидуральной анестезией. Например, в исследовании, проведенном Yeung et al. (2016), охватывающем 700 пациентов, была продемонстрирована высокая эффективность

ПВБ, связанная с уменьшением вероятности осложнений, таких как артериальная гипотензия и расстройства мочеиспускания [127]. В частности, работа M. Venkataswamy et al. (2018) подтвердила, что использование паравертебральной блокады значительно снижает уровень болевого синдрома и уменьшает зависимость от опиоидов [85]. Кроме того, исследование A. Scarfe et al. (2016), основанное на анализе 23 рандомизированных испытания с участием более 1000 пациентов, показало, что применение паравертебральной блокады не только уменьшает частоту рвоты и тошноты после операций, но и снижает риск сосудистой гипотонии и нарушений мочеиспускания [66].

В 2020 году анализ, проведенный Н. А. El Shora и его командой, продемонстрировал положительное влияние ПВБ на результаты кардиохирургических вмешательств, особенно в случаях, связанных со срединной стернотомией. Однако, несмотря на очевидные преимущества анестезии, статистически значимых различий в уровне болевых ощущений в первые два дня после операции между использованием блокады и эпидуральной анестезией не было зафиксировано [50, 168]. В дополнение к этому, исследование L. Sun et al. (2019), показало, что сочетание ПВБ с общей анестезией способствует снижению болевого синдрома, уменьшению потребности в опиатах, ускорению процесса экстубации и сокращению времени пребывания в реанимационных отделениях по сравнению с традиционными методами общей анестезии. [51, 168].

В настоящее время при кардиохирургических вмешательствах со стернотомией, применение паравертебральной блокады не является оптимальным решением, несмотря на приведенные аргументы [137].

1.4.3 Блокада межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник

Метод, известный как ESP-блок (erector spinae plane block, ESP-блок) или блокада межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, был впервые предложен В. М. Кустовым и Б. М. Рачковым в 1994 году. Однако значительный рост интереса, как со стороны научного сообщества, так и широкой

общественности к данному подходу произошел после исследования, проведенного M. Forero et al. (2016) [20, 165]. Преимущества ESP-блокады заключаются в её надежности и простоте выполнения, что делает её более предпочтительной по сравнению с такими процедурами, как грудная эпидуральная анестезия и паравertebralная блокада, которые могут вызвать серьезные осложнения, включая спинальные гематомы, повреждение нервных структур и пневмоторакс. Особенностью ESP-блокады является её способность эффективно блокировать центральные ветви, связанные с межреберными нервами, в диапазоне от Th2 до Th6, что имеет важное значение, например, при проведении [62, 96].

Для проведения данного метода необходимо использовать смесь местного анестетика объемом от 20 до 30 миллилитров с концентрацией в диапазоне 0,33-0,5%. Исследование, проведенное в 2019 году S.N. Krihsna et all., подтвердило, что применение однократной ESP-блокады, на 65% и уменьшение времени, необходимого для механической вентиляции легких, по сравнению с контрольной группой через 6 часов после удаления интубационной трубы.

В 2021 году группа исследователей под руководством A. Wasfy et all. оценили непрерывную двустороннюю ESP-блокаду при операции АКШ и обнаружили снижение послеоперационного потребления опиоидов и интенсивности болевого синдрома в группе блока до 48 ч. после экстубации трахеи. Кроме того, авторы обнаружили сокращение продолжительности ИВЛ и пребывания в отделении интенсивной терапии [48]. Коллектив под руководством A. Ali Gado et all (2022) изучил безопасность и эффективность двусторонней ESP-блокады у детей, перенесших операции на сердце посредством срединной стернотомии [95].

В исследовании, проведенном P. Macaire et all. (2020), изучалось применение двусторонней непрерывной ESP - блокады у детей, перенесших кардиохирургические операции со стернотомией. Результаты показали значительное снижение общего объема морфина, в раннем послеоперационном

периоде, а также уменьшение выраженности болевого синдрома, по сравнению с контрольной группой [52]. Таким образом, данный метод демонстрирует безопасность и эффективность в снижении потребления опиатов.

На сегодняшний день использование ESP-блокады выглядит нецелесообразным, поскольку отсутствуют убедительные доказательства его эффективности [137].

1.4.4 Ретроламинарный блок и блокада ромбовидной мышцы

Ретроламинарная блокада, достигаемая инъекцией в плоскость между мышцами, выпрямляющими позвоночник и пластинкой дуги позвонка. Данный подход впервые был применен в 2013 году для успешного лечения пациента с множественными повреждениями ребер [167]. Ромбовидный межрёберный блок — это новый тип блокады, впервые описанный в 2016 г. Под УЗ-контролем анестетик вводили между большой ромбовидной мышцей и фасцией межрёберных мышц на уровне Th4–Th7, обеспечивая обезболивание на уровне Th3–Th8 [145]. Несколько позже авторами была предложена модификация блока — сочетание ромбовидного межрёберного и субзубчатого блока (rhomboid intercostal and subserratus plane block, RISS-блок), что позволило расширить область анестезии до уровня Th2–Th11. При выполнении RISS-блока в ромбовидно-межрёберное пространство вводят 10 мл 0,5% раствора ропивакаина, а в субзубчатое пространство — 15–10 мл местного анестетика аналогичной концентрации [144]. На сегодняшний день исследования эффективности RISS-блока в кардиохирургии со стернотомией отсутствуют.

1.4.5 Блокада межрёберных нервов

Проведённый метаанализ, включающий 58 исследований, показал, что эффективность блокады межрёберных структур сопоставима с эпидуральной аналгезией и паравертебральной блокадой. Это вмешательство также способствует снижению болевых ощущений в первые сутки после операции на грудной области. Полученные результаты позволяют рекомендовать данную технику в тех случаях, когда применение эпидуральной анестезии или

паравертебральной блокады невозможно по медицинским показаниям [41]. Однако в контексте кардиохирургии, особенно при торакотомном доступе, блокировка межрёберных нервов продемонстрировала меньшую эффективность по сравнению с методами PECS II и SAP [33].

1.4.6 Блокада межфасциального пространства передней зубчатой мышцы

В 2013 году была предложена методика блокады межфасциального пространства передней зубчатой мышцы, известная как SAP-блок (serratus anterior plane block), применяемая для анестезии при хирургических вмешательствах на переднебоковой части грудной стенки [151]. Данный подход включает блокировку боковых кожных ветвей межрёберных нервов на уровнях от Th3 до Th9. В зависимости от потребностей пациента, объем и концентрация местного анестетика могут варьироваться: для достижения длительного эффекта вводится 10 мл ропивакаина с концентрацией 0,5–1%, тогда как для кратковременной анестезии рекомендуется 30 мл ропивакаина с концентрацией 0,2–0,33%. Инъекция анестетика производится под передней зубчатой мышцей, что позволяет добиться блокады латеральных кожных ветвей межрёберных нервов на уровнях Th2 и Th9, а также длинного грудного нерва. Следует отметить, что конечные точки для поверхностного SAP-блока и PSP - блока совпадают, несмотря на различия в местах инъекций: под малой грудной мышцей в случае PSP - блока или вне этой области для поверхностного SAP-блока.

Исследование, посвященное различным подходам к SAP-блоку, продемонстрировало явные преимущества поверхностной техники. Она оказалась значительно более эффективной и обеспечивала длительный анальгетический эффект по сравнению с монотерапией парентеральными анальгетиками [119]. В контексте хирургических вмешательств в области грудной клетки применение SAP - блокады значительно способствовало снижению болевых ощущений, что, в свою очередь, уменьшило потребность в использовании опиатов. В контрольной

группе, где регионарная анестезия не применялась, наблюдалось увеличение частоты проявлений дискомфорта и рвоты [166].

В 2019 году группа исследователей под руководством B. Kaushal et all. (2019) провела анализ эффективности различных методов аналгезии для снижения интенсивности болевого синдрома, возникающего после торакотомии в кардиохирургии. Согласно полученным результатам исследования было доказано, что глубокая SAP-блокада, PSP-блокада и блокада межреберных нервов демонстрируют схожие результаты в области аналгезии в течение первых 1-4 часов после хирургического вмешательства [63]. Несмотря на то, что эти блокады не захватывают передние кожные ветви межреберных нервов, в нескольких исследованиях сообщалось, о более длительном анальгетическом эффекте при использовании SAP- и PSP- блоков [86, 87].

1.4.7 Межфасциальные блокады грудной мышцы

Межфасциальные блокады грудной мышцы (interpectoral plane block, IPP-блок), впервые представленные в 2011 и 2012 гг., ранее называвшиеся «pectoralis nerve plane block» (PEC I, PEC II), первоначально описаны для послеоперационной аналгезии в хирургии молочной железы [53, 54].

Важным эффектом IPP-блокады является блокада медиального и латерального грудных нервов, которая достигается путем введения 20 мл ропивакаина с концентрацией 0,5% в область между большой и малой грудной мышцами [53]. При IPP-блоке раствор местного анестетика (20 мл 0,2–0,5% раствора ропивакаина) вводят между малой грудной и зубчатой мышцей, блокируя латеральный кожный нерв [1]. Исследования подтверждают, что двусторонняя блокада PEC II значимо уменьшает болевой как в покое, так и при глубоких вдохах в течение суток, по сравнению с обычным внутривенным обезболиванием, применяемым после кардиохирургических вмешательств [54].

При проведении кардиохирургических вмешательств, выполняемых через стернотомию, использование двусторонней PEC II - блокады способствует сокращению продолжительности послеоперационного респираторного

восстановления и смягчению болевых ощущений. Это, в свою очередь, приводит к снижению потребности в применении опиоидных аналгетиков, особенно по сравнению с пациентами, получающими парентеральные методы обезболивания. Кроме того, исследования показали, что время пребывания в реанимационном отделении значительно сокращается [86]. Безопасность РЕС-блокады подтверждается отсутствием значительных сосудисто-нервных структур в области инъекций.

1.4.8 Паастернальная блокада

С 2005 года в кардиохирургии активно предпринимаются попытки внедрения паастернальной блокады [125]. Однако, из-за отсутствия согласованной классификационной системы для блокад в области передней медиальной части грудной стенки существует множество различных определений этого метода. Его часто называют грудно-межреберной фасциальной блокадой (pectointercostal nerve fascial plane block), но также встречаются термины, такие как передняя медиальная грудная блокада, субпекторальная межфасциальная блокада (subpectoral interfascial plane block) и блокада паастернальных межреберных нервов (parasternal intercostal block) [132].

При паастернальном межреберном блоке, введенный местный анестетик обратимо блокирует на уровне Th2–Th6, передние кожные ветви межреберных нервов, которые участвуют в иннервации переднemedиальной области грудной клетки. Паастернальная блокада подразделяется на 2 вида: поверхностную (superficial parasternal intercostal plane block) и глубокую паастернальную межреберную блокаду (deep parasternal intercostal plane block). Для анестезии области грудины обычно требуется выполнение блока с обеих сторон [175]. Инъекцию выполняют на уровне четвёртого межреберья на расстоянии 2 см от латерального края грудины с применением в качестве местного анестетика 0,33% раствора ропивакаина в объёме 40 мл (по 20 мл с каждой стороны).

Существует ряд основных различий между поверхностным и глубоким РЕС-блокадами. При использовании поверхностного метода местный анестетик вводят

в плоскость между фасциями большой грудной и межрёберной мышцей, а при глубоком — в плоскость между фасциями внутренней межрёберной и поперечной грудной мышцей.

1.4.8.1 Поверхностный паастернальный межрёберный блок

Поверхностный PIP-блок был впервые предложен P.A. de la Torre et al. в 2014 году под названием «грудно-межрёберная фасциальная плоскостная блокада» [32]. Показаниями к применению поверхностного PIP-блока служат обезболивание при кардиохирургических операциях со стернотомией, переломы грудины, анестезия при установке кардиостимулятора или имплантируемого дефибриллятора.

Поверхностный PIP-блок является относительно безопасным вариантом для обезболивания передней грудной стенки. Расположение межфасциального пространства, рёберный хрящ и ребро способствуют снижению риска развития пневмоторакса и случайной пункции перикарда. Блокада может быть выполнена как до начала операции, так и по её окончании [57]. Наиболее часто поверхностную паастернальную блокаду выполняют по методике «single shot», тем не менее для достаточного распространения раствора местного анестетика в межфасциальном пространстве может потребоваться несколько инъекций [108].

В работе Y. Zhang et al. (2022) показано, что продлённая инфузия местного анестетика в межфасциальное пространство была достаточно эффективной и не увеличивала частоту осложнений у пациентов после кардиохирургических операций [181]. В работе S. Bloc et al. (2021) установлено, что предоперационная поверхностная PIP-блокада при АКШ снижала потребность в ремифентаниле и пропофоле во время операции, а после операции значительное снижала концентрацию провоспалительных цитокинов [90].

Аналогичные данные представили M. Hamed et al. (2022), которые оценили анальгетическую эффективность поверхностной PIP-блокады после операций на открытом сердце со срединной стернотомией [157]. Авторы отметили значительное снижение потребности в морфине в первые послеоперационные

сутки. Тем не менее T. Khera et al. (2021) не выявили значимого снижения потребления опиоидов в послеоперационном периоде по сравнению с контролем [176].

1.4.8.2 Глубокий парастернальный межреберный блок

Глубокий PIP-блок был впервые описан в 2015 году как «transversus thoracic muscle plane block» [172]. Эта техника предназначена для снижения боли, возникающей в ходе кардиохирургических вмешательств, связанных с хирургическим доступом через стернотомию. Кроме того, метод применяется при лечении заболеваний грудной клетки и травмах, включая переломы рёбер в средней части грудной области.

При проведении манипуляций могут возникнуть различные осложнения, включая повреждение сосудов, образование гематом и случайные пункции плевры, что может привести к развитию пневмоторакса, также существует риск перикардиальных пункций. В научной литературе рассматриваются аспекты эффективности данной процедуры; результаты исследований демонстрируют разнообразие: в некоторых источниках не фиксируется никаких осложнений, тогда как другие указывают на частоту возникновения гематом и случайных пункций на уровне 0,5% [34, 89]. Для уменьшения вероятности негативного воздействия на сосуды грудной клетки рекомендуется проводить предварительную визуализацию с помощью цветного допплера [43]. Кроме того, исследование M. Aydin et al. (2020) показывает, что предоперационная глубокая PIP-блокада может значительно снизить потребность в опиоидных анальгетиках в раннем послеоперационном периоде [91].

В исследовании, проведенном Y. Zhang et al. (2021), было установлено, что глубокая PIP-блокада значительно повышает эффективность обезболивания. Это, в свою очередь, способствует сокращению времени, необходимого для удаления трахеальной трубки, а также уменьшает продолжительность нахождения в реанимации [179]. I. Abdelbaser et al. (2020) показали, что при кардиохирургических операциях со стернотомией глубокая PIP- блокада почти

вдвое снижала потребление опиоидов в первые 24 ч после операции и значительно уменьшила интенсивность послеоперационного болевого синдрома [35].

В 2023 году исследование, проведенное Y. Zhang et all., продемонстрировало, что применение PIP-блокады существенно сокращает время, необходимое для респираторной поддержки, а также уменьшает болевые ощущения в течение двух дней после хирургического вмешательства. Это, в свою очередь, способствует сокращению продолжительности нахождения пациентов в реанимационном отделении [182]. В рамках проспективного рандомизированного исследования, в котором сравнивались поверхностный и глубокий подходы к PIP-блокаде, было установлено, что оба метода обеспечивают сопоставимый уровень аналгезии при остром болевом синдроме, возникающем после операции [64].

Парастернальные межфасциальные блокады могут значительно улучшить исходы кардиохирургических операций со стернотомией и должны быть включены в протоколы ERAS [126].

1.4.9 Блокада поперечной мышцы грудной клетки

Блокада поперечной мышцы грудной клетки (transversus thoracis muscle plane block, TTMR-блок), впервые описанная H. Ueshima et al. в 2015 году, согласно дельфийскому консенсусу, является разновидностью парастернальной блокады, служащей методом аналгезии для облегчения боли после стернотомии [155,172]. Местный анестетик вводят однократно в плоскость между фасциями поперечной грудной мышцы и внутренними межреберными мышцами, чтобы достичь обратимой блокады передних ветвей Th2–Th6 межреберных нервов [91]. H. Shokri et al. (2021) сравнили двусторонний TTMR-блок и общую анестезию у кардиохирургических пациентов. В течение первых суток после хирургического вмешательства у пациентов, получавших TTMR-блок, существенно снизилась потребность в дополнительных опиоидных анальгетиках, а также общее количество применяемых анальгетиков и уровень болевого синдрома. Вместе с тем, авторами отмечалось уменьшение времени, проведенного на аппарате

искусственной вентиляции легких, и сокращение продолжительности пребывания в реанимации [153].

Время ИВЛ и пребывания в отделении интенсивной терапии в группе ТТМР-блока оказались существенно короче. I. Abdelbaser и N.A. Mageed (2020) оценивали обезболивающую активность ТТМР-блока в детской кардиохирургии. Авторы определили, что его использование снижает periоперационное потребление опиоидов и снижает интенсивность послеоперационной боли по сравнению с общей анестезией [35]. M.E. Aydin et al. (2020) показали, что ТТМР-блокада способствовала снижению послеоперационного потребления опиатов, уменьшению выраженности боли через 12 ч после операции и снижению частоты послеоперационной тошноты и рвоты [91].

1.5 Заключение

Качественная послеоперационная анальгезия важна, поскольку она может способствовать предотвращению гемодинамических, метаболических, иммунологических и гемостатических нарушений, которые могут привести к увеличению послеоперационных осложнений. Для лечения острой боли после операции может быть использовано большое количество подходов, включая регионарную анестезию. В последнее десятилетие регионарные методики обезболивания стали предметом значительного интереса исследователей и неотъемлемой частью аналгезии у кардиохирургических пациентов. Для успешного выполнения блокад нервов грудной клетки требуется высокая компетентность, углублённые знания в области соноанатомии, навыки работы с УЗ-аппаратами, что позволяет анестезиологу обеспечить оптимальную, безопасную и ориентированную на пациента аналгезию. Использование блокад периферических нервов грудной клетки с использованием ультразвуковой навигации в качестве альтернативы эпидуральной анестезии показывает положительные результаты, включая более быстрое купирование боли, уменьшение необходимости в наркотических препаратах, улучшение качества послеоперационного обезболивания, сокращение длительности пребывания в

отделении интенсивной терапии и скорейшую экстубацию пациента. Многочисленные исследования показывают, что использование регионарного обезболивания в качестве компонента мультиodalной аналгезии после АКШ существенно улучшает качество обезболивания. Необходимы дальнейшие исследования по выбору оптимальной техники выполнения межфасциальных блокад грудной стенки, оценке их эффективности и безопасности, установлению режима дозирования для каждой конкретной блокады.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертационная работа выполнена в период 2023 - 2024 гг. на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии имени проф. В.И. Гордеева ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург) и отделении анестезиологии и реанимации ООО «ХАВЕН» Клинический госпиталь «Лапино» (г. Москва).

На проведение диссертационной работы было получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (протокол № 30/04 от 27 сентября 2023г.).

Дизайн исследования: двуцентровое открытое когортное обсервационное контролируемое проспективное продольное исследование.

2.1 Экспериментальная часть

2.1.1 Топографо-анатомическое обоснование парастернальной блокады

У 28 пациентов при помощи УЗИ верифицировали поперечные мышцы грудной клетки и внутреннюю грудную артерию в проекции со II-го по V-е межреберье. Оценивали частоту успешного определения поперечной грудной мышцы (ПГМ) в зависимости от исследуемого межреберья. При ультразвуковом исследовании с помощью цветного доплера определялось расстояние в сантиметрах от запланированного места пункции до внутренней грудной артерии (ВГА).

2.1.2 Моделирование парастернальной блокады

Экспериментальное исследование выполнено в соответствии с правилами использования тел, органов и тканей умершего человека согласно статье №68 Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ¹, Постановления Правительства Российской Федерации от 21 июля 2012 года №750², а также сведений, содержащихся в научной литературе, а также сведений, содержащихся в научной литературе [7, 16, 19, 23, 25].

Топографо-анатомическое обоснование паастернальной блокады проведено на четырех трупах (два мужских и два женских) без ожирения и предшествующих травм или операций на передней грудной стенке. Средний возраст составлял $68,3 \pm 11,5$ лет, рост - $162,8 \pm 5,1$ см., масса тела - $71,2 \pm 5,6$ кг.

Все трупы прибывали в положении лежа на спине. Линейный датчик L4-12t с частотой 13-6 МГц аппарата УЗИ (GE Venue Go) располагали в парасагиттальной плоскости на половине расстояния между краем грудины и реберно-хрящевым сочленением. Иглу 20G длиной 100 мм под контролем УЗИ продвигали в плоскость между внутренними межреберными мышцами и поперечной мышцей грудной клетки у нижнего края реберного хряща. Правильное размещение иглы было подтверждено краинокаудальным распространением при инъекции 0,9% раствора натрия хлорида.

Объемы вводимого подкрашенного местного анестетика представлены в таблице 1.

¹ Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ["Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации". Редакция от 25.12.2023 (с изм. и доп., вступ. в силу с 05.01.2024).

² Постановления Правительства Российской Федерации от 21 июля 2012 года №750 «Об утверждении правил передачи невостребованного тела, органов и тканей умершего человека для использования в медицинских, научных и учебных целях, а также использования невостребованного тела, органов и тканей умершего человека в указанных целях» (В редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 06.03.2015 № 201; от 17.12.2016 № 1397)

Таблица 1 - Объемы вводимых растворов местных анестетиков

Страна	Межреберный промежуток	Объем анестетика (мл)	Страна	Межреберный промежуток	Объем анестетика (мл)
Справа	IV – V	10	Справа	IV - V	20
Слева	IV – V	10	Слева	III - IV	20
Справа	IV – V	15	Справа	IV - V	30
Слева	III - IV	15	Слева	II - III	30

По истечении 15 минут после завершения операции проводилось исследование распространения подкрашенного раствора местного анестетика. Оценка осуществлялась не только с помощью визуального анализа, но также при помощи измерений расстояния в сантиметрах от границы грудной клетки, охватывающих каждое межреберный промежуток.

2.1.3 Микроскопия растворов местных анестетиков и дексаметазона

В ходе данного исследования использовался световой микроскоп модели Olimpus IX71, произведённый в Японии. Прежде чем смешивать препараты, проводилась оценка «чистых» образцов. Для эксперимента использовалось два образца местных анестетиков (0,33% раствор ропивакаина, 0,3% раствор левобупивакаина и дексаметазона) медикамент в двух образцах, составленных в различных пропорциях, комбинируясь с дексаметазоном в соотношении 20:2. На лабораторное стекло с помощью иглы размером 25G наносились образцы, содержащие 0,33% анестетика и дексаметазона, после чего сверху помещали защитное стекло. Перед проведением микроскопии растворы подогревались до температуры 37 °C, а сам анализ выполнялся в течение 10 минут с увеличениями 40×, 100×, 200× и 400×.

2.1.4 Физико-химические исследования

2.1.4.1 Изменение водородного показателя местных анестетиков и дексаметазона

Оценку кислотности растворов осуществляли при помощи рН-метра Mettler Toledo (Швейцария) со стеклянным электродом. Исследовали 40% раствор дексаметазона фосфата (Эллара ООО, Россия), 0,33% раствор ропивакaina (Фрезениус Каби, Германия), 0,3% раствора левобупивакaina раствор (Аспектус фарма, Россия), и их смесей с дексаметазоном (Дальхимфарм ОАО, Россия) при температуре 37°C. Все образцы были подготовлены непосредственно перед визуализацией. Измерение pH в каждом образце проводили шести повторных измерениях при температуре 37 °C. За окончательную величину pH было взято среднее значение.

2.1.4.2 Высокоэффективная жидкостная хроматография

Анализ осуществлялся с помощью капиллярной хроматографической спектрометрии LC-MS от компании Shimadzu, производимой в Японии. Устройство оснащено одноосевым масс-датчиком и применяет метод ионизации с использованием инертного газа для детального анализа веществ, таких как ропивакайн, левобупивакайн и дексаметазон, а также их смесей. Для хроматографического разделения была выбрана колонна Shim-pack GIST C8 AQ размерами 3×250 миллиметров с частицами размером 3 микрометра. Процесс элюирования проводился в изократических условиях с использованием раствора, состоящего из 20% ацетонитрила и 80% 0,1% раствора кислоты, с добавлением деионизированной воды, при скорости потока растворителя 0,8 мл/мин. Температурные параметры термостатов колонок, 400 и 38 устройств, а также десольватора были установлены на уровне 38°C, 400°C и 250°C соответственно. Для распыления использовался азот высокой чистоты (99,5%) с потоками 15 л/ч и 1,5 л/ч. Потенциал, создаваемый между капилляром для распыления и вводом, составлял 4,5 кВ. Все образцы препаратов перед анализом разбавлялись в соотношении 1:10, объём вводимой пробы составил 0,3 мкл [6, 18].

2.1.5 Гистологические исследования

В эксперименте участвовали восемнадцать самцов лабораторных крыс породы Wistar, масса которых колебалась от двухсот до трехсот граммов. Все процедуры по уходу и содержанию животных проводились в строгом соответствии с нормами, установленными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 199н от 1 апреля 2016 года, который регламентирует стандарты надлежащей практики в научных исследованиях. Также были соблюдены требования, изложенные в постановлении Главного государственного санитарного врача РФ № 51 от 29 августа 2014 года. Грызуны имели постоянный доступ к чистой воде и корму, соответствующему стандартам ГОСТ Р 50258-92, касающимся содержания и разведения лабораторных животных.

Процедура, связанная с поэтапным доступом к средней части внешней поверхности бедра у животного, проводилась под воздействием ингаляционной анестезии, после чего выделяли седалищный нерв. В ходе выполнения данной манипуляции осуществлялось периневральное введение 0,3 мл раствора местного анестетика, а также исследуемых смесей препаратов, содержащего местный анестетик и дексаметазон. Распределение животных в зависимости от использованных препаратов представлено в таблице 2.

Экспериментальная процедура воздействия на смеси продолжалась четыре часа. По завершении этой процедуры животные подверглись эвтаназии, которая была выполнена гуманным способом с предварительным введением ксиланита в дозировке восемь миллиграммов на килограмм массы тела.

Таблица 2 - Распределение животных в зависимости от вводимых препаратов

Наименование препарата	Объем
Ропивакаин 0,33% (n = 5)	0,3 мл
Левобупивакаин 0,33% (n = 5)	0,3 мл
Ропивакаин 0,5% (n = 5)	0,3 мл
Левобупивакаин 0,5% (n = 5)	0,3 мл
Левобупивакаин 0,33% + Дексаметазон 40% (n = 5) *	0,3 мл)
Ропивакаин 0,33% + Дексаметазон 40% (n = 5) *	0,3 мл

* - использовались растворы в соотношении 20:2.

Образцы нервной ткани размером 3–4 мм помещали в специальный раствор, содержащий комбинацию цинка, формальдегида и этанола, где они находились в течение суток. Затем осуществлялся процесс дегидратации, который включал использование спиртов с высокой концентрацией и ксилола. Далее подготовленные образцы погружали в восковый материал для последующей обработки. Срезы бедренного нерва, выполненные с помощью ротационного микротома германского производства Leica RM223, имели толщину 5 микрометров. На заключительном этапе гистологические срезы окрашивали гематоксилином, эозином и толуидиновым синим для дальнейшего анализа.

В процессе исследования тканевых образцов использовался оптический микроскоп модели Primo Star, произведенный в Германии.

2.2 Клиническая часть

Операция коронарного шунтирования, выполненная с применением стернотомии, была успешно проведена для когорты пациентов из 126 пациентов.

2.2.1 Критерии включения и исключения

Критерии включения: получение добровольного информированного согласия пациентов на участие в исследовании, возраст 60–75 лет, II–III класс по

классификации физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов (ASA); плановые АКШ со срединной стернотомией.

Критерии невключения: фракция выброса левого желудочка $<50\%$, IV класс по ASA; нервно-психические расстройства, ожирение IV ст., аллергические реакции на местные анестетики, инфекция в месте блокады, пациенты, принимающие какие-либо обезболивающие препараты.

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании, нарушение протокола исследования, наличие хронических сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации, изменение плана лечения на искусственное кровообращение во время операции, развитие послеоперационных осложнений, требующих повторной операции, необходимость послеоперационной реинтубации трахеи и седация.

В результате отбора в исследование не допущены 26 пациентов, более подробно информация представлена на рисунке 1.

2.2.2 Дизайн клинического исследования

Участники были распределены в соответствии со схожими антропометрическими и возрастными характеристиками, а также оценке физического состояния по ASA.

Характеристики пациентов подробно представлены в таблице номер 3, а визуализация схемы исследования представлена на рисунке 1. Оценка сопутствующих соматических заболеваний проводилась в соответствии с действующими нормативными актами Российской Федерации.

2.2.3 Предоперационный период

Комплексное обследование пациентов перед хирургическим вмешательством включало ряд обязательных мероприятий. Подобные результаты получены и в эксперименте с крысами - значительных структурных изменений в

периферических волокнах не выявлено после введения исследуемых препаратов и их смесей. При необходимости к обследованию привлекались и другие специалисты, что обеспечивало комплексный подход к состоянию пациента.

Таблица 3 - Характеристики пациентов, подвергнутых АКШ со стернотомией

Характеристики		Группы				
		1-ая (n=20)	2-ая (n=20)	3-ая (n=20)	4-ая (n=20)	5-ая (n=20)
Возраст (г.), M \pm SD		67,4 \pm 6,01	69,3 \pm 6,5	66,1 \pm 5,3	68,3 \pm 5,5	69,3 \pm 4,4
Мужчины, n (%)		17(85%)	12(60%)	11(55%)	15(75%)	16(80%)
Женщины, n (%)		3(15%)	8(40%)	9(45%)	5(25%)	4(20%)
ИМТ (кг/м ²), Me [Q1-Q3]		28,9 [27,3-33,5]	30,6 [27,5-32,4]	27,9 [24,9-30,0]	28,9 [24,9-33,8]	28,2 [25,2-31,6]
Класс по ASA, n (%)	II	4(20%)	7(35%)	5(25%)	3(15%)	2(10%)
	III	16(80%)	13(65%)	15(75%)	17(85%)	18(90%)

Примечание. ИМТ - индекс массы тела, ASA - классификация физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов.

2.2.4 Анестезиологическое обеспечение оперативных вмешательств

Все билатеральные парастернальные блокады и многокомпонентные общие анестезии были выполнены лично автором. Оперативные вмешательства выполняла одна бригада кардиохирургов.

2.2.4.1 Методика проведения билатеральной парастернальной блокады

В условиях общей комбинированной многокомпонентной анестезии, при помощи ультразвуковой навигации с помощью аппарата УЗИ GE Venue Go и линейного датчика L4-12t, на расстоянии 2 см от латерального края грудины с двух сторон в пространство между внутренней межреберной и поперечной грудной мышцей под углом 30° иглой 20 G выполняли инъекцию 20 мл раствора местного анестетика.

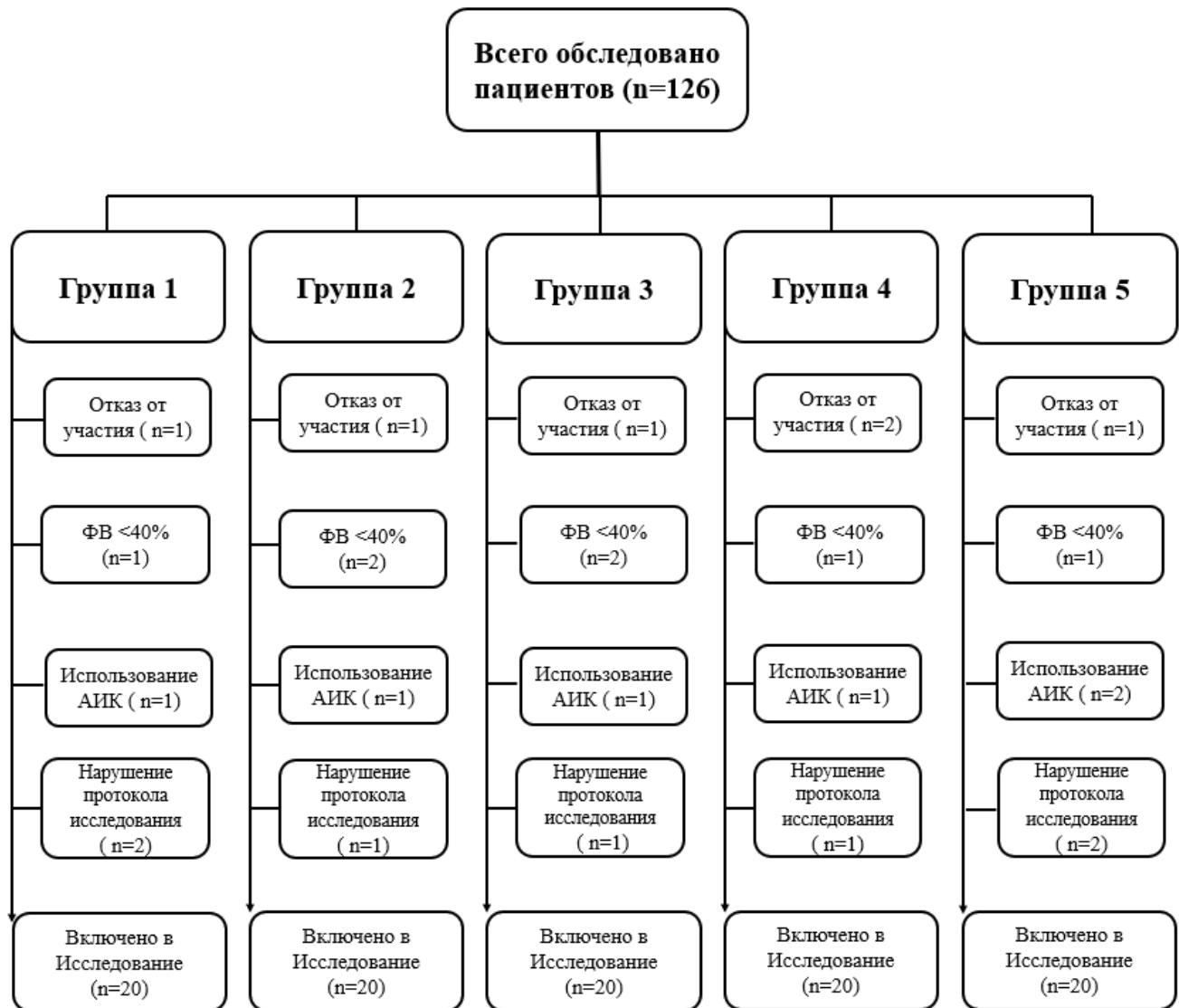


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2.4.2 Методика проведения общей анестезии

Индукцию в анестезию проводили при помощи ингаляции севофлурана с потоком 8л/мин и 8 об%, а также внутривенное введение фентанила в расчетной дозе 2-3 мкг/кг и рокурония бромида в дозировке 0,6 мг/кг. После достижения необходимого уровня анестезии, проверки нейромышечной проводимости и достижения TOF - 0, осуществлялась интубация трахеи. Интубацию проводили при помощи наркозно-дыхательного аппарата Drager Zeus (Германия) в режиме CMV-AF, с дыхательным объемом 6-7 мл на килограмм идеальной массы тела.

ЧДД корректировалось на основе показателей парциального давления углекислого газа на выдохе. В интраоперационном периоде помимо БПСБ, в качестве основного анальгетика использовался фентанил, а также за 30 мин до конца оперативного вмешательства при отсутствии противопоказаний всем пациентам проводили инфузию 1000 мг ацетаминофена.

По завершению оперативного вмешательства, на фоне полностью восстановленного ясного сознания и достижения TOF $\rightarrow 90$, все пациенты были экстубированы на операционном столе. Критериями экстубации трахеи являлись способность пациента выполнять команды врача, систол. АД более 90 мм рт.ст., РО₂ $>95\%$ при FiO₂ = 0,5, частота дыхания от 10 до 20 в мин. Для дальнейшего наблюдения и лечения все пациенты транспортировались в отделение реанимации.

2.2.5 Оценка интенсивности болевого синдрома

Оценка характера и выраженности болевого синдрома, возникшего после хирургического вмешательства, проводилась с использованием цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ), которой варьируется от 0 до 10. Начальное значение шкалы - 0 отражает отсутствие неприятных ощущений, а конечное - 10 — их предельный уровень. Пациенты самостоятельно фиксировали степень боли, указывая её на шкале. Измерения осуществлялись в моменты глубокого дыхания, с интервалом в один час в течении первых шести часов после операции, а затем каждые два часа в процессе наблюдения.

2.2.6 Послеоперационное обезболивание

В процессе восстановления после хирургического вмешательства осуществлялся контроль болевого синдрома с использованием эластомерных насосных систем, произведенных компанией Woo Young Medical. В качестве аналгетика использовали 800мкг фентанила в 200мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Дополнительно при отсутствии противопоказаний пациентам назначали ацетаминофена до 3г и габапентина 300-600мг.

2.2.7 Оценка показателей сердечно-сосудистой системы

Оценку показателей сердечно-сосудистой системы в периоперационном периоде осуществляли путем регистрации частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического артериального давления, диастолического артериального давления, среднего артериального давления (САД), насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, ЭКГ при помощи полифункционального монитора Drager Primus infinity Delta XL с модулем Drager infinity Hemomed (Германия).

2.2.8 Ближайшие послеоперационные исходы

Наблюдения на постоперационном этапе включали частоту возникновения послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР), аритмии, эпизоды спутанности сознания и делирия, а также длительность пребывания пациентов в ОРИТ.

2.3 Статистическая обработка

Статистический анализ выполняли при помощи лицензированного софта IBM SPSS Statistics v.26. Все данные представлены как среднее \pm стандартная ошибка ($M \pm m$) или медиана и интерквартильный размах ($Me (IQR)$) в зависимости от типа распределения. Для анализа данных исследования были применены как параметрические, так и непараметрические методы. При сравнении показателей до и после применялся парный t-критерий Стьюдента при нормальном распределении, в то время как для ненормальных распределений применялся критерий Уилкоксона. Различия между группами анализировались с помощью непараметрического теста Краскала-Уоллиса, при этом уровень значимости был установлен на уровне $p \leq 0,05$.

В случаях, когда в элементах многополярной структуры количество наблюдений оказывается меньше необходимого для применения критического значения χ^2 Пирсона, применяется модифицированный подход, известный как метод Йетса. Этот метод позволяет снизить вероятность ошибки первого рода. Если ожидаемое число наблюдений в определенной ячейке становится ниже пяти, рекомендуется использовать точный критерий Фишера, предназначенный для анализа категориальных данных.

ГЛАВА 3

АНАТОМО-ТОПОГРАФИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПАРАСТЕРНАЛЬНОЙ БЛОКАДЫ

3.1 Анатомо-топографические исследования поперечных мышц грудной клетки и внутренней грудной артерии

При анатомо-топографическом анализе частоты выявления мышц грудной клетки (ПМГ) и внутренней грудной артерии (ВГА) у 28 пациентов были продемонстрированы следующие результаты. Ультразвуковое определение ПМГ с обеих сторон со II-го по V-е межреберьях визуализировались (рисунок 2) в большинстве обследуемых областях.

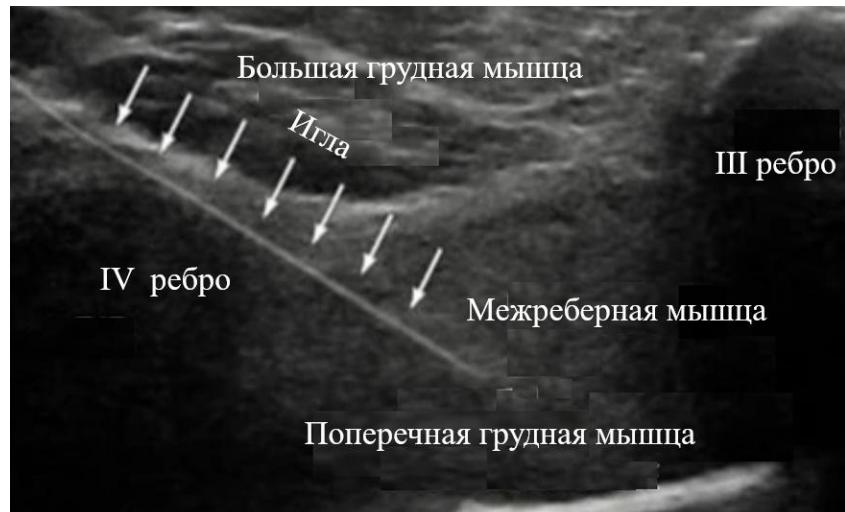


Рисунок 2 – Ультразвуковое изображение поперечной грудной мышцы

При сравнении частоты успешного определения ПГМ в зависимости от исследуемого межреберья были получены результаты, представленные в таблице 4.

В IV-V межреберьях визуализация ПГМ достигала 82,1%. Наименее успешным межреберьем для визуализации ПГМ было II-III межреберье, где доля успешных визуализаций составляла 57,0%.

Таблица 4 - Частота успешного определения поперечной грудной мышцы в зависимости от межреберья (n=28)

Межреберье	УЗ визуализация поперечной грудной мышцы, n (%)	Расстояние от места пункции до внутренней грудной артерии, мм
II - III	16 (57,0%)	$43,9 \pm 9,43$
III - IV	21 (75,0%)	$56,1 \pm 8,7$
IV - V	23 (82,1%)	$63,0 \pm 13$

В исследовании установлено, что ВГА расположены в пределах паракстернального пространства, находились на различных расстояниях от места пункции, располагаясь ближе к боковым краям, чем к центру реберного хряща (рисунок 3). В частности, в III межреберье артерии фиксировались на расстоянии $43,9 \pm 9,43$ мм, в IV межреберье – $56,1 \pm 8,7$ мм, а в V межреберье – $63,0 \pm 13$ мм (согласно таблице 1). Визуализация ветвей грудной артерии была отмечена у 22 пациентов (78,6%) в II и III межреберьях, аналогично, в III и IV межреберьях также у 22 пациентов (78,6%), в то время как в IV и V межреберьях данный показатель составил 23 пациента (82,1%).

Ультразвуковая визуализация ПГМ является ключевым ориентиром для выполнения паракстернальной блокады, но определение ПГМ может быть весьма затруднительно в связи с ее малыми размерами. В работе L. Sajja R. et al. (2015) определение ПГМ было наиболее успешными в IV – V межреберном промежутке, наименее успешным – в I - II и II – III межреберных промежутках, что соответствовало результатам нашего исследования [11, 149].

Поперечная мышца грудной клетки представляет собой тонкий мышечный слой, покрывающий внутреннюю поверхность передней грудной стенки. Как правило поперечная мышца сверху прикрепляется ко II-му или III-му реберным хрящам, снизу - к VI-му реберному хрящу. Из-за своей незначительной толщины в ряде случаев ее трудно обнаружить при ультразвуковом исследовании [120]. Когда поперечная грудная мышца не визуализируется, увеличивается риск неверного выполнения блокады и непреднамеренной пункции плевры [43].

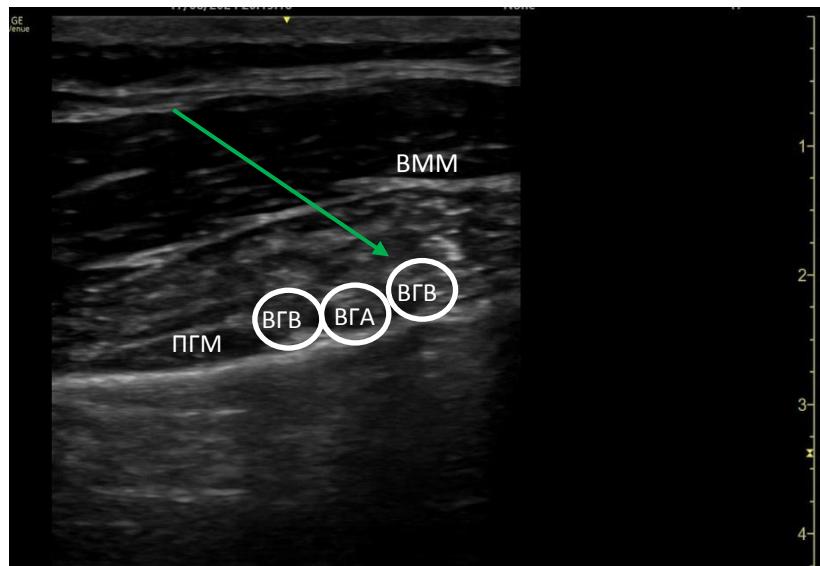


Рисунок 3 - Ультразвуковое сканирование парастернального пространства во IV-V межреберье. ВММ-внутренняя межреберная мышца; ВГА-внутригрудная артерия; ВГВ-внутригрудная вена; ПГМ-поперечная грудная мышца. Стрелка – место введения местного анестетика

Наше исследование показало, что ультразвуковая диагностика обеспечивает высокую степень детализации ПГМ, расположенных на уровне II-V межреберного промежутка. Это важное наблюдение открывает новые перспективы для использования представленных структур в качестве морфологических ориентиров для выполнения БПСБ.

Грудная поперечная мышца играет важную роль, и выполняет две взаимосвязанные функции. Во-первых, она способствует точному размещению местного анестетика в области, прилегающей к грудине, что обеспечивает эффективное взаимодействие с передними ветвями межреберных нервов. Во-вторых, данная мышца ограничивает распространение анестетика за пределы целевой зоны, что позволяет контролировать область его воздействия.

Одним из важных этапов выполнения БПСБ, сточки зрения безопасности блокады, является ультразвуковое определение внутренней грудной артерии (ВГА), которая проходит в толще парастернального пространства между латеральным краем грудины и реберно-хрящевым соединением на протяжении от

I-го до VI-го межреберного промежутка. По мере прохождения, артерия все больше отходит от края грудины, и чтобы избежать случайной пункции сосуда, мы полагаем, что иглу следует вводить в IV-V межреберье несколько латеральнее середины реберного хряща [109]. В кинической практике расположение ВГА необходимо определять не только по глубине введения иглы, но и верифицировать при помощи цветной допплерографии.

Анатомия и возможность визуализации ВГА артерии весьма вариабельны, а повреждение ВГА может привести к неблагоприятным последствиям, однако должное соблюдение правил безопасности сводит риск повреждения ВГА до минимума [43]. В выполненном нами экспериментальном исследовании было показано, что успешность ультразвуковой визуализации ВГА не зависит от выбранного межреберья и составляла около 80%. Важно отметить, что иннервация ВГА связана с ветвями блуждающего нерва, что теоретически обосновывает более селективное действие парастернальной блокады по сравнению с другими регионарными методами, используемыми в кардиохирургии [152].

Нами отмечалось смещение плевры кзади, при введении растворов исследуемых местных анестетиков, что служило дополнительным признаком правильности расположения иглы во время выполнения БПСБ.

Таким образом, при выполнении паастернальной блокады в качестве ориентира необходимо использовать визуализацию поперечных мышцы грудной клетки. Другим ориентиром в IV-V межреберьях может служить внутренняя грудная артерия, которую определяют на расстоянии 55-60 мм от места вкола иглы и верифицируют при помощи цветной допплерографии. На правильное положение иглы вовремя выполнения БПСБ будет указывать смещение плевры кзади при инъекции местного анестетика.

3.2 Распространение растворов местных анестетиков при парастернальной блокады

С целью оценки качества распространения раствора исследуемого местного анестетика в тканях при БПСБ проведено исследование на четырех человеческих трупах.

При односторонней инъекции 10 мл в IV-V межреберье отмечено распространение раствора крациальному до II межреберья, каудально – V - VI межреберья, латерально – на 2 см от паастернальной линии (рисунок 4). Распространения раствора на контрлатеральную сторону не отмечалось.



Рисунок 4 – Введение десяти миллилитров раствора местного анестетика с окрашивающими добавками в область между III и IV ребрами приводит к возникновению эффекта, наблюдавшегося исключительно с одной стороны. Данное явление иллюстрируется на, представленном рисунке

При введении слева на уровне IV-V межреберного промежутка и справа – III-IV межреберного промежутка по 15 мл подкрашенного раствора местного анестетика распространение достигало справа крациальному до II-го межреберья, каудально – до мечевидного отростка, латерально - на 2 см от паастернальной линии, слева – до II-го межреберья, V-VI межреберья и 3,5 см соответственно (рисунок 5). Значительного латерального распространения или выраженного изменения верхних и нижних границ не наблюдалось.

При введении с двух сторон по 20 мл подкрашенного раствора местного анестетика распространение достигало справа крациальнно до I-го межреберья, каудально – до мечевидного отростка (при введении раствора в IV-V межреберье), латерально - на 3 см от паастернальной линии, слева – до I-го межреберья, V-VI межреберья и 4,0 см соответственно (рисунок 6).

При введении с двух сторон по 30 мл подкрашенного раствора местного анестетика распространение достигало справа крациальнно до I-го межреберья, каудально – до мечевидного отростка, латерально - на 5,0 см от паастернальной линии, слева – до I-го межреберья, до мечевидного отростка и 5,0 см соответственно.



Рисунок 5 – Распространение подкрашенного раствора местного анестетика с двухсторонней инъекцией введении в объеме 15 мл в III-IV и IV-V межреберные промежутки



Рисунок 6 – Инъекции были выполнены на уровне IV-V межреберного пространства слева и на уровне III-IV межреберного пространства справа, по 20 мл с каждой стороны

В качестве примера можно рассмотреть ультразвуковую визуализацию, которая демонстрирует, как местный анестетик распространяется в паракстернальной области после инъекции в IV-V межреберное пространство у пациента N (см. рисунок 7).

Основные выводы данного фрагмента исследования заключаются в следующем: экспериментальное обоснование методики БПСБ, ранее называвшийся межфасциальной блокадой поперечной грудной мышцы, которая использовалась для обезболивания в кардиохирургии, в частности, при срединной стернотомии [155, 159].

Данные, подтверждающие эффективность распространение подкрашенного смеси, представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Распространение подкрашенного раствора местного анестетика в эксперименте

№	Сторона	Межреберный промежуток	Объем, анестетика (мл)	Распространение подкрашенного раствора местного анестетика			
				кран.	кауд.	лат.* (см)	
						справа	слева
1	Справа	IV – V	10	II	V - VI	2	-
	Слева	IV – V	10		V - VI	-	2
2	Справа	IV – V	15	II	Меч.отр.	2	
	Слева	III - IV	15		IV - V	-	3,5
3	Справа	IV - V	20	I	Меч.отр.	3	-
	Слева	III - IV	20		V - VI	-	5,5
4	Справа	IV - V	30	I	Меч.отр.	5	-
	Слева	II - III	30		V - VI	-	5

Примечание: * - от праастернальной линии (см), Меч.отр. – мечевидный отросток, кран. - краинально, кауд. – каудально, лат. - латерально.

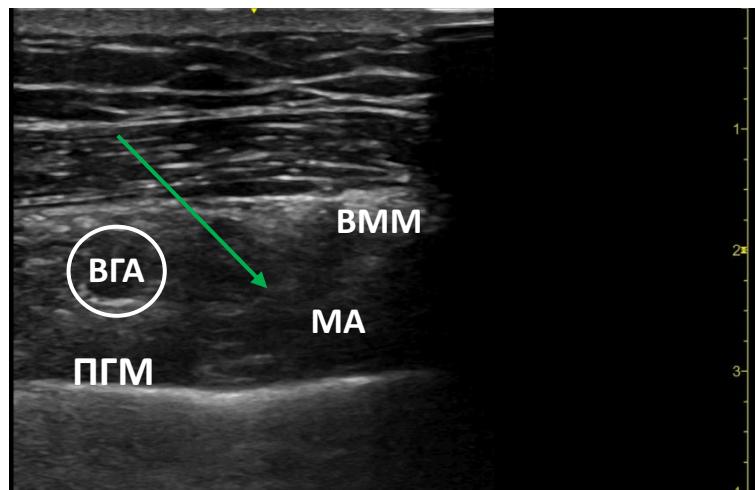


Рисунок 7 – Демонстрирует распределение местного анальгетика, введенного в парастернальную область IV-V, пациенту N. Стрелка на изображении указывает распространение местного анестетика. Используемые сокращения включают: ВГВ - внутригрудная вена, ВГА - внутригрудной артерия, ВММ - внутренняя межреберная мышца, ПГМ - поперечная грудная мышца, а МА - местный анестетик

Нами показано, что при одностороннем введении 10 мл подкрашенного местного анестетика в парастернальное пространство распространение раствора было односторонним, и не переходило на контрлатеральную сторону. Поэтому для полноценной БПСБ необходимо билатеральное введение раствора.

Экспериментальную билатеральную БПСБ выполняли в условиях УЗ-навигации с датчиком, ориентированным *in-plane*. Точку вкоту выбирали между III и IV ребром справа и слева в IV-V межреберном промежутке, на расстоянии 3 см от латерального края грудины, что соответствовала первоначальному описанию этого блока [172].

В экспериментах на трупах показано, что введение в III-IV межреберье 20 мл подкрашенного раствора анестетика сопровождалось значительной вариабельностью распространения препарата как в каудальном, так и крациальному направлении [98]. В другой работе R.N. Douglas (2023) - распространение анестетика не происходило латеральнее среднеключичной линии. При двойной инъекции 10 мл в III-IV и IV-V5 межреберьях с двух сторон повышался риск повреждения плевры и внутригрудной артерии [122, 156].

В литературе приводятся различные мнения относительно объема местного анестетика для достижения БПСБ - от 15 до 25 мл [139, 153]. Работы, посвященных распространению местных анестетиков при ПСБ немного, но большинство авторов сходятся во мнении, о том, что 20 мл окрашенного раствора оптимально для ПСБ, что соответствует результатам нашего исследования [74, 156].

Ранее в клинических исследованиях были описаны методики, включающие как однократную инъекцию в IV межреберье, так и по две инъекции - в III и V или во II и IV межреберья или в IV-V межреберных промежутке и даже три инъекции - в верхнем, среднем и нижнем отделах грудины [74, 92, 159].

Полученные нами данные подтверждают, что IV-V межреберье является оптимальные местом для введения иглы при выполнении БПСБ [177, 88]. Кроме того, в других работах, выполненных на основе ультразвуковых исследований,

указывалось на более обширное распространение раствора местного анестетика, введенного IV-V межреберье, по сравнению с III-IV межреберьем [171].

Представленные данные при выполнении БПСБ в IV-V межреберье показали равномерное распределение подкрашенного раствора местного анестетика от I до VI межреберных промежутков, что подтверждает результаты, полученные в работе [156].

Важно отметить, что при исследовании распределения подкрашенного местного анестетика на трупах невозможно в полной мере отразить его реальное распространение в организмах живых пациентов. Отсутствие физической активности и движений грудной клетки у умерших приводит к изменению внутригрудного давления, что, в свою очередь, влияет на распределение анестетика [46]. Тем не менее наши результаты свидетельствуют о том, что распространение раствора местного анестетика при БПСБ позволяет блокировать передние ветви межреберных нервов, что значительно уменьшает болевые ощущения во время хирургического вмешательства. Это подтверждается результатами работы Y. Zhang и др. (2022), согласно которым у 88 % пациентов блокируются промежутки с третьего по шестой, а в 64,6 % случаев блокада достигает второго межреберного промежутка [180].

Таким образом, для полноценной ПСБ необходимо билатеральное введение раствора. Наиболее предпочтительным местом для выполнения инъекции является IV-V межреберный промежуток. Объем раствора местного анестетика, который вводят билатерально, должен составлять 20 мл, что позволяет равномерно охватывать область со II по VI межреберье и успешно блокировать передние ветви межреберных нервов на уровне Th2-Th6.

В ходе исследования установлено, что для достижения оптимальных результатов при проведении билатеральной парастернальной блокады необходимо осуществить двустороннюю инъекцию двадцати миллилитров раствора местного анестетика в парастернальное пространство между IV и V ребрами. Данный аспект имеет ключевое значение для адекватного воздействия

на зоны от II до VI межреберного промежутка и блокировки передних ветвей межреберных нервов на уровне Th2-Th6. Для точного определения точки вкола и качественного распределения местного анестетика, рекомендуется использовать визуализацию поперечной мышцы грудной клетки, учесть смещение плевры кзади при введении местного анестетика, а также визуализировать положение внутренней грудной артерии с помощью цветной допплерографии.

ГЛАВА 4

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СМЕСЕЙ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ С ДЕКСАМЕТАЗОНОМ

4.1 Физико-химические свойства смесей местных анестетиков с дексаметазоном

4.1.1 Микроскопические исследования смесей местных анестетиков с дексаметазоном

Микроскопические исследования проведены с целью оценки эффекта кристаллизации при использовании растворов местных анестетиков в сочетании с дексаметазоном в клинически значимых концентрациях.

В процессе анализа образцов материалов с использованием электронной микроскопии не удалось зафиксировать кристаллы в «чистых» растворах ропивакаина с концентрацией 0,33% и дексаметазона. Однако при смешивании этих веществ в соотношении 20:2 процесс кристаллизации стал явным, что иллюстрируется на рисунке 8. При увеличении в 400 раз были выявлены длинные и разветвленные структуры, напоминающие палочки, размеры которых варьировались от 19 мкм до 70 мкм, как показано на рисунке 9.

Результаты микроскопического исследования смесей 0,33% левобупивакаина с дексаметазоном после 15-минутной экспозиции представлены на рисунке 10 и рисунке 11. В ходе эксперимента было зафиксировано значительное увеличение кристаллических образований, размеры которых варьировались от 37 до 108 мкм, что можно наблюдать на рисунке 12. Исследование показало, что при смешивании ропивакаина и левобупивакаина с дексаметазоном в соотношении 20:2 (используемое в клинической практике), происходит образование кристаллов. Этот процесс осуществляется быстро, в течении одной минуты, и кристаллические структуры остаются стабильными в течение 24 часов [170].



Рисунок 8 - Электронная микроскопия смеси 0,33% раствора ропивакаина и дексаметазона в соотношении 20:2. $\times 200$

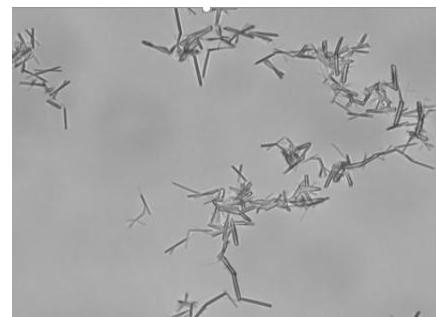


Рисунок 9 - Электронная микроскопия смеси 0,33% раствора ропивакаина и дексаметазона в соотношении 20:2. $\times 400$

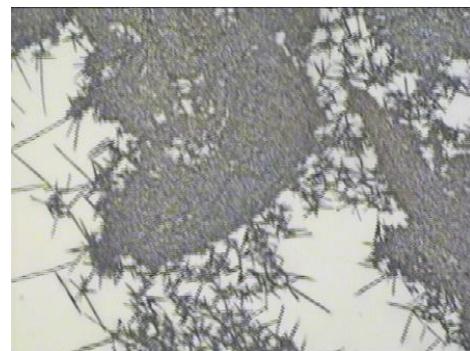


Рисунок 10 - Электронная микроскопия смеси 0,33% раствора левобупивакаина и дексаметазона. $\times 40$

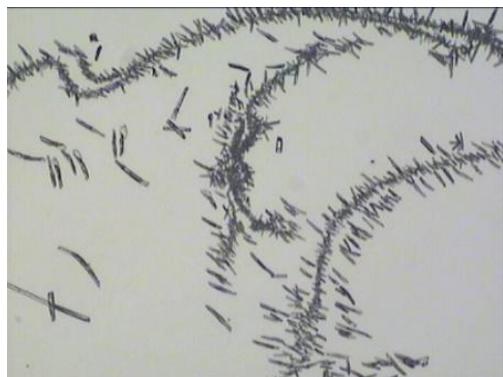


Рисунок 11 - Электронная микроскопия смеси 0,33% раствора левобупивакаина и дексаметазона. $\times 100$



Рисунок 12 - Электронная микроскопия смеси 0,33% раствора левобупивакаина и дексаметазона. $\times 200$

Процесс кристаллизации связан с изменением рН растворов, что согласуется с предыдущим исследованием, в котором сообщалось, что ропивакаин в концентрациях 0,75% и 1,0% образует твердые частицы при рН 6,0 или выше [114].

Все местные анестетики являются слабыми основаниями со значениями рKa от 7,1 (лидовакаин) до 8,1 (ропивакаин, левобупивакаин), супенцированными в кислом растворе для повышения растворимости в воде [55]. Повышенные значения рKa приводят к более медленному началу действия местного анестетика. Снижение показателей рKa, путем увеличения температуры раствора или при помощи добавления веществ, обладающих щелочными свойствами, например 8,4% натрия бикарбоната. Следует отметить, что добавления бикарбоната натрия к большинству местных анестетиков, приводит к выпадению осадка различной степени выраженности [21, 44].

Выпадение кристаллов местного анестетика напрямую связано с кислотностью растворов. Производители выпускают растворы местных анестетиков с пониженным рН. Так, рН ропивакаина – 4,0 – 6,0, бупивакаина - 5,7 - 7,4 левобупивакаина – 4,0 – 6,5. Отдельно в растворах ропивакаина, левобупивакаина и дексаметазона каких-либо кристаллов обнаружено не было.

Достаточно давно известно, что местные анестетики обладают кристаллическими полиморфизмами с различной термодинамической стабильностью [150]. При повышении рН раствора происходит осаждение кристаллов местного анестетика, которое можно наблюдать как невооруженным глазом, так и под микроскопом величина этих кристаллов достигает в среднем 100 мкм [68]. В работе E. Hoerner et al. (2024) показано, что бупивакаин имеет несколько меньшую склонность к образованию кристаллов по сравнению с ропивакаином [69].

В ходе нашего исследования мы установили, что рН при смешивании дексаметазона с ропивакаином составляет 6,5, в то время как при сочетании этого дексаметазона с левобупивакаином рН равно 6,6. Кроме того, более крупные

молекулы дексаметазона также могут способствовать образованию кристаллов, выполняя роль ядер конденсации.

Механизм, посредством которого происходит осаждение местных анестетиков объясняется формулой Гендерсона-Хассельбаха, согласно которой доля неионизированной формы местного анестетика увеличивается с ростом pH, а неионизированные формы плохо растворимы в воде [105].

Была высказана гипотеза о том, что кристаллы, образующиеся при смешивании местных анестетиков и кортикоидов после непреднамеренной внутрисосудистой инъекции, могут привести к эмболизации сосудов [130]. Высокая степень кристаллизации в смесях лидокаина с дексаметазоном была отмечена в работе. Авторы поставили под сомнение безопасность использования подобного сочетания в клинической практике поскольку окончательно не установлено как ведут себя кристаллы при контакте с кровью и различными тканевыми структурами [71].

Эта гипотеза имеет под собой определенное основание, поскольку по нашим данным смесь 0,33% раствора ропивакаина с дексаметазоном содержала кристаллы размером от 19 мкм до 70 мкм, смесь 0,33% раствора левобупивакаина с дексаметазоном - от 37 мкм до 108 мкм, тогда как диаметр эритроцита составляет 7 - 8 мкм, лейкоцита – от 4,5 до 20 мкм, тромбоцита – 2-4 мкм, тем самым увеличивая риск эмболии при случайном внутрисосудистом введении.

Этот фрагмент исследования показал, что при смешивании ропивакаина и левобупивакаина с дексаметазоном достаточно быстро возникает процесс кристаллизации, зависящий от величины pH: чем выше pH растворов, тем более выражен процесс кристаллизации. Процесс кристаллизации в смеси местных анестетиков с дексаметазоном более выражен при использовании левобупивакаина, по сравнению с ропивакаином.

4.1.2 Изменение водородного показателя местных анестетиков и дексаметазона

С целью установления причины кристаллизации местных анестетиков и дексаметазона проведена оценка pH растворов.

При комнатной (22°C) температуре pH 0,33% раствора ропивакаина составлял 6,26, дексаметазон - 7,79. Смесь 20,0 мл 0,33% раствора ропивакаина с 2,0 мл (8 мг) дексаметазоном демонстрировало слабокислую реакцию - pH 6,79. При подогревании до температуры тела, 37,0°C, смесь 20,0 мл 0,33% раствора ропивакаина с 2,0 мл (8 мг) дексаметазона приобретала pH 6,3.

При комнатной (22°C) температуре pH 0,33% раствора левобупивакаина составлял 6,26. Смесь 20,0 мл 0,33% раствора левобупивакаина с 2,0 мл (8 мг) дексаметазоном имела слабокислую реакцию - pH 6,70. При подогревании до температуры тела, 37,0°C, смесь 20,0 мл 0,33% раствора левобупивакаина с 2,0 мл (8 мг) дексаметазона приобретала pH 6,4.

Суммарно величины водородного показателя растворов местных анестетиков и из смесей с дексаметазоном представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Водородный показатель растворов местных анестетиков и их смесей с дексаметазоном

Препараты и их смеси	pH (T°C)
Дексаметазона фосфат	7,79 (22°C)
Ропивакайн 0,33%	6,26 (22°C)
Ропивакайн 0,33%+дексаметазон 40% (20:2)	6,79 (22°C)
Ропивакайн 0,33%+дексаметазон 40% (20:2)	6,3 (37°C)
Левобупивакайн 0,33%	5,59 (22°C)
Левобупивакайн 0,33%+дексаметазон 40% (20:2)	6,70 (22°C)
Левобупивакайн 0,33%+дексаметазон 40% (20:2)	6,4 (37°C)

Мы предположили, что кристаллизация в смеси местных анестетиков и дексаметазона зависит от исходного уровня pH растворов, и степени изменения pH после добавления адьюванта.

Ропивакаин и левобупивакаин демонстрировали значения pH свойственным слабым кислотам (pH 6,26 (22°C) и 5,59 (22°C) соответственно), а дексаметазон напротив обладал свойством слабых оснований pH 7,79 (22°C). Добавление к слабой кислоте слабощелочного раствора приводило к кристаллизации, которая в большей степени была присуща левобупивакаину (см. раздел 4.1.1).

В работе E. J. Choi et al. (2021) формирования кристаллов различных размеров отмечалось при использовании как ропивакаина так и левобупивакаина, что соответствовало результатам нашего исследования, однако в представленной работе более выраженная общая степень кристаллизации могла быть связана с использованием более высокой концентрации местных анестетиков и их соотношениями с дексаметазоном – 1:1; 2:1; 3:1, что вероятно приводило к большим изменениям pH [118]. Эти же авторы показали, что смесь ропивакаина или левобупивакаина с бетаметазона натрия фосфатом образовывала крупные кристаллы (>50 мкм), а с дексаметазона фосфатом – мелкие кристаллы (<10 мкм). В связи с тем, что бетаметазон натрий фосфат и дексаметазон фосфат являются щелочными растворами, в то время как все местные анестетики – кислотами, авторы пришли к выводу, что образование кристаллов может быть вызвано изменением pH, вследствие подщелачивания раствора стероидами.

Было обнаружено, что различные растворы местных анестетиков ропивакаина и бупивакаина имеют различную степень кристаллизации. Добавление адьювантов, таких как дексаметазон, клонидин и фентанил, вызывало непредсказуемые изменения в кристаллизации, а добавление 8,4% раствора натрия бикарбоната приводило к образованию кристаллов во всех изученных растворах. [70]. Авторы пришли к выводу о том, что более высокий pH смесей слабо связан с большей кристаллизацией. Позже эта же группа авторов выявила высокие степени кристаллизации в растворах местных анестетиков, таких как лидокаин и мепивакаин при добавлении натрия бикарбоната, данная смесь ранее считалась безопасной и применялась для периневрального введения [71]. По мнению авторов статьи, полученные результаты вызывают определенные

сомнения в отношении безопасности использования подобных смесей для блокад периферических нервов.

В одной из последних работ Е. Hoerner et al. (2024) оценили степень кристаллизации в смесях семи местных анестетиков (бупивакайн, ропивакайн, лидокаин, мепивакайн) с четырьмя адьювантами (натрия бикарбонат, дексаметазон, клонидин, фентанил). Высокую степень кристаллизации показали более половины исследуемых растворов, при этом добавление адьювантов к местным анестетикам существенно не меняло степень кристаллизации. Авторы пришли к выводу о том, что в смеси местных анестетиков с адьювантами происходит высокая степень кристаллизации, которая увеличивается в течение 60 мин и возникает независимо от pH раствора [69].

Таким образом, степень кристаллизации зависела от исходного pH и степени изменения pH после добавления адьюванта.

4.1.3 Хроматографическая оценка смеси местных анестетиков с дексаметазоном

В рамках проведенных экспериментов, целью которых было определить вероятность образования нового химического соединения, использовался хроматографический анализ в сочетании с спектрометрическим исследованием. Данные проверки проводились при смешивании р-ра дексаметазона с местными анестетиками.

4.1.3.1 Хроматографическая оценка смеси растворов ропивакаина и дексаметазона

Хроматографические данные и спектрометрические показатели дексаметазона, 0,33% раствора ропивакаина, продемонстрированы на рисунках 13 и 14, а также их смеси рисунок 15.

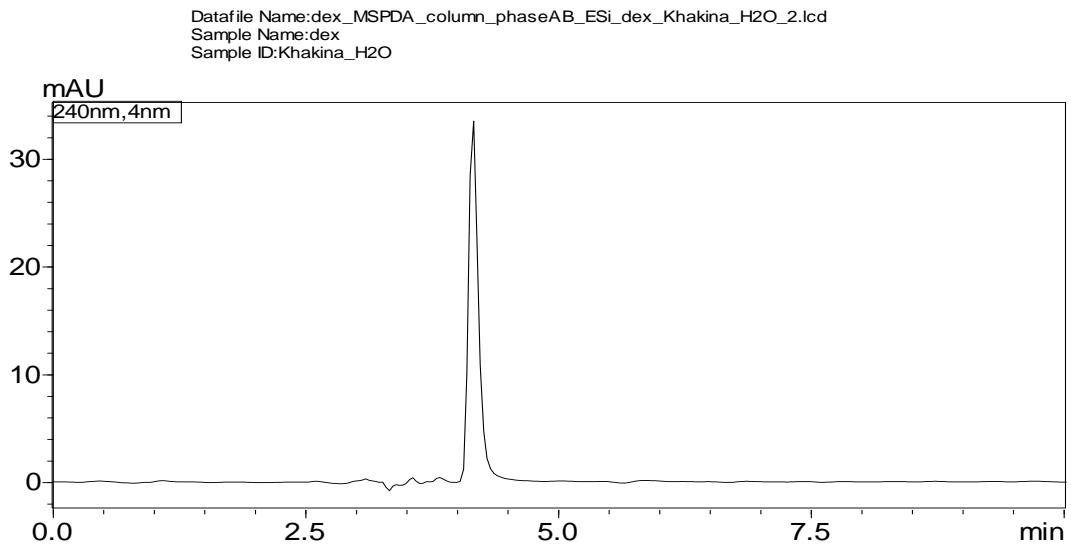


Рисунок 13 - На рисунке представлен хроматограмма, отражающая полный ионный ток вещества в концентрации сорок микрограммов на миллилитр. Перед анализом образец хранился при температуре тридцать восемь градусов Цельсия в течение получаса. AU - единицы поглощения (сигнал, соответствующий отклику, создаваемому детектором) на длине волны 210 нм

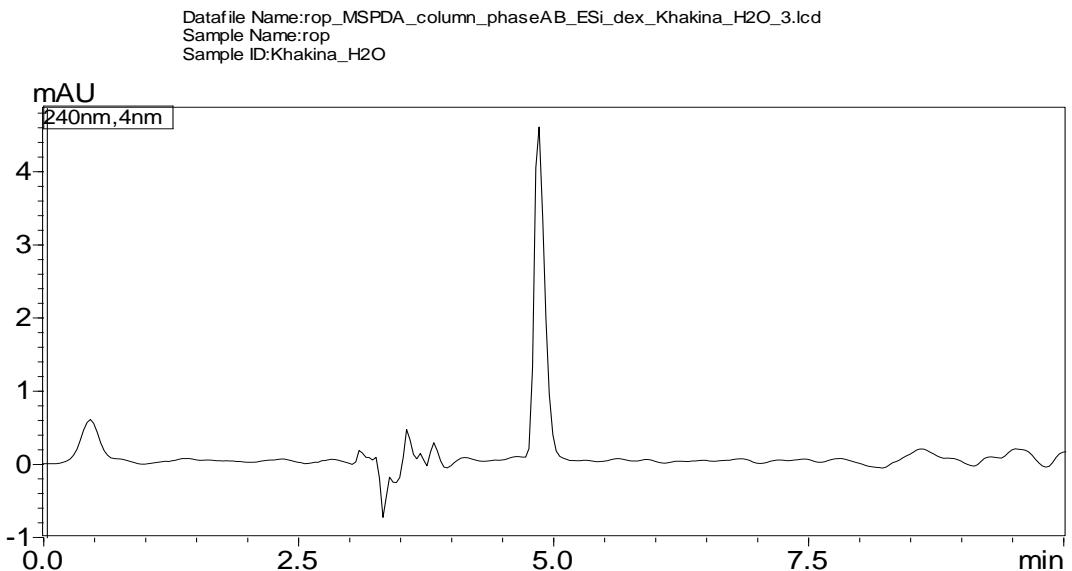


Рисунок 14 - Хроматограмма полного ионного тока ропивакaina, представленная на рисунке 12, была получена при концентрации [330 мкг/мл]. Для подготовки образца его поместили в инкубатор с температурой 38°C на срок [(0 минут). Результаты анализа представлены в единицах поглощения (AU) и отражают сигнал, зарегистрированный на длине волны [210 нм]

Анализ хроматографических кривых показал, что высота (время нарастания концентрации детектируемого вещества в элюате) пиков, отражающих

содержание исследуемых препаратов в растворе, составляла при оценке ропивакаина – 4,4 mAU, дексаметазона – 32 mAU. Анализ смеси этих соединений с использованием масс-спектрометрии продемонстрировал изменения: высота пика ропивакаина снизилась до 2,5 mAU, тогда как дексаметазон показал уменьшение до 6,0 mAU.

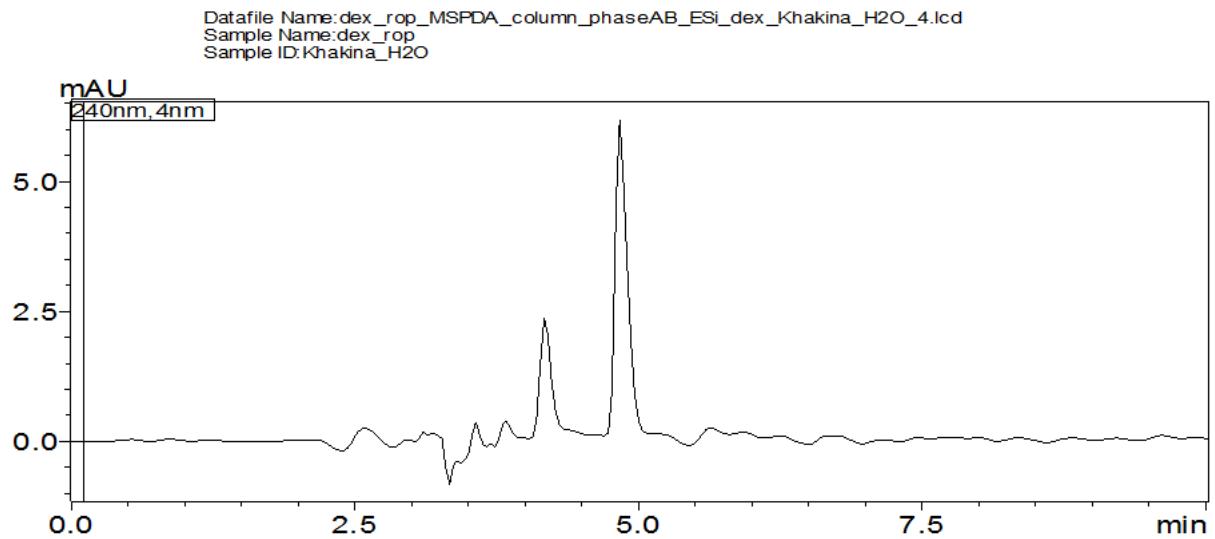


Рисунок 15 – Хроматограмма общего электрического потока, смеси ропивакаина (330 мкг/мл) и дексаметазона (40 мкг/мл) после инкубированной в шкафу при 38°C течение 30 мин. Инкубация этой смеси проводилась в температурной камере при температуре 38 градусов Цельсия в течение 30 минут. Сигнал, зарегистрированный приборами, выражается в единицах поглощения, обозначаемых как AU, и был получен при длине волны 210 нанометров

Расстояние, измеренное между максимумами пиков исследуемых веществ, равно 17 миллиметрам. Ширина основания пика для ропивакаина составляет 8 миллиметров, а для дексаметазона — 9 миллиметров. Эти параметры послужили основой для расчета степени разделения двух компонентов, находящихся в растворе, с использованием следующей формулы:

$$2 \times a$$

$$R_s = \frac{2 \times a}{w_1 + w_2}$$

где: R_s - степень эффективности разделения, a - расстояние между максимумами пиками исследуемых веществ, w_1 - ширина пика у основания

исследуемого вещества 1 (ропивакаин), ширина пика у основания исследуемого вещества 2 (дексаметазон).

$$R_s = \frac{2 \times 17}{8 + 9} = 2,0 \text{ (ед.)}$$

Таким образом, степень эффективности разделения составляла 2,0 ед.

4.1.3.2 Хроматографическая оценка смеси растворов левобупивакаина и дексаметазона

Результаты хромато-масс-спектрометрии дексаметазона и 0,33% раствора левобупивакаина, представлены на рисунке 16 и рисунке 17. Результаты хромато-масс-спектрометрии смеси 0,33% раствора левобупивакаина и дексаметазона представлены на рисунке 18.

Анализ хроматографических кривых показал, что высота (время нарастания концентрации детектируемого вещества в элюате) пиков, отражающих содержание исследуемых препаратов в растворе, составляла при оценке левопивакаина – 4 mAU, дексаметазона – 34 mAU. Хромато-масс-спектрометрическая оценка смеси левопивакаина и дексаметазона после инкубации 30 мин при 38°C показала мало чем отличающиеся результаты: 1,8 mAU и 38 mAU соответственно. Расстояние между максимумами пиков исследуемых веществ составляло 45 мм. Ширина пика у основания левопивакаина составляла 9 мм, дексаметазона – 13 мм, что позволило определить степень разделения левобупивакаина и дексаметазона в смеси, по вышеприведенной формуле:

$$R_s = \frac{2 \times 45}{9 + 13} = 4,1 \text{ (ед.)}$$

Таким образом, степень эффективности разделения составляла 4,1 ед.

В инструкции к препарату дексаметазон прописано, что препарат фармацевтически несовместим с другими лекарственными препаратами, может образовывать нерастворимые соединения и его рекомендуется вводить отдельно от других препаратов [5]. Однако в клинической практике желание получить более эффективную и длительную аналгезию объясняет применение местных анестетиков в сочетании с дексаметазоном [26,28].

Поскольку высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией является основным методом оценки анализов в фармацевтических и медико-биологических исследованиях, мы использовали эту технологию для выявления возможного образования нового вещества при смешивании местного анестетика и дексаметазона [4,9].

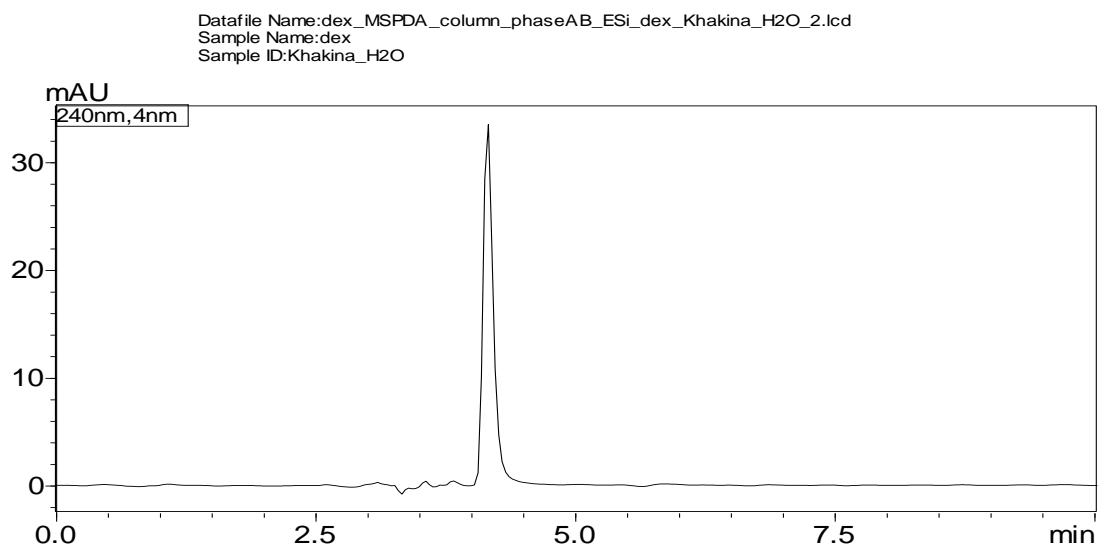


Рисунок 16 - Хроматограмма полного ионного тока дексаметазона (40 мкг/мл) после инкубированной в шкафу при 38°C течение 30 мин. AU - единицы поглощения (сигнал, соответствующий отклику, создаваемому детектором) на длине волны 210 нм

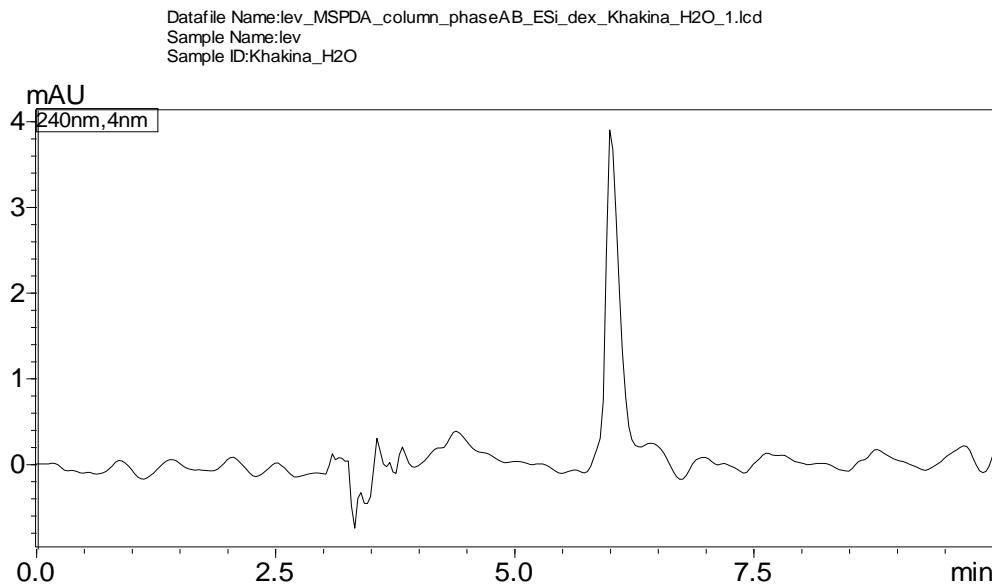


Рисунок 17 - Хроматограмма полного ионного тока левобупивакаина (330 мкг/мл) после инкубированной в шкафу при 38°C течение 30 мин. AU - единицы поглощения (сигнал, соответствующий отклику, создаваемому детектором) на длине волны 210 нм

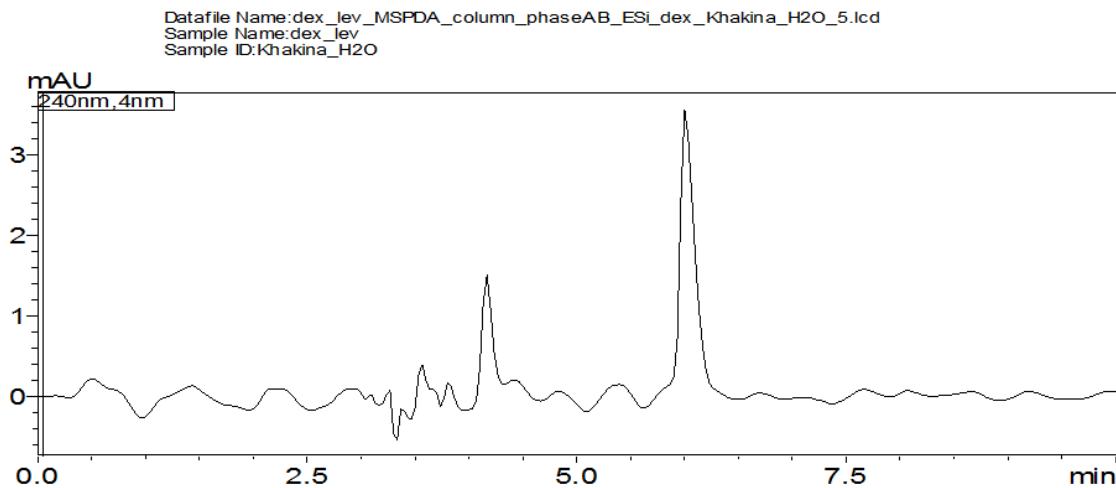


Рисунок 18 – Хроматограмма полного ионного тока смеси левобупивакаина (330 мкг/мл) и дексаметазона (40 мкг/мл) после инкубированной в шкафу при 38°C течение 30 мин. Параметры измерений указаны в единицах поглощения, обозначаемых как AU, которые отражают сигнал, зарегистрированный детектором при длине волны 210 нанометров

В ходе нашего исследования было установлено, что сочетание дексаметазона с ропивокаином обеспечивает коэффициент разделения, равный 2,0, а комбинация дексаметазона с левобупивакином продемонстрировала

значительно более высокий уровень разделения — 4,1 ед. Хроматографические анализы выявили наличие дополнительных пиков, что указывает на присутствие добавок, таких как дисульфидные соединения натриевой соли, метиловые производные 4-гидроксибензоата и пропиловые производные 4-гидроксибензоата в составе дексаметазона. Кроме того, в смеси были идентифицированы ропивакаин и левобупивакаин, дополненные хлоридом натрия и гидроксидом натрия.

Считается, что при величине степени разделения более 1,0 в растворе имеется полное разделение исследуемых препаратов [22]. Смеси компонентов представляют собой суперпозицию хроматограмм отдельных соединений, что свидетельствует о отсутствии химической реакции между дексаметазоном и исследуемыми анальгетиками. В результате исследования не было выявлено образование новых соединений или изменение структурных характеристик исходных препаратов.

Результаты проведенных экспериментов показали, что при комбинировании исследуемых местных анальгетиков с дексаметазоном не происходит формирования новых химических структур в процессе их взаимодействия.

4.4 Локальная нейротоксичность смесей местных анестетиков с дексаметазоном

С целью выявления потенциального нейротоксического воздействия на периферические нервы, проводилось исследование смесей местных анестетиков и дексаметазона на крысах. Для анализа клеточных образцов использовалась методика световой микроскопии.

Исследование, проведенное на лабораторных грызунах, с применением гистологических реагентов и окрашивания толуидиновым синим и гематоксилином-эозином, не обнаружило изменений в морфологии седалищного нерва.

Исследование, проведенное на крысах, не выявило значительных структурных изменений в периферических волокнах после введения исследуемых

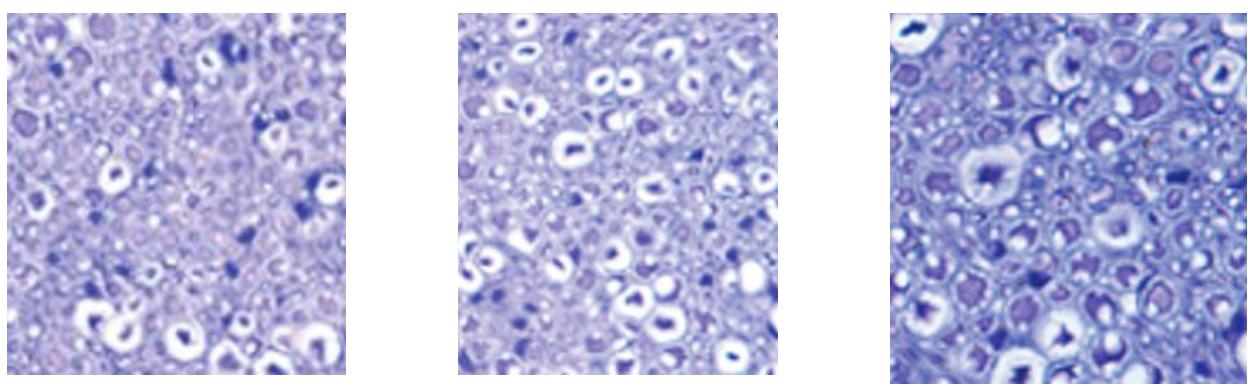
препаратов и их смесей. В поле зрения отмечались единичные клетки макрофагального типа и единичные липидные вакуоли в периневральных клетках (рисунок 19). Воспалительной инфильтрации, отека переневрия и эндоневрия обнаружено не было.

После введения левобупивакаина при гистологическом исследовании обнаружены признаки отека эндоневрия с выраженной макрофагальной инфильтрацией, в цитоплазме периневральных клеток определяются липидные вакуоли (рисунок 20а), однако признаков некроза и апоптоза нервных клеток не установлено.

На фоне введения дексаметазона выявлены липидные вакуоли в цитоплазме единичных периневральных клеток. Признаки воспалительной инфильтрации и/или отека эндоневрия отсутствовали (рисунок 20б).

После введения смеси левобупивакаина и дексаметазона (20:2) обнаружены отек эндоневрия, выраженная макрофагальная инфильтрация, в цитоплазме периневральных клеток определялись липидные вакуоли (рисунок 20в).

Эпиневральные сосуды имели нормальное строение. Число микрососудов возрастало, при этом большинство из них были открытыми (рисунок 20г). Периневрий, окружающий пучки нервных волокон, сохраняли свою непрерывность.



а

б

в

Рисунок 19 - Микроскопия седалищного нерва крысы. а. после инъекции 0,33% раствора ропивакаина, б. после инъекции дексаметазона, в. после инъекции смеси 0,33% раствора ропивакаина и дексаметазона (20:2). Окраска толуидиновым синим, $\times 400$

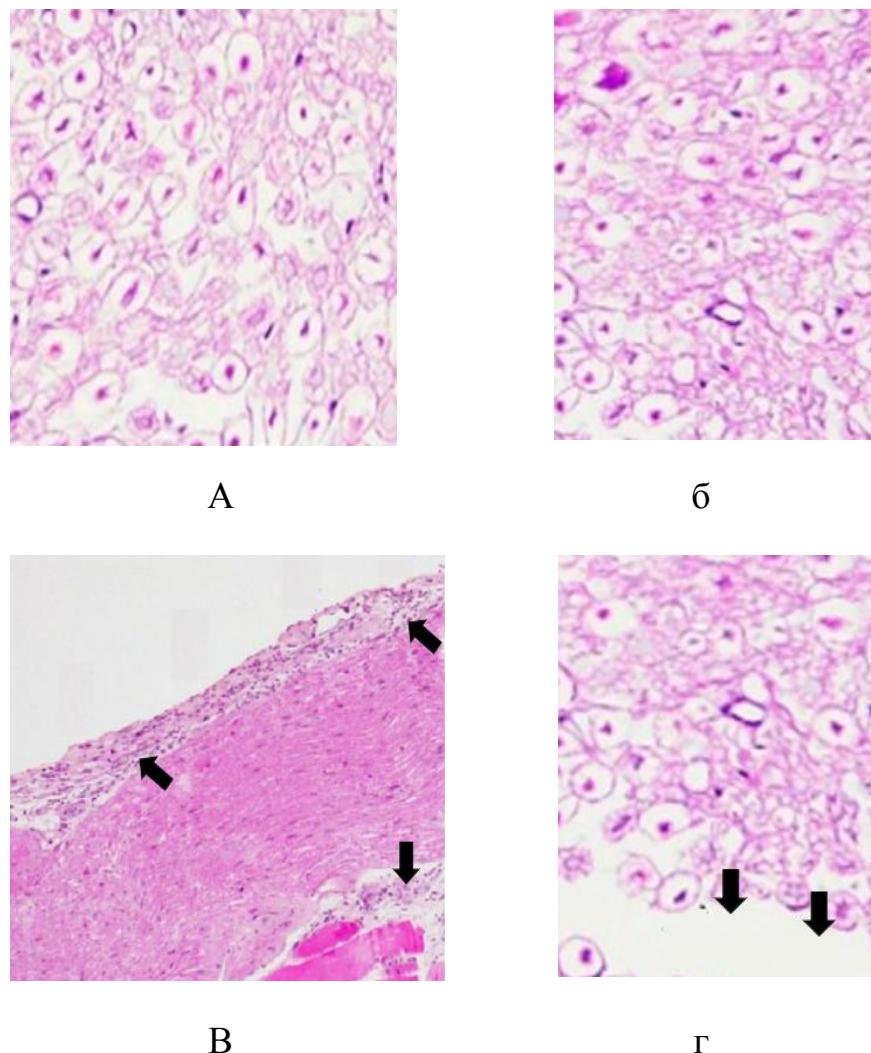


Рисунок 20 - Микроскопия седалищного нерва крысы. а. после инъекции 0,33% раствора левобупивакаина, б. после инъекции дексаметазона (40 мкг/мл), в. после инъекции смеси 0,33% раствора левобупивакаина и дексаметазона (20:2), г. открытые микрососуды седалищного нерва крысы. Окраска гематоксилин-эозин, $\times 400$. Стрелками показаны участки нахождения лейкоцитов на эпиневрии

На модели блокады седалищного нерва крысы нами показано, что все периневральные инъекции смесей местных анестетиков (ропивакаина, левобупивакаин) с дексаметазоном вызывали минимальные гистологические отклонения от нормальной структуры нервного волокна. Гистологически не зафиксировано ни одного признака нейропатии седалищного нерва. Признаки апоптоза и некроза не наблюдались. Тем не менее, при использовании левобупивкаина отмечается значимо большая инфильтрация воспалительными

клетками макрофагального типа и более выраженный отек эндонервия, по сравнению с ропивакаином.

Блокада седалищного нерва у крыс бупивакаином с дексаметазоном не приводила к гистопатологическим изменениям [115]. Периневральное введение бупивакаина с дексаметазоном в концентрациях, используемых в клинике, предотвращало бупивакайн-индуцированную нейротоксичность [38]. Защитный эффект дексаметазона авторы связывают с влиянием на шванновские клетки.

При оценке в эксперименте выраженности локального нейротоксического эффекта после проведения блокады седалищного нерва O. Sen et al. (2016) расположили местные анестетики в следующем порядке: лидокаин > бупивакаин > левобупивакаин [100]. Однако авторами в работе были использованы более высокие концентрации левобупивакаина, чем те, которые применяются в клинике. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании локальной нейротоксичности бупивакаина в эксперименте показано прямая зависимость нейротоксического эффекта от его концентрации [8].

Полученные в ходе эксперимента данные подтверждают выводы, изложенные в исследованиях, проведенных B. A. Williams et all. (2011), а также Z. Luo et all. (2019). Эти работы указывают на то, что применение дексаметазона в условиях *in vitro* в сочетании с раствором ропивакаина не вызывает местных признаков нейротоксичности [116, 147]. При моделировании нейротоксического эффекта седалищного нерва у крыс с помощью 1,0% раствора ропивакаина, были обнаружены такие признаки повреждения нерва как межпучковый отек нервных волокон, повреждение миелиновой оболочки, локальная дегенерация и некроз, а также наличие большого количества воспалительных клеток вокруг нерва [97].

В исследовании J.B. Knight et al. (2015) установлено, что периневральное введение клонидина, бупренорфина и дексаметазона с ропивакаином способствует повреждению нейронов, в первую очередь обусловленную именно ропивакаином [117]. Примечательно, в этой работе концентрации лекарственных препаратов были значительно выше тех, которые используются в клинике.

Периневральные инъекции местных анестетиков сопровождались минимальными гистологическими отклонениями от нормальной структуры нервного волокна. Большинство нервов имели эпиневрий с хорошо сохранившейся структурой. Тем не менее, в отдельных случаях наблюдалось расширение кровеносных сосудов и экстравазация эритроцитов, отечность периневрия [131].

Таким образом, микроскопические исследования на модели блокады седалищного нерва крысы показали, что использование дексаметазона в качестве адьюванта местных анестетиков (ропивакаина, левобупивакаина) не сопровождалось гистологическими признаками нейротоксичности.

Исследования демонстрируют, что при смешивании современных местных анестетиков с дексаметазоном возникает процесс кристаллизации, зависящий от величины pH, чем выше pH растворов, тем более выражен процесс кристаллизации, который более выражен при использовании левобупивакаина, по сравнению с ропивакаином. Смешивание растворов ропивакаина и левобупивакаина с дексаметазоном не приводит к образованию новых химических соединений и не вызывает при периневральном введении в исследуемых концентрациях признаков нейротоксичности. Эти наблюдения позволяют предположить, что использование данных препаратов в комбинации с дексаметазоном может быть оправданным в клинической практике.

ГЛАВА 5

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИЛАТЕРАЛЬНОЙ ПАРАСТЕРНАЛЬНОЙ БЛОКАДЫ МЕСТНЫМИ АНЕСТЕТИКАМИ В СОЧЕТАНИИ С ДЕКСАМЕТАЗОНОМ

В исследовании, посвящённом анализу эффективности билатеральной паракстерьальной блокады, участвовали сто добровольцев, которые были разделены на пять равных групп. в 1-й группе (n=20) – использовали 0,33% раствор ропивакаина с дексаметазоном внутривенно, во 2-ой группе (n=20) - 0,33% раствор ропивакаина с дексаметазоном периневрально, в 3-й группе (n=20) - 0,33% раствор левобупивакаина с дексаметазоном внутривенно, в 4-ой группе (n=20) - 0,33% раствор левобупивакаина с дексаметазоном периневрально, в 5-ой (контрольной) группе (n=20) – 0,9% раствор натрия хлорида.

5.1 Изменения показателей среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений в интраоперационном периоде

5.1.1 Изменения показателей среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений в ответ на стернотомию в условиях билатеральной паракстерьальной блокады ропивакаином

На фоне стернотомии отмечался рост САД: в 1-й группе с 82,5 [78-86] мм рт.ст. до 85 [77,7-87] мм рт.ст. (p=0,406), во 2-й группе с 81,5[78-86] мм рт.ст. до 82,5 [77-87,5] мм рт.ст. (p=0,413), Различий между основными группами не достигали статистически значимых значений (p=1,0). В контрольной группе САД увеличилось с 79[77,5-84] мм рт.ст. до 90[85,7-93] мм рт.ст. (p=0,016).). При попарном анализе значений САД после стернотомии установлено, что разница между первой и контрольной группами является значимой (p=0,005), аналогично и разница между второй и контрольной группами (p=0,005) (рисунок 21).

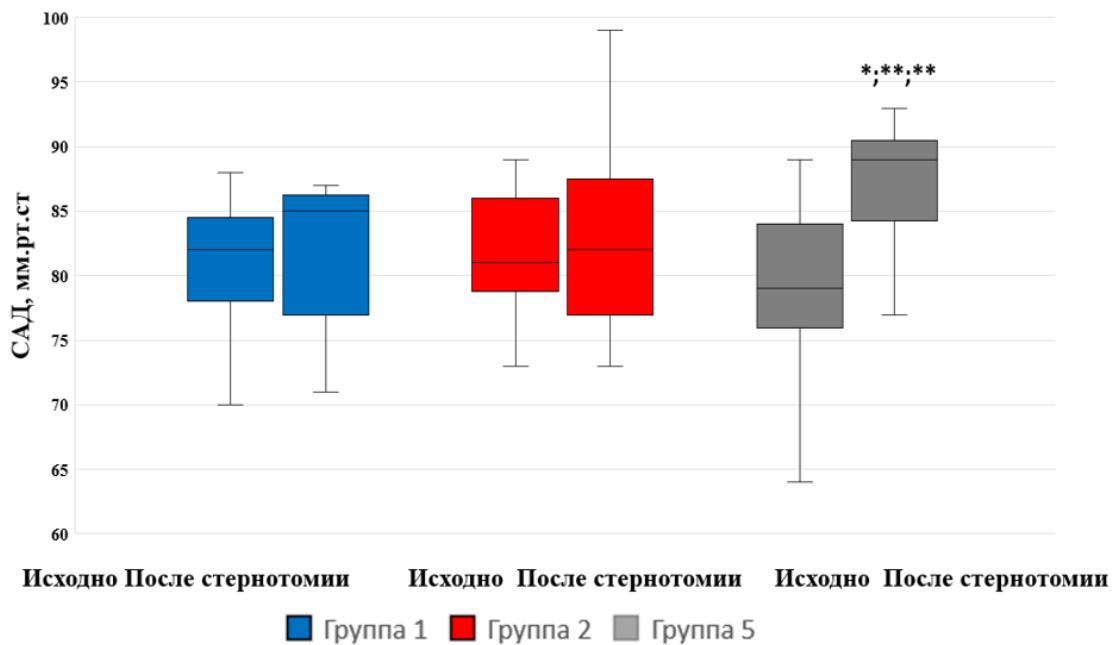


Рисунок 21 - Изменение САД после стернотомии в условиях БПСБ ропивакаином: 1-я группа -ропивакаин + дексаметазон внутривенно; 2-я группа - ропивакаин + дексаметазон периневрально; 5-я (контрольная) группа – 0,9% раствор натрия хлорида. *- по критерию Уилкинсона, $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями; **- по критерию Краскела-Уоллиса, $p < 0,05$ при попарном сравнении. САД - среднее артериальное давление

На фоне стернотомии отмечался рост показателей ЧСС: в 1-ой группе с $56,4 \pm 4,4$ уд. в мин до $60 \pm 6,1$ уд. в мин. ($p=0,08$), 2-й группе - с $57,7 \pm 10,1$ уд. в мин до $58 \pm 10,1$ уд. в мин. ($p=0,077$). Различий между основными группами не достигали статистически значимых значений ($p=0,08$). В контрольной группе в ответ на стернотомию рост ЧСС был статистически значимым ($p=0,005$) с $55,7 \pm 4,6$ уд. в мин до $72 \pm 6,8$ уд. в мин. При попарном сравнении показателей ЧСС после стернотомии статистически значимой разницы была выявлена между 1-й и контрольной ($p=0,023$) группами и между 2-й и контрольной ($p=0,032$) группами (рисунок 22).

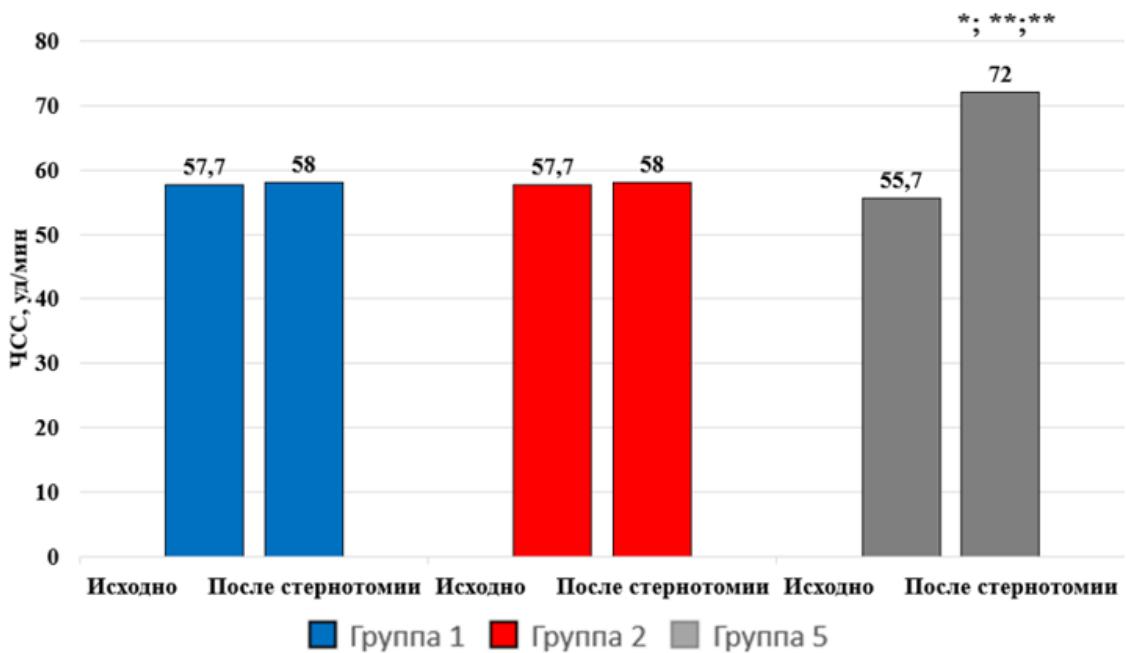


Рисунок 22 - Изменение ЧСС до и после стернотомии в условиях ПСБ ропивакаином: 1-я группа -ропивакаин + дексаметазон внутривенно; 2-я группа - ропивакаин + дексаметазон периневрально; 5-я (контрольная) группа – 0,9% раствор натрия хлорида. * - $p < 0,05$ по парному t -критерию Стьюдента по сравнению с исходными показателями; ** - $p < 0,05$ по критерию Краскела-Уоллиса, при попарном сравнении 1-ой и 5-ой группы и 2-ой и 5-ой группы. ЧСС – частота сердечных сокращений.

5.1.2 Изменения показателей среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений в ответ на стернотомию в условиях билатеральной парастернальной блокады левобувакаином

На фоне стернотомии отмечался рост САД: в 3-й группе с 79 [75,7-84,2] мм рт.ст. до 83 [79,2-87,5] мм рт.ст. ($p=0,262$), во 4-й группе с 79,5 [74,5-83] мм рт.ст. до 80 [77-92] мм рт.ст. ($p=0,313$). Различий между основными группами не достигали статистически значимых значений ($p=1,0$). В контрольной группе САД увеличилось с 79 [77,5-84] мм рт. ст. до 90[85,7-93] мм рт. ст. ($p=0,016$). При попарном анализе значений САД после стернотомии установлено, что разница между третьей и контрольной группами является значимой ($p = 0,004$), аналогично и разница между четвертой и контрольной группами ($p = 0,005$) (см. рисунок 23).

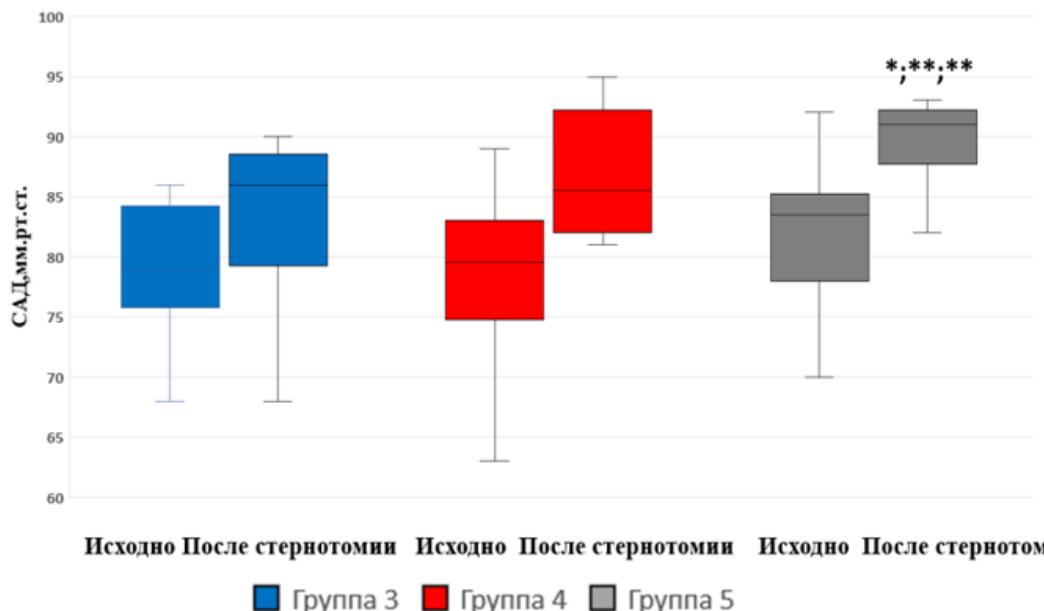


Рисунок 23 - Изменение САД после стернотомии в условиях БПСБ левобутиракаином: 3-я группа - левобутиракаин + дексаметазон внутривенно; 4-я группа - левобутиракаин + дексаметазон периневрально; 5-я (контрольная) группа – 0,9% раствор натрия хлорида. * - $p < 0,05$ по критерию Уилкинсона, по сравнению с исходными показателями; **- $p < 0,05$ по критерию Краскела-Уоллиса, при попарном сравнении.

На фоне стернотомии отмечался рост показателей ЧСС: в 3-й группе с $56,7 \pm 4,7$ уд. в мин до 60 ± 7 уд. в мин ($p=0,077$), 4-й группе - с $58,2 \pm 7$ уд. в мин до $59,1 \pm 4,5$ уд. в мин ($p=0,094$). Различий между основными группами не достигали статистически значимых значений ($p=0,068$). В контрольной группе в ответ на стернотомию рост ЧСС был статистически значимым ($p=0,005$) с $55,7 \pm 4,6$ уд. в мин до $72 \pm 6,8$ уд. в мин. Попарный анализ выявил статистически значимые различия между контрольной группой и третьей группой ($p = 0,012$), а также между контрольной группой и четвертой группой ($p = 0,043$) (см. рисунок 24).

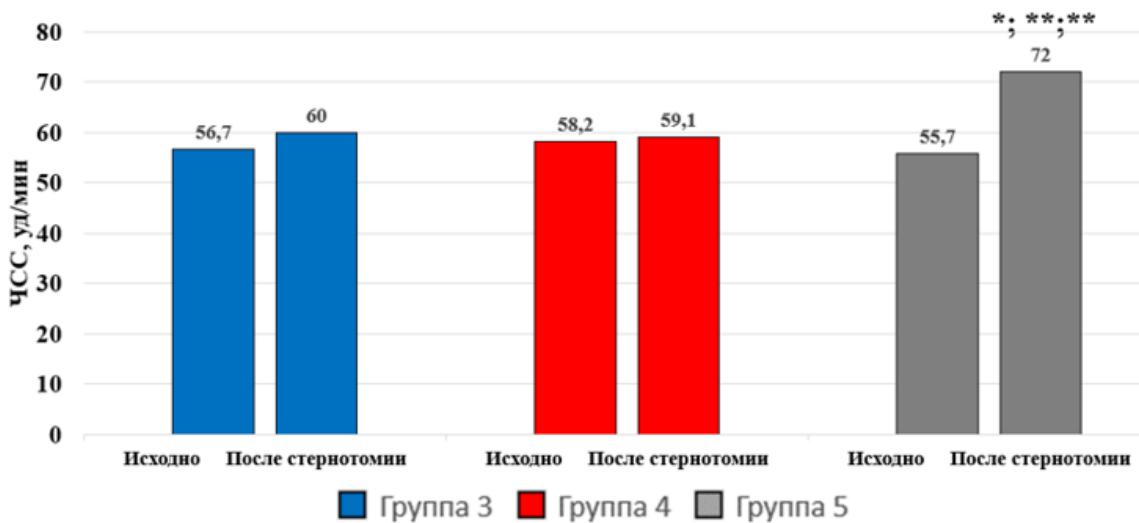


Рисунок 24 - Изменение ЧСС до и после стернотомии в условиях ПСБ левобутиракаином: 1-я группа -левобутиракаин + дексаметазон внутривенно; 2-я группа - левобутиракаин + дексаметазон периневрально; 5-я (контрольная) группа – 0.9% раствор натрия хлорида. * - $p < 0,05$ по парному t-критерию Стьюдента по сравнению с исходными показателями; ** - $p < 0,05$ по критерию Краскела-Уоллиса, при попарном сравнении 1-ой и 5-ой группы и 2-ой и 5-ой группы.

В нашем исследовании выраженность прессорных реакций в ответ на стернотомию были значительно меньше в группах с блокадой, что сопоставимо с результатами исследования S. Bloc et al. (2021), в котором авторы сравнили показатели ЧСС и САД на разных этапах интраоперационного периода: кожный разрез, стернотомия, ретракцию и закрытие грудины. На каждом этапе авторы отмечали статистически значимую разницу изменения САД и ЧСС между группой с блокадой и контрольной группами, аналогично нашей работе [90]. Суммарно изменения САД и ЧСС на фоне БПСБ представлены в таблице 7 и таблице 8.

Полученные данные показали, что БПСБ обеспечивает стабильность САД и ЧСС во время стернотомии без гипотензивного эффекта, что подтверждается результатами работы H.M.K. Wong et al. (2024), в которой авторы отметили снижение активации симпатоадреналовой системы при стернотомии [73].

У всех наших пациентов уже на операционном столе восстанавливалось спонтанное клинически адекватное дыхание, что позволило выполнить экстубацию трахеи без значимых гемодинамических изменений.

Таблица 7 - Изменения среднего артериального давления на фоне стернотомии, мм.рт.ст. (Ме [Q1-Q3])

Группы	САД, мм.рт.ст.		р
	до стернотомии	после стернотомии	
1-я группа	82,5[78-86]	85[77,7-87]	0,406 P1-2=1,0 P1-5=0,05**
2-я группа	81,5[78-86]	82,5[77-87,5]	0,413 P2-5=0,05**
3-я группа	79 [75,7-84,2]	83[79,2-87,5]	0,262 P3-4=0,68 P3-5=0,05**
4-я группа	79,5[74,5-83]	80[77-92]	0,313 P4-5=0,05**
5-я группа	79[77,5-84]	89[85,7-89,7]	0,016* -

* - по критерию Уилкинсона, ** - по критерию Краскела-Уоллиса.

Таблица 8 - Изменения ЧСС на фоне стернотомии, уд. в мин (M±SD)

Группы	ЧСС, уд. в мин		р
	до стернотомии	после стернотомии	
1-я группа	56,4±4,4	60±6,1	0,08 P ₁₋₂ =0,08 P ₁₋₅ =0,023**
2-я группа	57,7±10,1	58±10,1	0,077 P ₂₋₅ =0,032**
3-я группа	56,7±4,7	60±7	0,073 P ₃₋₄ =0,068 P ₃₋₅ =0,012**
4-я группа	58,2±7	59,1±4,5	0,094 P ₄₋₅ =0,043**
5-я группа	55,7±4,6	72±6,8	0,005* -

* - по парному t-критерию Стьюдента р <0,05, ** - по критерию Краскела-Уоллиса.

Таким образом, при АКШ со стернотомией в условиях парастернальной блокады ропивакаином и левобупивакаином в сочетании с дексаметазоном (независимо от пути его введения) изменения САД и частоты сердечных сокращений оценка не имели значимых различий. Отсутствие как прессорных, так и депрессорных реакций показателей САД и частоты сердечных сокращений в ответ на стернотомию при использовании парастернальной блокады указывает на

благоприятный гемодинамический профиль у кардиохирургических пациентов в периоде операции.

5.2 Оценка длительности безболевого периода

При сравнении 1-й и 2-й группы выявлена значимая ($p=0,04$) разница: длительность безболевого периода в 1-й группе составляла 4,5 [4,0-5,5] ч, во 2-й группе – 6,2 [6,0-7,0] ч. Аналогичные по направленности изменения показатели отмечались и при сравнении 3-й и 4-й группы. Длительность безболевого периода в 3-й группе составляла 5,0 [5,0-6,0] ч, в 4-й группе – 7,5 [6,5-8,0] ч ($p=0,039$).

При сравнении 1-й и 3-й группы статистически значимой разницы получено не было ($p=0,06$). В то же время 4-я группа продемонстрировала более длительный период без боли по сравнению со 2-й группой, и был статистически значимым ($p = 0,03$).

Длительность безболевого периода в исследуемых группах представлена на рисунке 24.

Наиболее коротким безболевый период был в контрольной группе - 2,5[2,0-3,0] ч. Во всех исследуемых группах длительность безболевого периода существенно превосходила контрольную группу. Так, по сравнению с контролем этот показатель составлял в 1-й группе 4,5[4,0-5,5] ч ($p=0,008$), во 2-й группе – 6,2[6,0-7,0] ч ($p=0,022$), в 3-й группе – 5,0[5,0-6,0] ч ($p=0,005$), в 4-й группе – 7,5 [6,5-8,0] ч ($p=0,001$).

В таблице 9 представлены полученные результаты длительности безболевого периода у пациентов в условиях БПСБ.

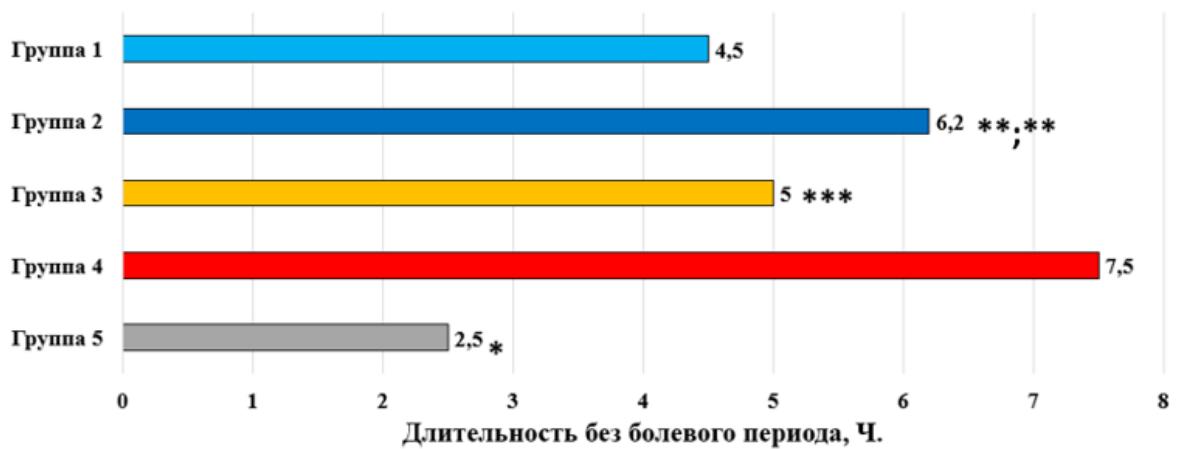


Рисунок 24 – Длительности безболевого периода. 1-я группа - ропивакаин с дексаметазоном внутривенно; 2-я группа - ропивакаин с дексаметазоном периневрально; 3-я группа – левобупивакаин и дексаметазон внутривенно; 4-я группа - левобупивакаин с дексаметазоном периневрально; 5-я (контрольная) группа. *- $p < 0,05$ по критерию Краскела-Уоллиса, **- $p < 0,05$ по критерию Краскела-Уоллиса, при сравнении 2-й группы с 1-й и 4-й группой; ***- $p < 0,05$ по критерию Краскела-Уоллиса, при сравнении 3-й и 4-й группы.

Таблица 9 – Длительность без болевого синдрома в условиях парастернальной блокады, Me[Q1-Q3]

Группы	Длительность без болевого периода, ч	p
1-я группа	4,5[4,0-5,5]	$p_{1-2}=0,04^*$ $p_{1-3}=0,06$ $p_{1-5}=0,008^*$
2-я группа	6,2[6,0-7,0]	$p_{2-4}=0,03^*$ $p_{2-5}=0,022^*$
3-я группа	5,0[5,0-6,0]	$p_{3-4}=0,039^*$ $p_{3-5}=0,005^*$
4-я группа	7,5[6,5-8,0]	$p_{4-5}=0,001^*$
5-я группа	2,5[2,0-3,0]	-

*- $p < 0,05$ по критерию Краскела-Уоллиса.

Левобупивакаин это изомер бупивакаина, который имеет левовращающую структуру и при этом обладает лучшим профилем безопасности, а более выраженная способность связываться с протеинами демонстрирует более длительную блокады в сравнении с ропивакаином [45]. По нашим данным при

БПСБ использование ропивакина и левобупивакаина с дексаметазоном, вводимыми периневрально, увеличивает длительность безболевого периода в среднем до 6,2 ч и 7,5 ч соответственно. Аналогичные результаты были продемонстрированы при операциях различного хирургического профиля как в более поздних, так и в недавних работах, к примеру в офтальмохирургии при выполнении перибульбарной блокады, длительность действия блокады и соответственно без болевого периода была больше в группе с левобупивакаином [83]. Кроме того, исследование, проведенное T. Funakoshi et all. (2023), подтвердило, что продолжительность блокады при межлопаточной анестезии была больше в группах, использующих левобупивакаин [81].

Исследование показало, что применение восьми миллиграммов дексаметазона, как при периневральном, так и при внутривенном введении, значительно увеличивает продолжительность безболевого периода, после хирургического вмешательства. Особенno стоит выделить группу пациентов, которым было проведено периневральное введение, так как они отмечали более продолжительный безболевой период по сравнению с теми, кому вводили дексаметазон парентерально. Эти результаты согласуются с выводами, представленными A. M. Named et al. (2022). Также необходимо учитывать, что в рамках данного исследования для блокады использовался бупивакаин, что может повысить риск возникновения системных осложнений [157].

Мета-анализы предыдущих лет, были направлены на определение оптимальной схемы приема дексаметазона, но не дали четких выводов относительно соотношения «доза-эффект» или превосходства периневрального пути над системным введением дексаметазона для увеличения продолжительности анальгезии [60, 77, 94].

В проведенном нами исследовании при введении дексаметазона внутривенно длительность безболевого периода снижается на 30%. В научной литературе доза периневрально введенного дексаметазона варьировала от 3,3 мг до 8 мг, тогда как внутривенно - от 8 мг до 16 мг [136]. В метаанализе P. J.

Zufferey et al. (2024) показано, что продолжительность эффекта дексаметазона при блокаде периферических нервов дозозависима: длительность аналгезии при использовании 4 мг дексаметазона периневрально сопоставима с 8 мг дексаметазона, введенного внутривенно, при этом продолжительность анальгезии увеличивалась примерно в 1,5 раза [80].

Механизм, за счет которого дексаметазон продлевает действие местных анестетиков, окончательно не установлен. Считается, что с одной стороны, дексаметазон, который используется для продления продолжительности блокады, и при периневральном и при системном введении, снижает болевую сенсибилизацию за счет ингибирования сенсорной передачи ноцицептивных С-воловокон в ганглиях заднего корешка спинного мозга и снижения синтеза простагландинов с другой, являясь мощным противовоспалительным средством, дексаметазон уменьшает степень воспаления, вызванного хирургической травмой, и может дополнительно модулировать электрические импульсы в афферентном нерве, иннервирующем поврежденный участок [67, 101].

Таким образом, наилучший результат демонстрировала группа, в которой использовался левобупивакаин, чем группах с использованием ропивакаина. Дексаметазон при БПСБ, вводимый периневрально или внутривенно, является эффективным адьювантом к местным анестетикам, увеличивая длительность безболевого периода. Длительность безболевого периода при периневральном введении дексаметазона превышает длительность внутривенно введенного дексаметазона.

5.3 Сравнительная оценка интенсивности боли в послеоперационном периоде

Данные об интенсивности болевых ощущений в течение первых суток после хирургического вмешательства представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Интенсивности болевого синдрома после стернотомии (Me [Q1-Q3])

Группы	Боль по ЦРШ, баллы	p
1-я группа	3,3[3,1-3,5]	$p_{1-2}=0,2$ $p_{1-3}=0,74$ $p_{1-5}=0,033^*$
2-я группа	3,05[2,9-3,2]	$p_{2-4}=0,057$ $p_{2-5}=0,001^*$
3-я группа	3,35[3,1-3,6]	$p_{3-4}=0,78$ $p_{3-5}=0,008^*$
4-я группа	3,20[3,0-3,5]	$p_{4-5}=0,018^*$
5-я группа	3,85[3,8-3,9]	-

ЦРШ – Цифровая рейтинговая шкала

*- $p < 0,05$ по критерию Краскела-Уоллиса.

Наибольшая интенсивность болевого синдрома отмечена в контрольной группе, которая достигала 3,85[3,8-3,9] баллов по ЦРШ и достоверно отличалась от основных исследуемых групп: 3,3[3,1- 3,5] балла по ЦРШ в 1-й группе ($p=0,033$), 3,05[2,9-3,2] балла по ЦРШ во 2-й группе ($p=0,001$), 3,35[3,1-3,6] балла по ЦРШ в 3-й группе ($p=0,009$) и 3,20[3,0-3,5] балла по ЦРШ 4-й группе ($p=0,0018$).

Различий в интенсивности боли между 1-й и 2-й группами не выявлено. Этот показатель составлял 3,3[3,1- 3,5] балла по ЦРШ и 3,05[2,9 – 3,2] балла по ЦРШ ($p=0,2$). Такая же закономерность установлена при сравнении 3-й (3,35[3,1- 3,6] балла по ЦРШ) и 4-й (3,20[3,0-3,5] балла по ЦРШ) групп ($p=0,78$).

В ходе исследования было установлено, что различия в уровне измерения болевых ощущений между первой и третьей группами оказались несущественными ($p=0,2$). Аналогично, исследование, проведенное сравнение для 2- ой и 4-ой групп, не выявило статистически значительных отличий ($p=0,57$).

Плохо купируемая боль после операции на сердце может привести к повышенному риску таких осложнений, как ателектазирование, нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений и развитию инфекционных

процессов. БПСБ, обеспечивающая блокаду иннервирующих грудину нервов, в том числе и передние кожные ветви межреберного нерва, используется в качестве компонента мультимодальной аналгезии после кардиохирургических операций [111, 112].

Наши результаты в целом подтверждают выводы работы M. Zou et al (2023) авторы которой показали, что пациенты, которым выполняли БПСБ испытывали меньшую боль в раннем послеоперационном периоде, в отличии от группы, получавшей плацебо [132].

В отличие от полученных нами данных, разница в показателях интенсивности боли через 18, 24 и 48 ч после операции не была статистически значимой.

В обзоре литературы, включающем 25 исследований по различным видам регионарных блокад, применяемых в кардиохирургии, было отмечено, что парастернальная блокада обладает высоким эффективным анальгетическим эффектом. Пациенты, подвергшиеся стернотомии и получившие паастернальную блокаду, показывали более низкие уровни болевого синдрома по сравнению с контрольными группами [72].

Следовательно, в первые сутки после операции билатеральная паастернальная блокада современными местными анестетиками в сочетании с дексаметазоном обеспечивала удовлетворительную анальгезию. Выявлена тенденция снижения выраженности болевого синдрома на фоне периневрального введение дексаметазона, однако в силу небольшой выборки данные не достигали должного уровня достоверности.

5.4 Потребность в фентаниле в периопреационном периоде

5.4.1 Потребность в фентаниле в интраоперационном периоде

Наибольшее потребление фентанила составило $9,2 \pm 1,4$ мкг/кг в группе 5 (контрольной). По сравнению с контрольной группой потребление фентанила в основных группах было статистически значимо ниже и составило $5,6 \pm 0,9$ мкг/кг

в группе 1 ($p = 0,005$), $5,2 \pm 0,8$ мкг/кг в группе 2 ($p = 0,005$), $5,7 \pm 0,7$ мкг/кг в группе 3 ($p = 0,005$) и $5,5 \pm 1,4$ мкг/кг в группе 4 ($p = 0,005$). Между основными группами существенных различий не обнаружено.

Интраоперационная потребность в опиоидах представлена на рисунке 25.

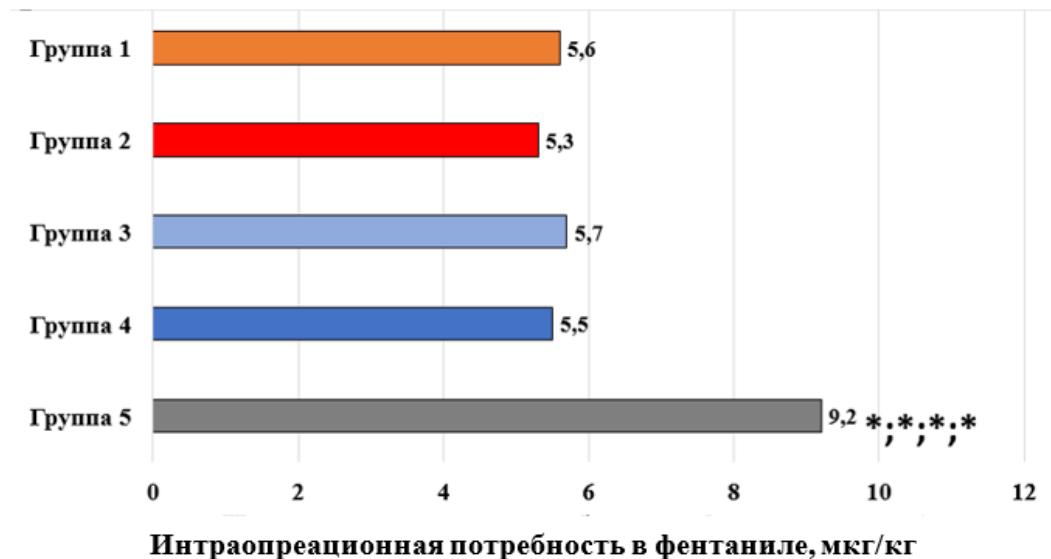


Рисунок 26 – Интраоперационная потребность в фентаниле. 1-я группа – ропивакаин с дексаметазоном внутривенно, 2-я группа – ропивакаин с дексаметазоном периневрально, 3-я группа – левобупивакаин с дексаметазоном внутривенно, 4-я группа – левобупивакаин с дексаметазоном периневрально, 5-я (контрольная) группа. *- $p < 0,05$ по критерию Краскела-Уоллиса при сравнении 1-й с 5-й группой, 2-й с 5-й группой, 3-й с 5-й группой и 4-й с 5-й группой.

Таким образом, существенных различий в интраоперационной потребности в наркотических аналгетиках при БПСБ местными анестетиками в сочетании с дексаметазоном не выявлено.

5.4.2 Потребность в фентаниле в послеоперационном периоде

Послеоперационная потребность в опиоидах представлена на рисунке 26.

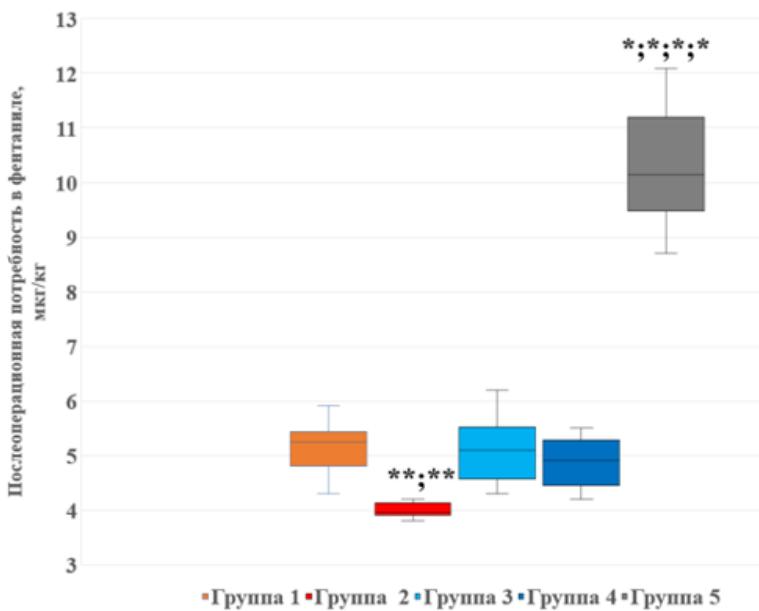


Рисунок 27 – Потребность в фентаниле в послеоперационном периоде. 1-я группа – ропивакаин с дексаметазоном внутривенно, 2-я группа – ропивакаин с дексаметазоном периневрально, 3-я группа – левобупивакаин с дексаметазоном внутривенно, 4-я группа – левобупивакаин с дексаметазоном периневрально, 5-я (контрольная) группа. * - $p < 0,05$ по критерию Краскела-Уоллиса, при сравнении 5-й (контрольной) с 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группами. ** $p < 0,05$ по критерию Краскела-Уоллиса при сравнении 2-й группы с 1-й и 4-й группами.

В первые сутки послеоперационная потребность в фентаниле была достоверно выше в группе, где осуществлялась предоперационная БПСБ ропивакаином с внутривенно введенным дексаметазоном - 5,2 [4,9-5,4] $\mu\text{г}/\text{ч}$ по сравнению с группой ПСБ ропивакаином с периневральным введением дексаметазона – 3,9 [3,9-4,1] $\mu\text{г}/\text{ч}$ ($p=0,02$).

При сравнении 3-й и 4-й групп, где предоперационная БПСБ осуществлялась левобупивакаином, первом случае с внутривенным введением дексаметазона, во втором – с периневральным введением дексаметазона, потребность в фентаниле составляла 5,1 [4,6-5,5] $\mu\text{г}/\text{ч}$ и 4,9 [4,5-5,2] $\mu\text{г}/\text{ч}$ соответственно без статистически значимой разницы ($p=0,058$).

При сравнении 1-й и 3-й группы потребность в фентаниле составляла 5,2 [4,9-5,4] $\mu\text{г}/\text{ч}$ и 5,1 [4,6-5,5] $\mu\text{г}/\text{ч}$. соответственно без статистически значимой

разницы ($p=0,83$), а вот между 2-й и 4-й группой разница была достоверной: 3,9 [3,9-4,1] мкг/ч. и 4,9 [4,5-5,2] мкг/ч. соответственно ($p=0,016$).

В 5-й (контрольной) группе потребность в фентаниле в первые сутки послеоперационного периода составляла 10,1[9,5-10,9] мкг/ч, что было значимо выше по сравнению с 1-й группой, в которой этот показатель был – 5,2 [4,9-5,4] мкг/ч. ($p=0,005$), со 2-й группой – 3,9 [3,9-4,1] мкг/ч. ($p=0,001$), с 3-й группой – 5,1 [4,6-5,5] мкг/ч ($p=0,003$) и с 4-й группой – 4,9 [4,5-5,2] мкг/ч. ($p=0,001$).

Таким образом, при БПСБ современными местными анестетиками выявлено снижение потребности в наркотических аналгетиках при периневральном введении дексаметазона по сравнению с внутривенным введением дексаметазона. Наименьшая потребность в опиоидах была отмечена в группе, где в качестве местного анестетика использовался ропивакаин.

5.4.3 Общая потребность в фентаниле в периоперационном периоде

Суммарная потребность в фентаниле в периоперационном периоде представлена на рисунке 27.

Суммарная потребность в фентаниле в 1-й группе составляла 11,0[10,7 - 12] мкг/кг и достоверно превышала потребность во 2-й группе – 8,2[8,1-9,0] мкг/кг ($p=0,015$). Между 3-й и 4-й группами по этому показателю статистическая разница была достоверной — 11,1[9,6-10,5], мкг/кг и 9,7[9,6-10,5], мкг/кг соответственно ($p=0,039$).

При сравнении 1-й и 3-й группы показатель не достигал статистически значимой разницы - 11,0[10,7-12] мкг/кг и 11,1[11,0-12,0] мкг/кг ($p=0,8$). Между 2-й и 4-й группами по этому показателю статистическая разница была достоверной - 8,2[8,1-9,0] мкг/кг и 9,7[9,6-10,5] мкг/кг ($p=0,046$) соответственно

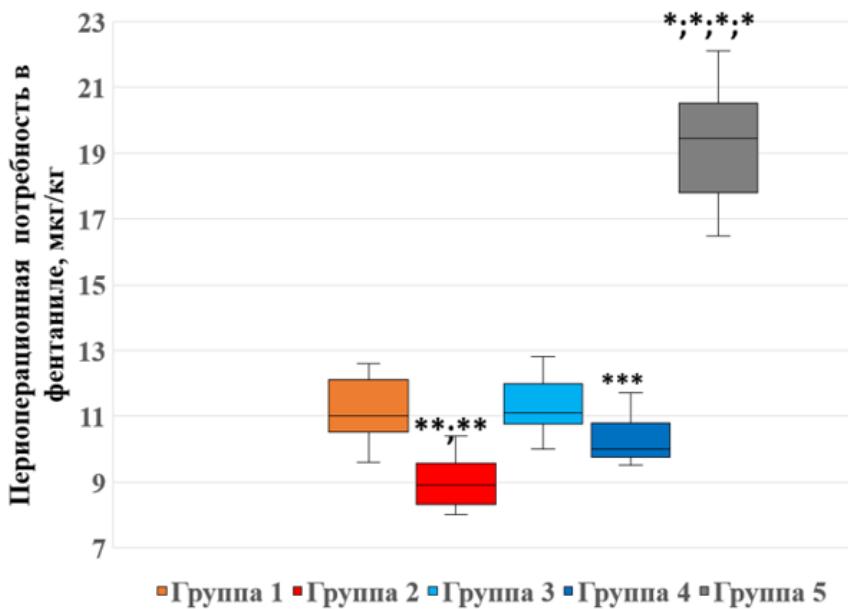


Рисунок 27 – Суммарная потребность в фентаниле в периоперационном периоде: 1-я группа – ропивакаин с дексаметазоном внутривенно, 2-я группа – ропивакаин с дексаметазоном периневрально, 3-я группа – левобупивакаин с дексаметазоном внутривенно, 4-я группа – левобупивакаин с дексаметазоном периневрально, 5-я (контрольная) группа. *- $p < 0,05$ по критерию Краскела-Уоллиса при сравнении 5-й группы с 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группами; **- $p < 0,05$ по критерию Краскела-Уоллиса, при сравнении 2-й группы с 1-й и 4-й группами; ***- $p < 0,05$ по критерию Краскела-Уоллиса, при сравнении 3-й с 4-й группой.

Обнаружены существенные различия между 5-й (контрольной) группой и основными группами при проведении сравнительного анализа. Так, в 5-й группе потребность в опиатах составляла 19,4 [18,0-20,0] мкг/кг, тогда как в 1-й группе – 11,0[10,7 - 12] ($p=0,005$), , мкг/кг во 2-й группе – 8,2[8,1-9,0] мкг/кг ($p=0,001$), в 3-й группе – 11,1[9,6-10,5], мкг/кг ($p=0,009$), 4-й группе – 9,7[9,6-10,5] ($p=0,001$).

В таблице 11 представлены полученные показатели общей потребности в фентаниле в периоперационном периоде.

В нашем исследовании пациенты, которым проводилась билатеральная параастернальная блокада демонстрировали значительно более низкую потребность в использовании опиоидов в интраоперационном периоде, что так же было описано в работе G. Pasquarella et al. (2023), однако авторами так же было отмечено, что в послеоперационном периоде потребление опиоидов

статистически значимо не отличалось, что не соответствовало с результатами нашего исследования [173]. Согласно результатам 10 рандомизированных исследований, пациенты, получившие парастернальную блокаду во время операции, потребляли значительно меньше фентамила по сравнению с контрольными группами, что подтверждает результаты нашего исследования [126]. Также важно отметить, что в нашем исследовании не было обнаружено статистически значимых различий в использовании опиоидов во время операции в зависимости от типа местной анестезии и способа введения адьюванта. Нами была обнаружена значительная меньшая periоперационная потребность в опиоидах у пациентов, которым выполнялась парастернальная блокада, по сравнению с группой контроля.

Мы выполняли БПСБ перед началом оперативного вмешательства, учитывая тот факт, что парастернальное пространство будет нарушено после мобилизации внутригрудной артерии в время операции. Однако в работе S. Padala et al. (2020) показано, что независимо от того, когда была проведена блокада – до начала оперативного вмешательства или после окончания, уровни послеоперационного потребления опиоидов и выраженность болевого синдрома не имели статистически значимой разницы [89].

Таблица 11 - Периоперационная потребность в фентаниле

Группы	Интраоперационная потребность, (M±SD)		Послеоперационная потребность, Me [Q1-Q3]		Периоперационная потребность, Me [Q1-Q3]	
	мкг/кг	p	мкг/кг	p	мкг/кг	p
1-я группа	5,6±0,9	p ₁₋₂ =0,366 p ₁₋₅ =0,005* p ₁₋₃ =0,9	5,2[4,9-5,4]	p ₁₋₂ =0,02* p ₁₋₅ =0,005* p ₁₋₃ =0,83	11,0[10,7-12]	p ₁₋₂ =0,015* p ₁₋₃ =0,8 p ₁₋₅ =0,005*
2-я группа	5,2±0,8	p ₂₋₄ =0,38 p ₂₋₅ =0,005*	3,9[3,9-4,1]	p ₂₋₄ =0,016* p ₂₋₅ =0,001*	8,2[8,1-9,0]	p ₂₋₄ =0,046* p ₂₋₅ =0,001*
3-я группа	5,7±0,7	p ₃₋₅ =0,005* p ₃₋₄ =0,9	5,1[4,6-5,5]	p ₃₋₄ =0,58 p ₃₋₅ =0,003*	11,1[11,0-12,0]	p ₃₋₄ =0,039* p ₃₋₅ =0,009*
4-я группа	5,5±0,8	p ₄₋₅ =0,005*	4,9[4,5-5,2]	p ₄₋₅ =0,001*	9,7[9,6-10,5]	p ₄₋₅ =0,001*
5-я группа	9,2±1,4	-	10,1[9,5-10,9]	-	19,4[18,0-20,0]	-

*- p <0,05 по критерию Краскела-Уоллиса

В работе I.I. Abdelbaser et al. (2022), проведенной в детской кардиохирургии, группа с параастернальной блокадой демонстрировала более низкие показатели потребления опиоидов, а также более низкие показатели интенсивности болевого синдрома [161]. Подобные результаты были получены в результате проведенного мета-анализа 12-ти рандомизированных исследований с участием более 500 пациентов, было доказано, что использование параастернальной блокады достоверно снижало потребление опиоидов в периопреационном периоде, а также способствовало более качественному обезболиванию в периоперационном периоде. Так же авторами было показано, что пациенты, которым выполнялась блокада время нахождения на ИВЛ было значительно меньше [92]. В целом, результаты исследования авторов совпали с нашими выводами.

Таким образом, использование параастернальной блокады с введением дексаметазона периневрально позволило снизить потребление фентанила в периоперационном периоде. Пациенты, у которых применялся ропивакаин в сочетании с периневральным введением дексаметазона, демонстрировали хоть и незначительную, но наименьшую потребность в опиоидах, что указывает на то, что такой метод блокады может быть эффективным способом управления болевым синдромом после операции.

5.5 Анализ ближайших послеоперационных исходов

5.5.1 Осложнения в послеоперационном периоде

Частота осложнений в послеоперационном периоде представлены в таблице 12.

При анализе частоты возникновения осложнений после операции, таких как ПОТР, аритмии и делирий, не было обнаружено статистически значимых различий между исследуемыми группами ($p_{тошнота}=0,283$; $p_{аритмия}=0,977$; $p_{делирий}=0,537$ соответственно). В работах других авторов, показано, что БПСБ способствовала снижению развития ПОТР, а более благоприятный

аналгетический профиль - снижению частоты развития послеоперационных осложнений и началу более ранней реабилитации [72, 84, 173].

Таблица 12 – Частота осложнений в послеоперационном периоде

Группы	ПОТР (%)	Аритмия (%)	Делирий (%)
1-я группа(n=20)	25%	15%	10%
2-я группа(n=20)	20%	10%	5%
3-я группа(n=20)	20%	15%	10%
4-я группа(n=20)	15%	10%	5%
Итого:	16(%)	10(%)	5(%)

ПОТР – послеоперационная тошнота и рвота.

Существует мнение, что использование лекарственных средств во время хирургических операций может повышать риск инфекций. Однако результаты эмпирических исследований показывают, что однократное введение дексаметазона не связано с увеличением вероятности заражения хирургических тканей, даже у пациентов с гипергликемией [39, 76].

Недавний обзор, включающий 72 исследования в который участвовало 17 282 пациента, перенесших аортокоронарное шунтирование, сосредоточился на роли кортикостероидов в кардиохирургической практике. Результаты показали, что применение кортикостероидов не оказалось значительного влияния на частоту желудочно-кишечных кровотечений, развитие почечной недостаточности или уровень смертности. Однако было зафиксировано увеличение числа кардиальных осложнений, в то время как количество легочных осложнений, напротив, снизилось [135]. Следует отметить, что качество данных, на которых основаны эти выводы, получило низкую оценку.

БПСБ с использованием современных местных анестетиков в сочетании с дексаметазоном, вводимым как периневрально, так внутривенно, сопровождалась небольшим количеством осложнений: ПОТР развивалась в 16% случаев,

нарушения ритма сердца – 10% случаев, послеоперационный делирий – в 5% случаев, непосредственно не связанных с методом анестезии.

Таким образом, развитие послеоперационной тошноты и рвоты отмечалось у 16% пациентов, нарушений ритма сердца – у 10% пациентов, послеоперационного делирия -у 5% пациентов, что свидетельствует о том, что применение БПСБ при АКШ со стернотомией является достаточно безопасным методом анестезиологического обеспечения.

5.5.2 Длительность пребывания пациентов в ОРИТ

Время нахождения в ОРИТ пациентов, которым перед операцией была выполнена БПСБ, представлено в таблице 13.

Статистически значимых различий в основных группах по длительности пребывания пациентов в ОРИТ не обнаружено не было. Однако, при использовании для БПСБ ропивакаина или левобупивакаина в смеси с дексаметазоном по сравнению с контрольной группой установлены достоверные различия: длительность пребывания пациентов в ОРИТ в первом случае составляла 17[17-19] ч. против 20,5[20-21] ч. ($p=0,003$), во втором - 17,5[17-20] ч. и 20,5[20-21] ч ($p=0,013$). Однако существенного клинического значения выявленные изменения не имели.

Таблица 13 – Время пребывания в ОРИТ в после операции (Ме[Q1-Q3])

Группы	Время пребывания в ОРИТ, ч	p
1-я группа	19,5[19-21]	$p_{1-2}=0,68$; $p_{1-5}=0,23$; $p_{1-3}=0,75$
2-я группа	17[17-19]	$p_{2-5}=0,003^*$; $p_{2-4}=0,60$
3-я группа	19[19-20]	$p_{3-4}=0,32$; $p_{3-5}=0,13$
4-я группа	17,5[17-20]	$p_{4-5}=0,013^*$
5-я группа	20,5[20-21]	-

*- $p < 0,05$ по критерию Краскела-Уоллиса.

В работе P.S. Myles et al. (2024), проведенной в 7 клиниках Австралии и Нидерландов (1951 пациентов) показано, что использование 1 мг/кг дексаметазона сокращало время пребывания в ОРИТ до 29 часов [78].

Полученные нами данные подтверждают результаты исследования M. Zou et al. (2023), которые также установили, что предоперационная БПСБ не влияет на продолжительность пребывания в ОРИТ [132]. Как и в нашей работе, S.Ohlinger et al. (2023) установили достоверную разницу по длительности нахождения в ОРИТ между пациентами без ПСБ и пациентами с ПСБ ропивакаином в смеси с клонидином у педиатрических кардиологических пациентов [36].

Таким образом, билатеральная парастернальная блокада современными местными анестетиками в сочетании с внутривенным или перинервальным введением дексаметазона при АКШ со стернотомией не влияет на длительность пребывания пациентов в ОРИТ после оперативного вмешательства.

При АКШ со стернотомией в условиях билатеральной паастернальной блокады ропивакаином или левобупивакаином в сочетании с дексаметазоном обеспечивали у кардиохирургических пациентов в periоперационном периоде благоприятный гемодинамический профиль. Дексаметазон при БПСБ, вводимый периневрально или внутривенно, является эффективным адьювантом к местным анестетикам, увеличивал длительность безболевого периода - длительность безболевого периода при периневральном введении дексаметазона превышает длительность внутривенно введенного дексаметазона. В первые сутки после операции паастернальная блокада современными местными анестетиками в сочетании с дексаметазоном обеспечивала удовлетворительную анальгезию. Выявлена тенденция снижения выраженности болевого синдрома на фоне периневрального введение дексаметазона. При БПСБ современными местными анестетиками выявлено снижение потребности в наркотических аналгетиках при периневральном введении дексаметазона по сравнению с внутривенным введением дексаметазона. Минимальное количество опиоидов наблюдается у пациентов, в качестве местного анестетика использовался ропивакаин, с

периневральным использованием дексаметазона. Пациенты, у которых применялся ропивакаин в сочетании с периневральным введением дексаметазона, демонстрировали наименьшую потребность в опиоидах. БПСБ является достаточно безопасным компонентом анестезии и не влияет на время пребывания пациентов в ОРИТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аортокоронарное шунтирование является одной из наиболее распространенных оперативных вмешательств в области сердечно-сосудистой хирургии поскольку является методом выбора у большинства пациентов с тяжелым сосудистым поражением коронарных артерий. Неэффективное послеоперационное обезболивание может приводить к таким последствиям как: ослабление защитных механизмов, что повышает риск развития инфекций, а также замедление процессов реабилитации и возникновение хронической боли.

Хирургические вмешательства часто требуют применения опиоидных анальгетиков, что может привести к ряду нежелательных эффектов, включая необходимость длительной искусственной вентиляции, развитие пневмонии, а также послеоперационную рвоту и тошноту. В ответ на эти проблемы специалисты в области анестезиологии активно применяют методы регионарной анестезии с целью снижения потребности в опиоидных анальгетиках. Однако в настоящее время отсутствует единое мнение о том, какой метод регионарной анестезии является наиболее эффективным для сердечно-сосудистых операций, выполняемых через грудную клетку.

Таким образом, оценка билатеральной парастернальной блокады в качестве полноправного компонента анестезиологического обеспечения при операциях АКШ со стернотомией, дает основание принять важность и актуальность данной темы, значимой как для медицинской практики, так и для научно-исследовательской группы.

В данном исследовании изучается возможность улучшения результатов аортокоронарного шунтирования, осуществляемого с применением стернотомии. Основное внимание уделяется внедрению билатеральной паастернальной блокады как элемента анестезиологического пособия.

Диссертационное исследование выполнено на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии имени проф. В.И. Гордеева ФГБОУ ВО

«СПбГПМУ» Минздрава России на базе отделении анестезиологии и реанимации ООО «ХАВЕН» Клинический госпиталь «Лапино» (г. Москва). Проведение исследования было одобрено Этическом комитетом ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России.

Работа состоит из двух частей – экспериментальной и клинической. Материалы и методы исследования подробно изложены во второй главе.

При анатомо-топографическом исследовании с использованием УЗИ поперечные мышцы грудной клетки с обеих сторон со II-го по V-е межреберья визуализировались в большинстве обследуемых областях. В IV-V межреберье визуализация ПГМ достигала 82,1%. Наименее успешным межреберьем для визуализации ПГМ было II-III межреберье, где доля успешных визуализаций составляла 57,0%.

Внутренняя грудная артерия была обнаружена на расстоянии от места пункции (несколько латеральнее середины реберного хряща) в III-м межреберье – $43,9 \pm 9,43$ мм, в IV-м межреберье – $56,1 \pm 8,7$ мм, в V-м межреберье – $63,0 \pm 13$ мм. Визуализация ВГА была отмечена в II – III межреберье у 78,6% пациентов, в III – IV межреберье у 78,6% пациентов, IV - V межреберье у 82,1% пациентов.

При односторонней инъекции 10 мл в IV-V межреберье отмечено распространение раствора крациальному до II межреберья, каудальному – V - VI межреберья, латерально – на 2 см от паастернальной линии. Распространения раствора на контлатеральную сторону не отмечалось.

При введении слева на уровне IV-V межреберного промежутка и справа – III-IV межреберного промежутка по 15 мл подкрашенного раствора местного анестетика распространение достигало справа крациальному до II-го межреберья, каудальному – до мечевидного отростка, латерально - на 2 см от паастернальной линии, слева – до II-го межреберья, V-VI межреберья и 3,5 см соответственно. Распространения подкрашенного раствора местного анестетика в латеральном направлении, а также чрезмерное распространения в крациальному и каудальному направлениях не отмечалось.

При введении в обеих сторонах по 20 мл подкрашенного раствора местного анестетика распространение достигало справа крациальнно до I-го межреберья, каудально – до мечевидного отростка (при введении раствора в IV-V межреберье), латерально - на 3 см от паастернальной линии, слева – до I-го межреберья, V-VI межреберья и 4,0 см соответственно.

При введении в обеих сторонах по 30 мл подкрашенного раствора местного анестетика распространение достигало справа крациальнно до I-го межреберья, каудально – до мечевидного отростка, латерально - на 5,0 см от паастернальной линии, слева – до I-го межреберья, до мечевидного отростка и 5,0 см соответственно.

Мы не выявили кристаллизации в коммерческих растворах ни в растворах ропивакаина и левобупивакаина, ни в растворе дексаметазона.

При смешении 0,33% раствора ропивакаина и дексаметазона в соотношении 20:2 было выявлена кристаллизация: смесь содержала длинные, разветвлённой палочковидные частицы размером от 19 мкм до 70 мкм. В смеси 0,33% левобупивакаина с дексаметазоном отмечалось значительное увеличение кристаллов, размер которых варьировал от 37 мкм до 108 мкм

При комнатной (22°C) температуре 0,33% раствор ропивакаина имел pH 6,26, дексаметазон - 7,79. Смесь 20,0 мл 0,33% раствора ропивакаина с 2,0 мл (8 мг) дексаметазоном имела слабокислую реакцию - pH 6,79. При подогревании до температуры тела, 37,0°C, смесь 20,0 мл 0,33% раствора ропивакаина с 2,0 мл (8 мг) дексаметазона приобретала pH 6,3. При комнатной (22°C) температуре 0,33% раствор левобупивакаина имел pH 6,26. Смесь 20,0 мл 0,33% раствора левобупивакаина с 2,0 мл (8 мг) дексаметазоном имела слабокислую реакцию - pH 6,70. При подогревании до температуры тела, 37,0°C, смесь 20,0 мл 0,33% раствора левобупивакаина с 2,0 мл (8 мг) дексаметазона приобретала pH 6,4.

Мы предположили, что кристаллизация в смеси местных анестетиков и дексаметазона зависит от исходного уровня pH растворов и степени изменения pH после добавления адьюванта. Ропивакаин и левобупивакаин демонстрировали

значения рН свойственным слабым кислотам (рН 6,26 (22°C) и 5,59 (22°C) соответственно), а дексаметазон напротив обладал свойством слабых оснований (рН 7,79 (22°C)). Добавление к слабой кислоте слабощелочного раствора приводило к кристаллизации,

Анализ хроматографических кривых показал, что в смеси ропивакаина и дексаметазона степень разделения эффективности разделения была равна 2,0 ед., в смеси левопивакаина и дексаметазона 4,1 ед., т.е. при смешении растворов местных анестетиков с дексаметазоном не обнаружено образование новых продуктов взаимодействия.

На модели блокады седалищного нерва крысы нами показано, что все периневральные инъекции смесей местных анестетиков (ропивакаина, левобупивакаина) с дексаметазоном вызывали минимальные гистологические отклонения от нормальной структуры нервного волокна. Гистологически не зафиксировано ни одного признака нейропатии седалищного нерва. Тем не менее, при использовании левобупивакаина отмечается значимо большая инфильтрация воспалительными клетками макрофагального типа и более выраженный отек эндонервия, по сравнению с ропивакаином.

При клинической оценке эффективности БПСБ установлено, что в условиях блокады ропивакаином и левобупивакаином в сочетании с дексаметазоном (независимо от пути его введения) изменения САД и ЧСС не имели значимых различий. Отсутствие как прессорных, так и депрессорных реакций показателей САД и ЧСС в ответ на стернотомию при использовании парастернальной блокады указывает на благоприятный гемодинамический профиль у кардиохирургических пациентов в периоперационном периоде.

После АКШ со стернотомией в условиях БПСБ длительность безболевого периода была наибольшей при использовании левобупивакаина, чем при использовании ропивакаина. Дексаметазон, вводимый периневрально или внутривенно, является эффективным адьювантом к местным анестетикам, увеличивая длительность безболевого периода. Длительность безболевого

периода при периневральном введении дексаметазона превышала длительность внутривенно введенного дексаметазона.

В первые сутки после операции БПСБ современными местными анестетиками в сочетании с дексаметазоном обеспечивала удовлетворительную анальгезию. Выявлена тенденция снижения выраженности болевого синдрома на фоне периневрального введение дексаметазона, однако в силу небольшой выборки полученные результаты были статистически недостоверны.

Существенных различий в интраоперационной потребности в наркотических аналгетиках при БПСБ местными анестетиками в сочетании с дексаметазоном не выявлено. Использование БПСБ с введением дексаметазона периневрально позволило снизить потребление фентанила в периоперационном периоде. Пациенты, у которых применялся ропивакаин в сочетании с периневральным введением дексаметазона, демонстрировали хоть и незначительную, но наименьшую потребность в опиоидах, что указывает на то, что такой метод блокады может быть эффективным способом управления болевым синдромом после операции.

БПСБ с использованием современных местных анестетиков в сочетании с дексаметазоном, вводимым как периневрально, так внутривенно, сопровождалась небольшим количеством осложнений: ПОТР развивалась в 16% случаев, нарушения ритма сердца – 10% случаев, послеоперационный делирий – в 5% случаев, непосредственно не связанных с методом анестезии.

Статистически значимых различий в основных группах по длительности пребывания пациентов в ОРИТ не обнаружено не было.

Результаты нашего исследования могут послужить основой для оптимизации и совершенствования и мультимодального подхода в кардиоанестезиологии. На основании полученных данных нами был разработан протокол выполнения билатеральной парастернальной блокады.

**ПРОТОКОЛ
ВЫПОЛНЕНИЯ БИЛАТЕРАЛЬНОЙ ПАРАСТЕРНАЛЬНОЙ
БЛОКАДЫ**

Показания и противопоказания

Показания: аортокоронарное шунтирование со стернотомией на работающем сердце.

Противопоказания: фракция выброса левого желудочка <50%; нервно-психические расстройства, ожирение IV ст., инфекция в области пункции, хроническая сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации.

Предоперационный период

Для психологической подготовки к анестезии проводится встреча с пациентом перед операцией, на которой объясняется выбор метода обезболивания, процесс проведения анестезии и необходимое поведение пациента.

Медикаментозная подготовка включает назначение диазепама и димедрола накануне операции, и за 40 минут до перевозки в операционную.

Оснащение для выполнения билатеральной парастернальной блокады

- ультразвуковой аппарат,
- линейный датчик 8–12 Hz,
- эхогенная игла 12G длинной 100 мм,
- полифункциональный монитор.

Лекарственные средства:

- 0,33% раствора ропивакаина,
- дексаметазон 4 мг.

Техника выполнения билатеральной паастернальной блокады

БПСБ выполняется после индукции наркоза и интубации трахеи до хирургического разреза. Положение пациента лежа на спине руки расположены

вдоль тела, перед обработкой кожи при помощи хирургического маркера врачом наносится разметка.

Линейный датчик аппарата УЗИ располагается в парасагиттальной плоскости на половине расстояния между краем грудины и реберно-хрящевым сочленением на уровне IV-V межреберья. Перед инъекции проводилась визуализация паракостального пространства, перечной грудной и внутренней межреберной мышцы, а также внутренней грудной артерии при помощи цветной доплерографии. Иглу 20G длиной 100 мм под контролем УЗИ продвигали в плоскость между внутренними межреберными мышцами и поперечной мышцей грудной клетки у нижнего края реберного хряща. После непосредственной визуализации иглы в паракостальном пространстве и отрицательной аспирационной пробы под контролем УЗИ-навигации проводилась инъекция 20 мл 0,33% раствора ропивакaina по методике «Single shot». На правильное положение иглы вовремя выполнения ПСБ будет указывать смещение плевры кзади при инъекции местного анестетика.

Манипуляция повторяется с противоположной стороны.

Внутривенно вводили 4 мг дексаметазона.

Интраоперационный период

Поддержание адекватных показателей гемодинамики достигается путем сбалансированного введения кристаллоидных и коллоидных растворов после операции.

Послеоперационный период

По окончании оперативного вмешательства пациент транспортируется в ОРИТ и передается под наблюдение дежурного персонала для осуществления динамического контроля за показателями дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментально обоснована методика выполнения билатеральной парастернальной блокады и установлено, что оптимальным местом инъекции является IV-V межреберный промежуток, объем вводимого раствора местного анестетика - 20 мл с каждой стороны.
2. При смешивании растворов местных анестетиков с дексаметазоном происходит процесс кристаллизации, зависящий от величины pH: чем выше pH растворов, тем более выражена кристаллизация, которая в большей степени отмечена при использовании левобупивакаина по сравнению с ропивакаином.
3. Смесь растворов современных местных анестетиков (ропивакаина, левобупивакаина) с дексаметазоном не образует нового продукта взаимодействия и не вызывает гистологических признаков локальной нейротоксичности.
4. Билатеральная парастернальная блокада современными местными анестетиками в сочетании с дексаметазоном при аортокоронарном шунтировании со стернотомией обеспечивает благоприятный гемодинамический профиль, увеличивает длительность безболевого периода, обладает опиатсберегающим эффектом и является безопасным методом анестезиологического обеспечения.
5. Дексаметазон, вводимый периневрально, является эффективным адьювантом, удлиняющим длительность действия местных анестетиков. Билатеральная парастернальная блокада современными местными анестетиками при периневральном введении дексаметазона обеспечивала большую длительность безболевого периода по сравнению с внутривенным введением дексаметазона.
6. Разработан и апробирован протокол выполнения билатеральной парастернальной блокады при аортокоронарном шунтировании со стернотомией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для анестезиологического обеспечения АКШ со стернотомией рекомендуется использовать разработанный протокол, включающий, выполнение билатеральной парастернальной блокады, в качестве ориентира целесообразно использовать УЗ-визуализацию поперечных мышцы грудной клетки и внутренней грудной артерии с помощью цветной доплерографии, инъекцию выполнять в IV-V межреберных промежутках с введением по 20 мл раствора местного анестетик с каждой стороны. На правильное положение иглы вовремя инъекции будет указывать смещение плевры кзади.
2. Ввиду меньшей степени кристаллизации целесообразно использовать смесь 0,33% раствора ропивакаина в объеме по 20 мл с 4 мг дексаметазона с каждой стороны.
3. Для увеличения длительности действия современных местных анестетиков рекомендуется использовать в качестве адьюванта дексаметазон периневрально или внутривенно.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Необходимы дальнейшие исследования, посвященные:

- оценке эффективности липосомальных форм местных анестетиков при билатеральной параастернальной анестезии;
- оценке новых методов межфасциальных блоков с использованием ультразвуковой навигации в кардиохирургии;
- исследования, оценивающие причины возникновения и терапию вторичной гипералгезии как потенциального фактора, способствующего развитию хронического болевого синдрома;
- исследования, необходимые для оценки влияния межфасциальных блоков при кардиохирургических вмешательствах на исходы операций.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКШ - аортокоронарное шунтирование
БПСБ - билатеральная парастернальная блокада
ВАШ - визуально-аналоговая шкала
ВГА - внутригрудная артерия
ВГВ - внутригрудная вена
ВММ - внутренняя межреберная мышца
ИВЛ - искусственная вентиляция легких
НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты
ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление
ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии
ПВБ - паравертебральная блокада
ПГМ - поперечная грудная мышца
ПОТР - после операционная тошнота и рвота
ПДКВ- положительное давление конца выдоха
ПСБ - парастренальная блокада
САД - среднее артериальное давление
УЗИ - ультразвуковое исследование
ХМС - хромато-масс-спектрометрия
ЦРШ - цифровая рейтинговая шкала
ЧСС - частота сердечных сокращений
ЭА - эпидуральная блокада
ЭКГ - электрокардиограмма
ASA (American Society of Anesthesiologists) - классификации физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов
ERAS (Enhanced Recovery After Surger) - программа ускоренного восстановления пациентов после хирургического вмешательства

ESP-блок (erector spinae plane block) - блокада межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник

PEC I-II (pectoralis nerve plane block) - нейрофасциальная блокада грудных нервов

PIFB (pectointercostal nerve fascial plane blocks) - грудно-межреберная фасциальная блокада

PIP-блок (parasternal intercostal plane block) - паастернальную межреберную блокаду

PSP-блок (pectoserratus plane block) - блокада плоскости грудной мышцы IPP-блок (interpectoral plane block) - межфасциальная блокада грудной мышцы

RISS-блок (rhomboid intercostal and subserratus plane block) - сочетание ромбовидного межреберного и блокады зубчатой мышцы

SAP-блок (serratus anterior plane block) - блокада межфасциального пространства передней зубчатой мышцы

TAP-блок (Transversus Abdominis Plane Block) - блокада поперечного пространства живота

TTMP-блок (transversus thoracis muscle plane block) - блокада поперечной мышцы грудной клетки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Блокада грудных нервов как компонент мультимодальной анальгезии при операциях по поводу рака молочной железы / А.С. Буянов, В.В. Стадлер, Д.В. Заболотский [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 6. – С. 30–6.
2. Бокерия, Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2021. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л.А. Бокерия, Е.Б., Милиевская, В.В. Прянишников [и др.]. – М.; 2022. – 322 с.
3. Винокурова, А.А. Аналгезия послеоперационной раны растворами местных анестетиков / А.А. Винокурова, В.А. Руднов, С.Г. Дубровин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 47–55.
4. ВЭЖХ и СВЭЖХ как методы для определения лекарственных веществ в крови (обзор) / Ю.В. Медведев, Г.В. Раменская, И.Е. Шохин, Т.А. Ярушок // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т. 47. – С. 47–51.
5. ГЛРС, Инструкция по применения лекарственного препарата дексаметазон. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://grls.minszdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6489af97-8dd3-4cda-9d89-9511b3779a37.
6. Илларионова, Е.А. Основы метода масс-спектрометрии. Практическое применение метода / Е.А. Илларионова, И.П. Сыроватский. – Иркутск: ИГМУ, 2021. – 49 с.
7. Кочоян, А.Л. Возможности реализации образовательного процесса и научных исследований с использованием органов и тканей умершего / А.Л. Кочоян, М.Н. Нагорнов, Д.П. Березовский // Судебно-медицинская экспертиза. – 2024. – Т. 67, № 2. – С. 62–66.
8. Лахин, Р.Е. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование миотоксичности и нейротоксичности бупивакaina в эксперименте у крыс / Р.Е.

Лахин, И.А. Гемуа, В.В. Шустров // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 288–294.

9. Объедкова, Е.В. Разработка схемы определения стероидных гормонов и нестероидных противовоспалительных препаратов в биологических жидкостях методом ВЭТСХ: автореф. дис. ... канд. хим. наук: 02.00.02 / Объедкова Екатерина Валерьевна – СПб., 2014. – 20 с.

10. Овечкин, А.М. Дексаметазон и послеоперационная анальгезия. Регионарная анестезия и лечение острой боли / А.М. Овечкин, М.Е. Политов. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 148–154.

11. Особенности ультразвуковой анатомии парастернальной области у больных раком молочной железы / В.М. Сниткин, В.Н. Шолохов, Г.Т. Синюкова [и др.] // Онкологический журнал. – 2019. – Т. 2, № 3. – С. 40–46.

12. Парааксиальная футлярная блокада спинномозговых нервов / Д.А. Свирский, Э.Э. Антипин, К.В. Паромов [и др.] //Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 4. – С. 128–135.

13. Паромов, К.В. Регионарные методики в практике кардиоанестезиолога: есть ли выбор? / К.В. Паромов, Д.А. Свирский, М.Ю. Киров // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 6. – С. 7581.

14. Печерский, В.Г. Сравнение эффективности применения бупивакaina и левобупивакaina для спинальной анестезии при операциях на нижних конечностях / В.Г. Печерский, Л.В. Музыка // Новости хирургии. – 2020. – Т. 28, № 4. – С. 412–417.

15. Послеоперационное обезболивание: клинические рекомендации / А.М. Овечкин, А.Ж. Баялиева, А.А. Ежевская [и др.]. // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2019. – № 4. – С. 9–33.

16. Постановление Правительства Российской Федерации от 21 июля 2012 года №750 «Об утверждении правил передачи невостребованного тела, органов и тканей умершего человека для использования в медицинских, научных и учебных целях, а также использования невостребованного тела, органов и тканей умершего

человека в указанных целях». В редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 06.03.2015 № 201; от 17.12.2016 № 1397 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/postanovlenie-pravitelstva-rf-ot-21072012-n-750>.

17. Предупреждение интраоперационного стресса и его последствий / В.И. Страшнов, О.Н. Забродин, А.Д. Мамедов [и др.]. – СПб.: ЭЛБИ-СПБ, 2015. – 160 с.

18. Применение высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии для количественного определения местных анестетиков в плазме крови (экспериментальное исследование) / Л.В. Чичановская, Н.С. Попов, Д.В. Федерякин [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 23–30.

19. Российское законодательство, регулирующее использование тела, органов и тканей умершего человека: некоторая научная оценка / В.А. Болсуновский, Г.И. Заславский, В.П. Сальников [и др.] // Мир политик и социологии. – 2019. – № 6 – С. 113–118.

20. Сафин, Р.Р. Забытые пионеры метода блокады мышц-выпрямителей спины: краткий исторический экскурс / Р.Р. Сафин, В.А. Корячкин, Д.В. Заболотский // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2023. – Т. 17, № 2. – С. 89–99.

21. Сафин, Р.Р. Оптимизация методов нейроаксиальных блокад в ортопедии и травматологии (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.20 / Сафин Рустам Рафильевич. – СПб., 2015. – 40 с.

22. Сидорова, О.И. Лабораторный практикум по газовой хроматографии / О.И. Сидорова, С.И. Галанов. – Томск: Издательский Дом Томского государственного университета, 2016. – 88 с.

23. Трубина, В.А. Ткани и органы человека как объекты гражданских прав: дис. ... канд. юр. наук: 07.00.12 / Трубина Виолетта Александровна. – М., 2020. – 219 с.

24. Туровец, М.И. Сочетанная анестезия при коронарном шунтировании без искусственного кровообращения у пациентов с висцеральным ожирением / М.И. Туровец, С.М. Шлахтер, А.М. Стрельцова // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 17–23.
25. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 25.12.2023) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.04.2024 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/FZ-ob-osnovah-ohrany-zdorovja-grazhdan>.
26. Федоров, Д.А. Сравнительная эффективность различных методов эпидурального введения глюкокортикоидов при лечении корешковых болевых синдромов / Д.А. Федоров, В.В. Хиновкер, В.А. Корячкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 59–70.
27. Хаджич, А. Блокады периферических нервов и регионарная анестезия под ультразвуковым контролем / А. Хаджич; перевод с англ. под ред. А.М. Овечкина. – М.: Практическая медицина, 2014. – 668 с.
28. Эпидуральное применение глюкокортикоидов при лечении радикулярных болей: нарративный обзор / Федоров Д.А., Хиновкер В.В., Корячкин В.А. [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 231–241.
29. Эффективность и безопасность внутривенной формы ибупрофена для анальгезии в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных / Л.С. Сорокина, Д.В. Фомина, М.А. Семенкова, А.А. Еременко // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2023. – Т. 16, № 3. – С. 291–296.
30. Эффективность и безопасность использования тапентадола с немедленным высвобождением для послеоперационной анальгезии у кардиохирургических больных / Л.С. Сорокина, Д.В. Фомина, М.А. Семенкова, А.А. Еременко // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 45–51.
31. A narrative review of ultrasoundguided serratus anterior plane block / C. Xie, G. Ran, D. Chen, Y. Lu // Ann Palliat Med. – 2021. – Vol. 10, N 1. – P. 700–706.

32. A novel ultrasound-guided block: a promising alternative for breast analgesia / P.A. de la Torre, P.D. García, S.L. Alvarez [et al.] // *Aesthet Surg J.* – 2014. – Vol. 34, N 1. – P. 198–200.
33. A randomised controlled comparison of serratus anterior plane, pectoral nerves and intercostal nerve block for post-thoracotomy analgesia in adult cardiac surgery / B. Kaushal, R. Magoon, B. Kaushal [et al.] // *Indian J Anaesth.* – 2020. – Vol. 64, N 12. – P. 1018–1024.
34. Abdelbaser, I. Safety of Ultrasound-Guided Transversus Thoracis Plane Block in Pediatric Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study / I. Abdelbaser, N.A. Mageed // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2022. – Vol. 36, N 8, Pt. B. – P. 2870–2875.
35. Abdelbaser, I.I. Analgesic efficacy of ultrasound guided bilateral transversus thoracis muscle plane block in pediatric cardiac surgery: a randomized, double-blind, controlled study / I.I. Abdelbaser, N.A. Mageed // *J Clin Anesth.* – 2020. – N 67. – P. 110002.
36. Addition of Deep Parasternal Plane Block to Enhanced Recovery Protocol for Pediatric Cardiac Surgery / S. Ohliger, A. Harb, C. Al-Haddadin [et al.] // *Local Reg Anesth.* – 2023. – № 16. – P. 11–18.
37. Albrecht, E. A systematic review and meta-analysis of perineural dexamethasone for peripheral nerve blocks / E. Albrecht, C. Kern, K.R. Kirkham // *Anaesthesia.* – 2015. – Vol. 70, № 1. – P. 71–83.
38. An, K. Dexamethasone as adjuvant to bupivacaine prolongs the duration of thermal antinociception and prevents bupivacaine-induced rebound hyperalgesia via regional mechanism in a mouse sciatic nerve block model / K. An, N.M. Elkassabany, J. Liu // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 4. – P. e0123459.
39. Assante, J. Infection Associated With Single-Dose Dexamethasone for Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting: A Literature Review / J. Assante, S. Collins, I. Hewer // *AANA J.* – 2015. – Vol. 83, № 4. – P. 281–8.

40. Assessment and pathophysiology of pain in cardiac surgery / M. Zubrzycki, A. Liebold, C. Skrabal [et al.] // *J Pain Res.* – 2018. – № 11. – P. 1599–1611.
41. Assessment of Intercostal Nerve Block Analgesia for Thoracic Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis / C.E. Guerra-Londono, A. Privorotskiy, C. Cozowicz [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2021. – Vol. 4, N 11. – P. e2133394.
42. Association between body mass index and pain following transobturator sling / L.A. Cadish, M.R. Hacker, A.M. Modest [et al.]. // *J Obstet Gynaecol.* – 2017. – Vol. 37, № 6. – P. 766–769.
43. Avoiding the Internal Mammary Artery During Parasternal Blocks: Ultrasound Identification and Technique Considerations / G. Sepolvere, A. Tognù, M. Tedesco [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2021. – Vol. 35, № 6. – P. 1594–1602.
44. Background and current use of adjuvants for regional anesthesia: From research to evidence-based patient treatment / M. Schäfer, S.A. Mousa, M. Shaqura, S. Tafelski // *Anaesthesist.* – 2019. – Vol. 68, № 1. – P. 3–14.
45. Bajwa, S.J. Clinical profile of levobupivacaine in regional anesthesia: A systematic review / S.J. Bajwa, J. Kaur // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* – 2013. – Vol. 29, № 4. – P. 530–9.
46. Behr, A.U. Living versus cadaver Fascial plane injection / A.U. Behr, V.W.S. Chan, C. Stecco // *Reg Anesth Pain Med.* – 2019:rapm-2019-100893.
47. Benefits and risks of epidural analgesia in cardiac surgery / G. Landoni, Isella F., Greco M. [et al.] // *Br J Anaesth.* – 2015. – Vol. 115, N 1. – P. 25–32.
48. Bilateral continuous erector spinae block versus multimodal intravenous analgesia in coronary bypass surgery / S.F. Wasfy, G.A. Kamhawy, A.H. Omar [et al.] / A randomized trial // *Egypt J Anaesth.* – 2021. – N 37. – P. 152–158.
49. Bilateral Erector Spinae Plane Block for Acute Post-Surgical Pain in Adult Cardiac Surgical Patients: A Randomized Controlled Trial / S.N. Krishna, S. Chauhan, D. Bhoi [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2019. – Vol. 33, N 2. – P. 368–375.
50. Bilateral Paravertebral Block versus Thoracic Epidural Analgesia for Pain Control Post-Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial / H.A. El Shora, A.A. El

Belehy, A.A. Abdelwahab [et al.] // Thorac Cardiovasc Surg. – 2020. – Vol. 68, № 5. – P. 410–416.

51. Bilateral thoracic paravertebral block combined with general anesthesia vs. general anesthesia for patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting: a feasibility study / L. Sun, Q. Li, Q. Wang [et al.] // BMC Anesthesiol. – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 101.

52. Bilateral ultrasound guided thoracic erector spinae plane blocks using a programmed intermittent bolus improve opioid-sparing postoperative analgesia in pediatric patients after open cardiac surgery: a randomized, double blind, placebo-controlled trial / P. Macaire, N. Ho, V. Nguyen [et al.] // Reg Anesth Pain Med. – 2020. – Vol. 45, N 10. – P. 805–812.

53. Blanco, R. The ‘pecs block’: a novel technique for providing analgesia after breast surgery / R. Blanco // Anaesthesia. – 2011. – Vol. 66, № 9. – P. 847–848.

54. Blanco, R. Ultrasound description of Pecs II (modified Pecs I): a novel approach to breast surgery / R. Blanco, M. Fajardo, T. Parras Maldonado. // Rev Esp Anestesiol Reanim. – 2012. – Vol. 59, № 9. – P. 470–475.

55. Brandis, K. Alkalisation of local anaesthetic solutions / K. Brandis // Aust Prescr. – 2011. – Vol. 34. – P. 173–5.

56. Carle, C. A survey of post-sternotomy chronic pain following cardiac surgery / C. Carle, A. Ashworth, A. Roscoe // Anaesthesia. – 2009. – Vol. 64, № 12. – P. 1387.

57. Caruso, T.J. Regional anesthesia for cardiac surgery / T.J. Caruso, K. Lawrence, B.C.H. Tsui // Curr Opin Anaesthesiol. – 2019. – Vol. 32, № 5. – P. 674–682.

58. Chakravarthy, M. Regional analgesia in cardiothoracic surgery: A changing paradigm toward opioid-free anesthesia? / M. Chakravarthy // Ann Card Anaesth. – 2018. – Vol. 21, № 3. – P. 225–227.

59. Chin, K.J. Mechanisms of action of the erector spinae plane (ESP) block: a narrative review / K.J. Chin, K. El-Boghdadly // Can J Anaesth. – 2021. – Vol. 68, N 3. – P. 387–408.

60. Co-administration of dexamethasone with peripheral nerve block: intravenous vs perineural application: systematic review, meta-analysis, meta-regression and trial-sequential analysis / M. Heesen, M. Klimek, G. Imberger [et al.] // Br J Anaesth. – 2018. – Vol. 120, № 2. – P. 212–227.
61. Comparing the effects of ketorolac and Paracetamol on postoperative pain relief after coronary artery bypass graft surgery. A randomized clinical trial / F. Javaherforooshzadeh, H. Abdalbeygi, F. Janatmakan, B. Gholizadeh // J Cardiothorac Surg. – 2020. – Vol. 15, № 1. – 80 c.
62. Comparison of continuous thoracic epidural analgesia with bilateral erector spinae plane block for perioperative pain management in cardiac surgery / P. Nagaraja, S. Ragavendran, N. Singh [et al.] // Ann Card Anaesth. – 2018. – № 21. – P. 323–327.
63. Comparison of the Efficacy of Ultrasound-Guided Serratus Anterior Plane Block, Pectoral Nerves II Block, and Intercostal Nerve Block for the Management of Postoperative Thoracotomy Pain After Pediatric Cardiac Surgery / B. Kaushal, S. Chauhan, K. Saini [et al.] // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2019. – Vol. 33, N 2. P. 418–425.
64. Comparison of UltrasoundGuided Pecto-intercostal Fascial Block and Transversus Thoracic Muscle Plane Block for Acute Poststernotomy Pain Management After Cardiac Surgery: A Prospective, Randomized, Double-Blind Pilot Study / C. Kaya, B. Dost, O. Dokmeci [et al.] // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2022. – Vol. 36, N 8, Pt. A. – P. 2313–2321.
65. Continuous bilateral transversus thoracis muscle plane block in median sternotomy / P. Kumari, A. Kumar, C. Sinha [et al.] // Saudi J Anaesth. – 2022. – Vol. 16, № 2. – P. 255–256.
66. Continuous paravertebral block for post-cardiothoracic surgery analgesia: a systematic review and meta-analysis / A.J. Scarfe, S. Schuhmann-Hingel, J.K. Duncan [et al.] // Eur J Cardiothorac Surg. – 2016. – Vol. 50, N 6. – P. 1010–1018.
67. Corticosterone analgesia is mediated by the spinal production of neuroactive metabolites that enhance GABAergic inhibitory transmission on dorsal horn rat

neurons / V. Zell, P.É. Juif, U. Hanesch [et al.] // Eur J Neurosci. – 2015. – Vol. 41, № 3. – P. 390–7.

68. Crystallization of Local Anesthetics When Mixed with Corticosteroid Solutions / H. Hwang, J. Park, W.K. Lee [et al.] // Ann Rehabil Med. – 2016. – Vol. 40, № 1. – P. 21–7.

69. Crystallization of mixtures of local anesthetics with and without select adjuvants: a semiquantitative light microscopy analysis [Электронный ресурс] / E. Hoerner, O. Stundner, A. Seisl [et al.] // Reg Anesth Pain Med. – 2024. – rapm-2023-105229. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1136/rapm-2023-105229>.

70. Crystallization of ropivacaine and bupivacaine when mixed with different adjuvants: a semiquantitative light microscopy analysis / E. Hoerner, O. Stundner, G. Putz [et al.] // Obstetric Anesthesia Digest. – 2023. – Vol. 43, № 3. – P. 129–130.

71. Crystallization of short-acting and intermediate-acting local anesthetics when mixed with adjuvants: a semiquantitative light microscopy analysis / E. Hoerner, O. Stundner, H. Fiegl, L. Gasteiger // Reg Anesth Pain Med. – 2023. – Vol. 48, № 10. – P. 508–512.

72. Current evidence of ultrasound-guided fascial plane blocks for cardiac surgery: a narrative literature review / B. Hong, C. Oh, Y. Jo [et al.] // Korean J Anesthesiol. – 2022. – Vol. 75, № 6. – P. 460–472.

73. Deep Parasternal Intercostal Plane Block for Intraoperative Pain Control in Cardiac Surgical Patients for Sternotomy: A Prospective Randomized Controlled Trial / H.M. Wong, P.Y. Chen, G.C. Tang [et al.] // Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. – 2024. – Vol. 38, № 3. – P. 683–690.

74. Deep parasternal intercostal plane nerve block: an anatomical study / M.W. Harbell, N.R. Langley, D.P. Seamans [et al.] // Reg Anesth Pain Med. – 2024. – Vol. 49, № 3. – P. 179–183.

75. Dexamethasone added to local anesthetics in ultrasound-guided transversus abdominis plain (TAP) block for analgesia after abdominal surgery: a systematic review

and meta-analysis of randomized controlled trials / D. Zhang, C. Zhou, D. Wei [et al.] // PLoS One. – 2019. – № 14. – P. e0209646.

76. Dexamethasone and surgical-site infection / T.B. Corcoran, P.S. Myles, A.B. Forbes [et al.] // N Engl J Med. – 2021. – № 384. – P. 1731–1741.

77. Dexamethasone as an adjuvant to peripheral nerve block / C. Pehora, A.M. Pearson, A. Kaushal [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – Vol. 11, № 11. – P. CD011770.

78. Dexamethasone for Cardiac Surgery: A Practice Preference-Randomized Consent Comparative Effectiveness Trial / P.S. Myles, J.M. Dieleman, K.E. Munting [et al.] // Anesthesiology. – 2024.

79. Dexmedetomidine as an adjunct in postoperative analgesia following cardiac surgery: a randomized, double-blind study / S. Priye, S. Jagannath, D. Singh [et al.] // Saudi J Anaesth. – 2015. – № 9. – P. 353–358.

80. Dose-response relationships of intravenous and perineural dexamethasone as adjuvants to peripheral nerve blocks: a systematic review and model-based network meta-analysis / P.J. Zufferey, R. Chaux, P.A. Lachaud [et al.] // Br J Anaesth. – 2024. – Vol. 132, № 5. – P. 1122–1132.

81. Drug-dependent analgesic efficacy in interscalene block for postoperative pain after arthroscopic rotator cuff repair: a comparison between ropivacaine and levobupivacaine / T. Funakoshi, R. Koga, S. Koda [et al.] // JSES Int. 2023. – Vol. 7, № 3. – P. 427–431.

82. Effects of epidural analgesia on acute and chronic pain after coronary artery bypass grafting / B. Onan, I.S. Onan, L. Kilickan, I. Sanisoglu // J Card Surg. – 2013. – № 28. – P. 248–253.

83. Efficacy and comparison of 0.5% levobupivacaine with 0.75% ropivacaine for peribulbar anaesthesia in cataract surgery / A. Di Donato, C. Fontana, F. Lancia, D. Celleno. // Eur J Anaesthesiol. – 2006. – Vol. 23, № 6. – P. 487–90.

84. Efficacy of bilateral catheter superficial parasternal intercostal plane blocks using programmed intermittent bolus for opioid-sparing postoperative analgesia in cardiac

surgery with sternotomy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / Q. Li, Y. Liao, X. Wang [et al.] // J Clin Anesth. – 2024. – № 95. – P. 111430.

85. Efficacy of bilateral continuous paravertebral block for off pump coronary artery bypass surgery / M. Venkataswamy, P.S. Ramakrishna, P.S. Nagaraja [et al.] // J Cardiovasc Dis Res. – 2018. – № 9. – P. 59–62.

86. Efficacy of bilateral PECS II block in postoperative analgesia for ultrafast track pediatric cardiac anesthesia / F. Kamal, A. Abd El-Rahman, R.M. Hassan, A.F. Helmy // Egypt J Anaesth. – 2022. – № 38. – P. 150–157.

87. Efficacy of bilateral pectoralis nerve block for ultrafast tracking and postoperative pain management in cardiac surgery / K.N. Kumar, R.N. Kalyane, N.G. Singh [et al.] // Ann Card Anaesth. – 2018. – Vol. 21, № 3. – P. 333–338.

88. Efficacy of bilateral transversus thoracis muscle plane block in pediatric patients undergoing open cardiac surgery / Y. Zhang, S. Chen, H. Gong [et al.] // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2020. – Vol. 34, № 9. – P. 2430–2434.

89. Efficacy of Bilateral Transversus Thoracis Muscle Plane Block Undergoing Open Cardiac Surgery / S.R.A.N. Padala, A.S. Badhel // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2020. – Vol. 31, N 9. – P. 2435–2437.

90. Efficacy of parasternal block to decrease intraoperative opioid use in coronary artery bypass surgery via sternotomy: a randomized controlled trial / S. Bloc, B.P. Perot, H. Gibert [et al.] // Reg Anesth Pain Med. – 2021. – Vol. 46, N 8. – P. 671–678.

91. Efficacy of Ultrasound Guided Transversus Thoracic Muscle Plane Block on Postoperative Opioid Consumption After Cardiac Surgery: A Prospective, Randomized, Double-Blind Study / M.E. Aydin, A. Ahiskalioglu, I. Ates [et al.] // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2020. – Vol. 34, N 11. – P. 2996–3003.

92. Efficacy of ultrasound-guided Parasternal block in adult cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials / J. Li, L. Lin, J. Peng [et al.] // Minerva Anestesiol. – 2022. – № 88. – P. 719–28.

93. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS): A Perspective Review of Postoperative Pain Management Under ERAS Pathways and Its Role on Opioid Crisis in the United States / M. Echeverria-Villalobos, N. Stoica, A.B. Todeschini [et al.] // Clin J Pain. – 2020. – Vol. 36, № 3. – P. 219–226.
94. Equivalent analgesic effectiveness between perineural and intravenous dexamethasone as adjuvants for peripheral nerve blockade: a systematic review and meta-analysis / N. Hussain, T. Van den Langenbergh, C. Sermer [et al.] // Can J Anaesth. – 2018. – Vol. 65, № 2. – P. 194–206.
95. Erector Spinae Plane Block for Children Undergoing Cardiac Surgeries via Sternotomy: A Randomized Controlled Trial / A. Ali Gado, W.M. Alsadek, H. Ali, A.A. Ismail // Anesth Pain Med. – 2022. – Vol. 12, N 2. – P. e123723.
96. Erector Spinae Plane Block Versus Retrolaminar Block: A Magnetic Resonance Imaging and Anatomical Study / S.D. Adhikary, S. Bernard, H. Lopez, K.J. Chin // Reg Anesth Pain Med. – 2018. – Vol. 43, N 7. – P. 756–762.
97. Establishment of an animal model of sciatic nerve injury induced by local anesthetics / E. Qi, Y. Wu, X. Liang [et al.] // Hum Exp Toxicol. – 2023. – № 42. – P. 9603271231173382.
98. Evaluating the Anatomic Spread of Selective Nerve Scalp Blocks Using Methylene Blue: A Cadaveric Analysis / M.W. Harbell, P.B. Bolton, V. Kooyalamudi [et al.] // J Neurosurg Anesthesiol. – 2023. – Vol. 35, № 2. – P. 248–252.
99. Evaluation of Analgesic Drug Therapy for Postoperative Pain Management in Cardiovascular Surgery / Y. Yue, H. Ji, S. Wang [et al.] // Curr Ther Res Clin Exp. 2024. – № 100. – P. 100744.
100. Evaluation of sciatic nerve damage following intraneuronal injection of bupivacaine, levobupivacaine and lidocaine in rats / O. Sen, N.C. Sayilgan, A.C. Tutuncu [et al.] / Braz J Anesthesiol. – 2016. – Vol. 66, № 3. – 272–5.
101. Factors associated with rebound pain after peripheral nerve block for ambulatory surgery / G.S. Barry, J.G. Bailey, J. Sardinha [et al.]. // Br J Anaesth. – 2021. – Vol. 126, № 4. – P. 862–871.

- 102.Guay, J. Epidural analgesia for adults undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass / J. Guay, S. Kopp // Cochrane Database Syst Rev. – 2019. – Vol. 3, № 3. – P. CD006715.
- 103.Impact of dexmedetomidine on hemodynamic changes during and after coronary artery bypass grafting // M. Hashemian, M. Ahmadinejad, S.A. Mohajerani [et al.] // Ann Card Anaesth. – 2017. – № 20. – P. 152–157.
- 104.International Consortium for Evidence-Based Perfusion, the PERForm Registry, the Australian and New Zealand Collaborative Perfusion Registry (ANZCPR), and the Michigan Society of Thoracic and Cardiovascular Surgeons Quality Collaborative. Is Conventional Bypass for Coronary Artery Bypass Graft Surgery a Misnomer? / D.S. Likosky, R.A. Baker, R.F. Newland [et al.] // J Extra Corpor Technol. – 2018. – Vol. 50, N 4. – P. 225–230.
- 105.Kovacic, B. Spherical crystallization of drugs / B. Kovacic, F. Vreker, O. Planinsek // Acta Pharm. – 2012. – № 62. – P. 1–14.
- 106.Krishna Prasad, G.V. Review of adjuvants to local anesthetics in peripheral nerve blocks: Current and future trends / G.V. Krishna Prasad, S. Khanna, S.V. Jaishree // Saudi J Anaesth. – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 77–84.
- 107.Lahtinen, P. Pain after cardiac surgery: a prospective cohort study of 1-year incidence and intensity / P. Lahtinen, H. Kokki, M. Hynynen // Anesthesiology. – 2006. – Vol. 105, № 4. – P. 794–800.
- 108.Liu, V. Pecto-intercostal Fascial Block for Acute Poststernotomy Pain: A Case Report / V. Liu, E.R. Mariano, C. Prabhakar // A A Pract. – 2018. – Vol. 10, N 12. – P. 319–322.
- 109.Location of the internal mammary vessels for microvascular autologous breast reconstruction: the "1-2-3 rule" / C.D. Lee, J. Butterworth, R.E. Stephens [et al.] // Plast Reconstr Surg. – 2018. – Vol. 142. – P. 28–36.
- 110.Mace, L. An audit of post-operative nausea and vomiting, following cardiac surgery: scope of the problem / L. Mace // Nurs Crit Care. – 2003. – № 8. – P. 187–96.

111. Markham, T. Assessment of a multimodal analgesia protocol to allow the implementation of enhanced recovery after cardiac surgery: Retrospective analysis of patient outcomes / T. Markham, R. Wegner, N. Hernandez // J Clin Anesth. – 2019. – № 54. – P. 76–80.
112. Median sternotomy pain after cardiac surgery: To block, or not? A systematic review and meta-analysis / M. King, T. Stambulic, SMA. Hassan [et al.] // J Card Surg. – 2022. – Vol. 37, № 11. – P. 3729–3742.
113. Milgrom, L.B. Pain levels experienced with activities after cardiac surgery / L.B. Milgrom, J.A. Brooks, R. Qi // Am J Crit Care. – 2004. – Vol. 13, № 2. – P. 116–125.
114. Milner, Q. Alkalization of amide local anaesthetics by addition of 1% sodium bicarbonate solution. / Q. Milner, B. Guard, J. Allen // Eur. J. Anaesthesiol. – 2000. – № 17. – P. 38–42.
115. Multimodal perineural analgesia with combined bupivacaine-clonidine-buprenorphine-dexamethasone: safe in vivo and chemically compatible in solution / B.A. Williams, M.T. Butt, J.R. Zeller [et al.] // Pain Medicine. – 2015. – № 16. – P. 186–98.
116. Neurotoxicity of adjuvants used in perineural anesthesia and analgesia in comparison with ropivacaine / B.A. Williams, K.A. Hough, BYK. Tsui [et al.] // Regional Anesthesia and Pain Medicine. – 2011. – № 36. – P. 225–30.
117. Neurotoxicity of common peripheral nerve block adjuvants / J.B. Knight, N.J. Schott, M.L. Kentor, B.A. Williams // Curr Opin Anaesthesiol. – 2015. – Vol. 28, № 5. – P. 598–604.
118. Non-Particulate Steroids (Betamethasone Sodium Phosphate, Dexamethasone Sodium Phosphate, and Dexamethasone Palmitate) Combined with Local Anesthetics (Ropivacaine, Levobupivacaine, Bupivacaine, and Lidocaine): A Potentially Unsafe Mixture / E.J. Choi, D.H. Kim, W.K. Han [et al.] // J Pain Res. – 2021. – № 14. – P. 1495–1504.

119. Observation of the analgesic effect of superficial or deep anterior serratus plane block on patients undergoing thoracoscopic lobectomy / L. Qiu, X. Bu, J. Shen [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2021. – Vol. 100, N 3. – P. e24352.
120. Ohgoshi, Y. Ultrasound-guided parasternal intercostal nerve bloc / Y. Ohgoshi, K. Ino, M. Matsukawa // J Anesth. – 2016. – Vol. 30, № 5. – P. 916.
121. Opioid-related adverse events: incidence and impact in patients undergoing cardiac surgery / K.B. Allen, E.Y. Brovman, A.K. Chhatriwala [et al.] // Semin Cardiothorac Vasc Anesth. – 2020. – № 24. – P. 219–26.
122. Optimal techniques of ultrasound-guided superficial and deep parasternal intercostal plane blocks: a cadaveric study / A. Samerchua, P. Leurcharusmee, K. Supphapipat [et al.] // Reg Anesth Pain Med. – 2024. – Vol. 49, № 5. – P. 320–325.
123. Pain characteristics and analgesic intake before and following cardiac surgery / A.K. Bjørnnes, T. Rustøen, I. Lie [et al.] // Eur J Cardiovasc Nurs. – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 47–54.
124. Pain location, distribution, and intensity after cardiac surgery / X.M. Mueller, F. Tinguely, H.T. Tevaearai [et al.] // Chest. – 2000. – Vol. 118, № 2. – P. 391–396.
125. Parasternal block and local anesthetic infiltration with levobupivacaine after cardiac surgery with desflurane: the effect on postoperative pain, pulmonary function, and tracheal extubation times / S.B. McDonald, E. Jacobsohn, D.J. Kopacz [et al.] // Anesth Analg. – 2005. – № 100. – P. 25–32.
126. Parasternal intercostal nerve blocks in patients undergoing cardiac surgery: evidence update and technical considerations / L. Schiavoni, A. Nenna, F. Cardetta [et al.] // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2022. – № 36. – P. 4173–4182.
127. Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoing thoracotomy / J.H. Yeung, S. Gates, B.V. Naidu [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2016. – Vol. 2, N 2. – P. CD009121.
128. Perineural low-dose dexamethasone prolongs interscalene block analgesia with bupivacaine compared with systemic dexamethasone: a randomized trial / R.L. Kahn, J. Cheng, Y. Gadulov [et al.] // Reg Anesth Pain Med. – 2018. – № 43. – P. 572–579.

129. Persistent postoperative pain after cardiac surgery: a systematic review with meta-analysis regarding incidence and pain intensity / L. Guimarães-Pereira, P. Reis, F. Abelha [et al.] // Pain. – 2017. – Vol. 158, № 10. – P. 1869–1885.
130. Pharmacological and clinical implications of local anaesthetic mixtures: a narrative review / C.C. Nestor, C. Ng, P. Sepulveda [et al.] // Anaesthesia. – 2022. – № 77. – P. 339–50.
131. Potential neurotoxic effect of dexamethasone used as adjuvant to local anesthetics during peripheral nerve blockade / S. Hasanovic, I. Hasanbegovic, L. Dervisevic, A. Valjevac // Folia Med. Fac. Med. Univ. Sarajeviensis. – 2017. – Vol. 52, № 1. – P. 16–22.
132. Preemptive parasternal intercostal nerve block for patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting: a double-blind, randomized, controlled trial / M. Zou, W. Ruan, J. Liu, J. Xu // Front Cardiovasc Med. – 2023. – № 10. – P. 1188518.
133. Pregabalin Effect on Acute and Chronic Pain after Cardiac Surgery / A. Bouzia, V. Tassoudis, M. Karanikolas [et al.] // Anesthesiol Res Pract. – 2017. – № 2017. – P. 2753962.
134. Procedure-specific risk factor analysis for the development of severe postoperative pain / H.J. Gerbershagen, E. Pogatzki-Zahn, S. Aduckathil [et al.] // Anesthesiology. – 2014. – Vol. 120, № 5. – P. 1237–1245.
135. Prophylactic corticosteroids for cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery / R.G. Abbasciano, G.M. Olivier, R. Chubsey [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2024. – Vol. 3, № 3. – P. CD005566.
136. Prophylactic dexamethasone for rebound pain after peripheral nerve block in adult surgical patients: systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis of randomised controlled trials / N.P. Singh, J.K. Makkar, J.K. Chawla [et al.] // Br J Anaesth. – 2024. – Vol. 132, № 5. – P. 1112–1121.
137. PROSPECT Working Group of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy. Pain management after cardiac surgery via median sternotomy: A systematic review with procedure-specific postoperative pain management

(PROSPECT) recommendations / T. Maeßen, N. Korir, M. Van de Velde [et al.] // Eur J Anaesthesiol. – 2023. – Vol. 40, № 10. – P. 758–768.

138. Raj, N. Regional anesthesia for sternotomy and bypass-Beyond the epidural / N. Raj // Paediatr Anaesth. – 2019. – Vol. 29, № 5. – P. 519–529.

139. Randomized clinical trial of continuous transversus thoracis muscle plane block for patients undergoing open heart valve replacement surgery / Y. Zhan, L. Li, S. Chen [et al.] // J Cell Mol Med. – 2024. – Vol. 28, № 7. – P. e18184.

140. Randomized Double-Blind Controlled Trial to Assess the Efficacy of Ultrasound-Guided Erector Spinae Plane Block in Cardiac Surgery / M. Athar, S. Parveen, M. Yadav [et al.] // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2021. – Vol. 35, N 12. – P. 3574–3580.

141. Regional Anesthesia in Cardiac Surgery: An Overview of Fascial Plane Chest Wall Blocks / M. Kelava, A. Alfirevic, S. Bustamante [et al.] // Anesth Analg. – 2020. – Vol. 13, № 1. – P. 127–135.

142. Regional techniques for cardiac and cardiac-related procedures / A.J. Mittnacht, A. Shariat, M.M. Weiner [et al.] // J Cardiothorac Vasc Anesth. 2019. – № 33. – P. 532–546.

143. Review of Intravenous Acetaminophen for Analgesia in the Postoperative Setting / D.M. Tompkins, A. DiPasquale, M. Segovia, S.M. Cohn. // Am Surg. – 2021. – Vol. 87, № 11. – P. 1809–1822.

144. Rhomboid Intercostal and Subserratus Plane Block: A Cadaveric and Clinical Evaluation / H. Elsharkawy, R. Maniker, R. Bolash [et al.] // Reg Anesth Pain Med. – 2018. – Vol. 43, N 7. – P. 745–751.

145. Rhomboid intercostal block / H. Elsharkawy, T. Saifullah, S. Kolli, R. Drake // Anaesthesia. – 2016. – Vol. 71, № 7. – P. 856–857.

146. Risk factors for ventilator-associated events: a prospective cohort study / J. Liu, S. Zhang, J. Chen [et al.] // Am J Infect Control. – 2019. – № 47. – P. 744–9.

- 147.Ropivacaine mesylate exerts neurotoxicity via up-regulation of Fas/FasL expression in rat pheochromocytoma PC12 cells / Luo Z., Z. Zhang, F. Zhang [et al.] // Am J Transl Res. – 2019. – Vol. 11, № 3. – P. 1626–1634.
- 148.Safety and Duration of Low-Dose Adjuvant Dexamethasone in Regional Anesthesia for Upper Extremity Surgery: A Prospective, Randomized, Controlled Blinded Study / N. Gouda, J. Zangrilli, A. Voskerijian [et al.] // Hand (N Y). – 2022. – Vol. 17, № 6. – P. 1236–1241.
- 149.Sajja, L.R. Internal thoracic artery: Anatomical and biological characteristics revisited / L.R. Sajja, G.I. Mannam // Asian Cardiovasc Thorac Ann. – 2015. – Vol. 23, № 1. – P. 88–99.
- 150.Schmidt, A.C. The role of molecular structure in the crystal polymorphism of local anesthetic drugs: crystal polymorphism of local anesthetic drugs, part X / A.C. Schmidt // Pharm Res. – 2005. – № 22. – P. 2121–33.
- 151.Serratus plane block: a novel ultrasound-guided thoracic wall nerve block / R. Blanco, T. Parras, J.G. McDonnell, A. Prats-Galino // Anaesthesia. – 2013. – Vol. 68, N 11. – P. 1107–1113.
- 152.Shahoud, J.S. Anatomy, Thorax, Internal Mammary (Internal Thoracic) Arteries. 2023 Jul 24. In: StatPearls [Электронный ресурс] / J.S. Shahoud, C.C. Kerndt, B. Burns // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024
- 153.Shokri, H. Evaluation of the Analgesic Efficacy of Bilateral Ultrasound-Guided Transversus Thoracic Muscle Plane Block on Post-Sternotomy Pain: A Randomized Controlled Trial / H. Shokri, I. Ali, A.A. Kasem // Local Reg Anesth. – 2021. – № 14. – P. 145–152.
- 154.Smith, L.M. St. Vincent, s Hospital, Melbourne. Ultrasound-guided blocks for cardiovascular surgery: which block for which patient? / L.M. Smith, M.J. Barrington // Curr Opin Anaesthesiol. – 2020. – Vol. 33, N 1. – P. 64–70.
- 155.Standardizing nomenclature in regional anesthesia: an ASRA-ESRA Delphi consensus study of abdominal wall, paraspinal, and chest wall blocks / K. El-

Boghdadly, M. Wolmarans, A.D. Stengel [et al.] // Reg Anesth Pain Med. – 2021. – Vol. 46, № 7. – P. 571–580.

156. Superficial versus deep parasternal intercostal plane blocks: cadaveric evaluation of injectate spread / R.N. Douglas, P. Kattil, N. Lachman [et al.] // Br J Anaesth. – 2024. – Vol. 132, № 5. – P. 1153–1159.

157. The Analgesic Effect of Ultrasound-guided Bilateral Pectointercostal Fascial Plane Block on Sternal Wound Pain After Open Heart Surgeries: A Randomized Controlled Study / M.A. Hamed, M.A. Abdelhady, AASM. Hassan, M.L. Boules // Clin J Pain. – 2022. – Vol. 38, № 4. – P. 279–284.

158. The analgesic efficacy and safety of nefopam in patient-controlled analgesia after cardiac surgery: A randomized, double-blind, prospective study / K. Kim, W.J. Kim, D.K. Choi [et al.] // J Int Med Res. – 2014. – Vol. 42, № 3. – P. 684–92.

159. The analgesic efficacy of ultrasound-guided bilateral transversus Thoracic muscle plane block after open-heart surgeries: A randomized controlled study / M.A. Hamed, M.L. Boules, M.M. Sobhy [et al.] // J Pain Res. – 2022. – № 15. – P. 675–82.

160. The effect of tramadol plus paracetamol on consumption of morphine after coronary artery bypass grafting / D. Altun, Ö. Çınar, E. Özker, A. Türköz // J Clin Anesth. – 2017. – № 36. – P. 189–193.

161. The effect of ultrasound-guided bilateral thoracic retrolaminar block on analgesia after pediatric open cardiac surgery: a randomized controlled doubleblind study / I. Abdelbaser, N.A. Mageed, S.I. Elfayoumy [et al.] // Korean J Anesthesiol. – 2022. – Vol. 75, N 3. – P. 276–282.

162. The efficacy and side effects of dexmedetomidine and morphine in patient-controlled analgesia method after coronary artery bypass grafting surgery / A. Anvaripour, A. Hossein, M. Kamran [et al.] // Int J Pharmaceut Res. – 2018. – № 10. – P. 251–256.

163. The epidemiology and clinical outcomes of ventilator-associated events among 20,769 mechanically ventilated patients at intensive care units: an observational study / Q. He, W. Wang, S. Zhu [et al.] // Crit Care. – 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 44.

- 164.The erector spinae plane block: a narrative review / P. Kot, P. Rodriguez, M. Granell [et al.] // Korean J Anesthesiol. – 2019. – Vol. 72, N 3. – P. 209–220.
- 165.The Erector Spinae Plane Block: A Novel Analgesic Technique in Thoracic Neuropathic Pain / M. Forero, S.D. Adhikary, H. Lopez [et al.] // Reg Anesth Pain Med. – 2016. – Vol. 41, N 5. – P. 621–627.
- 166.The serratus anterior plane block for analgesia after thoracic surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials / X. Liu, T. Song, H.Y. Xu [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2020. – Vol. 99, N 21. – P. e20286.
- 167.The ultrasoundguided retrolaminar block / C. Voscopoulos, D. Palaniappan, J. Zeballos [et al.] // Can J Anaesth. – 2013. – Vol. 60, N 9. – P. 888–895.
- 168.Thoracic and lumbar paravertebral block — landmarks and nerve stimulator technique [Электронный ресурс] / M.K. Karmakar, R.A. Greengrass, M. Latmore, M. Levin // NYSORA. – 2020. – Режим доступа: <https://www.nysora.com/regional-anesthesiafor-specific-surgical-procedures/abdomen/thoracic-lumbarparavertebral-block/>.
- 169.Thoracic epidural analgesia in obese patients with body mass index of more than 30 kg/m² for offpump coronary artery bypass surgery / M. Sharma, Y. Mehta, R. Sawhney [et al.] // Ann Card Anesth. – 2010. – № 13. – P. 28–33.
- 170.Tow, B.A. Implications of dexamethasone and ropivacaine in peripheral nerve blocks / B.A. Tow // J Hosp Manag Health Policy. – 2020. – № 4. – P. 4.
- 171.Ueshima H. Where is an appropriate injection point for an ultrasound-guided transversus thoracic muscle plane block? / H. Ueshima, H. Otake // J Clin Anesth. – 2016. – № 33. – P. 190–191.
- 172.Ueshima, H. Blocking of multiple anterior branches of Intercostal nerves (Th2-6) using a transversus Thoracic muscle plane block / H. Ueshima, A. Kitamura // Reg Anesth Pain Med. – 2015. – № 40. – P. 388.
- 173.Ultrasound Guided Parasternal Block for Perioperative Analgesia in Cardiac Surgery: A Prospective Study / G. Pascarella, F. Costa, G. Nonnis [et al.] // J Clin Med. – 2023. – Vol. 12, № 5. – P. 2060.

- 174.Ultrasound-guided fascial plane blocks of the thorax: pectoral I and II, serratus anterior plane, and erector spinae plane blocks / K.J. Chin, A. Pawa, M. Forero, S. Adhikary // *Adv Anesth.* – 2019. – N 37. – P. 187–205.
- 175.Ultrasoundguided parasternal blocks: techniques, clinical indications and future prospects / G. Sepolvere, F. Coppolino, M. Tedesco, L. Cristiano // *Minerva Anestesiol.* – 2021. – Vol. 87, N 12. – P. 1338–1346.
- 176.Ultrasound-Guided Pecto-Intercostal Fascial Block for Postoperative Pain Management in Cardiac Surgery: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Trial / T. Khera, K.R. Murugappan, A. Leibowitz [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2021. – Vol. 35, N 3. – P. 896–903.
- 177.Ultrasound-guided regional anesthesia-current strategies for enhanced recovery after cardiac surgery / Balan C., Bubenek-Turconi S.I., Tomescu D.R. [et al.] // *Medicina.* – 2021. – Vol. 57, № 4. – P. 312.
- 178.Warfield, D.J. Current understanding of the fascial plane blocks for analgesia of the chest wall: techniques and indications update for 2020 / D.J. Warfield, S. Barre, S.D. Adhikary // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2020. – Vol. 33, N 5. – P. 692–697.
- 179.Zhang, Y. Bilateral transversus thoracis muscle plane block provides effective analgesia and enhances recovery after open cardiac surgery / Y. Zhang, X. Li, S. Chen // *J Card Surg.* – 2021. – Vol. 36, N 8. – P. 2818–2823.
- 180.Zhang, Y. Continuous Pecto-Intercostal Fascial Block Provides Effective Analgesia in Patients Undergoing Open Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial / Zhang Y., Min J., Chen S. // *Pain Med.* – 2022. – Vol. 23, № 3. – P. 440–447.
- 181.Zhang, Y. Sensory assessment and block duration of deep Parasternal Intercostal plane block in patients undergoing cardiac surgery: A prospective observational study / Zhang Y., Min J., Chen S. // *Pain Ther.* – 2022. – № 11. – P. 951–8.
- 182.Zhou, K. Comparison of regional anesthetic techniques for postoperative analgesia after adult cardiac surgery: bayesian network meta-analysis / K. Zhou, D. Li, G. Song // *Front Cardiovasc Med.* – 2023. – N 10. – P. 1078756.