



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК 616.12-009.7-089.5-032:611.83

Эпидуральная блокада наропином и морфином в лечении нестабильной стенокардии

ЛИШУК А.Н., заслуженный врач РФ, профессор, полковник медицинской службы в отставке
(Alexlischuk@yandex.ru)

КОРНИЕНКО А.Н., заслуженный врач РФ, профессор, полковник медицинской службы
(ankornienko@yandex.ru)

ПАЦЕНКО М.Б., кандидат медицинских наук, полковник медицинской службы
КОРНИЕНКО Е.А.

3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А.Вишневого, г. Красногорск,
Московская область

Изучена эффективность применения высокой грудной эпидуральной блокады местным анестетиком и наркотическим анальгетиком в лечении 123 мужчин (средний возраст $60,8 \pm 2,1$ года), страдающих ишемической болезнью сердца с нестабильной стенокардией. По способу анальгезии больные были распределены в 4 группы: эпидуральная блокада наропином (первая группа), морфином (вторая группа), комбинацией этих препаратов (третья группа) и традиционная антиангинальная терапия с системным введением морфина (четвертая группа). Установлено, что наиболее эффективной является высокая эпидуральная блокада местным анестетиком наропином (0,5% раствор, 50–150 мг) и морфином (3–5 мг) в комплексе традиционной консервативной терапии. Эпидуральная блокада при комбинированном введении наропина и морфина вызывает умеренный симпатический блок с уменьшением пред- и постнагрузки левого желудочка и обеспечивает стабильность сердечного выброса за счет увеличения ударного индекса. Эти данные свидетельствуют о снижении потребления миокардом кислорода и создании наиболее комфортных условий работы сердечно-сосудистой системы на фоне эпидуральной блокады.

К л ю ч е в ы е с л о в а: ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, эпидуральная блокада, традиционная антиангинальная терапия.

Lishchuk A.N., Kornienko A.N., Patsenko M.B., Kornienko E.A. — Epidural block with naropin and morphine in the treatment of unstable angina. The effectiveness of the use of a high thoracic epidural block with a local anesthetic and narcotic analgesic in the treatment of 123 men (mean age 60.8 ± 2.1 years) suffering from ischemic heart disease with unstable angina has been studied. By the method of analgesia, the patients were divided into 4 groups: epidural block with naropin (the first group), with morphine (the second group), with a combination of these medicines (the third group), and with traditional antianginal therapy with systemic administration of morphine (the fourth group). It was found that the most effective is the high epidural blockade with local anesthetic naropin (0.5% solution, 50–150 mg) and morphine (3–5 mg) in a complex of traditional conservative therapy. Epidural blockade with combined administration of naropin and morphine causes a moderate sympathetic block with a decrease in pre- and post-loading of the left ventricle and ensures stability of cardiac output due to an increase in the impact index. These data indicate a decrease in myocardial oxygen consumption and the creation of the most comfortable conditions for the cardiovascular system against the background of the epidural blockade.

К е у w o r d s: coronary heart disease, unstable angina, epidural blockade, traditional antianginal therapy.

Возникновении приступа стенокардии важную роль играет спазм венечных сосудов с последующим развитием болевого синдрома. Механизмы генерации стенокардии в афферентном звене до сих пор остаются неясными. Афферентами служат немиелинизированные симпатические волокна, которые проходят параллельно венечным артериям. По афферентам ноцицептивная импульсация поступает в спинальные ганглии, а затем в спинной мозг на уровне

сегментов C7–Th4. Поэтому в интенсивной терапии стенокардии существенным фактором является блокада ноцицептивной импульсации на этом уровне [2, 4]. Традиционно в лечении приступов стенокардии используются антиангинальные препараты (нитраты, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов) и наркотические анальгетики. Однако в случае развития *нестабильной стенокардии* (НС) эти препараты не всегда устраняют ангинозный приступ, требуется



их повторное введение в нарастающих дозах, что сопровождается увеличением риска развития побочных эффектов [9].

В научной литературе последних лет имеются единичные сведения об успешном применении высокой эпидуральной анальгезии при хирургическом лечении больных *ишемической болезнью сердца* (ИБС) и в интенсивной терапии острого коронарного синдрома [3, 6]. Доказан коронаролитический эффект высокой *эпидуральной блокады* (ЭБ) и ее положительное влияние на показатели гемодинамики у больных ИБС при операциях на сердце [8]. Выявлено улучшение коронарного кровотока у больных ИБС при эпидуральном введении местных анестетиков [5, 7, 8].

Для авторов представляло практический и научный интерес изучение эффективности комплексного лечения НС у больных ИБС путем применения местного анестетика и наркотического анальгетика при эпидуральном введении. Это дало бы возможность оптимизировать медикаментозное лечение НС с помощью имеющихся в клинике препаратов и позволило бы расширить использование метода ЭБ в клинической практике.

Цель исследования

Оценка эффективности консервативного лечения больных ИБС с нестабильной стенокардией путем применения эпидуральной блокады.

Материал и методы

Исследование выполнено на основе анализа результатов обследования и лечения 123 больных, находившихся на лечении по поводу ИБС в 3-м Центральном военном клиническом госпитале им. А.А.Вишневого с января 2008 по июнь 2014 г. Все обследованные были мужчинами, средний возраст составил $60,8 \pm 2,1$ года.

Клинические группы формировали по принципу однотипности диагноза, алгоритма диагностики и принципов лечения. Больных включали в исследование, если у них сохранялись ангинозные приступы на фоне инфузии нитроглицерина в оптимальной дозе в сочетании с приемом бета-адреноблокаторов, антаго-

нистов кальциевых каналов, нитратов, аспирина и гепарина.

Критериями включения также являлись:

- информированное согласие пациента участвовать в исследовании;
- однотипность обследования, диагноза и лечения пациентов;
- пациенты — мужчины;
- отсутствие клапанной патологии и постинфарктной аневризмы левого желудочка, требующих хирургической коррекции;
- отсутствие предшествующих операций на сердце, чрескожной баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий.

Критериями исключения из исследования являлись:

- отклонение от намеченного плана лечения: выявленная невозможность применения катетеризации эпидурального пространства (выраженная гипокоагуляция: АЧТВ выше нормы в 2 раза, тромбоцитопения: количество тромбоцитов в крови менее 50 тыс. ед.); непереносимость местных анестетиков, наркотических анальгетиков;
- проведение системного или селективного тромболизиса;
- кардиогенный шок, волемические расстройства, влияющие на изучаемые показатели гемодинамики;
- безболевая форма ИБС.

Диагноз ИБС основывали на данных анамнеза заболевания, клинического обследования, лабораторных и инструментальных исследований — ЭКГ, эхокардиографии, коронарокардиографии и гамма-сцинтиграфии миокарда, изучения МВ-фракции креатинфосфокиназы. У всех больных выявлена НС.

Всем больным назначали ингаляцию кислорода, внутривенную инфузию нитроглицерина в индивидуально подобранных дозах, основываясь на гемодинамических показателях, внутривенное введение гепарина или подкожное введение низкомолекулярного гепарина в профилактических дозах (фраксипарин 20 мг) и дезагреганты (аспирин 80–100 мг) внутрь. Бета-блокаторы (атенолол) назначали индивидуально при *частоте сердечных сокращений* (ЧСС) более 70 в мин.



В зависимости от примененной технологии медикаментозного лечения НС все пациенты были распределены в 4 группы (табл. 1). Группе клинического сравнения (*четвертая группа, n=31*) проводилась традиционная терапия НС, включавшая внутривенную инфузию нитроглицерина, инъекции низкомолекулярного гепарина, прием ацетилсалициловой кислоты, бета-блокаторов. С целью купирования приступа стенокардии этим больным осуществлялось системное введение морфина. Кроме традиционной терапии, 92 больным с целью купирования ангинозных болей эпидурально вводили местный анестетик наропин (*первая группа, n=23*) и наркотический анальгетик морфин (*вторая группа, n=37*). Тре-

тью группу составили 32 пациента, которым проводили комбинированное введение этих препаратов.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 2.

Больным первых трех групп катетеризацию эпидурального пространства осуществляли до введения гепарина или через 5–6 ч после его отмены (под контролем *активированного частичного тромбопластинового времени* – АЧТВ) по стандартной методике с использованием разовых эпидуральных наборов «B/Braun» (Германия).

Эпидуральное пространство пунктировали в промежутках от Th₂–Th₃ до Th₅–Th₆ парамедианным доступом, его идентификацию осуществляли по методике

Таблица 1

Распределение больных на группы в зависимости от метода анальгезии в лечении нестабильной стенокардии

Группы	Медикаментозное лечение НС	Доза препарата	Способ введения
Первая, n=23	Наропин 0,5% Нитроглицерин 1% Фраксипарин Атенолол Аспирин	50–150 мг/сут 50–100 мкг/мин 20 мг/сут 25–50 мг/сут 80–100 мг/сут	Эпидурально Внутривенно Подкожно Per os Per os
Вторая, n=37	Морфин 1% Нитроглицерин 1% Фраксипарин Атенолол Аспирин	3–5 мг/сут 50–100 мкг/мин 20 мг/сут 25–50 мг/сут 80–100 мг/сут	Эпидурально Внутривенно Подкожно Per os Per os
Третья, n=32	Наропин 0,5% Морфин 1% Нитроглицерин 1% Фраксипарин Атенолол Аспирин	50–150 мг/сут 3–5 мг/сут 50–100 мкг/мин 20 мг/сут 25–50 мг/сут 80–100 мг/сут	Эпидурально Эпидурально Внутривенно Подкожно Per os Per os
Четвертая (контрольная), n=31	Морфин 1% Нитроглицерин 1% Фраксипарин Атенолол Аспирин	10–40 мг/сут 50–200 мкг/мин 20 мг/сут 25–150 мг/сут 80–100 мг/сут	Внутривенно, внутримышечно Внутривенно Подкожно Per os Per os



Таблица 2

Характеристика сформированных клинических групп

Показатели	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
Количество больных	23	37	32	31
Возраст, лет	62,6	60,2	61,8	58,7
Масса тела, кг	80,4±9,7	79,8±9,1	78,1±9,7	81,9±10,1
Среднее число пораженных артерий у одного больного	2,84±0,5	2,76±0,64	2,84±0,5	2,76±0,64
Фракция выброса (по Simpson), %	49±8,7%	49±4,6%	48±8,2%	47±6,1%
КДД ЛЖ	18,6±4,2	18,2±3,8	19,4±3,8	19,3±3,5

Примечание. По всем характеристикам различия между группами недостоверны ($p>0,05$).

потери сопротивления. Катетер заводился краниально таким образом, чтобы его кончик находился примерно на уровне Th₁.

В контрольной (четвертой) группе для анальгезии внутримышечно вводили морфин в дозе 10 мг каждые 6–8 ч, а в ряде случаев (21,7%) однократно внутривенно вводили 5–10 мг морфина.

Такую схему сохраняли на протяжении 1–7 дней до стабилизации стенокардии или вплоть до оперативного вмешательства (ангиопластика со стентированием, коронарное шунтирование).

Мониторинг ЭКГ, центральной и внутрисердечной гемодинамики, сократительной способности миокарда (включая изучение функции и ультраструктуры сердечной мышцы), температуры, сатурации кислорода крови осуществляли кардиохирургическими мониторами «Sirecust-6002XP» и «Sirecust-9000» фирмы Siemens (США), эхокардиографами «ACUSON 126 XP10» и «SIGMA iris 880» фирмы CONTRON Instruments. Регистрировали в реальном времени ЧСС, артериальное давление систолическое (САД), диастолическое (ДАД), среднее (АДср), центральное венозное давление (ЦВД). Дискретно измеряли минутный объем сердца (МОС) методом трансторакальной доплерографии, напряжение и насыщение кислородом артериальной и смешанной венозной крови, гемоглобин. Для последующего анализа состояния кровообращения использовали расчетные показатели: *сердечный (СИ) и ударный (УИ)*

индексы, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), общее легочное сосудистое сопротивление (ОЛСС) по общепринятым формулам.

У больных в динамике определяли лабораторные показатели, включая ферменты *креатинфосфокиназу (КФК)* и ее МВ-фракцию, АСТ, АЛТ, кислотно-основное равновесие и газовый состав крови, уровень лактата, показатели гемостаза и фибринолитическую активность, электролиты, морфологию и биохимические показатели крови. Лабораторные исследования выполняли по общепринятым методикам.

При оценке интенсивности боли и эффективности анальгезии ориентировались на субъективные ощущения больного, оцениваемые по 4-балльной системе (Беляев Д.Г., 1986). За адекватную принимали анальгезию в 2–3 балла. Удовлетворительная и неудовлетворительная анальгезия (0–1 балл) расценивалась как неадекватная, что требовало дополнительного введения анальгетиков или изменения способа анальгезии.

Уровень блока определяли с помощью проверки холодовой чувствительности, которая снижалась в области кожных покровов, иннервируемых заблокированными сегментами. Как правило, площадь блокады составляла от яремной вырезки грудины до 7–8 ребра. Больные начинали ощущать различия в температурной чувствительности через 30–40 мин после эпидурального введения местного анестетика.



Показатели гемодинамики и субъективные данные оценивали исходно и через 30–40 мин после развития эпидуральной блокады или системного введения морфина. Лабораторные данные оценивали исходно, через 12 и 24 ч.

Статистический анализ результатов проведен на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ «Statgraphix» и ее русифицированной версии «Stadia». Полученные данные оценивали методом вариационной статистики с использованием непараметрических критериев (Манна – Уитни и Вилкоксона для связанных выборок). Различия между результатами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал, что выраженное обезболивающее действие оказывает эпидуральное введение 0,5% раствора наропина (2,27 балла по субъективной шкале). При первом эпидуральном введении наропина в дозе 50 мг (первая группа) практически у всех больных приступ стенокардии был купирован. У 21 (91%) больного в течение 3 ч была окончательно прекращена инфузия нитроглицерина (табл. 3).

По мере увеличения длительности лечения НС длительность ЭБ наропином увеличивалась. Субъективно на первые и вторые сутки усиливалась ($p < 0,05$) глубина анальгезии (2,4 и 2,7 балла соответственно). Увеличивалось время действия наропина — с 7,8 до 21,6 ч, что позволило перейти от 2–3–4-кратного введения препарата в первые сутки на 1–2-кратное в последующие сутки пребывания больного в палате интенсивной терапии.

Установлено, что использование малых доз морфина (3–5 мг) при эпидуральном введении (вторая группа) для получения адекватного купирования ангинозного приступа не всегда является достаточно эффективным. Так, в первый день лечения НС лишь в 86,4% случаев обезболивание было достаточным (1,88 балла). Остальным больным для купирования стенокардии дополнительно вводились антиангинальные препараты. Эффективность обезболивания увеличивалась по мере увеличения длительности лечения НС, и на вторые сутки адекватное обезболивание (в среднем 1,93 балла) было получено в 91,8% случаев и по длительности достигало 12–15 ч (табл. 4).

Таблица 3

Эффективность анальгезии в первые сутки лечения

Группа больных	Препарат	Доза, мг/сутки	Путь введения	Эффективность анальгезии, %	Количество больных
Первая	Наропин	126,6±2,1	Эпидурально	100	23
Вторая	Морфин	4,6±0,1	Эпидурально	86,4	37
Третья	Наропин Морфин	100,8±3,2 4,1±0,1	Эпидурально	100	32
Четвертая	Морфин	19,6±1,6	Внутримыш.	87,1	31

Таблица 4

Продолжительность эпидуральной блокады в зависимости от длительности лечения НС (по субъективной оценке), $M \pm m$

Группа больных	Длительность анальгезии (ч)			
	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки
Первая	8,7±0,3	10,8±0,5*	14,7±0,4*	21,6±0,6*
Вторая	12,0±0,8	16,2±0,1*	18,3±1,4*	22,1±0,4*
Третья	18,2±0,9	21,8±0,4*	24,2±0,8*	26,5±1,2*

Примечание. * Различия статистически достоверны, $p < 0,05$ в сравнении с предыдущим периодом.



Таким образом, доза морфина 3–5 мг не всегда обеспечивает достаточное купирование ангинозных болей у больных с НС. Этот недостаток нивелируется дополнительной блокадой ноцицептивной импульсации местным анестетиком при совместном использовании с морфином.

Анализ данных субъективной шкалы анальгезии обнаружил высокую эффективность ЭБ местным анестетиком наропином и его комбинированием с морфином (третья группа): введение малых доз морфина с наропином позволило получить наиболее эффективную анальгезию (2,3 балла) в ближайшие минуты после введения препаратов у больных НС при возникновении приступа стенокардии. Достаточное обезболивание было достигнуто в 100% случаев после первого эпидурального введения препаратов в первые сутки лечения НС. Длительность анальгезии превышала 18–21 ч (табл. 4). Вероятно, длительность анальгетического эффекта обусловлена действием морфина, т. к. при введении только наропина не обнаружен столь длительный эффект. Глубина же анальгезии обусловлена, очевидно, действием местного анестетика.

В четвертой (контрольной) группе лишь у 27 (87,1%) больных первоначальное системное введение морфина на фоне традиционной антиангинальной терапии обеспечило купирование ангинозного приступа. В остальных случаях потребовались повторное введение и продолжение внутривенного введения нитроглицерина. В последующие сутки частота приступов стенокардии снижалась и потребность в системном введении морфина уменьшалась. Однако в этой группе частота возникновения приступов стенокардии на протяжении трех суток была достоверно выше по сравнению с другими группами.

В результате исследования центральной гемодинамики у больных НС обнаружено, что появление ангинозных болей сопровождается типичными изменениями по гиперкинетическому типу: тахикардия, повышение АД_{ср} на 10–15% на фоне увеличения ОПСС (на 13–18% выше нормальных значений), увеличение

работы левого желудочка и СИ на 10–15% выше нормальных значений за счет увеличения ЧСС, что свидетельствовало о напряжении сердечно-сосудистой системы и приводило к повышению потребления кислорода миокардом.

При ЭБ наропином (первая группа) через 30–40 мин после введения препарата отмечалось снижение ЧСС на 20%, среднего АД_{ср} — на 17,7%. ОПСС уменьшилось на 20,4%, ОЛСС — на 26%. При этом стабильными оставались СИ, УИ и насосные коэффициенты правого и левого желудочков. Таким образом, ЭБ наропином вызывала симпатический блок со снижением ЧСС, АД, постнагрузки левого желудочка и существенно не влияла на сердечный выброс.

Развитие антиангинального эффекта во второй группе также сопровождалось достоверными изменениями показателей центральной гемодинамики: отмечалась тенденция к снижению ЧСС на 22,8%, ОПСС — на 6,1% и повышению СИ — на 12,9%. Таким образом, ЭБ морфином оказывала влияние на гемодинамику за счет снижения ЧСС и увеличения УИ и практически не изменяла сосудистое сопротивление.

При комбинированном эпидуральном введении морфина и наропина ЧСС снижалась на 28,3%, АД_{ср} — на 14,6% и ЦВД — на 33,7%. При этом уменьшались ОПСС — на 28,7% и ОЛСС — на 32,3%, снижалась артериовенозная разница по кислороду (на 17,2%, $p < 0,05$). Снижение ЧСС привело к уменьшению СИ на 12,5%, при этом УИ увеличился на 21,8%. Таким образом, ЭБ при комбинированном введении наропина и морфина вызывала умеренный симпатический блок с уменьшением пред- и постнагрузки левого желудочка и обеспечивала стабильность сердечного выброса за счет увеличения УИ. Эти данные свидетельствуют о снижении потребления миокардом кислорода и создании наиболее комфортных условий для работы сердечно-сосудистой системы на фоне ЭБ.

Из осложнений ЭБ отмечены задержка мочеиспускания (у 8 больных — по 4 во второй и третьей группах — 10,8 и 12,3% соответственно), потребовавшая



катетеризации мочевого пузыря, и артериальная гипотензия (у 3 больных первой группы — 13% и 4 больных третьей группы — 12,5%), потребовавшая введения вазопрессоров и проведения корригирующей инфузионной терапии. Случаев моторного блока, депрессии дыхания и неврологических расстройств, связанных с применением ЭБ, не отмечено.

Анализ газового состава крови и показателей КЩС и уровня лактата в крови на всех этапах исследования достоверных различий между группами не выявил, что косвенно свидетельствует об адекватном обезболивании, отсутствии циркуляторной и дыхательной гипоксии во всех группах.

При анализе динамики уровней КФК и КФК-МБ на фоне лечения НС косвенно выявились признаки коронаролитического воздействия всех изучаемых методов обезбоживания, поскольку процентное отношение КФК-МБ в проводимом исследовании четырех групп не превышало пограничных 10%. Отмечена динамика постепенного роста коэффициента де Ритиса во всех группах в течение первых 12 ч. Вторая половина первых суток в группе сравнения (четвертая

группа) характеризовалась дальнейшим подъемом этого коэффициента, а в остальных группах отмечалось снижение или сохранение на том же уровне данного показателя относительно предыдущего этапа. Спустя 24 ч уровень коэффициента в первых трех группах был ниже, чем в группе сравнения. Однако достоверных различий между группами выявлено не было.

Характеризуя общую динамику ферментемии у больных НС на фоне различных методов аналгезии, можно отметить, что ЭБ местным анестетиком, опиатом и их смесью по эффективности не уступает традиционной методике, при этом обеспечивает коронаролитический эффект, позволяет предотвратить усугубление ишемического повреждения миокардиоцитов и обеспечивает профилактику развития инфаркта миокарда.

Заключение

Таким образом, высокая эпидуральная блокада местным анестетиком нарпином (0,5% раствор, 50–150 мг) и морфином (3–5 мг) в комплексе традиционной консервативной терапии является эффективным методом лечения больных ИБС с нестабильной стенокардией.

Литература

1. Беляев Д.Г. Вопросы клинической альгозиметрии и аналгозиметрии // Анестезиология и реаниматология. — 1986. — № 2. — С. 63–68.
2. Болевой синдром / Под ред. В.А. Михайловой, Ю.Д. Игнатова. — Л.: Медицина, 1990. — 336 с.
3. Дзизинский А.А., Тумак В.Н., Бидагеев В.Б. Применение пролонгированной морфинной эпидуральной аналгезии для купирования болевого синдрома у больных с острым инфарктом миокарда // Анестезиология и реаниматология. — 1991. — № 5. — С. 43–45.
4. Практическая кардиология. В 2-х т. / Под ред. В.В. Горбачева. — Минск: Выш. шк., 1997. — Т. 1. — 336 с.
5. Мороз В.В., Никифоров Ю.В., Спирочкин Д.Ю. Высокая грудная эпидуральная аналгезия в комплексном интенсивном лечении острого коронарного синдрома // Анесте-

зиология и реаниматология. — 2004. — № 6. — С. 53–58.

6. Никифоров Ю.В. Клинические и гемодинамические эффекты высокой грудной эпидуральной аналгезии при остром коронарном синдроме // В кн.: Регионарная анестезия и лечение боли / Под ред. А.М. Овечкина, С.И. Ситкина. — Москва—Тверь, 2004. — С. 214–217.

7. Сачков В.И., Сухонощенко Л.М., Абрамов Ю.Б. и др. Длительная перидуральная аналгезия морфином в остром периоде инфаркта миокарда // Кардиология. — 1985. — Т. 25, № 9. — С. 80–83.

8. Blomberg S., Emmanuelson H., Kvist H. Effects of thoracic epidural anesthesia on coronary arteries and arterioles in patients with coronary artery disease // Anesthesiology. — 1990. — Vol. 70. — P. 435–443.

9. Coutts J.F., Redwood S.R., Rhodes A. Acute Coronary Syndromes // Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine / Ed. by J.-L. Vincent. — Brussel: Springer, 2003. — P. 346.