



ФЕСЕНКО У.А., ФЕСЕНКО В.С., ПАВЛЕНКО І.А.,  
ВЕРБОВСЬКИЙ Р.М., ІВАНЮШКО О.В.

## АД'ЮВАНТИ В РЕГІОНАРНІЙ АНЕСТЕЗІЇ

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

В патофізіології болю беруть участь багато різних рецепторів, іонних каналів, які можуть слугувати мішенями для ад'ювантних препаратів. Незважаючи на появу місцевих анестетиків тривалої дії, покращення їх фармакокінетики, удосконалення техніки регіонарного знеболювання, все це не повністю забезпечують потреби в лікуванні болю, особливо хронічного. Паралельно зі зростанням анестетичної сили місцевих анестетиків підвищується ризик їх системної токсичності. Усе це обґрунтовує застосування ад'ювантів в регіонарній анестезії, що є цілком логічним з точки зору мультимодальної аналгезії. В статті наведений огляд сучасних літературних даних з питань застосування ад'ювантів в регіонарній анестезії. Описані механізми дії, дози, шляхи застосування ад'ювантних препаратів.

**Ключові слова:** ад'юванти, регіонарна анестезія, лікування болю.

### ВСТУП

Проведений нами пошук в базі pubmed 06.12.2020 р. за ключовими словами: ад'ювант, регіонарна анестезія (adjuvant, regional anaesthesia) виявив загалом 1347 джерел за 1952-2020 роки, з них за останні 10 років – 521, за останні 5 років – 282, з яких 140 джерел з доступним повним текстом. За 2015-2020 роки опубліковано 24 мета-аналізи, результати 93 клінічних досліджень та 11 систематичних оглядів з доступним повним текстом. Результати пошуку демонструють зростаючу зацікавленість анестезіологів в застосуванні ад'ювантів у регіонарній анестезії. Багато різних медикаментів з найрізноманітнішими механізмами дії застосовують сьогодні в якості ад'ювантів в регіонарній анестезії. Більшість з них за інструкцією не призначені для такого застосування. Ми проаналізували інструкції до застосування більшості з цих ад'ювантів в Україні. Єдиний препарат, в інструкції якого вказано, що його додають до місцевого анестетика, це адреналін. При цьому концентрація для такого додавання вказана 1 : 50 000, 1 : 100 000, тоді як більшість літератури з регіонарної анестезії рекомендують співвідношення 1 : 200 000. Такі шляхи введення, як інтратекальний, епі-

дуральний та периневральний, відсутні в інструкціях усіх ад'ювантів.

### МІСЦЯ ДІЇ АД'ЮВАНТІВ

Незважаючи на появу місцевих анестетиків тривалої дії, покращення їх фармакокінетики, удосконалення техніки регіонарного знеболювання, вони не повністю забезпечують потребу в лікуванні болю, особливо хронічного. Паралельно із зростанням анестетичної сили місцевих анестетиків підвищується ризик їх системної токсичності, що змусило анестезіологічне суспільство створювати спеціальні алгоритми дій для таких випадків з використанням «ліпідного порятунку». Усе це обґрунтовує застосування ад'ювантів в регіонарній анестезії, що є цілком логічним з точки зору мультимодальної аналгезії. В патофізіології болю беруть участь багато різних рецепторів, іонних каналів, які можуть слугувати мішенями для ад'ювантів [1]. Метою додавання ад'ювантів при регіонарній анестезії є: прискорення настання та збільшення тривалості анестезії, підвищення щільності та якості блоку, а також зниження токсичності місцевого анестетика [2]. Застосування ад'ювантів пов'язане з певними ризиками, такими

як нейротоксичність, системна дія препарату, місцеве подразнення, несумісність або утворення осаду з розчином місцевого анестетика. Окрім того, має значення і вартість препарату та ризику через помилки у дозуванні [2].

### ОПІОЇДИ ЯК АД'ЮВАНТИ

Опіоїди викликають гіперполяризацію аферентних сенсорних нейронів через опіоїдні рецептори, які пов'язані з інгібіторним G-протеїном. Опіоїди діють на усіх рівнях виникнення та проведення больового імпульсу. Мішенями для опіоїдів є опіоїдні рецептори ( $\mu$ ,  $\kappa$  та  $\delta$ ), ORL-1-рецептори, та багато інших механізмів, на які вони мають опосередкований вплив [2]. Додавання опіоїдів до місцевого анестетика в якості ад'юванта покращує якість знеболення шляхом впливу на процеси трансдукції, трансмісії, модуляції та навіть на процес перцепції болю.

**Морфін** був першим алкалоїдом, виділеним у чистому виді у 1804 році. Вже за 40 років після відкриття у 1844 році морфін був першим з ліків, уведеним до нервів. У 1900 році він став першим з опіоїдів, застосованим інтратекально, а у 1979 році морфін першим з опіоїдів був застосований епідурально. На сьогодні морфін, уведений нейраксіально в малих дозах (епідурально – до 1-5 мг, інтратекально – 100-200 мкг), забезпечує багатогодинне знеболювання [3]. Недоліками нейраксіального морфіну є ризик відтермінованого апное (до 1:500), тяжкий свербіж (понад 50 %) та губний герпес (до 38%). Водорозчинність морфіну сприяє його потраплянню через ліквор до дихального центру стовбура головного мозку; це вимагає ретельного моніторингу на предмет апное впродовж 24-48 годин після останнього нейраксіального введення.

Опіоїди тривалий час застосовуються в якості ад'ювантів при каудальній анестезії у дітей [4]. В оглядовій статті Wiegeler et al. [5], в якій наведені сучасні дані щодо каудальної епідуральної анестезії у дітей, морфін без консервантів перелічений як зареєстрований препарат для епідурального введення. Останні рекомендації ESRA/ASRA [6] підтримують застосування морфіну без консервантів у якості ад'юванта при каудальних блоках та рекомендують дозу 10-30 мкг/кг для морфіну, що пролонгує каудальну аналгезію до 24 годин. Каудально введений морфін може мати побічні ефекти у вигляді відтермінованого апное, пригнічення перистальтики кишечника, свербіжу, післяопераційної нудоти та блювання. Тому застосування морфіну епідурально має бути обмеженим та потребує ретельного моніторингу стану пацієнта впродовж 24-48 годин після введення [7].

Перинеурально введення морфіну не має переваг порівняно з його системним введенням (вну-

трішньовенно, внутрішньом'язово). Пролонгація блоків нервів та аналгезії від перинеурального морфіну сумнівна, через це він не рекомендований в якості ад'юванта в провідниковій анестезії [8].

**Гідроморфон** вважають ефективним при нейраксіальному введенні, має менше побічних дій, ніж морфін. Дози: 100 мкг інтратекально, 500-600 мкг епідурально, перинеурально не рекомендований [3].

**Фентаніл** – ліпофільний опіоїд, тому швидко фіксується та діє сегментно при нейраксіальному введенні. Інтратекально (10-25 мг) забезпечує тривалу аналгезію, не меншу за морфін. При цьому ризик побічних ефектів набагато нижчий, ніж від морфіну [2].

Фентаніл в якості ад'юванта до місцевого анестетика при спінальній анестезії для кесаревого розтину значно знизив інцидентність та тяжкість тремтіння після операції [9].

Епідурально фентаніл не має переваг перед морфіном: аналгезія коротша, ризик побічних дій такий самий [3]. Гайдлайни ESRA/ASRA не рекомендують фентаніл у якості ад'юванта [6]. Фентаніл та суфентаніл є ліпофільними опіоїдами, що пролонгують каудальний блок до 4 годин, тоді як гідрофільний морфін – до 24 годин [10]. Однакова концентрація фентанілу в крові після епідурального і внутрішньом'язового введення викликає апное стосовно того, яким шляхом він діє. В деяких роботах показана пролонгація паравертебрального блоку до 18 годин від додавання фентанілу до бупівакаїну [2, 11]. Фентаніл при перинеуральному введенні з місцевим анестетиком пролонгує аналгезію до 1 години. У більшості досліджень не виявлено жодних переваг фентанілу в якості ад'юванта в провідниковій анестезії. Побічні дії у вигляді седації, брадикардії та гіперкапнії роблять нерациональним перинеуральне застосування фентанілу [8].

**Суфентаніл** епідурально (0.75-1 мкг/мл) забезпечує добру аналгезію. Епідурально не бажано перевищувати дозу 1.5 мкг, щоб запобігти побічним ефектам, хоч деякі клініки застосовують навіть 5 мкг суфентанілу епідурально [2]. Гайдлайни ESRA/ASRA не рекомендують суфентаніл епідурально [6].

Перинеурально суфентаніл у якості ад'юванта не рекомендований [3].

**Меперидин** – ліпофільний опіоїд, який має ще й місцеву анестетичну дію. В дозі 0.5-1.0 мг/кг інтратекально викликає адекватний сенсорний блок та післяопераційну аналгезію. Побічні ефекти: сонливість, свербіж, нудота, блювання, та можлива і респіраторна депресія. Додавання до місцевого анестетика в менших дозах 0.05-0.5 мг/кг інтратекально може забезпечити адекватну аналгезію з

меншими побічними ефектами. Систематичний огляд та мета-аналіз, проведений Lin YC et al. [12], показав, що меперидин як ад'ювант до місцевого анестетика в дозі 0.05–0.5 мг/кг інтратекально значно знижує інцидентність тремтіння (ознобу) після спінальної анестезії, а також зменшує потребу в анальгетиках інтраопераційно. При цьому він дещо підвищує інцидентність нудоти та блювання, але ризик свербежу не підвищує.

Подібний ефект від меперидину як ад'юванта при спінальній анестезії доведений і при кесаревому розтині, причому без побічної дії на плід і без посилення гіпотензії у матері [13].

**Трамадол** – слабкий опіоїд центральної дії, має слабку дію на мю- та каппа-рецептори, блокує натрієві та калієві канали, інгібує зворотне захоплення норадреналіну й серотоніну. Трамадол діє на моторні й ноцицептивні волокна подібно до місцевих анестетиків. Результати досліджень стосовно застосування трамадолу в регіонарній анестезії досить суперечливі [2]. Від інтратекального введення 10-50 мг ефект був сумнівним. Епідурально рекомендований у вигляді постійної інфузії 1-2 мг/кг для післяопераційної анальгезії, бо забезпечував непоганий ефект. Периневральне застосування трамадолу не рекомендовано [8]. Побічні дії у вигляді седації, нудоти та блювання зустрічаються досить часто [3].

Систематичний огляд та мета-аналіз 16 рандомізованих контрольованих досліджень щодо ефективності трамадолу, доданого до місцевого анестетика при блокадах плечового сплетіння виявив наступні результати: 100 мг трамадолу в якості ад'юванта забезпечує пролонгацію як сенсорного, так і моторного блоку приблизно на 1 годину, анальгезію приблизно на 2 години, пришвидшує настання блоку на 1-2 хвилини. Але доза трамадолу 50 мг не давала подібного ефекту. Інцидентність побічних ефектів не різнилася між групами з трамадолом та без нього [14].

**Бупренорфін** – високо ліпофільний частковий опіоїдний агоніст мю-, дельта- та ORL-1-рецепторів. Антигіперальгетичну властивість бупренорфіну пояснюють через дію його проміжного метаболіту – норбупренорфіну на каппа- та дельта-опіоїдні рецептори [15]. Бупренорфін має унікальну здатність блокувати натрієві канали, подібно до місцевих анестетиків, що робить його потужним ад'ювантом до місцевого анестетика при блокадах нервів [16-19].

Дози бупренорфіну: інтратекально 75-150 мкг, епідурально 150-300 мкг, периневральна до 300 мкг [3].

Побічні дії у вигляді нудоти, блювання залежать від дози та шляху введення: периневральна >1 мкг/кг може спричинити блювання, тоді як епідураль-

но, інтратекально до 4 мкг/кг – блювання не буває. Бупренорфін в якості ад'юванта до місцевого анестетика рекомендований для надійної пролонгації блокад периферичних нервів. При цьому рекомендують проводити мультимодальну профілактику нудоти та блювання та уникати його застосування в пацієнтів, схильних до нудоти [8]. Переваги бупренорфіну як компонента регіонарної анальгезії доведені в численних дослідженнях. Його край висока ліпофільність забезпечує тривалу фіксацію до рецепторів. Бупренорфін має «феномен стелі» для депресії дихання, при системному введенні також може мати «стелю» анальгетичного ефекту. Але він не має «стелі» для регіональної анальгетичної дії. Периневральне введення бупренорфіну може діяти 2-3 доби. Дешевизна вітчизняного препарату є ще однією перевагою цього потужного ад'юванта.

В одному з останніх мета-аналізів [20] виявлено, що бупренорфін в якості ад'юванта до місцевого анестетика пролонгує блоки нервів до 8 годин. Периневральне введення забезпечувало тривалість анальгезії на 6 годин довшу, ніж внутрішньом'язове введення бупренорфіну. При цьому інцидентність нудоти та блювання була однаковою при обох шляхах його застосування.

## АДРЕНЕРГІЧНІ АГОНІСТИ ЯК АД'ЮВАНТИ

### *Епінефрин (адреналін)*

Головна мета додавання епінефрину до місцевого анестетика – зниження ризику системної токсичності! Епінефрин пролонгує дію місцевого анестетика через уповільнення абсорбції з місця введення внаслідок звуження судин (альфа-1-адренергічний ефект). Має також альфа-2-адренергічний ефект на ноцицепцію. Стандартна доза: 5 мкг на 1 мл місцевого анестетика [2]. Побічні дії у вигляді артеріальної гіпертензії, тахікардії рідко трапляються з такими низькими дозами, але ішемія нерва може викликати нейропатію, особливо у пацієнтів з цукровим діабетом [8]. Перевищення дози епінефрину призводить до значної тахікардії, ішемії міокарда внаслідок скорочення діастолі. Описані навіть летальні випадки внаслідок фібриляції шлуночків.

Не можна додавати епінефрин при анестезії на пальцях, на кінчику носа та пенісі, через загрозу некрозу в дистальних ділянках.

Протипокази для додавання епінефрину до розчину місцевого анестетика:

- Порушення ритму серця (аритмії, тахікардії, екстрасистоли, А-V блокади);
- Нестабільна стенокардія;
- Інфаркт міокарда, перенесений протягом останніх трьох місяців;
- Злоякісна артеріальна гіпертензія;



- Артеріальна гіпертензія, не корегована ліками;
- Попередній набряк легенів;
- Гіпертиреоз;
- Пухлини надниркових залоз;
- Пацієнти, які приймають інгібітори MAO (моно-аміно-оксидази);
- Пацієнти, які приймають кокаїн, амфетамін.

#### **Альфа-2-адреноміметики як ад'юванти**

Альфа-2-адренорецептори задіяні здебільшого в низхідних гальмівних шляхах ноцицепції.

**Клонідин** – найбільш доступний альфа-2-агоніст, який застосовується в якості ад'юванта протягом багатьох років. Клонідин зв'язується з альфа-2-адренорецепторами заднього рога спинного мозку, що впливає на низхідну модуляцію больових імпульсів. Клонідин здатний до місцевого звуження судин. Він також має пряму дію на периферичні нерви шляхом гіперполяризації каналів CNG (cyclic nucleotide gated channels), чим пролонгує дію місцевого анестетика. Клонідин діє на волокна C значно сильніше, ніж на A-альфа-волокна. Він також покращує аксонний транспорт органел, пролонгує аналгезію, поглиблює гіпотензію, запобігає тремтінню (ознобу), має седативний ефект [2]. Клонідин периневрально застосовується вже понад 25 років. Клонідин, доданий до місцевого анестетика, при периневральному введенні пролонгує блоки нервів до двох годин. При цьому з бупівакаїном ефект є кращим, але описаний сумнівний ефект з лево-бупівакаїном та ропівакаїном [8]. Пролонгує дію усіх місцевих анестетиків середньої тривалості дії, окрім мепівакаїну. Дози 30-300 мкг подовжують час до першої вимоги знеболювання на 2-2,5 години. У 70% досліджень доза 150 мкг була ефективною. Високі дози (2 мкг/кг) призводять до системних побічних ефектів: гіпотензії, седатії, брадикардії. Клонідин нейраксіально також застосовується в якості ад'юванта: інтратекально 30-225 мкг; епідурально 6-8 мкг/кг болюсно, 1-2 мкг/кг/годину в інфузії [2].

Swain A et al. наводять наступні дози клонідину: інтратекально 15-40 мкг, епідурально 25-50 мкг, периневрально 0.5-5 мкг/кг (максимально 150 мкг) [3].

Клонідин є в багатьох країнах зареєстрованим препаратом для епідурального введення [6]. Клонідин є найбільш поширеним ад'ювантом для каудальної анестезії у дітей, який продемонстрував позитивні ефекти [5, 21, 22] у дозах 1-2 мкг/кг. Досі тривають дебати щодо застосування клонідину у недоношених новонароджених та немовлят віком до 3-х місяців через можливу побічну дію у вигляді апное [7].

#### **Дексмедетомідин**

Дексмедетомідин має коротший період напівжиття порівняно з клонідином. Афінітет до альфа-2-рецепторів у дексмедетомідину усередині вищий, ніж у клонідину. Блокує HCN-канали (Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels). Демонструє нейропротекторні властивості у суміші з лідокаїном і бупівакаїном, може знижувати кардіотоксичність бупівакаїну. Побічні дії: брадикардія (<10%), незначна гіпотензія. Дексмедетомідин при інтратекальному введенні з бупівакаїном в дозі 3 мкг пролонгує і моторний, і сенсорний блок. Епідурально вводять 1 мкг/кг [2].

Європейський гайдлайн не вказує дози, але деякі автори вважають дозу 1-2 мкг/кг ефективною [6, 23-25].

Swain A et al. наводять наступні дози дексмедетомідину: інтратекально 5-10 мкг, епідурально 1 мкг/кг, периневрально 20-150 мкг [3].

Мета-аналіз, проведений Sun S et al., порівнював ефект від дексмедетомідину та фентанілу, доданих до місцевого анестетика при спінальній анестезії. Дексмедетомідин був кращим у пролонгації спінального блоку, за якістю післяопераційної аналгезії, знизив інцидентність свербіжу, і при цьому не підвищив інцидентність гіпотензії та брадикардії [26].

В оглядовій статті Trifa M et al. наведені дані про те, що каудальна анестезія триває довше з дексмедетомідином, ніж з морфіном, як ад'ювантом, залишаючись на рівні з клонідином за якістю. Гемодинамічні ефекти у вигляді брадикардії здебільшого зустрічались з дозою дексмедетомідину >2 мкг/кг [27].

При периневральному застосуванні дексмедетомідину в дозі 1 мкг/кг пролонгує блок на 200 хв. Корисний із лево-бупівакаїном, ропівакаїном і бупівакаїном. Рекомендують у пацієнтів, у яких можна легко коригувати побічні дії у вигляді брадикардії та гіпотензії [8]. Європейська та Американська спільноти регіонарної анестезії та лікування болю рекомендують дексмедетомідин в якості ад'юванта для пролонгації блокади нервів у дітей [6].

В одному з останніх досліджень порівнювали дексмедетомідин (50 мкг) з бупренорфіном (150 мкг) в якості ад'ювантів до бупівакаїну для підключичної блокади плечового сплетіння під УЗ-локацією [28]. Автори виявили наступні відмінності: початок настання сенсорного блоку в групі бупренорфіну 4.5 хв, а в групі дексмедетомідину – 3.9 хв; початок настання моторного блоку в групі бупренорфіну 6.8 хв, а в групі дексмедетомідину – 6.0 хв; тривалість сенсорного блоку в групі бупренорфіну 699 хв, а в групі дексмедетомідину – 768 хв; тривалість моторного блоку в групі бупренорфіну 729 хв, а в групі дексмедетомідину

– 790 хв; тривалість післяопераційної аналгезії в групі бупренорфіну 937 хв, а в групі дексмедетомідину – 1280 хв. Побічні ефекти були у вигляді нудоти/блювання у двох пацієнтів, та свербіж – у одного пацієнта в групі бупренорфіну, тоді як у групі дексмедетомідину побічних дій не виявлено. Рівень седації за шкалою Ramsay був глибшим у групі дексмедетомідину – 2.9, ніж у групі бупренорфіну – 2.52. Автори зробили висновок на користь дексмедетомідину.

Мета-аналіз 24 досліджень показав ефективність дексмедетомідину в якості інтратекального ад'юванта до місцевого анестетика в дозі 5 мкг в запобіганні післяопераційному тремтінню та кращій якості блоку. Побічна дія проявлялась у вигляді брадикардії [29].

### ІНГІБИТОР ХОЛІНЕСТЕРАЗИ НЕОСТИГМІН ЯК АД'ЮВАНТ

**Неостигмін** при нейраксіальному введенні підсилює дію клонідину, а також запобігає гіпотензії від клонідину та місцевого анестетика, але ця дія проявляється за півгодини після введення, оскільки ацетилхолінові рецептори розташовані у глибині спинного мозку. В експериментах показана нейротоксичність при перинеуральному введенні неостигміна, тому не рекомендований перинеурально [8]. Swain A et al. наводять наступні дози неостигміну: інтратекально 5-10 мкг, до 50-150 мкг, епідурально 1, 2 та 4 мкг [3]. Можливі побічні ефекти у вигляді брадикардії, занепокоєння при нейраксіальному введенні, та посилення перистальтики шлунково-кишкового тракту при перинеуральному застосуванні.

### БЕНЗОДІАЗЕПІНИ ЯК АД'ЮВАНТИ

**Мідазолам** є непрямим агоністом ГАМК-рецепторів. В літературі більше даних про нейраксіальне введення його в якості ад'юванта. Але через експериментальні дані, які свідчать про нейротоксичність мідазоламу при нейраксіальному застосуванні, його не рекомендують застосовувати в якості ад'юванта [8]. Swain A et al. наводять наступні дози мідазоламу: інтратекально 1-2,5 мг, епідурально 50 мкг/кг, розведений в 10 мл фізіологічного розчину [3].

### NMDA-АНТАГОНІСТИ ЯК АД'ЮВАНТИ

Антагоністи NMDA-рецепторів мають властивості місцевої анестезії. **Кетамін** також діє холінергічним і адренергічним шляхами, а також через 5HT-рецептори. Кетамін продемонстрував невеличкий ефект при застосуванні в якості ад'юванта нейраксіально, а перинеуральне введення 30 мг з ропівакаїном не показало ефекту. Побічні дії у вигляді нудоти, сонливості, галюцинації зустріча-

ються досить часто. Тому кетамін взагалі не рекомендований як ад'ювант [8].

Marhofer P et al. вважають, що лікарська форма без консервантів як рацемічного кетаміну, так і S-кетаміну можуть бути безпечно застосовані в дозі 0.5-1.0 мг/кг епідурально каудальним доступом у дітей [30, 31]. Але експериментально на тваринах показано, що кетамін викликає нейрональний апоптоз при інтратекальному введенні [32].

**Магній** є NMDA-антагоністом, що модує вхід  $Ca^{2+}$  до нейрона. Він блокує NMDA-рецептори в ЦНС і на периферії: у шкірі та м'язах. Магній знижує збудливість периферичних нервів і допомагає місцевим анестетикам підвищити поріг збудження А-бета-волокон. Внутрішньовенне введення сульфату магнію під час протезування кульшового суглоба під спінальною анестезією покращувало післяопераційне знеболювання. Мала доза сульфату магнію, додана до інтратекального місцевого анестетика, подовжувала спінальну анестезію та покращувала післяопераційне знеболювання. Але у тварин виявлена нейротоксичність сульфату магнію при інтратекальному введенні. Перинеуральне введення сульфату магнію з місцевим анестетиком забезпечує швидше настання акінезії, подовжує аналгезію, знижує післяопераційний біль і потребу в опіоїдах. Ідеальною дозою перинеурально вважають від 50 до 250 мг. Описана нудота протягом 12 годин після інтерскаленної блокади місцевим анестетиком з ад'ювантом сульфатом магнію. Доданий до лідокаїну сульфат магнію покращував внутрішньовенну регіональну анестезію [2].

Swain A et al. наводять наступні дози сульфату магнію: інтратекально 25-100 мг, епідурально 50-100 мг [3]. На сьогодні потенційні нейротоксичність і побічні дії периферично введеного сульфату магнію не досліджені адекватно. Клінічна ефективність можлива з нижчими дозами сульфату магнію з уникненням побічних ефектів у вигляді нудоти та блювання. Тому, сульфат магнію в якості ад'юванта поки що не рекомендований [8].

Автори систематичного огляду та мета-аналізу щодо застосування магнію в якості ад'юванта при каудальній епідуральній анестезії у дітей також не визначили однозначно його переваг [33]

### ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ ЯК АД'ЮВАНТИ

Механізм дії глюкокортикоїдів як ад'ювантів дотепер не з'ясований. Можливо, вони діють на калієві канали С-волокон через глюкокортикоїдні рецептори. Не виключається також вплив на ноцицепцію через системну протизапальну дію [2].

**Дексаметазон** широко застосовується за останні десятиріччя в якості ад'юванта як нейраксіально, так і перинеурально. Перинеурально в дозі 4-10

мг пролонгує блок від місцевих анестетиків тривалої дії на 730-1306 хв., від місцевих анестетиків середньої тривалості дії до 175 хв. Тривала моторна блокада від такої комбінації не є бажаним ефектом. У суміші з 1.5% мепівакаїном не виявлено пролонгації ані сенсорного, ані моторного блока від дексаметазону. Не виявлено різниці між дозами дексаметазону 4 мг і 8 мг, тому вважається достатньою доза 4 мг. Дексаметазон як при системному, так і при перинеуральному введенні знижує інцидентність післяопераційних нудоти та блювання [8]. Експериментальні дані не виключають можливу периферичну нейропатію від дексаметазону при перинеуральному введенні [2].

Swain A et al. наводять наступні дози дексаметазону: інтратекально 8 мг, епідурально 4-8 мг, перинеурально 1-8 мг [3].

Цікавими є результати дослідження Desmet M et al. [34], які свідчать про однакову пролонгацію анальгезії від внутрішньовенного введення дексаметазону та від додавання його до ропівакаїну перинеурально при інтерскаленній блокаді. В цьому дослідженні середня тривалість сенсорного блоку становила в групі ропівакаїну без дексаметазону – 757 хв, в групі ропівакаїну перинеурально та дексаметазон 10 мг внутрішньовенно – 1275 хв, та в групі перинеурально ропівакаїн + 10 мг дексаметазону – 1405 хв.

Ефективність дексаметазону в якості ад'юванта оцінювали багато дослідників [35-40].

Опублікований огляд Кокрейнівської бази [41] щодо застосування дексаметазону в якості ад'юванта при блокадах нервів, до якого включено 35 досліджень на 2702 пацієнтах 15-78 років. 33 дослідження проведені при операціях на верхній кінцівці, та всього 2 дослідження при операціях на нижній кінцівці. Результати порівняння перинеурального дексаметазону з плацебо: тривалість сенсорного блоку була значно довшою (на 6.7 годин), інтенсивність болю протягом першої доби після операції та потреба в опіоїдах були значно нижчими при перинеуральному застосуванні дексаметазону. При порівнянні перинеурального та внутрішньовенного введення дексаметазону виявлені значно триваліший (на 3.14 годин) сенсорний блок, значно нижча інтенсивність болю впродовж першої доби від перинеурального дексаметазону, ніж від внутрішньовенного його введення; потреба в опіоїдах не різнилась у цих двох групах. Серед побічних ефектів описані п'ять серйозних випадків: 1 пневмоторакс як ускладнення блокади плечового сплетення (не описано в групі дексаметазону чи плацебо), 4 випадки ускладнень, не пов'язаних із блокадою: 2 пацієнти з групи плацебо потребували повторної госпіталізації протягом першого тижня після операції: один через падіння, інший

через кишкову інфекцію. У одного пацієнта з групи плацебо розвинувся комплексний регіональний больовий синдром I типу. Лише в одного пацієнта з групи внутрішньовенного дексаметазону розвинулась пневмонія. Автори огляду зробили наступні висновки:

- при операціях на верхній кінцівці дексаметазон, уведений як перинеурально, так і внутрішньовенно, пролонгує сенсорний блок та знижує інтенсивність болю після операції і потребу в опіоїдах (докази низької та середньої якості);
- недостатньо доказової бази для встановлення ефективності дексаметазону як ад'юванта при блокадах на нижній кінцівці та у дітей;
- результати огляду не мають бути застосовані у пацієнтів, які мають підвищений ризик виникнення побічних дій дексаметазону.

Триває дослідження DEXPED у Франції з кінця 2019 року, в якому оцінюється ефективність внутрішньовенного дексаметазону в дозі 0.2 мг/кг у дітей 6-15 років при операціях на нижній кінцівці в умовах провідникової анестезії ропівакаїном [42]. Результати цього дослідження очікуються у 2022 році.

Останніми роками спостерігається тенденція до застосування дексаметазону в якості ад'юванта при фасціальних блокадах [43, 44].

За даними вітчизняних науковців, дексаметазон інтратекально в дозі 4 мг у якості ад'юванта при спінальній анестезії для планового кесаревого розтину може значно знизити частоту та прояви артеріальної гіпотонії, нудоти та тремтіння в післяопераційному періоді [45]. Розчин дексаметазону має лужну реакцію, тому при додаванні до ропівакаїну утворюється осад. Такий ефект можливий і з іншими анестетиками тривалої дії.

#### Метилпреднізолон

Депо-метилпреднізолон з 0.5% лідокаїном показав хороший результат в лікуванні нейропатичного болю внаслідок ушкодження нерва. Суміш вводили проксимальніше від місця ушкодження нерва [2].

#### ГІДРОКАРБОНАТ НАТРІЮ (NaHCO<sub>3</sub>) ЯК АД'ЮВАНТ

Гідрокарбонат натрію сприяє проникненню місцевого анестетика крізь мембрану нервового волокна, чим пришвидшує початок дії анестетика. Рекомендовані співвідношення: 1 мл 8,4% соди на 10 мл лідокаїну, мепівакаїну; 0,1 мл 8,4% соди на 10 мл бупівакаїну, лівобупівакаїну. З анестетиками тривалої дії сода реагує з утворенням осаду, тому краще уникати такої комбінації [2].



## БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ ЯК АД'ЮВАНТИ

**Верапаміл** пролонгує сенсорний блок через блокаду кальцієвих каналів.

Периневрально у суміші з лідокаїном, бупівакаїном та лівобупівакаїном значно пролонгує сенсорну блокаду, також пришвидшує початок блоку [2].

## ВИСНОВКИ

Потужними ад'ювантами в регіонарній анестезії на сьогодні є дексаметазон та бупренорфін.

Незважаючи на численні дослідження, які доводять ефективність та безпеку багатьох ад'ювантів, їх застосування на сьогодні залишається "off-label".

Фінансування / Funding  
Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest  
Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /  
All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень /  
This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 03.06.2021

Після доопрацювання / Revised: 04.06.2021

Прийнято до друку / Accepted: 07.06.2021

Опубліковано онлайн / Published online: 30.06.2021

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Schäfer M, Mousa SA, Shaqura M, Tafelski S. Background and current use of adjuvants for regional anesthesia : From research to evidence-based patient treatment. *Anaesthesist* 2019 Jan;68(1):3-14. doi: 10.1007/s00101-018-0522-6.
- Prasad GVK, Khanna S, Jaishree SV. Review of adjuvants to local anesthetics in peripheral nerve blocks: Current and future trends. *Saudi J Anaesth.* 2020 Jan-Mar; 14(1): 77–84. doi: 10.4103/sja.SJA\_423\_19 PMID: PMC6970354 PMID: 31998024
- Swain A, Nag DS, Sahu S, Samaddar DP. Adjuvants to local anesthetics: Current understanding and future trends. *World J Clin Cases* 2017; 5(8): 307-323 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/2307-8960/full/v5/i8/307.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v5.i8.307>
- Krane EJ, Tyler DC, Jacobson LE. The dose response of caudal morphine in children. *Anesthesiology* 1989;71:48-52.
- Wiegele M, Marhofer P, Lonnqvist P-A. Caudal epidural blocks in paediatric patients: a review and practical considerations. *British Journal of Anaesthesia*, 2019, 122 (4): 509-517. doi:10.1016/j.bja.2018.11.030
- Suresh S, Ecoffey C, Bosenberg A, et al. The European society of regional anaesthesia and pain therapy/American society of regional anaesthesia and pain medicine recommendations on local anesthetics and adjuvants dosage in pediatric regional anaesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43: 211-6 <http://dx.doi.org/10.1097/AAP.0000000000000702>
- Lundblad M, Lonnqvist PA. Adjunct analgesic drugs to local anaesthetics for neuroaxial blocks in children. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016;29: 626-31
- Kirksey MA, Haskins SC, Cheng J, Liu SS Local Anesthetic Peripheral Nerve Block Adjuvants for Prolongation of Analgesia: A Systematic Qualitative Review. (2015) *PLoS ONE* 10(9): e0137312. doi:10.1371/journal.pone.0137312
- Subramani Y, Nagappa M, Kumar K, Fochesato L-A, Chohan MBY, Zhu YF, Armstrong K, Singh SI. Effect of intrathecal lipophilic opioids on the incidence of shivering in women undergoing cesarean delivery after spinal anaesthesia: a systematic review and bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiology* (2020) 20:214 <https://doi.org/10.1186/s12871-020-01116-5>
- Bujedo BM, Santos SG, Apizaco AU. A review of epidural and intrathecal opioids used in the management of postoperative pain. *J Opioid Manag* 2012;8: 177-92
- Bhuvaneshwari V, Wig J, Mathew PJ, Singh G. Post-operative pain and analgesic requirements after paravertebral block for mastectomy: A randomized controlled trial of different concentrations of bupivacaine and fentanyl. *Indian J Anaesth.* 2012;56:34–9. [PMCID: PMC3327067] [PubMed: 22529417]
- Lin YC, Chen CY, Liao YM, Liao AH, Lin PC, Chang CC. Preventing shivering with adjuvant low dose intrathecal meperidine: A meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *Sci Rep.* 2017 Nov 10;7(1):15323. doi: 10.1038/s41598-017-14917-5. PMID: 29127294
- Jaafarpour M, Taghizadeh Z, Shafiei E, Vasigh A, Sayehmiri K . The Effect of Intrathecal Meperidine on Maternal and Newborn Outcomes After Cesarean Section: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Anesth Pain Med. Online ahead of Print ;* 2020, 10(2):e100375. doi: 10.5812/aapm.100375.
- Shin HW, Ju BJ, Jang YK, You HS, Kang H, Park JY. Effect of tramadol as an adjuvant to local anesthetics for brachial plexus block: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017 Sep 27;12(9):e0184649. doi: 10.1371/journal.pone.0184649. eCollection 2017.PMID: 28953949
- Davis MP, Pasternak G, Behm B. Treating Chronic Pain: An Overview of Clinical Studies Centered on the Buprenorphine Option. *Drugs.* 2018 August ; 78(12): 1211–1228. doi:10.1007/s40265-018-0953-z
- Leffler A, Frank G, Kistner K, Niedermirtl F, Koppert W, Reeh PW, et al. Local anesthetic-like inhibition of voltage-gated Na(+) channels by the partial mu-opioid receptor agonist buprenorphine. *Anesthesiology.* 2012;116(6):1335–46. [PubMed: 22504149]
- Williams BA, Butt MT, Zeller JR, Coffee S, Pippi MA. Multimodal perineural analgesia with combined bupivacaine-clonidine-buprenorphine-dexamethasone: safe in vivo and chemically compatible in solution. *Pain Med.* 2015;16(1):186–98. [PubMed: 25339320]
- Alemanno F, Westermann B, Bettoni A, Candiani A, Cesana BM. Buprenorphine versus tramadol as perineural adjuvants for postoperative analgesia in patients undergoing arthroscopic rotator cuff repair under middle interscalene block: a retrospective study. *Minerva Anestesiol.* 2014;80(11):1198–204. [PubMed: 24569357]
- Kosel J, Bobik P, Tomczyk M. Buprenorphine: the unique opioid adjuvant in regional anaesthesia. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(3):375–83. [PubMed: 26758991]
- Schnabel A, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM, Meyer-Frießem CH. Efficacy and safety of buprenorphine in peripheral nerve blocks: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Anaesthesiol* 2017 Sep;34(9):576-586. doi: 10.1097/EJA.0000000000000628.
- Wolff M, Heugel P, Hempelmann G, Scholz A, Mu'hlring J, Olschewski A. Clonidine reduces the excitability of spinal dorsal horn neurons. *Br J Anaesth* 2007;98: 353-61
- Mossetti V, Vicchio N, Ivani G. Local anesthetics and adjuvants in pediatric regional anaesthesia. *Curr Drug Targets* 2012;13: 952-60
- Bosenberg A. Adjuvants in pediatric regional anaesthesia. *Pain Manag* 2012;2: 479-86
- Marhofer P, Brummett CM. Safety and efficiency of dex-medetomidine as adjuvant to local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016;29: 632-7
- Tong Y, Ren H, Ding X, Jin S, Chen Z, Li Q. Analgesic effect and adverse events of dexmedetomidine as additive for pediatric caudal anaesthesia: a meta-analysis. *Paediatr Anaesth* 2014;24: 1224-30
- Sun S, Wang J, Bao N, Chen Y, Wang J. Comparison of dexmedetomidine and fentanyl as local anesthetic adjuvants in spinal anaesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther.* 2017 Dec 1;11: 3413-3424. doi: 10.2147/DDDT.S146092. eCollection 2017.PMID: 29238167
- Trifa M, Tumin D, Tobias JD. Dexmedetomidine as an adjunct for caudal anaesthesia and analgesia in children. *Minerva Anestesiol* 2018;84: 836-47
- Lomate PA, Mane MV. Efficacy of multimodal analgesia with perineural buprenorphine or dexmedetomidine for surgeries performed under ultrasound-guided infraclavicular brachial plexus block. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2020 Jan-Mar;36(1):66-71. doi: 10.4103/joacp.JOACP\_30\_18. Epub 2020 Feb 18.PMID: 32174661
- Zhang J, Zhang X, Wang H, Zhou H, Tian T, Wu A (2017) Dexmedetomidine as a neuraxial adjuvant for prevention of perioperative shivering: Meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 12(8): e0183154. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183154>
- Marhofer P, Krenn CG, Plochl W, et al. +/-ketamine for caudal block in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000; 84: 341-5.
- Lonnqvist PA, Walker SM. Ketamine as an adjunct to caudal block in neonates and infants: is it time to re-evaluate? *Br J Anaesth* 2012;109: 138-40.
- Stratmann G. Neurotoxicity of anesthetic drugs in the developing brain. *Anesth Analg* 2011;113: 1170-9.

33. Kawakami H, Mihara T, Nakamura N, Ka K, Goto T. Effect of magnesium added to local anesthetics for caudal anesthesia on postoperative pain in pediatric surgical patients: A systematic review and meta-analysis with Trial Sequential Analysis. *PLoS One*. 2018 Jan 2;13(1):e0190354. doi: 10.1371/journal.pone.0190354. eCollection 2018. PMID: 29293586
34. Desmet M, Braems H, Reynvoet M, Plasschaert S, Van Cauwelaert J, Pottel H, Carlier S, Missant C, Van de Velde M. I.V. and perineural dexamethasone are equivalent in increasing the analgesic duration of a single-shot interscalene block with ropivacaine for shoulder surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Br J Anaesth* 2013 Sep;111(3):445-52. doi: 10.1093/bja/aet109. Epub 2013 Apr 15. PMID: 23587875
35. Vorobeichik L, Brull R, Abdallah FW. Evidence basis for using perineural dexmedetomidine to enhance the quality of brachial plexus nerve blocks: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 2017 Feb;118(2):167-181. doi:10.1093/bja/aew411. PMID: 28100520
36. Zhao WL, Ou XF, Liu J, Zhang WS. Perineural versus intravenous dexamethasone as an adjuvant in regional anesthesia: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Res*. 2017 Jul 4;10:1529-1543. doi: 10.2147/JPR.S138212. eCollection 2017. PMID: 28740419
37. McHardy PG, Singer O, Awad IT, Safa B, Henry PDG, Kiss A, Au SK, Kaustov L, Choi S. Comparison of the effects of perineural or intravenous dexamethasone on low volume interscalene brachial plexus block: a randomised equivalence trial. *Br J Anaesth*. 2020 Jan;124(1):84-91. doi: 10.1016/j.bja.2019.08.025. Epub 2019 Oct 5. PMID: 31591018
38. Chun EH, Kim YJ, Woo JH. Which is your choice for prolonging the analgesic duration of single-shot interscalene brachial blocks for arthroscopic shoulder surgery? intravenous dexamethasone 5mg vs. perineural dexamethasone 5mg randomized, controlled, clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jun;95(23):e3828. doi: 10.1097/MD.0000000000003828. PMID: 27281084
39. Chalifoux F, Colin F, St-Pierre P, Godin N, Brulotte V. Low dose intravenous dexamethasone (4 mg and 10 mg) significantly prolongs the analgesic duration of single-shot interscalene block after arthroscopic shoulder surgery: a prospective randomized placebo-controlled study. *Can J Anaesth*. 2017 Mar;64(3):280-289. doi: 10.1007/s12630-016-0796-6. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28050801
40. Baeriswyl M, Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Efficacy of perineural vs systemic dexamethasone to prolong analgesia after peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2017 Aug 1;119(2):183-191. doi: 10.1093/bja/aex191. PMID: 28854551
41. Pehora C, Pearson AM, Kaushal A, Crawford MW, Johnston B. Dexamethasone as an adjuvant to peripheral nerve block. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 9;11(11):CD011770. doi: 10.1002/14651858.CD011770.pub2. PMID: 29121400
42. Vautrin N, Thilly N, Bernard Y, Wurtz F, Meistelman C. Protocol of DEXPED trial: efficacy of intravenous dexamethasone, administered at the time of analgesic blocking of the lower limb, on postoperative pain in children: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *BMJ Open*. 2020 Sep 30;10(9):e036863. doi: 10.1136/bmjopen-2020-036863. PMID: 32998920
43. Chen Q, An R, Zhou J, Yang B. Clinical analgesic efficacy of dexamethasone as a local anesthetic adjuvant for transversus abdominis plane (TAP) block: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Jun 14;13(6):e0198923. doi: 10.1371/journal.pone.0198923. eCollection 2018. PMID: 29902215
44. Vetriseivan P, Mandal B, Bhatia N, Jain V. Effect of dexamethasone on analgesic efficacy of transverse abdominis plane block in laparoscopic gynecological procedures: A prospective randomized clinical study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019 Apr-Jun;35(2):165-169. doi: 10.4103/joacp.JOACP\_374\_17. PMID: 31303703
45. Tkachenko R, Pyasetskā N. The efficiency of intrathecal dexamethasone for spinal anaesthesia in elective caesarean section. *ESRA2019-0295*.

ФЕСЕНКО У.А., ФЕСЕНКО В.С., ПАВЛЕНКО И.А., ВЕРБОВСКИЙ Р.М., ИВАНЮШКО Е.В.

#### АДЪЮВАНТЫ В РЕГИОНАРНОЙ АНЕСТЕЗИИ

В патофизиологии боли принимают участие много разных рецепторов, ионных каналов, которые могут служить целями для адъювантных препаратов. Несмотря на появление местных анестетиков пролонгированного действия, улучшение их фармакокинетики, усовершенствование техники регионарного обезболивания, все это не полностью обеспечивает потребности в лечении боли, особенно хронической. Параллельно с увеличением анестетической силы местных анестетиков повышается риск их системной токсичности. Все это обосновывает использование адъювантов в регионарной анестезии, что является целиком логичным с точки зрения мультимодальной аналгезии. В статье приведен обзор современных литературных данных по проблеме использования адъювантов в регионарной анестезии. Описаны механизмы действия, дозы, пути использования адъювантных препаратов.

**Ключевые слова:** адъюванты, регионарная анестезия, лечение боли.

FESENKO U.A., FESENKO V.S., PAVLENKO I.A., VERBOVSKY R.M., IVANIUSHKO O.V.

#### ADJUVANTS IN REGIONAL ANAESTHESIA

Many different receptors, ion channels, are involved in the pathophysiology of pain, which can serve as targets for adjuvant drugs. Despite the advent of long-acting local anesthetics, the improvement of their pharmacokinetics, and the advanced regional anesthesia techniques, they do not fully meet the need for treatment of pain, especially chronic pain. In parallel with the increase in the anesthetic power of local anesthetics, the risk of their systemic toxicity increases. All this justifies the use of adjuvants in regional anesthesia, which is quite logical from the point of view of multimodal analgesia. In this article the authors present a review of current literature data on the use of adjuvants in regional anesthesia. The mechanisms of action, doses, and ways of administration of adjuvant drugs are described.

**Key words:** adjuvants, regional anaesthesia, pain treatment.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

Фесенко У.А. – концепція дослідження, науковий інтерес, збір та обробка даних, написання статті.  
Павленко І.А., Вербовський Р.М., Іванюшко О.В. – пошук літератури, збір та обробка даних, написання статті.