ДМИТРИЄВ Д.В.¹, ЛИСАК Є.В.²

ДИСКУСІЙНІ ПРОБЛЕМИ ВИКОРИСТАННЯ МІСЦЕВИХ АНЕСТЕТИКІВ ПРИ УЛЬТРАЗВУК-ДІАГНОСТОВАНОМУ НАБРЯКУ

¹ Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця² КНП «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр
Вінницької обласної ради», м. Вінниця

Анотація. Регіонарні методи анестезії широко застосовуються при оперативних втручаннях на нижній кінцівці, зокрема і на стопі. Пацієнти з цукровим діабетом вирізняються високою коморбідністю, діабетична стопа часто включає набряк різного ступеню вираженості.

В рамках гіпотези необхідно відповісти на наступні запитання: Чи знижує периневральний набряк підшкірно-жирової клітковини ефективність місцевих анестетиків? Якщо так, то яким чином? Який фактор є вирішальним, делюція в об'ємі набряку, чи рН самої набрякової рідини?

Виразеність делюції залежатиме від об'єму набряку. Дійсно, у цього класу пацієнтів при ультразвуковому обстеженні ми спостерігали різноманітні картини набряку. Які вочевидь відповідають різному ступеню вираженості набряку. Але як їх об'єктивізувати? Ультразвуковий знімок є двовимірним зображенням, а рідинні ходи (набряк) хаотично заповнюють простір між жировими дольками.

Ключові слова: набряк, місцевий анестетик, цукровий діабет, синдром діабетичної стопи, провідникова анестезія, регіонарна анестезія, ультразвукова діагностика.

ВСТУП

Регіонарні методи анестезії широко застосовуються при оперативних втручаннях на нижній кінцівці, зокрема і на стопі. Загальновідомими й доведеними є переваги регіонарної анестезії в порівнянні з загальною анестезією в травматології та ортопедії, а селективні блокади нервів нижніх кінцівок, крім відсутності побічних ефектів нейроаксіальних блокад, мають унікальні переваги, позаяк дозволяють уникнути двосторонньої симпатектомії та мають тривалий знеболювальний ефект. У ряді досліджень доведено позитивний вплив поєднання периферичних регіонарних блокад і місцевої інфільтраційної анестезії на стан регіонарного кровотоку в стопі.

Пацієнти з цукровим діабетом вирізняються високою коморбідністю. А діабетична стопа часто включає набряк різного ступеню вираженості [1-9]. Виконуючи близько 100 дистальних блокад

з приводу СДС на рік, авторами статті було відмічено певні закономірності настання блокад периферичних нервів, що виконуються в ділянку з ультразвуком-діаностованим периневральним набряком підшкірно-жирової клітковини. Зробивши огляд літератури на цю тематику, виявлено, що проблема набряку в регіонарній анестезії практично не висвітлена ні у вітчизняній, ні у зарубіжній літературі.

Можливо, це пов'язане з тим, що дистальні блокади термінальних нервів нижніх кінцівок використовуються рідко, не дивлячись на їх очевидні переваги. Частіше таким пацієнтам виконуються нейроаксіальні блокади. До цього ж слід додати, що з вираженим набряком підшкірної клітковини при виконанні блокад периферичних нервів можна зіштовхнутися, як правило, саме на нижніх кінцівках, тоді як на поясі верхніх кінцівок, шиї та талубі набряки зустрічаються рідше. При цьому на-

Для кореспонденції: ЛИСАК ЄВГЕНІЙ ВАЛЕНТИНОВИЧ,
ВНМУ ім. М.І. Пирогова, аспірант кафедри анестезіології та інтенсивної терапії. lusakevgenii26@gmail.com
Контактний телефон: +380989458449.

бряковий синдром нижніх кінцівок може мати різноманітне походження, а саме: обструкційна та запальна лімфедема, панікуліт, серцеві, печінкові, ниркові набряки; набряки, пов'язані з гострою чи хронічною венозною недостатністю, прийомом лікарських засобів, ангіо-невротичний набряк, або ж навіть формуватися від комбінації декількох патологічних станів.

Тому маючи в чомусь схожі, а в чомусь різні патофізіологічні механізми формування набряків при різній патології, білковий склад та рН набрякової рідини може відрізнятись.

Тому нами було сформовано гіпотезу про негативний вплив набряку на ефективність блокади. В рамках гіпотези необхідно відповісти на наступні запитання: «Чи знижує периневральний набряк підшкірно-жирової клітковини ефективність місцевих анестетиків?». Якщо так, то яким чином? Який фактор є вирішальним, делюція в об'ємі набряку чи рН самої набрякової рідини?

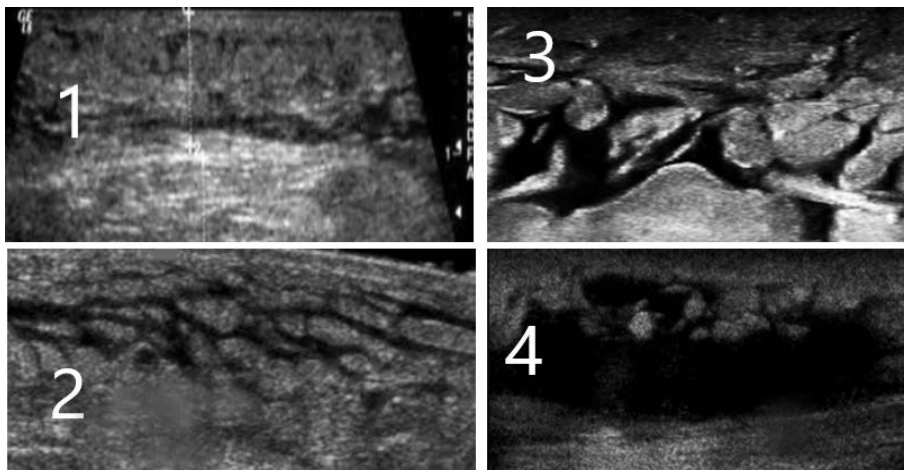
Вираженість делюції буде залежати від об'єму набряку. Дійсно, у цього класу пацієнтів, при ультразвуковому обстеженні, ми спостерігали різноманітні картини набряку. Які вочевидь відповіда-

ють різному ступеню вираженості набряку. Але як їх об'єктивізувати? Ультразвуковий знімок є двовимірним зображенням, а рідинні ходи (набряк) хаотично заповнюють простір між жировими дольками. Тому стандартні формули для розрахунку об'єму тут не допоможуть. Необхідно встановити ультразвукові критерії підшкірного набряку, які б давали змогу чітко розуміти – що є багато? А що є мало? (мал. №1)

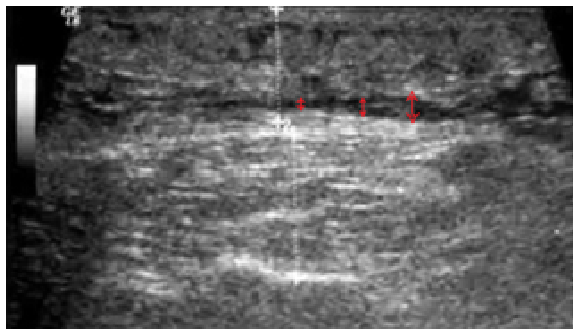
Можливим практичним рішенням може стати замір товщини рідинних ходів, в передньо-задньому розмірі, оцінка їх «архітектури» та вираженість «огортання» нерву набряком (мал. №2,3). Подальше дослідження даного підходу повинно встановити наявність кореляції між вираженістю набряку та ефективністю блокади.

Які ж фактори впливу на ефективність місцевих анестетиків є дійсно доведеними на сьогоднішній день? До них можна віднести:

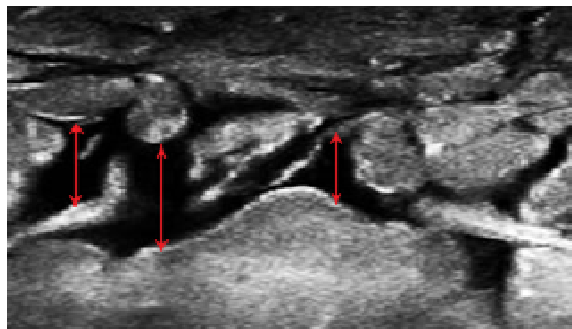
- відстань до нервового волокна.
- константа дисоціації місцевого анестетика (pKa).
- рН тканин в місці введення місцевого анестетика.



Малюнок №1. Ультразвукова картина набряку підшкірної клітковини різного ступеню вираженості (*ступені нумеровані умовно).



Малюнок №2. Вузькі рідинні ходи.



Малюнок №3. Широки рідинні ходи.

- вираженість зонального кровообігу.
- прийом ліків, які змінюють рН або регіональний кровотік.

Відстань до нервового волокна. Відстань до цільового нерву грає важливу роль в успіху виконання блокад, адже чим ближче ми розташуємо кінчик голки до нервового волокна, тим швидше настане блокада. Тому закономірно, що на початку розвитку методології блокад периферичних нервів, велике значення мали, і на сьогоднішній день залишаються, анатомічні орієнтири. При цьому позиціонування кінчика голки все одно відбувалося «наосліп». При неможливості чітко візуалізувати шуканий нерв та індивідуальних особливостях проходження та галуження нервових структур, тобто при неklasичних анатомічних варіантах, часто та успішних блокад коливається від 0,46 до 35,0 % [47] і не завжди залежить від досвіду лікаря. Крім того, виконання блокад периферичних нервів по анатомічним орієнтирам асоціюється з більшим ризиком виникнення ускладнень. Впровадження ультразвукового методу для контролю за положенням кінчика голки та візуалізації самого нерву, а також використання нейростимулятора, кардинально змінило підхід до виконання блоків. Дало можливість збільшити успішність виконання блокад, знизити об'єми місцевого анестетика, частоту побічних реакцій. За допомогою ультразвукового контролю можна домогтися розподілення місцевого анестетика навколо нерву у вигляді кільця або тора. Це значно збільшує площу контакту нерву з анестетиком та підвищує швидкість настання повного боку, та знижує ймовірність мозаїчного ефекту.

При визначенні рівня та диференціації нервового блоку слід пам'ятати про ефект «мантії». Він полягає в тому, що так як найбільша концентрація місцевого анестетика відзначається на периферії нервового пучка, першочергово анестезія розвиватиметься в зовнішніх волокнах, які зазвичай іннервують проксимальні відділи кінцівки. У великих нервових стовбурах рухові волокна часто розташовані на зовнішній поверхні і тому першими контактують із препаратом.

Волокна, що іннервують дистальні відділи кінцівки розташовуються ближче до центру нервового пучка; тому анестезія буде відбуватися повільніше по мірі поступової дифузії місцевого анестетика з периферичної частини нервового пучка до центру. Регресія блокади може відбуватися у зворотній послідовності, оскільки концентрація анестетика насамперед знижується у серединній частині нервового стовбура.

Константа дисоціації місцевого анестетика та рН тканин в місці введення місцевого анестетика.

Надзвичайно важливим моментом в розумінні механізмів дії місцевих анестетиків є їх амфіфіль-

ність, тобто здатність проявляти як ліпофільні, так і гідрофільні (ліпофобні) властивості.

Не зважаючи на безліч факторів, які впливають на кількість молекул місцевого анестетика, що досягають нервового волокна, найважливішим фактором, який визначає початок анестезії є частка цих молекул, які існують у жиророзчинному, а не у водорозчинному стані. Ароматичне кільце визначає загальний ступінь розчинності у ліпідах, проте саме від конформації аміногрупи залежить зміна розчинності анестетика залежно від рН тканин.

Жиророзчинну форму також називають неіонізованою, або третинною. Її властивості забезпечує наявність трьох зв'язків атому нітрогену в термінальній аміногрупі. Водорозчинна форма є іонізованою та може називатися четвертинною через наявність чотирьох зв'язків в аміногрупі.

Блокада Na-каналів відбувається з внутрішнього боку мембрани, тому для цього місцевий анестетик повинен подолати ліпідний бішар. На це здатна лише неіонізована форма. А от змінити конформацію рецептора, а отже заблокувати його, здатна лише іонізована форма, тому після потрапляння в аксоплазму, третинна форма реіонізується до четвертинної, яка здатна заблокувати натрієві канали. Константа іонізації (дисоціації) (pKa) – це рН, при якому кількість іонізованих і неіонізованих фракцій препарату знаходиться в рівновазі, тобто по 50 % кожна. Розраховується з використанням рівняння Хендерсона-Гассельбалха. Чим нижче pKa, тим більше неіонізованої фракції присутне для будь-якого заданого рН і, отже, тим швидше настане дія. pKa для всіх місцевих анестетиків перевищує 7,4, і тому, потрапивши в тканини з фізіологічним рН, більша частка молекул існує у водорозчинній формі. Проте частка молекул іонізованої та неіонізованої форми буде залежати від рН середовища, в яке він потрапить. Чим кисліше середовище, тобто нижчий рН, тим менша ефективність місцевих анестетиків, оскільки в кислих умовах переважає іонізована фракція, і менше неіонізованої фракції, тобто менше молекул доступних для проходження ліпідного шару.

Цей факт запропонований як одне з пояснень, чому ми відмічаємо зниження ефективності місцевих анестетиків в інфікованих тканинах, де виникає локальний ацидоз, що надає перевагу четвертинній, водорозчинній конфігурації [38-42].

Стан регіонарного кровотоку та використання препаратів, які змінюють рН або регіональний кровотік.

Виражена мікроциркуляція в зоні введення місцевого анестетика може сприяти системній абсорбції частини препарату до того, як він досягне нервової мембрани [36, 37]. І навпаки, при зниженому тканинному кровотоці менше місце-

вого анестетика (МА) всмоктується в системний кровотік. На стан зонального кровотоку можуть впливати патофізіологічні зміни, які відбуваються при деяких захворюваннях, таких як цукровий діабет, облітеруючий атеросклероз, серцева недостатність тощо [9, 10]. Також ми можемо вплинути на мікроциркуляцію, додавши до розчину місцевого анестетика ад'ювантні препарати.

Кожен ад'ювантний препарат володіє своїми специфічними додатковими ефектами, які вирізняють його з-поміж інших.

Адреналін викликає місцеву вазоконстрикцію у тканинах, обмежуючи абсорбцію місцевого анестетика у системний кровотік, відповідно більша частина молекул (як іонізованих так і неіонізованих) досягне нервового волокна. Також спазм судин судинної сітки самого нервового волокна та тканин призводить до гіпоксії та зниження збудливості нервових закінчень [24-27].

Бікарбонат натрію є допоміжним засобом, який дозволяє прискорити настання регіональної анестезії та збільшити глибину блокади різних місцевих анестетиків. Механізм дії пов'язаний із залуженням розчину, що призводить до підвищення неіонізованої частини анестетику, яка є ліпофільною. Фізіологічні основи дії ад'ювантів, що змінюють рН – відомі, але приготування робочого розчину є проблематичним. Процес алкалізації анестетиків в практиці лікаря може викликати труднощі, адже важко визначити, скільки необхідно лугу для отримання бажаного результату. Особливо це стосується бупівакаїну та ропівакаїну, які у сильно лужному розчині випадають в осад [35].

Опіоїди добре зарекомендували себе при проведенні нейроаксіальних блокад. Але раціональність перинеурального застосування для більшості опіоїдів на сьогодні є недоведеною, за винятком бупренорфіну. У будь-кому разі, опіоїди не впливають на стан регіонарного кровотоку та рН розчину [15-18].

Гістамін – головний медіатор запалення, що призводить до вазодилатації та збільшення проникності стінок судин, набряку навколишніх тканин, зниження рН [33, 34].

Магnezія. Магній моделює проходження кальцію в клітину через NMDA-рецептори. Показано, що додавання магnezії подовжує блокаду периферичних нервів бупівакаїну, прокаїну, левобупівакаїну [19, 20]. Крім того, повідомляється, що магній здатен підвищити активність лідокаїну шляхом підвищення порогу А-бета-волокон в експериментальних моделях шурів [23]. Важливою перевагою магnezії є те, що жодне з досліджень не повідомило про побічні ефекти, пов'язані з цим ад'ювантом. Дослідження показали, що додавання магnezію може продовжити знеболення при блокаді

стегнового нерва, інтерскаленій та пахвовій блокаді [21, 22].

Гіалуронідаза – фермент, що руйнує зв'язки колагену в тонких колагенових перегородках, що дозволяє розчину краще проникати в тканину. Незважаючи на те, що при цьому може очікуватись краще поширення місцевого анестетика, цей метод не отримав переконливого підтвердження [29-32].

Ад'юванти групи альфа-2-адреноблокаторів (клонідин та дексмететомідин) не впливаючи на час появи блоку, значно подовжують його тривалість [26,27]. Периферичною мішенню для мідазоламу вважається транслекаторний білок (TSPO), він же периферичний бензодіазепіновий рецептор [28]. Даних про зміну мідазоламом рН-розчину чи вплив на регіонарний кровотік відсутні.

Карбонізація місцевих анестетиків. Декілька досліджень доводять більш швидкий початок дії карбонізованого бупівакаїна при перидуральній анестезії, ніж його гідрохлорид. Але разом з тим, відмічено підвищення абсорбції карбонізованого бупівакаїна до системного кровотоку, що доведено вищим рівнем його концентрації в плазмі. Це, в свою чергу, зменшує кількість препарату в цільовій зоні та підвищує ризики токсичної дії [44, 45].

Інше дослідження, яке стосувалось вивчення декстранів, в якості ад'ювантів місцевих анестетиків, показало, що тривалість блоку збільшується із збільшенням в'язкості розчину місцевого анестетика, що, в свою чергу, залежало від концентрації та молекулярної маси декстрану у розчині [46].

В деяких випадках ми можемо спостерігати відсутність дії місцевих анестетиків, що зазвичай пояснюється неправильним вибором методики, грубими технічними помилками при виконанні блокад, недостатнім об'ємом або концентрацією місцевого анестетика.

Тим не менше, у деяких ситуаціях відсутність адекватного ефекту може бути зумовлена генетичною варіабельністю сприйнятливості до місцевих анестетиків. При синдромі Елерса–Данлоса (захворуванням сполучної тканини) спостерігається знижена чутливість до місцевих анестетиків [12, 13]. Також не слід забувати про явище тахіфілаксії при використанні місцевих анестетиків. Результати огляду від 2015 року, що включав аналіз 66 задокументованих згадок цього феномену, говорять про те, що досліджень на цю тему є недостатньо, а через неоднорідність рандомізованих досліджень зробити висновок про кінцевий механізм, що лежить в його основі на даний момент не вдається. Проте певні моменти все-таки відомі [14]. Тахіфілаксія характеризується прогресуючим зменшенням сили, тривалості дії та зменшенням зони знеболення. Таким чином, необхідно збільшувати дози так, щоб підтримувати стабільне зне-

болонвання. Прояв тахіфілаксії може посилюватися при введенні нової дози анестетика пізніше, ніж через 10 хвилин після зникнення анальгезії (інтеранальгетичний інтервал). Тахіфілаксія спостерігається практично у всіх видів місцево-провідникової та епідуральної анестезії. Одним з можливих пояснень виникнення цього явища є прогресуюча зміна рН в зоні ін'єкції, що призводить до зменшення неіонізованих молекул. Тахіфілаксія досить часто спостерігається при повторних введеннях анестетиків короткої дії (лідокаїн, мепівакаїн, прилокаїн) з низьким рКа. Це можна сповільнити буферуванням розчинів місцевих анестетиків з низьким рКа. З анестетиками тривалої дії це трапляється рідко. Якщо перед повторним введенням місцевого анестетика відбулася регресія рівня блокади більш, ніж на два дерматоми, то відновлення колишнього рівня анестезії вимагатиме значно більших доз місцевого анестетика, що призводить до швидшого розвитку тахіфілаксії [В.В.Гутше, 2000]. При оперативних втручаннях тахіфілаксію помітити неможливо, оскільки місцевий анестетик доводиться додавати лише 1-2 рази. А ось під час тривалого післяопераційного знеболення, або при купуванні тривалого онкологічного болю через тахіфілаксію нерідко доводиться підвищувати повторні дози, підвищуючи ризик токсичної дії анестетиків.

ВИСНОВКИ

На сьогоднішній день, вплив набряку на ефективність дії місцевих анестетиків недостатньо вивчений та потребує прицільного вивчення. Подальше дослідження цього питання сприятиме розробці тактики виконання блокади периферичних нервів при ультразвуку-діагностованому периневральному набряку. Розробка ультразвукових критеріїв вираженості набряку дозволить об'єктивізувати отримані результати. Ад'юванти місцевих анестетиків є представниками широкого діапазону груп препаратів і, відповідно, реалізують свою дію через різні механізми, впливають на різні рецепторні апарати та на різних рівнях проведення болю, тому часто різняться силою дії та своїми додатковими ефектами, а також мають різну побічну дію.

В контексті даної теми ад'юванти місцевих анестетиків представляють інтерес в якості препаратів, здатних покращити ефективність виконаних блокад, в ділянках з ультразвуку-діагностованим периневральним набряком.

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: 18.05.2023

Після доопрацювання / Revised: 01.06.2023

Прийнято до друку / Accepted: 23.06.2023

Опубліковано онлайн / Published online: 30.06.2023

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Lai HY, Foo LL, Lim SM, Yong CF, Loh PS, Chaw SH, Hasan MS, Wang CY. The hemodynamic and pain impact of peripheral nerve block versus spinal anesthesia in diabetic patients undergoing diabetic foot surgery. *Clin Auton Res.* 2020 Feb;30(1):53-60. doi: 10.1007/s10286-017-0485-8. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29196938.
- Filimonov RV, Filimonova IV, Shapoval SD, Kobeliatskiy YY. Comparative analysis of the methods of anesthetic maintenance in patients with diabetes with the syndrome of diabetic foot requiring operative intervention. *Wiad Lek.* 2019;72(4):558-561. PMID: 31055532.
- Kaufman JL, Stark K, Shah DM, Chang BB, Koslow AR, Leather RP. Local anesthesia for surgery on the foot: efficacy in the ischemic or diabetic extremity. *Ann Vasc Surg.* 1991 Jul;5(4):354-8. doi: 10.1007/BF02015296. PMID: 1878292.
- Orudzheva SA, Zviagin AA, Simonenkov AP, Tsvetkov VO, Kurochkina AI, Klenskii SK, Braverman IB. [Regional anesthesia and timely treatment for neuropathy in patients with pyonecrotic forms of the diabetic foot]. *Anesteziol Reanimatol.* 2005 Mar-Apr;(2):35-7. Russian. PMID: 15938094.
- Ovechkin AM, Khmel'kova Elu, Gnezdilov AV, Gur'eva IV, Voronin AV, Kudriavtsev NG, Panteleev MI. Obezbolivanie pri khirurgicheskoy lechenii gnoino-nekroticheskikh form «diabicheskii stopy» [Anesthesia in surgical treatment of pyo-necrotic forms of diabetic foot]. *Khirurgiia (Mosk).* 1999;(10):57-9. Russian. PMID: 10540556.
- Orudzheva SA, Zviagin AA, Kurochkina AI. [Central hemodynamics during conduction anesthesia in patients with pyonecrotic forms of the diabetic foot]. *Anesteziol Reanimatol.* 2005 May-Jun;(3):15-7. Russian. PMID: 16076038.
- Tang S, Wang J, Tian Y, Li X, Cui Q, Xu M, Song X, Zheng Y, Yang H, Ma C, Zhan L, Zhu C, Zhang Y, Yao M, Huang Y. Sex-dependent prolongation of sciatic nerve blockade in diabetes patients: a prospective cohort study. *Reg Anesth Pain Med.* 2019 Jul 12;rapm-2019-100609. doi: 10.1136/rapm-2019-100609. Epub ahead of print. PMID: 31302640.
- Zinchenko OV, Marochkin SV, Esakov GA, Zuenko AA. [Conduction anesthetic methods in patients with the diabetic foot]. *Anesteziol Reanimatol.* 2006 Jul-Aug;(4):52-3. Russian. PMID: 17061585.
- Sun J, Feng X, Zhu Q, Lin W, Guo H, Ansong E, Liu L. Analgesic effect of perineural magnesium sulphate for sciatic nerve block for diabetic toe amputation: A randomized trial. *PLoS One.* 2017 May 2;12(5):e0176589. doi: 10.1371/journal.pone.0176589. PMID: 28464014; PMCID: PMC5413065.
- Kokobelian AR, Zigmantovich IuM. [Syndrome of diabetic foot and atherosclerosis of the lower extremity arteries]. *Vestn Khir Im I I Grek.* 2006;165(3):74-8. Russian. PMID: 16881182.
- Ermolaev EV. [Peculiarities of regional hemodynamics and affection of arterial bed of the lower extremities in patients with diabetes mellitus]. *Klin Khir.* 2007 Jul;(7):44-6. Russian. PMID: 18020299.
- Cuvillon P, Reubrecht V, Zoric L, Lemoine L, Belin M, Ducombs O, Birenbaum A, Riou B, Langeron O. Comparison of subgluteal sciatic nerve block duration in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Br J Anaesth.* 2013 May;110(5):823-30. doi: 10.1093/bja/aes496. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23348203.
- Marti F, Lindner G, Ravioli S. Resistance to local anaesthetics: a literature review. *Br J Anaesth.* 2022 Aug;129(2):e43-e45. doi: 10.1016/j.bja.2022.05.006. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35718562.
- Schubart JR, Schaefer E, Janicki P, Adhikary SD, Schilling A, Hakim AJ, Bascom R, Francomano CA, Raj SR. Resistance to local anesthesia in people with the Ehlers-Danlos Syndromes presenting for dental surgery. *J Dent Anesth Pain Med.* 2019 Oct;19(5):261-270. doi: 10.17245/jdamp.2019.19.5.261. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31723666; PMCID: PMC6834718.
- Kongsgaard UE, Werner MU. Tachyphylaxis to local anaesthetics. What is the clinical evidence? A systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016 Jan;60(1):6-14. doi: 10.1111/aas.12631. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26358179.
- Flory N, Van-Gessel E, Donald F, Hoffmeyer P, Gamulin Z. Does the addition of morphine to brachial plexus block improve analgesia after shoulder surgery? *Br J Anaesth.* 1995 Jul;75(1):23-6. doi: 10.1093/bja/75.1.23. PMID: 7669462.
- Kosel J, Bobik P, Tomczyk M. Buprenorphine—the unique opioid adjuvant in regional anesthesia. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(3):375-83. doi: 10.1586/17512433.2016.1141047. Epub 2016 Jan 28. PMID: 26758991.
- Leffler A, Frank G, Kistner K, Niedermirtl F, Koppert W, Reeh PW, Nau C. Local anesthetic-like inhibition of voltage-gated Na(+) channels by the partial μ -opioid receptor agonist buprenorphine. *Anesthesiology.* 2012 Jun;116(6):1335-46. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182557917. PMID: 22504149.
- Koppert W, Ihmsen H, Körber N, Wehrfritz A, Sittl R, Schmelz M, Schüttler J. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain.* 2005 Nov;118(1-2):15-22. doi: 10.1016/j.pain.2005.06.030. Epub 2005 Sep 9. PMID: 16154698.
- Lee AR, Yi HW, Chung IS, Ko JS, Ahn HJ, Gwak MS, Choi DH, Choi SJ. Magnesium added to bupivacaine prolongs the duration of analgesia after

- interscalene nerve block. *Can J Anaesth*. 2012 Jan;59(1):21-7. doi: 10.1007/s12630-011-9604-5. Epub 2011 Oct 20. PMID: 22012543.
21. Jebali C, Kahloul M, Hassine N, Jaouadi MA, Ferhi F, Najja W, Chebili N. Magnesium Sulfate as Adjuvant in Prehospital Femoral Nerve Block for a Patient with Diaphyseal Femoral Fracture: A Randomized Controlled Trial. *Pain Res Manag*. 2018 Dec 3;2018:2926404. doi: 10.1155/2018/2926404. PMID: 30631386; PMCID: PMC6304916.
 22. Gunduz A, Bilir A, Gulec S. Magnesium added to prilocaine prolongs the duration of axillary plexus block. *Reg Anesth Pain Med*. 2006 May-Jun;31(3):233-6. doi: 10.1016/j.rapm.2006.03.001. PMID: 16701189.
 23. Dogru K, Yildirim D, Ulgey A, Aksu R, Bicer C, Boyaci A. Adding magnesium to levobupivacaine for axillary brachial plexus block in arteriovenous fistule surgery. *Bratisk Lek Listy*. 2012;113(10):607-9. doi: 10.4149/bll_2012_136. PMID: 23094900.
 24. Vastani N, Seifert B, Spahn DR, Maurer K. Sensitivities of rat primary sensory afferent nerves to magnesium: implications for differential nerve blocks. *Eur J Anaesthesiol*. 2013 Jan;30(1):21-8. doi: 10.1097/EJA.0b013e32835949ab. PMID: 23138572.
 25. Bailard NS, Ortiz J, Flores RA. Additives to local anesthetics for peripheral nerve blocks: Evidence, limitations, and recommendations. *Am J Health Syst Pharm*. 2014 Mar 1;71(5):373-85. doi: 10.2146/ajhp130336. PMID: 24534592.
 26. Dogru K, Duygulu F, Yildiz K, Kotanoglu MS, Madenoglu H, Boyaci A. Hemodynamic and blockade effects of high/low epinephrine doses during axillary brachial plexus blockade with lidocaine 1.5%: A randomized, double-blinded study. *Reg Anesth Pain Med*. 2003 Sep-Oct;28(5):401-5. doi: 10.1016/s1098-7339(03)00225-6. PMID: 14556129.
 27. Song JH, Shim HY, Lee TJ, Jung JK, Cha YD, Lee DI, Kim GW, Han JU. Comparison of dexmedetomidine and epinephrine as an adjuvant to 1% mepivacaine in brachial plexus block. *Korean J Anesthesiol*. 2014 Apr;66(4):283-9. doi: 10.4097/kjae.2014.66.4.283. Epub 2014 Apr 28. PMID: 24851163; PMCID: PMC4028555.
 28. Eledjam JJ, Deschodt J, Viel EJ, Lubrano JF, Charavel P, d'Athis F, du Cailar J. Brachial plexus block with bupivacaine: effects of added alpha-adrenergic agonists: comparison between clonidine and epinephrine. *Can J Anaesth*. 1991 Oct;38(7):870-5. doi: 10.1007/BF03036962. PMID: 1742820.
 29. Banati RB, Myers R, Kreuzberg GW. PK ('peripheral benzodiazepine')-binding sites in the CNS indicate early and discrete brain lesions: microautoradiographic detection of [3H]PK11195 binding to activated microglia. *J Neurocytol*. 1997 Feb;26(2):77-82. doi: 10.1023/a:1018567510105. PMID: 9181482.
 30. Buhren BA, Schrupf H, Hoff NP, Bölke E, Hilton S, Gerber PA. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. *Eur J Med Res*. 2016 Feb 13;21:5. doi: 10.1186/s40001-016-0201-5. PMID: 26873038; PMCID: PMC4752759.
 31. Tempestini-Horliana ACR, Lamers ML, Yonamine M, Aulestia-Viera PV, Santos MFD, Borsatti MA. Late hyaluronidase injection in local anesthesia: Morphofunctional evaluation in rat sciatic nerve block. *Indian J Dent Res*. 2019 Sep-Oct;30(5):692-696. doi: 10.4103/ijdr.IJDR_745_16. PMID: 31854358.
 32. Rüschen H, Aravinth K, Bunce C, Bokre D. Use of hyaluronidase as an adjunct to local anaesthetic eye blocks to reduce intraoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar 2;3(3):CD010368. doi: 10.1002/14651858.CD010368.pub2. PMID: 29498413; PMCID: PMC6494176.
 33. Swathi N, Srikanth K, Venipriya S. Does the addition of hyaluronidase improve the quality of peribulbar anesthesia in cataract surgery? – A randomized double blinded study. *Saudi J Ophthalmol*. 2018 Jul-Sep;32(3):204-210. doi: 10.1016/j.sjopt.2018.02.013. Epub 2018 Mar 2. PMID: 30224884; PMCID: PMC6137904.
 34. Ebeigbe AB, Talabi OO. Vascular Effects of Histamine. *Niger J Physiol Sci*. 2014 Jun 19;29(1):7-10. PMID: 26196559.
 35. Hattori Y, Hattori K, Matsuda N. Regulation of the Cardiovascular System by Histamine. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;241:239-258. doi: 10.1007/164_2016_15. PMID: 27838850.
 36. Bailard NS, Ortiz J, Flores RA. Additives to local anesthetics for peripheral nerve blocks: Evidence, limitations, and recommendations. *Am J Health Syst Pharm*. 2014 Mar 1;71(5):373-85. doi: 10.2146/ajhp130336. PMID: 24534592.
 37. ADRIANI J, CAMPBELL D, YARBERRY OH Jr. Influence of absorption on systemic toxicity of local anesthetic agents. *Anesth Analg*. 1959 Sep-Oct;38:370-7. PMID: 13791937.
 38. Gitman M, Fettiplace MR, Weinberg GL, Neal JM, Barrington MJ. Local Anesthetic Systemic Toxicity: A Narrative Literature Review and Clinical Update on Prevention, Diagnosis, and Management. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Sep;144(3):783-795. doi: 10.1097/PRS.0000000000005989. PMID: 31461049.
 39. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog*. 2012 Summer;59(2):90-101; quiz 102-3. doi: 10.2344/0003-3006-59.2.90. PMID: 22822998; PMCID: PMC3403589.
 40. Becker DE, Reed KL. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog*. 2006 Fall;53(3):98-108; quiz 109-10. doi: 10.2344/0003-3006(2006)53[98:EOLAP]2.0.CO;2. PMID: 17175824; PMCID: PMC1693664.
 41. Yanagidate F, Strichartz GR. Local anesthetics. *Handb Exp Pharmacol*. 2007;(177):95-127. doi: 10.1007/978-3-540-33823-9_4. PMID: 17087121.
 42. Strichartz GR. Current concepts of the mechanism of action of local anesthetics. *J Dent Res*. 1981 Aug;60(8):1460-70. doi: 10.1177/00220345810600080904. PMID: 6265515.
 43. Heavner JE. Local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007 Aug;20(4):336-42. doi: 10.1097/ACO.0b013e3281c10a08. PMID: 17620842.
 44. Brown DT, Morison DH, Covino BG, Scott DB. Comparison of carbonated bupivacaine and bupivacaine hydrochloride for extradural anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1980 Apr;52(4):419-22. doi: 10.1093/bja/52.4.419. PMID: 6769452.
 45. Mattila MA, Tuppurainen T, Larni HM, Gordin A, Salo H. Periduralanaesthesie mit Bupivacain-CO2 und Bupivacain-HCl. Eine vergleichende Untersuchung [Peridural anesthesia with bupivacaine-CO2 and bupivacaine-HCl. A comparative study]. *Reg Anaesth*. 1986 Oct;9(4):105-9. German. PMID: 3103174.
 46. Hassan HG, Renck H, Lindberg B, Akerman B, Hellquist R. Effects of adjuvants to local anaesthetics on their duration. I. Studies of dextrans of widely varying molecular weight and adrenaline in rat infraorbital nerve block. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1985 May;29(4):375-9. doi: 10.1111/j.1399-6576.1985.tb02218.x. PMID: 2409731.
 47. Novikov GA, Rudoi SV, Samoilenko VV, Vaisman MA. [Therapy for chronic pain: historic experience and prospects]. *Anesteziol Reanimatol*. 2007 Sep-Oct;5(5):75-7. Russian. PMID: 18051498.
 48. Dmytriiev, D., Lysak, Y., Glazov, Y., Geranin, S.I., & Zaletska, O. Mini-invasive methods of treatment of diabetic foot pain. *Pain medicine*. 2019 Nov;4(3) 4-50. DOI: 10.31636/pmjua.v4i3.1
 49. Dmytriiev, D., Prudius, P., Zaletskaya, O., Lisak, Y., Rudnitsky, Y. and Korenchuk, N. 2019. Neuropathic pain: mechanisms of development, principles of diagnostics and treatment. *Pain medicine*. 4, 2 (Jul. 2019), 4–32. DOI:https://doi.org/10.31636/pmjua.v4i2.1.
 50. Dmytriiev, D., Lisak, Y. and Zaletska, O. 2020. Adjuvants in pain medicine. Selection of the drug depending on the desired effect – so which drug to choose?. *Pain medicine*. 5, 2 (Jun. 2020), 4–14. DOI:https://doi.org/10.31636/pmjua.v5i2.1.

DMYTRO DMYTRIIEV, YEVHENII LISAK

DISCUSSED PROBLEMS OF USING LOCAL ANESTHETICS FOR ULTRASOUND-DIAGNOSED EDEMA

¹ National medical university named after O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

² Communal nonprofit enterprise «Vinnytsia regional clinical highly specialized endocrinology center of Vinnytsia regional council», Vinnytsia, Ukraine.

Regional methods of anesthesia are widely used in surgical interventions on the lower limb, in particular on the foot. Patients with diabetes are distinguished by high comorbidity, the diabetic foot often includes swelling of varying degrees of severity.

As part of the hypothesis, it is necessary to answer the following questions: Does peri-neural edema of the subcutaneous fatty tissue reduce the effectiveness of local anesthetics? If so! Then, in what way? Which factor is decisive, the dilution in the edema volume, or the pH of the edema fluid itself?

The degree of dilution will depend on the volume of the swelling. Indeed, in this class of patients, during ultrasound examination, we observed various patterns of edema. Which obviously correspond to different degrees of swelling. But how to objectify them? An ultrasound image is a two-dimensional image, and fluid passages (edema) chaotically fill the space between fat lobes.

Key words: swelling, local anesthetic, diabetes, diabetic foot syndrome, regional anesthesia, ultrasound diagnosis.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

ЛИСАК Є.В. – дизайн статті, науковий інтерес, збір даних, аналіз даних.
 ДМИТРИЄВ Д.В. – дизайн статті, науковий інтерес, аналіз даних, рецензування.