



DOI: 10.31636/pmju.v5i2.1

## Ад'юванти в медицині болю. Підбір препарату залежно від бажаного ефекту – який препарат обрати?

Дмитрієв Д. В., Лисак Є. В., Залецька О. А.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

**Резюме:** На сьогодні велика кількість досліджень спрямована на пошуки ідеального ад'юванта місцевих анестетиків. Кожен з них може володіти різними ефектами. В анестезіології та медицині болю залежно від цілей бажаним може бути той чи інший ефект. До прикладу, в одних ситуаціях бажаним є прискорений початок дії чи подовжена тривалість блоку, в інших – бажаною може бути “реакція на внутрішньосудинне введення”; також слід пам'ятати про те, що не всі ад'юванти дозволені для інтратекального введення.

**Ключові слова:** ад'ювант, місцевий анестетик, регіональна анестезія, медицина болю, провідникова анестезія

### Вступ

При підготовці даної статті було проаналізовано 105 праць, які стосуються ад'ювантів місцевих анестетиків. Метою даного огляду було спробувати систематизувати відомі факти про ефекти ад'ювантів місцевих анестетиків, для визначення ад'юванта, який має найкращий цільовий ефект з-поміж інших. А саме: початок настання дії, глибина ефекту, тривалість блоку, інші додаткові ефекти, такі як “маркер внутрішньосудинного введення”, токсичність, – і мають задовільний безпековий спектр. А також це має бути ад'ювант, який би володів усіма цими ефектами в задовільному обсязі.

Сучасний арсенал анестезіолога пропонує хірургії широкий спектр регіональних методів знеболення, таких як нейроаксіальні блокади та провідникові блокади. Звісно, кожен з методів має свої переваги та недоліки. Але на сьогодні регіонарні методи вважаються найбезпечнішими. Оскільки різноманіття оперативних

втручань, які можна знеболити регіональними методами, надзвичайно велике, а умови праці та обставини проведення втручання в кожному конкретному випадку різні, то й цілі, крім інтраопераційного знеболення, перед анестезіологом можуть ставитися різні. Цих цілей анестезіолог може досягти, потенціюючи певні ефекти місцевих анестетиків або уникаючи їх небажаних впливів. Також цього можна досягти, використовуючи ад'юванти місцевих анестетиків.

### Огляд

Нині велика кількість досліджень спрямована на пошуки ідеального ад'юванта місцевих анестетиків. Для прикладу, в ургентній хірургії на перший план може виступати не тривалість післяопераційного знеболення, а швидкість настання сенсорно-моторного блоку, для швидшого початку операції чи покращення безпеки виконання при ургентному виконанні блокади, що під впливом браку

часу, стресової ситуації може призвести до помилкового внутрішньосудинного введення місцевого анестетику або перевищення максимально токсичної дози.

**Судиноактивні агенти** (агоністи альфа-2-рецепторів). Два найпоширеніших альфа-агоністи, які сьогодні застосовуються в клінічній практиці, – це клонідин та дексмететомідин.

Клонідин є похідним імідазолу, що використовувався раніше в якості ад'юванта місцевих анестетиків. Клонідин – альфа-2-агоніст, що володіє знеболюючим гемодинамічним та седативним ефектом, як при нейроаксіальних блокадах, так і при периферичних блокадах.

Клонідин є селективним для альфа-2-адренорецепторів, які розташовані на первинному аференті всередині спинного мозку та стовбура мозку. Клонідин також діє через нуклеотид-іонні канали. При використанні в периферичних нервових блокадах вважається, що клонідин блокує проведення волокнами А і С за рахунок збільшення проникності для калію [14, 64]. Клонідин може також призвести до звуження судин навколо судинної оболонки, що може продовжити дію місцевого анестетику за рахунок уповільнення його виведення із запланованого місця дії [17]. Один метааналіз відзначив збільшення на 2 год тривалості місцевих анестетиків проміжного та тривалого впливу при застосуванні спільно з клонідином [17]. Ще один систематичний огляд, виконаний McCartney et al., показав тривале знеболення клонідином при застосуванні місцевих анестетиків проміжної дії [65].

Метааналіз продемонстрував, що клонідин здатний подовжити блокаду майже на дві години; крім того, було повідомлено, що при використанні його з анестетиками тривалої дії проявлявся кращий ефект, але зазначається, що високі дози клонідину виявляли деякі системні побічні ефекти, а саме – гіпотонію та брадикардію [17, 18, 19].

**Дексмететомідин.** Дексмететомідин – агоніст альфа-2-адренорецепторів, що володіє гіпнотичним, знеболюючим, гіпотензивним ефектами та знижує частоту серцевих скорочень.

У дослідженні [26] продемонстровано подовження як моторного, так і сенсорного блоку при інтратекальному введенні з бупівакаїном. Дексмететомідин може пролонгувати периферичну блокаду на 200 хвилин у дозі 1 мкг/кг. Також він подовжує дію не лише короткодійних анестетиків, а й місцевих анестетиків тривалої дії.

Один з метааналізів показав наявність оборотної брадикардії [27].

Метааналіз переглянув 14 клінічних досліджень із 848 пацієнтами для порівняння перинеурального дексмететомідину проти клонідину. Було встановлено,

що дексмететомідин подовжував тривалість сенсорного та моторного блоку [60, 61]. Ефект дексмететомідину в сім разів перевищує ефект клонідину [58,59]. Ще одне дослідження Andersen та співавт. порівняло перинеуральне введення з внутрішньовенним. Хоча було виявлено, що обидва шляхи дексмететомідину подовжують тривалість ропівакаїну, перинеуральний шлях введення виявився ефективнішим, ніж при системному застосуванні [61].

До побічних ефектів дексмететомідину належать гіпотонія та брадикардія [63]. На даний момент не відомі випадки нейротоксичності при використанні дексмететомідину як у людей, так і у тварин. Існують, проте, деякі дискусії щодо того, чи може перинеуральний дексмететомідин бути нейротоксичним у пацієнтів з діабетичною невропатією, однак для підтвердження цієї думки потрібно провести набагато більше досліджень для встановлення справжнього причинно-наслідкового зв'язку [62, 49].

**Адреналін.** Адреналін як ад'ювант місцевих анестетиків відомий вже дуже давно і на сьогодні є, напевно, найпоширенішим ад'ювантом для місцевих анестетиків у регіональній анестезії. Він здатен подовжити тривалість дії місцевих анестетиків за рахунок зниження системної резорбції місцевого анестетику; ця ж сама його особливість здатна знизити системну токсичність місцевого анестетику, що може спонукати до введення великих доз та підвищити щільність блокади [50, 51]. Крім того, він також володіє альфа-2-рецепторопосередкованим антиноцицептивним ефектом.

При використанні адреналіну як ад'юванта рідко зустрічаються негативні гемодинамічні реакції, проте при внутрішньосудинному введенні можливі тахікардія та гіпертензія, що можна використовувати як маркер внутрішньосудинного введення [22].

Додавання адреналіну 5 мкг/мл до 1% лідокаїну було показано, що адреналін збільшує тривалість блоку нервів у п'ять разів.

Подовження сенсорного і моторного блоків також було продемонстровано з блоком пахвових нервів з лідокаїном і плечового сплетення – мепівакаїном та бупівакаїном. Однак епінефрин не змінює тривалість або початок дії ропівакаїну [52, 53].

Незважаючи на ряд переваг адреналіну в якості ад'юванта, він здатен суттєво знизити нервовий кровообіг [23]. Це може мати суттєві негативні наслідки у хворих на цукровий діабет з полінейропатією. На моделях діабетичних щурів показано підвищення нейротоксичності [24, 25].

**Опіоїди.** Опіоїди можна вважати найстарішими ад'ювантами. Пряма знеболювальна дія відбувається через вплив на антиноцицептивні структури, а саме – через G-білок-асоційовану гіперполяризацію аферент-

них сенсорних нейронів. Опіоїди добре зарекомендували себе при проведенні нейроаксіальних блокад. Але що стосується їх периневрального застосування, тут все не так однозначно.

**Бупренорфін.** Бупренорфін є напівсинтетичним частковим агоністом опіоїдних рецепторів, він також здатен діяти шляхом блокування вольтажзалежних натрієвих каналів.

Проміжний метаболіт бупренорфіну – норбупренорфін – діє не тільки на мю-опіоїдні рецептори, а й на каппа- і дельта-опіоїдні рецептори також [1, 80, 81].

Бупренорфін застосовували як допоміжний засіб для різних регіональних методик, таких як нейроаксіальний, внутрішньовенні та периферичні нервові блоки [86].

У дослідженнях [2, 3] показано, що комбінація бупренорфіну з левобупівакаїном для блокади плечового сплетення подвоює тривалість аналгезії.

Кілька досліджень показали, що бупренорфін може значно продовжити середню тривалість знеболення при блокадах нервів як верхньої, так і нижньої кінцівки. *Candido* та співавт. опублікували кілька досліджень, в яких показник часу знеболення збільшення в 1,5 та 3 рази з додаванням бупренорфіну. Дослідження стосувалися підключичних, пахвових та сідничних нервових блоків [87, 89]. Поки що дані показали перспективність, однак для подальшої перевірки потрібні ширші дослідження. Бупренорфін є відносно безпечним препаратом для використання, проте кілька досліджень показали збільшення частоти нудоти і блювоти після його прийому.

**Морфін.** Якщо інтратекальний та епідуральний шлях введення показує хороший результат знеболення і не викликає сумніву [4, 5], то використання морфіну як ад'юванта для блокади периферичних нервів має суперечливі результати і в більшості випадків взагалі не показало жодного ефекту [6]. У дослідженнях також було показано відсутність переваги периневрального та внутрішньом'язового введення морфіну. Виходячи зі слабкої доказовості, використання морфіну для периневральних блокад не рекомендується.

**Фентаніл.** У дослідженнях, де порівнювали використання фентанілу з місцевими анестетиками, такими як лідокаїн, мепівакаїн, ропівакаїн, для периферичних нервів не показали суттєвого позитивного ефекту. Поряд з цим у дослідженні з використанням бупівакаїну, фентанілу, адреналіну для паравертебральних блокад було показано пролонгацію ефекту до 18 годин [8].

Також було отримано позитивний результат використання комбінації фентанілу, бупівакаїну, лідокаїну для блокади шийного сплетення.

Трамадол. Трамадол – це слабкий опіоїд, який також блокує натрієві, калієві, норадренергічні, серотонінові рецептори [9, 10, 11].

Використання трамадолу як ад'юванта місцевих анестетиків у периферичних блокадах має суперечливі дані [12, 13]. Тому використання його рекомендується тільки для післяопераційної епідуральної інфузії [7].

**Антагоністи NMDA.** Антагоністами NMDA-рецепторів у даному контексті можна вважати кетамін і магній. Кетамін здатен проявляти місцевоанестезуючу дію та знижувати нервову провідність за рахунок здатності блокувати NMDA-рецептори [22].

Кетамін має клінічне застосування для лікування гострого болю, паліативної допомоги та хронічної невропатичної терапії больових станів. Як допоміжний засіб, нижчі дози можна застосовувати для післяопераційної аналгезії або для зменшення екзогенної опіоїдної гіпералгезії. Поєднанням кетаміну з опіоїдами показано, що воно значно знижує показники болю, загальне споживання морфіну та післяопераційну десатурацію у пацієнтів, які перенесли грудну операцію. Внутрішньовенна інфузія кетаміну також може використовуватися для лікування важких невропатичних больових станів, таких як комплексний регіональний больовий синдром, постгерпетична невралгія, травматичне ураження спинного мозку та фантомний біль у кінцівках [54]. Існує дуже мало даних, що стосуються вживання периневрального кетаміну для регіональної анестезії.

*Lee* та співавт. повідомили, що кетамін не вплинув на сенсорну і моторну блокаду при периневральному застосуванні та мав високу частоту ускладнень [36]. Побічні ефекти кетаміну включають галюцинації, дефекти пам'яті, панічні напади, нудоту, блювання, сонливість, симпатичну стимуляцію та серцеву депресію [55].

Таким чином, кетамін не рекомендується використовувати в якості ад'юванта місцевих анестетиків [7].

**Магnezія.** Магній моделює проходження кальцію в клітину через NMDA-рецептори і має потенційні переваги як ад'ювант. Показано, що додавання магnezії подовжує блокаду периферичних нервів бупівакаїну, прокаїну, левобупівакаїну [41, 42].

Крім того, повідомляється, що магній здатен підвищити активність лідокаїну шляхом підвищення порогу А-бета-волокон в експериментальних моделях щурів [45]. Важливою перевагою магnezії є те, що жодне з досліджень не повідомило про побічні ефекти, пов'язані з ад'ювантом. Дослідження показали, що додавання магnezії може продовжити знеболення при блокаді стегового нерва, інтерскаленовій та пахвовій блокаді [57]. Дози, що перевищують 150 мг, можуть бути пов'язані з вищим ризиком виникнення нудоти і блювоти. До рутинного периневрального введення магnezії

потрібно провести більше досліджень, які вивчають потенційну нейротоксичність [49].

**Мідазолам.** Мідазолам – бензодіазепін короткої дії, який діє як агоніст GABA-A-рецепторів у ЦНС. На сьогодні існують дані, що рецептор GABA-A розташований поза ЦНС, точні механізми дії бензодіазепіну в периферичній нервовій системі недостатньо вивчені. Периферичною мішенню для мідазоламу вважається транслокаторний білок (TSPO), раніше відомий як периферичний бензодіазепіновий рецептор [75]. TSPO знаходиться в усьому організмі, де він функціонує як білок, що зв'язує холестерин, зовнішня мітохондріальна мембрана для виробництва стероїдів. Було також встановлено, що він відіграє захисну роль у мікрогліальних клітинах після ураження нервів [76].

Подвійне сліпе, перспективне рандомізоване дослідження вивчало використання мідазоламу як допоміжного засобу в блоку брахіального сплетення з бупівакаїном у 50 пацієнтів. Пацієнтам вводили або 0,5 % бупівакаїну 30 мл ін'єкцій 2 мл звичайного фізіологічного розчину, або 0,5 % бупівакаїну 30 мл ін'єкцій з 0,05 мг/кг мідазоламу. Незважаючи на невеликий розмір вибірки, результати були значущими для збільшення середньої величини тривалості полегшення болю та кращих показників полегшення болю через 12 годин після введення у тих, хто отримав ад'ювант мідазолам.

Єдиною побічною реакцією групи ад'ювантів мідазоламу було зниження частоти дихання після введення. Це зменшення не потребувало втручання, крім давання додаткового кисню, що доставляється через лицеву маску [77].

Недавня стаття вивчала ефективність мідазоламу як допоміжного засобу в перибубарних блоках для хірургії катаракти. Мідазолам у концентраціях 50 мкг/мл та 100 мкг/мл поєднували з лідокаїном та гіалуронідазою і порівнювали з контрольною групою. Середній час появи сенсорного блоку, але не моторний, був значно знижений серед груп мідазоламу. Загальна тривалість рухової та сенсорної анестезії також була тривалішою у групах, які отримували мідазолам [78].

Безпека мідазоламу як допоміжного засобу в регіональній анестезії вивчається насамперед через брак достатніх досліджень *in vivo*. Деякі дослідження *in vitro* припускають потенційну нейротоксичність периневрального мідазоламу, проте це не було доведено *in vivo* [79]. Потібно більше рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, перш ніж рутинно використовувати мідазолам в якості ад'юванта в регіонарних блоках.

**Протизапальні засоби.** Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ) діють шляхом інгібування ЦОГ-1, ЦОГ-2 або обох ферментів.

У дослідженні, де вивчався кеторолак як ад'ювант для лідокаїну, він покращив аналгезію при операціях на стопі [31]. У порівняльному дослідженні кеторолаку й дексмететомідину він (кеторолак) не показав переваг у тривалості чи швидкості настання блоку [32]. Моделі тварин дають суперечливі висновки щодо того, чи є НПЗП нейротоксичними [104, 105]. Невелике дослідження поєднало використання лідокаїну з декскетпрофеном або парацетамолом як допоміжний засіб при внутрішньовенній регіонарній анестезії. Вони виявили, що обидві комбінації скорочують час настання і подовжують тривалість сенсорної та рухової блокади порівняно з контрольними групами. Значної різниці між парацетамолом і декскетпрофеном не виявлено. Поки що недостатньо даних для рутинного використання НПЗП у практиці регіонарних блоку.

**Дексаметазон.** Дексаметазон – синтетичний кортикостероїд тривалої дії, який має широкий спектр фізіологічних ефектів [59].

Крім прямої протизапальної дії, опосередкованої інгібуванням ЦОГ-2, дексаметазон може діяти на калієві канали ноцицептивних волокон типу C через глюкокортикоїдні рецептори, тим самим впливаючи на активність цього волокна [28]. У метааналізі плацебо-контрольованих досліджень було показано, що дексаметазон здатний значно продовжити блокаду плечового сплетення. Доза 4–10 мг може продовжити тривалість дії тривалодіючого місцевого анестетику від 730 до 1306 хв, а для місцевого анестетику середньої тривалості різниця становила 175 хвилин. Моторна блокада була продовжена з 664 до 1102 хвилин із середньою різницею 438 хвилин [29].

Фарингтон та співавт. показали, що поява моторного та сенсорного блоку між групами плацебо і дексаметазону при блокаді плечового сплетення мепівакаїном були схожими, а тривалість блоку була продовжена з 228 до 332 хвилин [30].

У мишей та в дослідженнях *in vitro* було показано ризик розвитку периферичної нейротоксичності та підвищену загибель нейронів у мишей. Дексаметазон вивчався як ад'ювант при блокадах плечового сплетення, надп'яtkово-гомількових та паравертебральних блокадах, TAPB [66]. Кілька досліджень пропонують сприятливі результати, такі як зниження больових показників, зниження післяопераційного вживання опіоїдів та зменшення нудоти і блювоти [63].

Метааналіз 2011 року, який включав двадцять чотирьох рандомізованих контрольованих досліджень (PK3) та 2751 пацієнта, показав зменшення післяопераційного болю при внутрішньовенному введенні дексаметазону

в дозі понад 0,1 мг/кг [67]. Нещодавнє рандомізоване контрольне дослідження вивчало системне введення дексаметазону спільно з паравертебральними блоками в операціях на молочній залозі. Результати були вагомими і показали зменшення післяопераційного болю до 12 год у пацієнтів, які отримували дексаметазон, порівняно з пацієнтами контрольної групи, які не отримували дексаметазон [68].

При використанні дексаметазону для блокад нервів черевної стінки, а саме – перинеуральне введення, показано зменшення сили та періоду післяопераційного болю через 2; 6 та 12 год [68]. Знижені показники болю співвідносяться зі зменшенням споживання опіоїдів у післяопераційний період. Метааналіз, виконаний *Dee Oliveira et al.*, встановив, що внутрішньовенне введення дексаметазону в дозі, що перевищує 0,1 мг/кг, асоціювалося зі зменшенням як больових показників, так і вживання опіоїдів [67].

Ще один метааналіз, в тому числі сорок п'ять досліджень та 5796 пацієнтів, показав значно менше використання еквівалентів морфіну за 2 год – 24 години після операції у тих, хто отримував разову дозу 1,25 мг – 20 мг дексаметазону [70].

Проте рандомізоване клінічне випробування, яке стосувалося введення 8 мг дексаметазону внутрішньовенно під час 52 пологів після кесаревого розтину, не виявило зменшення протягом 24 год післяопераційного вживання опіоїдів [72].

Цікаво також, що перинеуральне введення зменшує частоту післяопераційної нудоти та блювоти. Недавній метааналіз дев'яти рандомізованих клінічних випробувань за участю 575 пацієнтів з дексаметазоном, які використовувались при ТАР-блоку, показав зменшення післяопераційної нудоти і блювоти [73].

Потенційні побічні ефекти кортикостероїдів включають пригнічення імунітету, підвищений ризик зараження, порушення загоєння ран та гіперглікемію. Два великих метааналізи не виявили різниці у швидкості інфікування або загоєння ран у групах лікування порівняно до контролю [67, 70]. Гіперглікемія, що виникає внаслідок ад'ювантного застосування, залишається суперечливою з деякою літературою, що говорить про підвищений ризик, тоді як інші відзначають відсутність змін [67, 70]. Тієн та ін. спеціально дивились на застосування ад'юванту дексаметазону у хворих на діабет та недіабетичних хворих [74]. Клінічно значущої різниці підвищення рівня глюкози в крові між двома групами не було виявлено [74].

**Блокатори кальцієвих каналів.** Верапаміл використовується в якості ад'юванта для місцевих анестетиків при блокаді периферичних нервів і проявляє свій ефект шляхом зниження проникності для іонів кальцію. Верапаміл досліджувався в якості ад'юванта для

бупівакаїну при блокаді плечового сплетення і показав значний позитивний ефект пролонгації блоку [7].

**Бікарбонат натрію.** Бікарбонат натрію є допоміжним засобом, який допомагає прискорити настання регіональної анестезії та збільшити глибину блокади різних місцевих анестетиків. Бікарбонат натрію додають до місцевих анестетиків для залуження розчину, що призводить до зміни константи дисоціації та підвищення неіонізованої частини анестетику, яка добре проходить через ліпідну мембрану і приводить до прискорення початку дії місцевого анестетику. Деякі анестетики, такі як бупівакаїн та ропівакаїн, необхідно підлужнювати меншою мірою, бо вони випадають в осад у лужному розчині. У неіонізованому стані препарат швидше перетинає мембрану ліпідних клітин, блокуючи деполяризацію нейронів. На жаль, докази не узгоджуються у доведенні цієї теорії [101].

pH розчину місцевих анестетиків міняється залежно від способу його виготовлення, тому неможливо визначити, скільки необхідно лугу для отримання бажаного результату [102].

З іншими місцевими анестетиками, такими як лідокаїн, наявність або відсутність адреналіну може змінити дію натрію гідрокарбонату в розчині, викликаючи можливе скорочення часу настання, але також може зменшувати ступінь і тривалість знеболення, за даними *Sinnott et al.* [102, 103]. Крім того, натрій бікарбонат не був дозволений для клінічного застосування як лужна речовина для місцевих анестетиків; таким чином, його використання слід здійснювати обережно [49].

**Неостигмін.** Неостигмін посилює знеболювальний ефект анестетиків, підвищуючи кількість ацетилхоліну в нервових закінченнях. У спинному мозку ацетилхолін є первинним нейромедіатором, що бере участь у спинній анальгезії. Неостигмін пригнічує аферентні больові імпульси до 1, 2 і 3 пластинок задніх рогів спинного мозку через мускаринові рецептори M1 та M2, а також вважається, що вони потенціюють знеболення шляхом викиду оксиду азоту в спинний мозок [90].

Одне з досліджень показало, що комбінація 1; 2,5 або 5 мг неостигміну і морфін забезпечила знеболення протягом 8 год, що демонструє потенціювання знеболюючого ефекту морфіну, не збільшуючи частоти побічних ефектів [96]. Неостигмін як додаток до внутрішньовенної анестезії для операцій на верхніх кінцівках показав скорочення часу настання блоку, тривалий сенсорний та руховий блок і тривалий час до першого післяопераційного прийому знеболюючого [99]. Післяопераційна брадикардія була більш очевидною після введення неостигміну. Неостигмін є менш ефективним ад'ювантом, ніж дексаметазон та мідазолам, при блокадах плечового сплетення [100].

При використанні неостигміну спостерігається висока частота дозозалежних ускладнень – нудоти і блювоти [48].

Спінальний неостигмін викликає анальгезію у людей і тварин у дозах, більших за 100 мг, але пов'язана

з дозою нудота і блювота обмежили його використання [91, 94].

При периневральному застосуванні показана нейротоксичність цієї добавки [40].

Ефекти Ад'ювант	Нейро- аксіальні блокади	Пери- невраль- но	Пришвид- шує настан- ня блокади	Подовжує тривалість дії МА	Підви- щує силу блокади	Маркер в/с вве- дення	Потенційні побічні дії	Джерело
Адреналін	+	+	-	+	+++	+++	Гіпертензія, тахікардія, аритмія, нейротоксичність (особливо при ЦД)	[22–25, 50–53]
Дексаметазон	+	+	-	++	+	-	Пригнічення імунітету, підвищений ризик зараження, порушення загоєння ран гіперглікемія	[28–30, 59, 63, 66–68, 70–74]
Кетамін	+	-	-	-	-	-	Галюцинації, дефекти пам'яті, нудота, блювання, сонливість	[7, 22, 36, 54, 55]
Морфін	+	-	-	-	-	-	Пригнічення дихання, нудота	[4–6]
Бупренорфін	+	+	-	+	+	-	Пригнічення дихання, нудота	[1–3, 80–89]
Фентаніл	+	-	-	-	-	-	Пригнічення дихання, нудота	[8]
Трамадол	+	-	-	-	-	-	Пригнічення дихання, нудота	[7, 9–13]
Магnezія	+	+	-	+	+	-	Не відзначаються	[41, 42, 45, 49, 57]
Клонідин	+	+	-	+++		+/-	Гіпотонія, брадикардія	[14, 17–19, 64, 65]
Дексмедетомідин	+	+	-	+++	+	+/-	Гіпотонія, брадикардія	[26, 27, 49, 58–63]
Бікарбонат натрію	?	+	+++	-	-	-	?	[60–62, 49]
Неостигмін	+		+	+	-	-	нудота, блювота, брадикардія	[40, 48, 90, 91, 94, 96, 99, 100]
Мідазолам	-	+	+	+	+	-	Припускається потенційна нейротоксичність	[75–79]
Верапаміл	?	+	?	+	-	-	?	?

На думку авторів статті\*:

+++ – дається ад'юванту, який має найкращий цільовий ефект з-поміж інших;

++ – дається ад'юванту, який володіє хорошим впливом на цільовий показник;

+ – дається ад'юванту, який проявляє вказаний ефект;

- – дається ад'юванту, який не проявляє вказаного ефекту;

? – невідомо.

в/с – внутрішньосудинн(е)

\*Вказана розбаловка є особистою думкою авторів і створена на основі проаналізованих публікацій, які стосуються ад'ювантів місцевих анестетиків

При використанні неостигміну спостерігається висока частота дозозалежних ускладнень – нудоти і блювоти [48].

Спинальний неостигмін викликає анальгезію у людей і тварин у дозах, більших за 100 мг, але пов'язана з дозою нудота і блювота обмежили його використання [91, 94].

При перинеуральному застосуванні показана нейротоксичність цієї добавки [40].

## Висновок

Підбиваючи підсумок, можна сказати, що на сьогодні існує достатня кількість ад'ювантів. Як правило, вони є представниками абсолютно різних груп препаратів і, відповідно, діють через різні рецепторні апарати й на різних рівнях проведення болю, тому часто різняться силою дії та своїми додатковими ефектами, а також мають різні побічні дії.

Іншою стороною є те, що, зважаючи на недостатню кількість досліджень, певні ад'юванти поки що не дозволені до використання в деяких країнах і їх використання може бути пов'язане з певними ризиками, як для лікаря, так і для пацієнта.

Деякі ад'юванти мають специфічні ефекти, які вирізняють їх з-поміж інших. До прикладу, основний ефект натрію бікарбонату – прискорення настання блокади.

Фізіологічні основи цього ефекту добре відомі, але приготування робочого (залужнювального) розчину є проблематичним. Особливо це стосується бупівакаїну та ропівакаїну, а, як правило, саме їх дію хотіли б пришвидшити анестезіологи.

Ад'юванти групи альфа-2-адреноблокаторів значно подовжують тривалість блоку, при цьому не впливаючи на час його появи.

Адреналін може бути яскравим маркером внутрішньосудинного введення та подовжувати дію місцевого анестетику ультракороткої та середньої тривалості дії, не впливаючи на тривалість дії місцевих анестетиків тривалої дії (дані щодо подовження дії тривалодіючих анестетиків є суперечливими й дискутуються), а також профілактувати токсичну дію місцевих анестетиків.

Більшість опіоїдів не мають переваг у знеболювальній дії при порівнянні системного та перинеурального введення. Винятком можна вважати бупренорфін з його додатковим ефектом на натрієві канали. Використання опіоїдів інтратекально не викликає сумніву, хоча трамадол рекомендується лише для епідуральної інфузії.

Регіонарні методики знеболення все міцніше закріплюються в практиці анестезіолога; паралельно з ними розвиваються знання про ад'юванти, з'являється

все більше праць, які їм присвячені. Всі вони націлені на пошук "ідеального" ад'юванта, який би володів усіма цільовими ефектами в достатній кількості; але, на нашу думку, саме через різну групову приналежність і точки дії ад'ювантів, одні добавки мають переваги над іншими.

Комбінація ад'ювантів також не завжди матиме позитивний ефект. Так, при комбінації натрію бікарбонату, адреналіну та лідокаїну *Sinnott* описує зниження сили і тривалості блоку при швидшій його появі [102].

## References

1. Leffler A, Frank G, Kistner K, Niedermirtl F, Koppert W, Reeh PW, et al. Local Anesthetic-like Inhibition of Voltage-gated Na<sup>+</sup> Channels by the Partial  $\mu$ -opioid Receptor Agonist Buprenorphine. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2012 Jun;116(6):1335–46. Available from: <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e3182557917>
2. Koppert W, Ihmsen H, Körber N, Wehrfritz A, Sittl R, Schmelz M, et al. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and anti-hyperalgesia in a human pain model. *Pain* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2005 Nov;118(1):15–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.06.030>
3. Bazin JE, Massoni C, Bruelle P, Fenies V, Groslier D, Schoeffler P. The addition of opioids to local anaesthetics in brachial plexus block: the comparative effects of morphine, buprenorphine and sufentanil. *Anaesthesia* [Internet]. Wiley; 1997 Sep;52(9):858–62. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1997.174-az0311.x>
4. Karaman S, Kocabas S, Uyar M, Hayzaran S, Firat V. The effects of sufentanil or morphine added to hyperbaric bupivacaine in spinal anaesthesia for Caesarean section. *European Journal of Anaesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2006 Apr;23(4):285–91. Available from: <https://doi.org/10.1017/s0265021505001869>
5. Axelsson K, Johanson E, Essving P, Weckstrom J, Ekback G. Post-operative extradural analgesia with morphine and ropivacaine. A double-blind comparison between placebo and ropivacaine 10 mg/h or 16 mg/h. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* [Internet]. Wiley; 2005 Sep;49(8):1191–9. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2005.00715.x>
6. 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? *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. Elsevier BV; 1995 Jul;75(1):23–6. Available from: <https://doi.org/10.1093/bja/75.1.23>
7. GV Krishna, Sangeeta Khanna, and Sharma Vipin Jaishree. "Review of adjuvants to local anesthetics in peripheral nerve blocks: Current and future trends." *Saudi Journal of Anaesthesia* 14.1 (2020): 77
8. Sousa AM, Ashmawi HA, Costa LS, Posso IP, Slullitel A. Percutaneous sciatic nerve block with tramadol induces analgesia and motor blockade in two animal pain models. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* [Internet]. FapUNIFESP (SciELO); 2012 Feb;45(2):147–52. Available from: <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2011007500164>
9. Sousa AM, Ashmawi HA, Costa LS, Posso IP, Slullitel A. Percutaneous sciatic nerve block with tramadol induces analgesia and motor blockade in two animal pain models. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* [Internet]. FapUNIFESP (SciELO); 2012 Feb;45(2):147–52. Available from: <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2011007500164>
10. Baraka A, Jabbour S, Ghabash M, Nader A, Khoury G, Sibai A. A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for post-operative analgesia. *Canadian Journal of Anaesthesia* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 1993 Apr;40(4):308–

13. Available from: <https://doi.org/10.1007/bf03009627>
11. Alhashemi JA, Kaki AM. Effect of intrathecal tramadol administration on postoperative pain after transurethral resection of prostate. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. Elsevier BV; 2003 Oct;91(4):536–40. Available from: <https://doi.org/10.1093/bja/aeg213>
12. Eroglu A. Single-shot interscalene block with periarticular local infiltration analgesia for shoulder arthroplasty. *Minerva Anestesiologica* [Internet]. Edizioni Minerva Medica; 2019 Jul;85(8). Available from: <https://doi.org/10.23736/s0375-9393.19.13910-7>
13. Mannion S, O'Callaghan S, Murphy DB, Shorten GD. Tramadol as adjunct to psoas compartment block with levobupivacaine 0.5 %: a randomized double-blinded study †. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. Elsevier BV; 2005 Mar;94(3):352–6. Available from: <https://doi.org/10.1093/bja/aei057>
14. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W.  $\alpha$ 2-Adrenergic Agonists for Regional Anesthesia. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1996 Sep;85(3):655–74. Available from: <https://doi.org/10.1097/0000542-199609000-00026>
15. MCCARTNEY C, DUGGAN E, APATU E. Should We Add Clonidine to Local Anesthetic for Peripheral Nerve Blockade? A Qualitative Systematic Review of the Literature. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* [Internet]. BMJ; 2007 Jul;32(4):330–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rapm.2007.02.010>
16. Kroin JS, Buvanendran A, Beck DR, Topic JE, Watts DE, Tuman KJ. Clonidine Prolongation of Lidocaine Analgesia after Sciatic Nerve Block in Rats Is Mediated via the Hyperpolarization-activated Cation Current, Not by  $\alpha$ -Adrenoreceptors. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2004 Aug;101(2):488–94. Available from: <https://doi.org/10.1097/0000542-200408000-00031>
17. Pöpping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramèr MR. Clonidine as an Adjuvant to Local Anesthetics for Peripheral Nerve and Plexus Blocks. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2009 Aug;111(2):406–15. Available from: <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e3181aae897>
18. YaDeau JT, LaSala VR, Paroli L, Kahn RL, Jules-Elysée KM, Levine DS, et al. Clonidine and Analgesic Duration After Popliteal Fossa Nerve Blockade: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2008 Jun;106(6):1916–20. Available from: <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318172fe44>
19. Fournier R, Faust A, Chassot O, Gamulin Z. Perineural Clonidine Does Not Prolong Levobupivacaine 0.5 % After Sciatic Nerve Block Using the Labat Approach in Foot and Ankle Surgery. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* [Internet]. BMJ; 2012;37(5):521–4. Available from: <https://doi.org/10.1097/aap.0b013e3182606168>
20. Kirksey MA, Haskins SC, Cheng J, Liu SS. Local Anesthetic Peripheral Nerve Block Adjuvants for Prolongation of Analgesia: A Systematic Qualitative Review. Schwentner C, editor. *PLOS ONE* [Internet]. Public Library of Science (PLoS); 2015 Sep 10;10(9):e0137312. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137312>
21. Collins JG, Kitahata LM, Matsumoto M, Homma E, Suzukawa M. Spinally Administered Epinephrine Suppresses Noxiously Evoked Activity of WDR Neurons in the Dorsal Horn of the Spinal Cord. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1984 Apr;60(4):269–75. Available from: <https://doi.org/10.1097/0000542-198404000-00001>
22. Bailard NS, Ortiz J, Flores RA. Additives to local anesthetics for peripheral nerve blocks: Evidence, limitations, and recommendations. *American Journal of Health-System Pharmacy* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2014 Mar 1;71(5):373–85. Available from: <https://doi.org/10.2146/ajhp130336>
23. Myers RR, Heckman HM. Effects of Local Anesthesia on Nerve Blood Flow. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1989 Nov;71(5):757–62. Available from: <https://doi.org/10.1097/0000542-198911000-00021>
24. Kroin JS, Buvanendran A, Williams DK, Wagenaar B, Moric M, Tuman KJ, et al. Local Anesthetic Sciatic Nerve Block and Nerve Fiber Damage in Diabetic Rats. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* [Internet]. BMJ; 2010 Jul;35(4):343–50. Available from: <https://doi.org/10.1097/aap.0b013e3181e82df0>
25. Weber A, Fournier R, Van Gessel E, Riand N, Gamulin Z. Epinephrine Does Not Prolong the Analgesia of 20 mL Ropivacaine 0.5 % or 0.2 % in a Femoral Three-In-One Block. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2001 Nov;93(5):1327–31. Available from: <https://doi.org/10.1097/0000539-200111000-00060>
26. Kanazi GE, Aouad MT, Jabbour-Khoury SI, Al Jassar MD, Alameddine MM, Al-Yaman R, et al. Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* [Internet]. Wiley; 2006 Feb;50(2):222–7. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2006.00919.x>
27. Abdallah FW, Brull R. Facilitatory effects of perineural dexmedetomidine on neuraxial and peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. Elsevier BV; 2013 Jun;110(6):915–25. Available from: <https://doi.org/10.1093/bja/aet066>
28. Attardi B, et al. “Glucocorticoid induced up-regulation of a pituitary K+ channel mRNA in vitro and in vivo.” *Receptors & channels* 1.4 (1993): 287–293
29. Choi S, Rodseth R, McCartney CJL. Effects of dexamethasone as a local anaesthetic adjuvant for brachial plexus block: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. Elsevier BV; 2014 Mar;112(3):427–39. Available from: <https://doi.org/10.1093/bja/aet417>
30. Parrington SJ, O'Donnell D, Chan VWS, Brown-Shreves D, Subramanyam R, Qu M, et al. Dexamethasone Added to Mepivacaine Prolongs the Duration of Analgesia After Supraclavicular Brachial Plexus Blockade. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* [Internet]. BMJ; 2010 Sep;35(5):422–6. Available from: <https://doi.org/10.1097/aap.0b013e3181e85eb9>
31. Reinhart DJ, Stagg KS, Walker KG, Wang WP, Parker CM, Jackson HH, et al. Postoperative Analgesia After Peripheral Nerve Block for Podiatric Surgery. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* [Internet]. BMJ; 2000 Sep;25(5):506–13. Available from: <https://doi.org/10.1097/00115550-200009000-00012>
32. Mirkheshti A, Saadatniaki A, Salimi A, Manafi Rasi A, Memary E, Yahyaei H. Effects of Dexmedetomidine Versus Ketorolac as Local Anesthetic Adjuvants on the Onset and Duration of Infraclavicular Brachial Plexus Block. *Anesthesiology and Pain Medicine* [Internet]. Kowsar Medical Institute; 2014 Aug 2;4(3). Available from: <https://doi.org/10.5812/aapm.17620>
33. Reeve AJ, Dickenson AH. The roles of spinal adenosine receptors in the control of acute and more persistent nociceptive responses of dorsal horn neurones in the anaesthetized rat. *British Journal of Pharmacology* [Internet]. Wiley; 1995 Oct;116(4):2221–8. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1995.tb15057.x>
34. Gan TJ, Habib AS. Adenosine as a Non-Opioid Analgesic in the Perioperative Setting. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2007 Aug;105(2): 487–94. Available from: <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000267260.00384.d9>
35. Apan A, Basar H, Ozcan S, Buyukkocak U. Combination of Adenosine with Prilocaine and Lignocaine for Brachial Plexus Block Does not Prolong Postoperative Analgesia. *Anaesthesia and Intensive Care* [Internet]. SAGE Publications; 2003 Dec;31(6):648–52. Available from: <https://doi.org/10.1177/0310057x0303100606>
36. Lee IO, Kim WK, Kong MH, Lee MK, Kim NS, Choi YS, et al. No enhancement of sensory and motor blockade by ketamine added to ropivacaine interscalene brachial plexus blockade. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* [Internet]. Wiley; 2002 Aug;46(7):821–6. Available from: <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2002.460711.x>
37. Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. Continuous epidural administration of midazolam and bupivacaine for postoperative anal-

- gesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* [Internet]. Wiley; 1999 May;43(5):568–72. Available from: <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.1999.430514.x>
38. Malinovsky JM, Cozian A, Lepage JY, Mussini JM, Pinaud M, Souron R. Ketamine and Midazolam Neurotoxicity in the Rabbit. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1991 Jul;75(1):91–7. Available from: <https://doi.org/0.1097/00000542-199107000-00015>
  39. Erdine S, Yücel A, Özyalçın S, Özyuvaci E, Talu GK, Ahiskali B, et al. Neurotoxicity of midazolam in the rabbit. *Pain* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1999 Mar;80(1):419–23. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(98\)00240-1](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(98)00240-1)
  40. Demirel E, Ugur HC, Dolgun H, Kahilogullari G, Sargon MF, Ege-men N, et al. The Neurotoxic Effects of Intrathecal Midazolam and Neostigmine in Rabbits. *Anaesthesia and Intensive Care* [Internet]. SAGE Publications; 2006 Apr;34(2):218–23. Available from: <https://doi.org/10.1177/0310057x0603400204>
  41. Lee AR, Yi H, Chung IS, Ko JS, Ahn HJ, Gwak MS, et al. Magnesium added to bupivacaine prolongs the duration of analgesia after interscalene nerve block. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2011 Oct 20;59(1):21–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12630-011-9604-5>
  42. ElShamaa HA, Ibrahim M, Eldesuky H I. Magnesium sulfate in femoral nerve block, does postoperative analgesia differ? A comparative study. *Egyptian Journal of Anaesthesia* [Internet]. Informa UK Limited; 2014 Apr;30(2):169–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejga.2013.10.005>
  43. GUNDUZ A, BILIR A, GULEC S. Magnesium Added to Prilocaine Prolongs the Duration of Axillary Plexus Block. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* [Internet]. BMJ; 2006 May;31(3):233–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rapm.2006.03.001>
  44. 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. *Bratislava Medical Journal* [Internet]. AEPRESS, s.r.o.; 2013;113(10):607–9. Available from: [https://doi.org/10.4149/blm\\_2012\\_136](https://doi.org/10.4149/blm_2012_136)
  45. Vastani N, Seifert B, Spahn DR, Maurer K. Sensitivities of rat primary sensory afferent nerves to magnesium. *European Journal of Anaesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2013 Jan;30(1):21–8. Available from: <https://doi.org/10.1097/eja.0b013e32835949ab>
  46. Brummett CM, Williams BA. Additives to Local Anesthetics for Peripheral Nerve Blockade. *International Anesthesiology Clinics* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2011;49(4):104–16. Available from: <https://doi.org/10.1097/aia.0b013e31820e4a49>
  47. Capogna Giorgio, Danilo Celleno, and Daniela Laudano. “Which Block, Which Local Anesthetic?” *Regional anesthesia* 20.5 (1995): 369–377
  48. Lauretti GR, Mattos AL, Reis MP, Prado WA. Intrathecal neostigmine for postoperative analgesia after orthopedic surgery. *Journal of Clinical Anesthesia* [Internet]. Elsevier BV; 1997 Sep;9(6):473–7. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0952-8180\(97\)00103-7](https://doi.org/10.1016/s0952-8180(97)00103-7)
  49. Prabhakar Amit, et al. “Adjuvants in clinical regional anesthesia practice: A comprehensive review.” *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 33.4 (2019): 415–423
  50. Albert J, Löfström B. BILATERAL ULNAR NERVE BLOCKS FOR THE EVALUATION OF LOCAL ANAESTHETIC AGENTS. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* [Internet]. Wiley; 1965 Dec;9(4):203–11. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1965.tb00507.x>
  51. 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%. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* [Internet]. BMJ; 2003 Sep;28(5):401–5. Available from: <https://doi.org/10.1097/00115550-200309000-00008>
  52. Song J-H, Shim HY, Lee TJ, Jung J-K, Cha Y-D, Lee DI, et al. Comparison of dexmedetomidine and epinephrine as an adjuvant to 1% mepivacaine in brachial plexus block. *Korean Journal of Anesthesiology* [Internet]. The Korean Society of Anesthesiologists; 2014;66(4):283. Available from: <https://doi.org/10.4097/kjae.2014.66.4.283>
  53. Eledjam JJ, Deschodt J, Viel EJ, Lubrano JF, Charavel P, d' Athis F, et al. Brachial plexus block with bupivacaine: effects of added alpha-adrenergic agonists: comparison between clonidine and epinephrine. *Canadian Journal of Anaesthesia* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 1991 Oct;38(7):870–5. Available from: <https://doi.org/10.1007/bf03036962>
  54. Maher DP, Lucy Chen, and Jianren Mao. “Intravenous ketamine infusions for neuropathic pain management: a promising therapy in need of optimization.” *Anesthesia & Analgesia* 124.2 (2017): 661–674
  55. Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *British Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. Wiley; 2014 Jan 22;77(2):357–67. Available from: <https://doi.org/10.1111/bcp.12094>
  56. Do SH. “Magnesium: a versatile drug for anesthesiologists.” *Korean journal of anesthesiology* 65.1 (2013): 4
  57. Alagol A, Calpur OU, Usar PS, Turan N, Pamukcu Z. Intraarticular analgesia after arthroscopic knee surgery: comparison of neostigmine, clonidine, tenoxicam, morphine and bupivacaine. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2005 May 24;13(8):658–63. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00167-004-0612-7>
  58. Kamibayashi T, Maze M. Clinical Uses of  $\alpha$ -2-Adrenergic Agonists. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2000 Nov;93(5):1345–9. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-200011000-00030>
  59. Zhang X, Bai X. New therapeutic uses for an alpha2 adrenergic receptor agonist – Dexmedetomidine in pain management. *Neuroscience Letters* [Internet]. Elsevier BV; 2014 Feb;561:7–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.12.039>
  60. El-Boghdady K, Brull R, Sehmbi H, Abdallah FW. Perineural Dexmedetomidine Is More Effective Than Clonidine When Added to Local Anesthetic for Supraclavicular Brachial Plexus Block. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2017 Jun;124(6):2008–20. Available from: <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000002014>
  61. Andersen JH, Jaeger P, Grevstad U, Estrup S, Geisler A, Vilhelmsen F, et al. Systemic dexmedetomidine is not as efficient as perineural dexmedetomidine in prolonging an ulnar nerve block. *Regional Anesthesia & Pain Medicine* [Internet]. BMJ; 2019 Jan 23;44(3):333–40. Available from: <https://doi.org/10.1136/rapm-2018-100089>
  62. Lirk P, Brummett CM. Regional anaesthesia, diabetic neuropathy, and dexmedetomidine: a neurotoxic combination? *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. Elsevier BV; 2019 Jan;122(1):16–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.09.017>
  63. Koyyalamudi, Veerandra, et al. “Adjuvant agents in regional anesthesia in the ambulatory setting.” *Current pain and headache reports* 21.1 (2017): 6
  64. Viet, et al. “Alpha-2 agonists.” *Anesthesiology clinics* 35.2 (2017): 233–245
  65. MCCARTNEY C, DUGGAN E, APATU E. Should We Add Clonidine to Local Anesthetic for Peripheral Nerve Blockade? A Qualitative Systematic Review of the Literature. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* [Internet]. BMJ; 2007 Jul;32(4):330–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rapm.2007.02.010>
  66. Patrick Ifesinachi, et al. “Adjunct medications for peripheral and neuraxial anesthesia.” *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 32.2 (2018): 83–99
  67. De Oliveira GS, Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative Single Dose Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2011 Sep;115(3):575–88. Available from: <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e31822a24c2>
  68. Bakeer AH, Abdallah NM, Kamel MA, Abbas DN, Ragab AS. The

- impact of intravenous dexamethasone on the efficacy and duration of analgesia of paravertebral block in breast cancer surgery: a randomized controlled trial. *Journal of Pain Research* [Internet]. Informa UK Limited; 2018 Dec; Volume 12:61–7. Available from: <https://doi.org/10.2147/jpr.s181788>
69. 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. Choi S, editor. *PLOS ONE* [Internet]. Public Library of Science (PLoS); 2018 Jun 14;13(6): e0198923. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198923>
70. Waldron NH, et al. "Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis." *British journal of anaesthesia* 110.2 (2013): 191–200
71. Moallemy A, Jarineshin H, Fekrat F, Abdollahzadeh Baghaaei A, Kamali M, Razavi BM, et al. Effect of adding dexamethasone to lidocaine on the quality of intravenous regional anesthesia for upper extremity orthopedic operations: A randomized clinical trial. *Electronic Physician* [Internet]. Mehr Publishing Group; 2018 Apr 25;10(4):6631–9. Available from: <https://doi.org/10.19082/6631>
72. Ituk U, Thenuwara K. The effect of a single intraoperative dose of intravenous dexamethasone 8 mg on post-cesarean delivery analgesia: a randomized controlled trial. *International Journal of Obstetric Anesthesia* [Internet]. Elsevier BV; 2018 Aug;35:57–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2018.03.008>
73. Zhang D, Zhou C, Wei D, Ge L, Li Q. Dexamethasone added to local anesthetics in ultrasound-guided transversus abdominis plain (TAP) block for analgesia after abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Khanna AK, editor. *PLOS ONE* [Internet]. Public Library of Science (PLoS); 2019 Jan 8;14(1):e0209646. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209646>
74. Tien M, Gan TJ, Dhakal I, White WD, Olufolabi AJ, Fink R, et al. The effect of anti-emetic doses of dexamethasone on postoperative blood glucose levels in non-diabetic and diabetic patients: a prospective randomised controlled study. *Anaesthesia* [Internet]. Wiley; 2016 Aug 14;71(9):1037–43. Available from: <https://doi.org/10.1111/anae.13544>
75. Banati RB, Myers R and Kreutzberg GW. "PK ('peripheral benzodiazepine')-binding sites in the CNS indicate early and discrete brain lesions: microautoradiographic detection of [3H] PK 11195 binding to activated microglia." *Journal of neurocytology* 26.2 (1997): 77–82 <https://doi.org/10.1111/anae.13544>
76. Kondo D, Saegusa H, Yabe R, Takasaki I, Kurihara T, Zong S, et al. Peripheral-Type Benzodiazepine Receptor Antagonist Is Effective in Relieving Neuropathic Pain in Mice. *Journal of Pharmacological Sciences* [Internet]. Japanese Pharmacological Society; 2009;110(1):55–63. Available from: <https://doi.org/10.1254/jphs.09028fp>
77. Gupta B, Verma R, Kumar S, Chaudhary G. Comparison of analgesic efficacy of dexmedetomidine and midazolam as adjuncts to lignocaine for intravenous regional anesthesia. *Anesthesia: Essays and Researches* [Internet]. Medknow; 2017;11(1):62. Available from: <https://doi.org/10.4103/0259-1162.200245>
78. Ibrahim M, Gomaa E. Efficacy of midazolam addition to local anesthetic in peribulbar block. *Der Anaesthetist* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2019 Jan 9;68(3):143–51. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00101-018-0525-3>
79. Joshua B., et al. "Neurotoxicity questions regarding common peripheral nerve block adjuvants in combination with local anesthetics." *Current opinion in anaesthesiology* 28.5 (2015): 598
80. Chern S-Y, Isserman R, Chen L, et al. Perioperative pain management for patients on chronic buprenorphine: a casereport. *J Anesth Clin Res Oct*. 2013;3:250.
81. Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-dependent Signaling and Behavior. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2011 Oct;1. Available from: <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e318238bba6>
82. Elizabeth E. "Buprenorphine and the anesthesia considerations: a literature review." (2015)
83. Jones HE. Practical considerations for the clinical use of buprenorphine. *Sci Pract Perspect Aug*. 2004;2(2):4e20.
84. Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain Mar*. 2009;13(3):219e30.
85. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, et al. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *PainPract Sep*. 2010;10(5):428e50.
86. Kosel J, Bobik P, Tomczyk M. Buprenorphine – the unique opioid adjuvant in regional anesthesia. *Expert Review of Clinical Pharmacology* [Internet]. Informa UK Limited; 2016 Jan 28;9(3):375–83. Available from: <https://doi.org/10.1586/17512433.2016.1141047>
87. Candido K. Buprenorphine added to the local anesthetic for brachial plexus block to provide postoperative analgesia in outpatients. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* [Internet]. BMJ; 2001 Jul;26(4):352–6. Available from: <https://doi.org/10.1053/rapm.2001.23931>
88. CANDIDO K, WINNIE A, GHALEB A, FATTOUH M, FRANCO C. Buprenorphine added to the local anesthetic for axillary brachial plexus block prolongs postoperative analgesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* [Internet]. BMJ; 2002 Mar;27(2):162–7. Available from: <https://doi.org/10.1053/rapm.2002.30671>
89. Candido KD, Hennes J, Gonzalez S, Mikat-Stevens M, Pinzur M, Vasic V, et al. Buprenorphine Enhances and Prolongs the Postoperative Analgesic Effect of Bupivacaine in Patients Receiving Infra-gluteal Sciatic Nerve Block. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2010 Dec;113(6):1419–26. Available from: <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e3181f90ce8>
90. Li D-P, Chen S-R, Pan Y-Z, et al. Role of presynaptic muscarinic and GABAB receptors in spinal glutamate release and cholinergic analgesia in rats. *J Physiol* 2002;543:807e18.
91. Hood DD, Eisenach JC, Tuttle R. Phase I Safety Assessment of Intrathecal Neostigmine Methylsulfate in Humans. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1995 Feb;82(2):331–43. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-199502000-00003>
92. Bouaziz H, Tong C, Eisenach JC. Postoperative Analgesia from Intrathecal Neostigmine in Sheep. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1995 Jun;80(6):1140–4. Available from: <https://doi.org/10.1213/00000539-199506000-00012>
93. Hood DD, Mallak KA, Eisenach JC, Tong C. Interaction between Intrathecal Neostigmine and Epidural Clonidine in Human Volunteers. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1996 Aug;85(2):315–25. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-199608000-00013>
94. Eisenach JC, Hood DD, Curry R. Phase I Human Safety Assessment of Intrathecal Neostigmine Containing Methyl- and Propylparabens. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1997 Oct;85(4):842–6. Available from: <https://doi.org/10.1213/00000539-199710000-00024>
95. Lauretti GR, Reis MP, Prado WA, Klamt JG. Dose-Response Study of Intrathecal Morphine Versus Intrathecal Neostigmine, Their Combination, or Placebo for Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Anterior and Posterior Vaginoplasty. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1996 Jun;82(6):1182–7. Available from: <https://doi.org/10.1213/00000539-199606000-00014>
96. Almeida RA, Lauretti GR, Mattos AL. Antinociceptive Effect of Low-Dose Intrathecal Neostigmine Combined with Intrathecal Morphine following Gynecologic Surgery. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2003 Feb;98(2):495–8. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-200302000-00031>
97. Jain A, Jain K, Bhardawaj N. Analgesic efficacy of low-dose intrathecal neostigmine in combination with fentanyl and bupivacaine for total knee replacement surgery. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* [Internet]. Medknow; 2012;28(4):486.

- Available from: <https://doi.org/10.4103/0970-9185.101927>
98. Batra YK, Arya VK, Mahajan R, Chari P. Dose response study of caudal neostigmine for postoperative analgesia in paediatric patients undergoing genitourinary surgery. *Pediatric Anesthesia* [Internet]. Wiley; 2003 Jul;13(6):515–21. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2003.01066.x>
  99. Turan A, Karamanlyoglu B, Memis D, Kaya G, Pamukcu Z. Intravenous Regional Anesthesia Using Prilocaine and Neostigmine. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2002 Nov;95(5):1419–22. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000539-200211000-00058>
  100. Yadav R, Sah B, Kumar P, Singh S. Effectiveness of addition of neostigmine or dexamethasone to local anaesthetic in providing perioperative analgesia for brachial plexus block: A prospective, randomized, double blinded, controlled study. *Kathmandu University Medical Journal* [Internet]. Nepal Journals Online (JOL); 1970 Jan 1;6(3):302–9. Available from: <https://doi.org/10.3126/kumj.v6i3.1704>
  101. Bailard NS, Ortiz J, Flores RA. Additives to local anesthetics for peripheral nerve blocks: Evidence, limitations, and recommendations. *American Journal of Health-System Pharmacy* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2014 Mar 1;71(5):373–85. Available from: <https://doi.org/10.2146/ajhp130336>
  102. Sinnott CJ, Garfield JM, Thalhammer JG, Strichartz GR. Addition of Sodium Bicarbonate to Lidocaine Decreases the Duration of Peripheral Nerve Block in the Rat. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2000 Oct;93(4):1045–52. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-200010000-00028>
  103. Chow MYH, Sia ATH, Koay CK, Chan YW. Alkalinization of Lidocaine Does not Hasten the Onset of Axillary Brachial Plexus Block. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1998 Mar;86(3):566–8. Available from: <https://doi.org/10.1213/00000539-199803000-00024>
  104. Akdogan A, Eroglu A. Comparison of the Effect of Lidocaine Adding Dexketoprofen and Paracetamol in Intravenous Regional Anesthesia. *BioMed Research International* [Internet]. Hindawi Limited; 2014;2014:1–5. Available from: <https://doi.org/10.1155/2014/938108>
  105. Koyyalamudi V, Sen S, Patil S, et al. Adjuvant agents in regional anesthesia in the ambulatory setting. *Curr Pain Headache Rep* 2017; 21:6. <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0604-1>.

#### Adjuvants in pain medicine. Selection of the drug depending on the desired effect – so which drug to choose?

Dmytriiev D. V., Lisak Ye. V., Zaletska O. A.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

**Abstract:** To date, much research has focused on finding the ideal adjuvant for local anesthetics. Each of them can have different effects. In anesthesiology and pain medicine, depending on the purpose, one or another effect may be desirable. For example, in some situations it is desirable to accelerate the onset of action or prolong the duration of the block, in others the desired effect may be a “response to intravascular administration”, it should also be borne in mind that not all adjuvants are allowed for intrathecal administration.

**Key words:** adjuvant, local anesthetic, regional anesthesia, pain medicine, conduction anesthesia

#### Адьюванты в медицине боли. Подбор препарата в зависимости от желаемого эффекта – какой препарат выбрать?

Дмитриев Д. В., Лысак Е. В., Залецкая А. А.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

**Резюме.** На сегодня большое количество исследований направлено на поиски идеальной добавки к местным анестетикам. Каждый из них может обладать различными эффектами. В анестезиологии и медицине боли в зависимости от целей желанным может быть тот или иной эффект. К примеру, в одних ситуациях желательно ускоренное начало действия или удлиненная продолжительность блока, в других – желательной может быть “реакция на внутрисосудистое введение”; также следует помнить о том, что не все адьюванты разрешены для интратекального введения.

**Ключевые слова:** адьювант, местный анестетик, региональная анестезия, медицина боли, проводниковая анестезия