

Дополнительные препараты для обезболивания родов

М. Ван де Вельде

Отделение анестезиологии Университетского госпиталя Гастусберга, Леувен, Бельгия

Adjuvant drugs for labor analgesia

M. Van de Velde

Anesthesiology, University Hospitals Gasthuisberg, Leuven, Belgium

Каким должен быть идеальный метод обезболивания родов? Он должен обеспечивать эффективную анальгезию с отсутствием побочных эффектов, например, таких как гипотония, двигательный блок, нейро- и кардиотоксичность, дистония и т. д. К сожалению, нейроаксиальные методы анальгезии с использованием только местных анестетиков не обеспечивают достаточного обезболивания рожениц и связаны со значимыми побочными эффектами. Решить эту проблему, по всей видимости, можно за счет комбинации растворов местных анестетиков с другими препаратами, так называемыми *адъювантами*.

Настоящий обзор посвящен различным комбинациям препаратов, применяемых для нейроаксиального обезболивания родов. В нем представлена оценка комбинаций растворов местных анестетиков с опиоидами, клонидином, эпинефрином, неостигмином, применяемыми как эпидурально, так и интратекально. Говоря о нейроаксиальном использовании аденозина, магнезии и кетамина с целью обезболивания родов, следует заметить, что к настоящему времени существуют лишь ограниченные литературные данные о таком их применении.

Опиоиды

Опиоиды, которые нейроаксиально используются для обезболивания родов, действуют через определенные рецепторы в заднем роге спинного мозга. Активация μ , δ и κ -рецепторов приводит к пресинаптическому ингибированию выработки нейротрансмиттеров и гиперполяризации постсинаптической мембраны нейронов.

Чистая эпидуральная опиоидная анальгезия возможна уже в начале родов. Сарогна G. и соавт. в 2003 г. определили медиану эффективной дозы

(ED50)* для эпидурального введения фентанила и суфентанила [1]. Для обеспечения анальгезии у 50% пациенток потребовалось 124 мкг фентанила и 21 мкг суфентанила. Siddik-Sayyid S. M. и соавт. в 2008 г. сообщили, что введение эпидурально в качестве тест-дозы 60 мг лидокаина с последующим добавлением 50–100 мкг фентанила обеспечивает эффективную анальгезию на 90–180 мин [2].

Это свидетельствует о хорошем синергизме опиоидов и местных анестетиков. Известно, что опиоиды уменьшают ED50 различных местных анестетиков [3]. Buysse I. и соавт. в 2007 г. показали, что суфентанил уменьшает расход местных анестетиков в 4 раза [4]. Из многочисленных клинических сообщений следует, что добавление опиоидов уменьшает время начала анальгезии, увеличивает продолжительность эпидуральной анальгезии, снижает потребление местных анестетиков и снижает частоту случаев недостаточной анальгезии [5]. При этом снижается риск развития значительной двигательной блокады, и повышается количество родов через естественные родовые пути [5]. К сожалению, при нейроаксиальном использовании опиоидов многие пациенты испытывают зуд [5].

Интратекальное введение опиоидов успешно используется для обезболивания родов. Palmer C. M. и соавт. выяснили, что доза в 25 мкг фентанила является оптимальной [6]. Повышение этой дозы на 25 мкг не улучшает продолжительность или качество обезболивания, но повышает частоту побочных эффектов. Для суфентанила ED50 составляет 8,9 мкг [7]. Однако большинство анестезиологов, особенно европейских, предпочитают использовать для спинальной анальгезии

* Медиана эффективной дозы (ED50) – это доза препарата, которая вызывает ожидаемый эффект у 50% популяции.

комбинацию местных анестетиков и опиоидов [8, 9]. Добавление опиоидов к раствору местного анестетика снижает его ED50 [8].

Описаны случаи угнетения дыхания и чрезмерной седации матери после интратекального введения опиоидов [10, 11]. Это осложнение чаще возникает у пациенток небольшого роста, которые получают большие дозы опиоидов после первоначальной парентеральной опиоидной анальгезии. Угнетение дыхания возникает в течение 30 мин после введения препарата. Данное обстоятельство требует соблюдения дополнительной осторожности и бдительности при интратекальном применении опиоидов.

Интратекальное введение опиоидов с целью обезболивания родов может быть связано с изменениями сердечного ритма плода [12, 13]. Обычно эти изменения связаны с повышенной активностью матки, а не с гипотонией. Несколько авторов выдвинули гипотезу, что гипертонус матки, иногда наблюдаемый после быстрого начала спинальной анальгезии, обусловлен дисбалансом в регуляции уровня катехоламинов у матери. Остается только неясным, почему этот феномен возникает после интратекального введения больших доз опиоидов и не возникает при введении комбинации низких доз опиоидов и местного анестетика [14]. В 2009 г. Abrao K. C. и соавт., используя в своем исследовании катетеры для измерения внутриматочного давления, наглядно продемонстрировали, что интратекальная анальгезия с использованием раствора опиоидов/местных анестетиков может приводить к повышению базального тонуса матки и большей частоте нарушений ритма сердца у плода [15]. Однако следует принимать во внимание, что генетическое разнообразие μ -опиоидных рецепторов может быть причиной различного действия препаратов у различных пациенток при обезболивании родов [16].

Клонидин

Клонидин является селективным агонистом α_2 -рецепторов. При нейроаксиальном обезболивании родов клонидин воздействует на α_2 -рецепторы в заднем роге спинного мозга, ингибируя выработку нейротрансмиттеров. Исследования на животных показали, что клонидин не обладает нейротоксичностью и не оказывает влияние на кровоток спинного мозга [17, 18].

В ходе нескольких клинических исследований проводилось изучение действия различных доз (30–150 мкг) клонидина, используемых для эпидуральной анальгезии. Выяснилось, что для

снижения ED50 ропивакаина при обезболивании родов требуется 60 мкг клонидина [19]. Дозы выше 100 мкг приводят к развитию гипотонии у матери, брадикардии и седации, а в некоторых случаях и к нарушениям ритма сердца у плода [20].

Основываясь на результатах исследований Brichant J. F. и соавт. (1994 г.), относительно недавней работы Landau R. и соавт. (2002 г.), мы сделали вывод о том, что оптимальная эпидуральная доза клонидина составляет 75 мкг [21, 22]. Эти авторы отметили такие эффекты применения клонидина, как пролонгирование анальгезии, снижение потребности в местном анестетике, снижение частоты побочных эффектов [21, 22].

Однако Nakamura G. и соавт. (2008 г.) сообщают о снижении адаптивных показателей новорожденных на фоне эпидуральной анальгезии родов сочетанием 75 мкг клонидина и ропивакаина [24]. Parker R. K. и соавт. (2007 г.) добавляли по 5 мкг клонидина на 1 мл 0,0625% раствора бупивакаина. Скорость введения смеси составила 10 мл/ч [23]. Добавление клонидина улучшило качество анальгезии без повышения частоты побочных эффектов.

Chiari A. и соавт. (1999 г.) изучали эффекты клонидина, введенного интратекально с целью обезболивания родов [25]. Нам это кажется неразумным, поскольку доза клонидина, обеспечивающая адекватное обезбоживание, приводит к нежелательным побочным эффектам, таким как гипотония. Добавление низких доз клонидина (15–45 мкг) к раствору местного анестетика не улучшает продолжительность и качество спинальной анальгезии [26–30]. Вместе с тем комбинация клонидина с местными анестетиками обуславливает значительную и продолжительную гипотонию [26, 28–31].

Адреналин

Ноцицептивное действие адреналина также обусловлено стимуляцией α_2 -рецепторов, однако при этом также имеет место его действие на сосуды, особенно при эпидуральном использовании. Эпидуральное введение адреналина позволяет значительно снижать минимальную концентрацию бупивакаина у рожениц при одновременном улучшении качества анальгезии [32] и ее продолжительности [33].

Существует мнение, что применение адреналина может привести к развитию чрезмерной моторной блокады у матери [34, 35]. Однако Vergauteren M. и соавт. (2001 г.) сообщили, что низкие дозы (2,25 мкг) введенного интратекально

адреналина не связаны с развитием значительного двигательного блока у матери [36]. Эпидуральное введение адреналина также может пролонгировать продолжительность родов за счет воздействия на β -адренорецепторы, особенно при введении в эпидуральное пространство большой дозы препарата [37–39].

Неостигмин

Ацетилхолин является важным нейротрансмиттером заднего рога спинного мозга для нисходящих ингибирующих путей. Неостигмин, ингибитор холинэстеразы, повышает концентрацию ацетилхолина в синапсах, стимулируя, таким образом, ацетилхолиновые механизмы анальгезии. Ngabuib M. и Yaksh T. L. (1994 г.) показали, что анальгетическое действие неостигмина и клонидина обладает синергизмом [40]. После проведения исследований, доказавших отсутствие нейротоксического действия и пагубного влияния на перфузию спинного мозга, неостигмин начали оценивать в качестве препарата, пригодного для обезболивания родов [41, 42].

В ходе одного исследования проводилась оценка добавления 2 и 4 мкг/кг неостигмина к смеси ропивакаина и суфентанила для эпидурального введения [43]. Однако результаты разочаровали. Но когда Roelants F. и соавт. (2004–2005 гг.) в ходе собственных исследований повысили дозу до 6–10 мкг/кг, была достигнута эффективная анальгезия в сочетании с умеренным действием местных анестетиков [44, 45].

Van de Velde M. и соавт. (2008–2009 гг.) оценили действие комбинации 75 мкг клонидина и 500 мкг неостигмина в качестве эпидурального компонента уже после введения спинального компонента комбинированной спинально-эпидуральной анальгезии [46, 47]. Авторы отметили умеренное влияние местных анестетиков на моторную блокаду при одновременном увеличении продолжительности спинальной анальгезии и значительное уменьшение проблем с прорывным болевым синдромом.

Nelson K. E. и соавт. (1999 г.) исследовали обезболивающий потенциал и побочные эффекты при введении интратекально неостигмина в дозах 5, 10, 20 мкг [48]. Исследователи отметили, что оптимальная доза неостигмина составила 10 мкг. Они также определили ED50 интратекально введенного суфентанила на фоне действия одновременно введенного неостигмина, и без него. Неостигмин успешно снизил ED50 суфентанила. Затем они отметили положительный эффект

неостигмина на продолжительность эпидуральной анальгезии.

Однако D'Angelo R. и соавт. (2001 г.) не обнаружили повышения продолжительности анальгезии при использовании неостигмина как части комбинации препаратов (местные анестетики, опиоиды, клонидин и неостигмин) [49]. Более того, несколько авторов сообщили о высокой частоте тошноты и рвоты при нейроаксиальном применении неостигмина [50].

Другие препараты

Есть сообщения о том, что к интратекальным опиоидам для обезболивания родов добавляли аденозин и магнезию [51, 52], однако существенных преимуществ в добавлении данных препаратов отмечено не было. Магнезия пролонгировала спинальную анальгезию фентанилом. Мидазолам приводил к небольшому повышению продолжительности анальгезии [53]. Несмотря на отсутствие серьезных осложнений, необходима осторожность при использовании этих адъювантов. Крайне необходимы дополнительные исследования.

Заключение

Комбинация местных анестетиков с опиоидами остается краеугольным камнем эффективной спинальной и эпидуральной анальгезии родов. Клонидин является полезным адъювантом при эпидуральной анальгезии, особенно при наличии трудности в контроле над болевым синдромом. Эпидуральная доза клонидина в 75 мкг кажется эффективной и безопасной. Спинальное применение клонидина также эффективно, но оно может привести к трудноконтролируемой гипотонии и должно использоваться только в очень специфических ситуациях. Мы не рекомендуем клонидин для рутинного интратекального применения.

Адреналин является полезным препаратом, но потенциальные проблемы, такие как излишний двигательный блок, негативное влияние на течение родов, проблемы с хранением приготовленных растворов ограничивают пользу.

Интратекальное назначение неостигмина сопровождается высокой частотой тошноты и рвоты, однако эпидуральное использование неостигмина показывает хорошие результаты, которые все-таки требуют дополнительного исследования. Предварительные данные исследований о пользе аденозина и магнезии для обезболивания родов разочаровывают.

Литература

1. *Capogna G., Camorcia M., Columb M. O.* Minimum analgesic dose of fentanyl and sufentanil for epidural analgesia in the first stage of labor // *Anesth. Analg.* 2003; 96: 1178–1182.
2. *Siddik-Sayyid S. M., Taha S. K., Azar M. S. et al.* Comparison of three doses of epidural fentanyl followed by bupivacaine and fentanyl for labor analgesia // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52: 1285–1290.
3. *Policy L. S., Columb M. O., Wagner D. S., Naughton N. N.* Dose-dependent reduction of the minimum local analgesic concentration of bupivacaine by sufentanil for epidural analgesia in labor // *Anesthesiology.* 1998; 8: 626–632.
4. *Buysse I., Stockman W., Columb M. et al.* Effect of sufentanil on minimum local analgesic concentrations of epidural bupivacaine, ropivacaine and levobupivacaine in nullipara in early labour // *IJOA.* 2007; 16: 22–28.
5. *Vertommen J. D., Vandermeulen E., Van Aken H., Vaes L. et al.* The effects of the addition of sufentanil to 0.125% bupivacaine on the quality of analgesia during labor and on the incidence of instrumental deliveries // *Anesthesiology.* 1991; 74: 809–814.
6. *Palmer C. M., Cork R. C., Hays R. et al.* The dose response relation of intrathecal fentanyl for labor analgesia // *Anesthesiology.* 1998; 88: 355–361.
7. *Herman N. L., Calicott R., Van Decar T. K., Conlin G., Tilton J.* Determination of the dose response relationship for intrathecal sufentanil in labouring patients // *Anesth. Analg.* 1997; 84: 1256–1261.
8. *Stocks G. M., Hallworth S. P., Fernando R. et al.* Minimum local analgesic dose of intrathecal bupivacaine in labor and the effect of intrathecal fentanyl // *Anesthesiology.* 2001; 94: 593–598.
9. *Van de Velde M., Dreelinck R., Dubois J. et al.* Determination of the full dose-response relation of intrathecal bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine, combined with sufentanil, for labor analgesia // *Anesthesiology.* 2007; 106: 149–156.
10. *Coleman L., Carvalho B., Lipman S., Schmiesing C., Riley E.* Accidental intrathecal sufentanil overdose during combined spinal-epidural analgesia for labor // *IJOA.* 2009; 18: 78–80.
11. *Carvalho B.* Respiratory depression after neuraxial opioids in the obstetric setting // *Anesth. Analg.* 2008; 107: 956–961.
12. *Clarke V. T., Smiley R. M., Finster M.* Uterine hyperactivity after intrathecal injection of fentanyl for analgesia during labor: a cause of fetal bradycardia? // *Anesthesiology.* 1994; 81: 1083.
13. *Van de Velde M., Vercauteren M., Vandermeersch E.* Fetal heart rate abnormalities after regional analgesia for labor pain: the effect of intrathecal opioids // *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2001; 26: 257–262.
14. *Van de Velde M., Teunkens A., Hanssens M. et al.* Intrathecal sufentanil and fetal heart rate abnormalities: a double blind, double placebo controlled trial comparing two forms of combined spinal epidural analgesia with epidural analgesia in labor // *Anesth. Analg.* 2004; 98: 1153–1159.
15. *Abrao K. C., Vieira Francisco R. P., Miyadahira S., Cicarelli D. D., Zugaib M.* Elevation of uterine basal tone and fetal heart rate abnormalities after labor analgesia // *Obstet. Gynecol.* 2009; 113: 41–47.
16. *Landau R., Kem C., Columb M., Smiley R. M., Blouin J. L.* Genetic variability of the u-receptor influences intrathecal fentanyl analgesia requirements in laboring women // *Pain.* 2008; 139: 5–14.
17. *Gordh T., Post C., Olsson Y.* Evaluation of the toxicity of subarachnoid clonidine, guanfacine, and a substance P-antagonist on rat spinal cord and nerve roots // *Anesth. Analg.* 1986; 65: 1303–1311.
18. *Eisenach J. C., Grice S. C.* Epidural clonidine does not decrease blood pressure or spinal cord blood flow in awake sheep // *Anesthesiology.* 1988; 68: 335–340.
19. *Aveline C., El Metaoua S., Masmoudi A. et al.* The effect of clonidine on the minimum local analgesic concentration of epidural ropivacaine during labor // *Anesth. Analg.* 2002; 95: 735–740.
20. *Chassard D., Mathon L., Dailier F. et al.* Extradural clonidine combined with sufentanil and 0.0625% bupivacaine for analgesia in labour // *Brit. J. Anaesth.* 1996; 77: 458–462.
21. *Brichant J. F., Bonhomme V., Mikulski M. et al.* Admixture of clonidine to epidural bupivacaine for analgesia during labor: effect of varying clonidine doses // *Anesthesiology.* 1994; 81: A 1136.
22. *Landau R., Schiffer E., Morales M. et al.* The dose sparing effect of clonidine added to ropivacaine for labor epidural analgesia // *Anesth. Analg.* 2002; 95: 728–734.
23. *Parker R. K., Connelly N. R. et al.* Epidural clonidine added to a bupivacaine infusion increases analgesic duration in labor without adverse maternal or fetal effects // *J. Anesth.* 2007; 21: 142–147.
24. *Nakamura G., Ganem E. M., Pinheiro Modolo et al.* Labor analgesia with ropivacaine added to clonidine: a randomized clinical trial // *Soa Paulo Med. J.* 2008; 126: 102–106.
25. *Chiari A., Lorber C., Eisenach J. C. et al.* Analgesic and hemodynamic effects of intrathecal clonidine as the sole analgesic agent during first stage labor // *Anesthesiology.* 1999; 91: 388–396.
26. *Mercier F. J., Dounas M., Bouaziz H. et al.* The effect of adding a minidose of clonidine to intrathecal sufentanil for labor analgesia // *Anesthesiology.* 1998; 89: 594–601.
27. *Paech M. J., Banks S. L., Gun-in L. C., Yeo S. T., Pavy T. J. G.* A randomized, double blind trial of subarachnoid bupivacaine and fentanyl, with or without clonidine, for combined spinal/epidural analgesia during labor // *Anesth. Analg.* 2002; 95: 1396–1401.

28. *Sia A. T.* Optimal dose of intrathecal clonidine added to sufentanil plus bupivacaine for labour analgesia // *Can. J. Anaesth.* 2000; 47: 875–880.
29. *Missant C., Teunkens A., Vandermeersch E., Van de Velde M.* Intrathecal clonidine prolongs labour analgesia but worsens fetal outcome: a pilot study // *Can. J. Anaesth.* 2004; 51: 696–701.
30. *Belhadj Amor M., Draief A., Ouezini R. et al.* 30 ug intrathecal clonidine prolongs labour analgesia, but increases the incidence of hypotension and abnormal foetal heart rate patterns // *Ann Francais Anesth. Reanim.* 2007; 26: 916–920.
31. *Tebaldi T. C., Malbouisson L. M. Sa, Kondo M. M., Cardoso M. M. S. C.* Effects of the addition of subarachnoid clonidine to the anesthetic solution of sufentanil and hyperbaric or hypobaric bupivacaine for labor analgesia // *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2008; 58: 593–601.
32. *Policy L. S., Columb M. O., Naughton N. N. et al.* Effect of epidural epinephrine on the minimum local analgesic concentration of epidural bupivacaine in labor // *Anesthesiology.* 2002; 96: 1123–1128.
33. *Gautier P. E., Debry F., Fanard L. et al.* Ambulatory combined spinal epidural analgesia for labor. Influence of epinephrine on bupivacaine-sufentanil combination // *Reg. Anesth.* 1997; 22: 143–149.
34. *Cohen S. E., Yeh J. Y., Riley E. T. et al.* Walking with labor epidural analgesia. The impact of bupivacaine concentration and a lidocaine-epinephrine test dose // *Anesthesiology.* 2000; 92: 387–392.
35. *Goodman S. R., Kim-Lo S. H., Ciliberto C. F. et al.* Epinephrine is not a useful addition to intrathecal fentanyl or fentanyl-bupivacaine for labor analgesia // *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2002; 27: 374–379.
36. *Vercauteren M., Jacobs J., Jacquemyn Y., Adriaensen H. A.* Intrathecal labor analgesia with bupivacaine and sufentanil: the effect of adding 2.25 μ r epinephrine // *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2001; 26: 473–477.
37. *Okutomi T., Mochizuki J., Amano K., Hoka S.* Effect of epidural epinephrine infusion with bupivacaine on labor pain and mother-fetus outcome in humans // *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2000; 25: 228–234.
38. *Okutomi T., Amano K., Morishima H. O.* Effect of standard diluted epinephrine infusion on epidural anesthesia in labor // *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2000; 25: 529–534.
39. *Dounas M., O'Kelly B. O., Jamali S., Mercier F. J., Benhamou D.* Maternal and fetal effects of adrenaline with bupivacaine for epidural analgesia during labour // *Eur. J. Anaesth.* 1996; 13: 594–598.
40. *Ngabuib M., Yaksh T. L.* Antinociceptive effects of spinal cholinesterase inhibition and isobolographic analysis of the interaction with μ and α_2 receptor systems // *Anesthesiology.* 1994; 80: 1338–1348.
41. *Yaksh T. L., Grafe M. R., Malkmus S. et al.* Studies on the safety of chronically administered intrathecal neostigmine methylsulfate in rats and dogs // *Anesthesiology.* 1995; 82: 412–427.
42. *Hood D. D., Eisenach J. C., Tong C. et al.* Cardiorespiratory and spinal cord blood flow effects of intrathecal neostigmine methylsulfate, clonidine and their combination in sheep // *Anesthesiology.* 1995; 82: 428–435.
43. *Roelants F., Rizzo M., Lavand'homme P.* The effect of epidural neostigmine combined with ropivacaine and sufentanil on neuraxial analgesia during labor // *Anesth. Analg.* 2003; 96: 1191–1196.
44. *Roelants F., Lavand'Homme P. M.* Epidural neostigmine combined with sufentanil provides balanced and selective analgesia in early labor // *Anesthesiology.* 2004; 101: 439–444.
45. *Roelants F., Lavand'Homme P. M., Mercier-Fuzier V.* Epidural administration of neostigmine and clonidine to induce labor analgesia // *Anesthesiology.* 2005; 102: 1205–1210.
46. *Van de Velde M., Berends N., K-umar A. et al.* Effects of epidural clonidine and neostigmine following intrathecal labour analgesia: a randomised, double-blind, placebo controlled trial // *IJOA* 2009; (in press).
47. *Geelen K., Kuypers M., Deprest J. et al.* Effects of epidural clonidine and neostigmine on the quality of epidural labour analgesia using a local anaesthetic/opioid mixture: a placebo-controlled, double blind trial // *Eur. J. Anesth.* 2008; 25: S44, 159–160.
48. *Nelson K. E., D'Angelo R., Foss M. L. et al.* Intrathecal neostigmine and sufentanil for early labor analgesia // *Anesthesiology.* 1999; 91: 1293–1298.
49. *D'Angelo R., Dean L. S., Meister G. C., Nelson K. E.* Neostigmine combined with bupivacaine, clonidine and sufentanil for spinal labor analgesia // *Anesth. Analg.* 2001; 93: 1560–1564.
50. *Owen M. D., Ozsarac O., Sahin S., Uckunkaya N., Kaplan N., Magunaci I.* Low dose clonidine and neostigmine prolong the duration of intrathecal bupivacaine-fentanyl for labor analgesia // *Anesthesiology.* 2000; 92: 361–366.
51. *Rane K., Sollevi A., Segerdahl M.* A randomised double blind evaluation of adenosine as adjunct to sufentanil in spinal labour analgesia // *Acta Anaesth. Scand.* 2003; 47: 601–603.
52. *Buvanendran A., McCarthy R. J., Kroin J. S., Leong W., Perry P., Tuman K. J.* Intrathecal magnesium prolongs fentanyl analgesia: a prospective, randomized controlled trial // *Anesth. Analg.* 2002; 95: 661–665.
53. *Tucker A. P., Mezzatesta J., Nadeson R., Goodchild C. S.* Intrathecal midazolam II; combination with intrathecal fentanyl for labor pain // *Anesth. Analg.* 2004; 98: 1521–1527.