

Фармакология и фармакокинетика современных местных анестетиков и адъювантов при регионарном обезболивании у детей

В. Л. Айзенберг¹, Г. Э. Ульрих², Л. Е. Цыпин¹, Д. В. Заболотский²

¹ГБОУ «ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, г. Москва;

²ГБОУ «ВПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» МЗ РФ, 194100, г. Санкт-Петербург

Pharmacology and Pharmacokinetics of modern local anesthetics and adjuvants for regional analgesia in children

V. L. Ayzenberg¹, G. E. Ulrikh², L. E. Tsypin¹, D. V. Zabolotskiy²

¹The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, 117997, Moscow;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University of MHC RF, 194100, Saint Petersburg

В предлагаемой лекции освещаются вопросы фармакологии и фармакодинамики местных анестетиков и адъювантов, применяемых для регионарного обезбоживания у детей. **Ключевые слова:** фармакодинамика местных анестетиков, фармакокинетика местных анестетиков, регионарная анальгезия в педиатрии.

Для цитирования: Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015; 9 (3): 37–44

The lecture discusses the question of pharmacodynamics and pharmacokinetics of local anesthetics and adjuvants applied for regional analgesia in pediatrics. **Keywords:** pharmacodynamics of local anesthetics, pharmacokinetics of local anesthetics, regional analgesia in pediatrics.

Citation: Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli. 2015; 9 (3): 37–44 (In Russ.)

После открытия местноанестезирующего действия кокаина под местным или регионарным обезбоживанием понимается специфическое воздействие на нервные волокна местного анестетика (МА), приводящее к обратимому ингибированию проведения импульса в результате блокады натриевых каналов. Нарушение проведения нервного импульса происходит из-за депрессии скорости деполяризации мембраны, что вызывает невозможность достижения порогового потенциала. Регионарное обезбоживание предполагает локальное применение препарата в определенном объеме и концентрации при минимальном системном воздействии МА. Такой подход связан с наличием у МА способности существенно влиять на состояние ЦНС, сердечно-сосудистую и другие системы организма при выходе концентрации препарата в плазме крови за безопасные пределы.

Для корреспонденции:

Ульрих Глеб Эдуардович, e-mail: gleb.ulrikh@yandex.ru

Correspondence to:

Gleb Ulrikh, e-mail: gleb.ulrikh@yandex.ru

Молекула МА состоит из ароматического кольца (липофильной группы) и аминогруппы (гидрофильной группы), которые соединены между собой углеродной цепочкой эфирной или амидной структуры. МА являются алифатическими соединениями, в которых сочетаются липофильные свойства, необходимые для прохождения через фосфолипидные мембраны, и гидрофильные свойства для ионизации и блокады натриевых каналов. В зависимости от промежуточной углеродной цепочки МА подразделяют на эфиры (прокаин, хлорпрокаин, тетракаин и др.) и амиды (лидокаин, дибукаин, бупивакаин, прилокаин, ропивакаин и др.).

Местные анестетики эфирного типа относительно нестабильны в растворе, подвергаются быстрому гидролитическому разрушению в тканях псевдохолинэстеразой. Через достаточно короткий промежуток времени они теряют свою эффективность. Их водорастворимые метаболиты выделяются из организма с мочой. Одним из продуктов распада эфирных МА является парааминобензоат, с которым связывают возникновение

аллергических реакций. МА эфирной группы практически не применяются для регионарных блокад в связи с малой мощностью, коротким действием и высокой частотой аллергических реакций по сравнению с препаратами амидной группы.

Для выполнения методов РА мы отдаем предпочтение амидной группе местных анестетиков, а именно лидокаину, бупивакаину и ропивакаину (левобупивакаин на момент написания этого материала в нашей стране зарегистрирован не был). В дальнейшем будут в основном рассматриваться только эти МА.

Местные анестетики амидной структуры гидролизуются ферментами печени, а их метаболиты также выводятся почками.

Для того чтобы четко представлять механизм действия МА, необходимо вспомнить физиологию биоэлектрических явлений в нервной ткани.

Между наружной поверхностью клетки и ее протоплазмой в состоянии покоя существует разность потенциалов -70 мВ. Эту разность потенциалов принято считать мембранным потенциалом покоя, который поддерживается активным транспортом и пассивной диффузией ионов через натрий-калиевые каналы (трансмембранные белки, образующие в мембране поры). Натриево-калиевый насос перекачивает ионы калия в клетку, а ионы натрия — из клетки, что приводит к созданию трансмембранного градиента — разницы концентраций ионов внутри клетки и во внеклеточной среде. Это способствует пассивной диффузии калия из клетки, а натрия — в клетку. В покое мембрана нервного волокна примерно в 25 раз более проницаема для ионов калия, чем натрия, поэтому в клетке отмечается относительный избыток анионов, что и определяет отрицательный заряд мембранного потенциала покоя.

Если нервное волокно подвергнуть раздражению, то возникает колебание мембранного потенциала в сторону повышения до -55 мВ. Это является пороговым значением для полной депolarизации. Происходит открытие натриевых каналов и поступление ионов натрия внутрь клетки с дальнейшим повышением мембранного потенциала до $+35$ мВ и формированием потенциала действия. Повышение проницаемости мембраны для ионов натрия продолжается в нервных волокнах лишь очень короткое время. Затем в клетке возникают восстановительные процессы, приводящие к тому, что проницаемость мембраны для ионов натрия вновь понижается, а проницаемость для ионов калия возрастает. Это ведет к реполяризации мембраны.

Механизм действия МА до конца не известен. Считается, что во время раздражения нервного

волокна МА конкурирует с ионами кальция за размещение в натриевом канале и нарушает проницаемость клеточной мембраны для натрия, что приводит к нарушению распространения возбуждения по нерву [1].

Временной интервал между контактом с нервом и началом действия зависит от способности молекул МА растворяться в жирах и соотношения его неионизированной (липофильной) и ионизированной (гидрофильной) фракции. Известно, что через эпинеурий и клеточную мембрану нейрона проникают неионизированные основания. В цитоплазме клеток часть молекул ионизируется, и ионизированные катионы блокируют открытие натриевых каналов. Разные МА при одинаковом pH среды, в которую они попадают, характеризуются разным соотношением ионизированной и неионизированной форм препарата. Существует понятие pK_a МА — это величина, равная показателю pH при условии, что удельный вес ионизированной и неионизированной форм препарата одинаковый. Чем ближе значение pK_a к физиологическому значению pH, тем выше концентрация неионизированной фракции, проникающей через мембрану нейрона, тем быстрее начинает действовать МА. Процентное содержание неионизированных форм препарата при его введении в ткани с pH 7,4 обратно пропорционально pK_a этого вещества. У лидокаина значение pK_a равно 7,9. При введении данного препарата в ткани с pH 7,4 неионизированная форма препарата будет составлять 35%, что обеспечивает быстрое начало блокады. У бупивакаина pK_a 8,1, в тканях с нормальным pH неионизированных форм будет 15%, и блокада развивается медленнее (табл. 1). Если в тканях pH внеклеточной жидкости сдвинута в кислую сторону, что может наблюдаться при воспалении, то МА в ней значительно больше диссоциирован, и количество неионизированных молекул, способных проникать через клеточные мембраны, становится меньше. Это является одним из объяснений снижения эффекта МА при их использовании в очаге воспаления.

На скорость развития эффекта местного анестетика влияет и растворимость в жирах. Чем она больше, тем быстрее МА проникает через мембрану.

Продолжительность анальгетического действия МА зависит от степени их связывания с белками. Чем выше сродство (аффинитет) и прочнее связь этих химических соединений, тем дольше будет блокирован рецептор в натриевом канале, тем дольше будет блокирована передача нервных импульсов.

Сроки наступления, глубина и продолжительность эффекта зависят от препарата и его дозы.

Объем раствора МА (например, при центральных блокадах) влияет на величину зоны обезболивания.

Местные анестетики весьма редко вызывают побочные реакции при правильном техническом выполнении РА и соблюдении рекомендованных доз.

Выбирая местный анестетик, необходимо учитывать, что сила бупивакаина в 4 раза больше, чем лидокаина, а токсичность — выше в 7,3 раза. В табл. 2 представлены относительная сила действия и токсичность МА (за единицу принята сила действия и токсичность новокаина) [3].

Безопасность препарата оценивается в условных единицах, рассчитанных по отношению силы действия к токсичности. Безопасность для лидокаина составляет 3,6 ед., а для бупивакаина — 2 ед. Из приведенных данных очевидно, что лидокаин безопаснее бупивакаина, но продолжительность интра- и послеоперационного обезболивания зачастую делает бупивакаин препаратом выбора.

Системные эффекты МА обусловлены общей дозой введенного препарата и скоростью абсорбции в кровь. Пик абсорбции зависит от васкуляризации места проведения блокады и фармакологических свойств самого препарата.

Приводим степень абсорбции в порядке убывания для различных локализаций введения МА: трахеальная ингаляция > межреберная блокада > эпидуральная блокада > блокада плечевого сплетения > спинномозговая аналгезия > блокада дистальных отделов периферических нервов > подкожное введение.

Пик уровня МА в крови прямо пропорционален общей дозе введенного препарата, независимо от места введения, объема введенного раствора или его концентрации. Чем меньше скорость инъекции, тем ниже пиковая концентрация местного анестетика в крови.

Для уменьшения токсичности, снижения скорости абсорбции, увеличения силы и длительности блокады к МА может быть добавлен вазоконстриктор. Одно из наиболее часто используемых сосудосуживающих средств — адреналин (или эпинефрин), концентрация которого в растворах местного анестетика составляет 1: 200000 (5 мкг/мл). Однако при случайной инъекции местного анестетика в эпинеуральное пространство адреналин усугубляет повреждение нервного волокна, вероятно за счет сужения сосудов, питающих нервный ствол. Мы отдаем предпочтение растворам МА, не содержащим вазоконстрикторов, а если хирургическое вмешательство превышает по временному интервалу действие «чистых» локальных анестетиков, то у детей следует применять катетеризационную методику, позволяющую использовать МА пролонгированно.

Добавление адреналина к 0,5–0,75% раствору бупивакаина не приводит к существенному увеличению длительности эпидуральной аналгезии. Также использование лидокаина и бупивакаина с адреналином не увеличивает продолжительность субарахноидального блока. В литературе, касающейся взрослой практики, можно встретить рекомендации для самостоятельного приготовления местноанестезирующих растворов с вазоконстрикторами. Специалистам, использующим локальные анестетики с сосудосуживающими средствами, необходимо употреблять официальные растворы; особенно это касается педиатрии. Это обстоятельство избавит от возможных осложнений, связанных с качеством приготовленного раствора, и нареканий со стороны страховых компаний.

При обезболивании во время вмешательства и, особенно, при послеоперационной аналгезии не всегда есть необходимость в подавлении

Таблица 1. Фармакологические свойства местных анестетиков

(по Ф. М. Ферранте, Б. Т. Р. Вейд, 1998 [2])

Препарат	pKa	Доля связывания с белками, %	Начало действия	Длительность действия
Лидокаин	7,9	64	Быстрое	Средняя
Прилокаин	7,9	55	Быстрое	Средняя
Бупивакаин	8,1	96	Среднее	Длительная
Ропивакаин	8,2	94	Среднее	Длительная

Таблица 2. Сила действия и токсичность местных анестетиков

(по А. Ю. Пашуку, 1987 [3])

Препарат	Сила действия	Токсичность
Новокаин	1	1
Лидокаин	4	1,1
Бупивакаин	16	8

Таблица 3. Классификация нервных волокон

Вид	Подвид волокон	Миелиновая оболочка	Диаметр, мкм	Скорость проведения, м/с	Функция
A	a	++++	12–22	60–120	Двигательная, проприоцептивная
	b	+++	6–12	45–60	Двигательная, проприоцептивная
	γ	++	3–6	30–45	Мышечный тонус
	d	+	1–5	5–25	Боль, температура, тактильная
B		+	1–5	3–15	Автономная функция, эфферентная импульсация
C	sC	–	0,3–1,3	0,7–2,3	Автономная функция, боль,
	dyc	–	0,3–1,5	0,5–2	термоповреждение

двигательной активности (моторный блок) или релаксации мышц в области операционной раны, достаточно блокировать болевые и проприоцептивные импульсы. В связи с этим необходимо знать классификацию и характеристику нервных волокон, сведения о которых приведены в табл. 3.

Подбирая анестетик и его концентрацию для того или иного вида блокады, можно достичь анальгезии и блокады симпатических волокон, мало влияя на другие функции нервных стволов. В зависимости от оперированной области и поставленных задач можно выбрать нужный препарат в соответствующей концентрации. Рекомендуемые дозы и объемы, а также концентрация анестетика представлены при описании техники блокад.

Особенности применения местных анестетиков у детей

Значительная часть вводимых амидных анестетиков связывается с белками и широко распространяется за пределы сосудистого русла. Объем внеклеточной жидкости на единицу массы тела у новорожденного и грудного ребенка в два раза выше, чем у взрослого, а значит и объем распределения у грудных детей существенно больше.

Распространение местного анестетика зависит от распределения и элиминации, а окончательное время полураспада анестетика прямопропорционально объему распределения и обратно пропорционально общему клиренсу.

Концентрация свободной фракции анестетика в крови зависит от фракции, связанной с белками, и от объема распределения. У новорожденных и грудных детей концентрация свободной фракции выше, чем у взрослых. Также существенно различается концентрация анестетика в венозной и артериальной крови, что свидетельствует о высокой

степени экстракции амидных анестетиков легкими. Но это мало защищает пациентов от токсической реакции при передозировке в связи с быстрым насыщением крови местным анестетиком.

Скорость появления МА в системном кровотоке связана с рядом особенностей детей по сравнению со взрослыми: количеством и размером капилляров в месте введения; более выраженным локальным кровотоком; высоким коэффициентом кровь/ткань.

После системного всасывания местные анестетики перераспределяются между различными жидкостями и тканями тела, прогрессивно выводятся печенью; незначительное количество МА у новорожденных выводится в неизменной форме с мочой и желудочным соком. Амидные МА связываются с альбумином плазмы, а также с α1-гликопротеином (оросомукоид), основным связывающим белком крови [4]. В возрасте до 9 месяцев концентрация α1-гликопротеина и альбумина в плазме низкая; в результате возрастает относительная концентрация несвязанных форм всех аминоксидных местных анестетиков, что может привести к системной токсичности МА.

Группа эфирных МА гидролизуются в организме холинэстеразой плазмы, активность которой снижена у детей первого года жизни. Это замедляет скорость метаболизма МА [5].

Амидные МА метаболизируются в печени и связываются плазменными белками. Большинство микросомальных ферментных почечных систем присутствуют при рождении, но активность их значительно снижена на первом году жизни [6]. G. W. Mihaly и R. G. Moore отмечают, что гидроксирование мепивакаина и ксилокаина у детей снижено, а также может снижаться еще более значительно при сопутствующих патологических состояниях, таких

как дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность. Специфическая токсичность — окисление гемоглобина в метгемоглобин — может возникать при метаболизме прилокаина. Метаболизм прилокаина завершается выделением оксидантов, ведущим к развитию метгемоглобинемии. Новорожденные и дети младшего возраста имеют пониженный уровень метгемоглобинредуктазы, поэтому они более чувствительны к развитию метгемоглобинемии.

Обобщая вышеперечисленные мнения, следует отметить, что фармакология МА у взрослых и детей в целом одинакова, но существуют различия, связанные с незрелостью ферментных систем, объемом распределения и связыванием местных анестетиков с белками. Меньшее содержание жира (15% от массы тела) и скелетная масса (25% от массы тела), большие по отношению к массе тела печень и мозг, более высокий сердечный выброс и регионарный кровоток также отличают детей от взрослых [7]. Низкое связывание с белками плазмы у маленьких пациентов ведет к пропорциональному возрастанию свободного препарата в крови, объем распределения у детей значительно больше, что приводит к более низкой пиковой концентрации, чем у взрослых. Сохраняется предостережение в отношении применения МА у новорожденных: доза должна быть снижена на 30% по сравнению с применяемой в более старшем возрасте. Однако это не относится к спинальной блокаде. Относительно большее количество ЦСЖ у новорожденных и детей раннего возраста требует применения большего количества МА.

Для 0,5% раствора бупивакаина у детей до 2 мес доза может достигать 0,8 мг/кг, у дошкольников — 0,4–0,6 мг/кг и 0,3 мг/кг у более старших детей.

Аккумуляция МА у детей выше, особенно при повторяющихся инъекциях. Максимальная скорость продленного введения бупивакаина при регионарных блокадах не должна превышать 0,25 мг/кг в час.

В зависимости от вида вмешательства и длительности операции местный анестетик подбирается для каждого конкретного случая индивидуально. При операциях длительностью менее 2 ч интраоперационное обезболивание в любой зоне может быть обеспечено лидокаином. Однако применение более длительно действующих МА при однократном введении обеспечит пролонгированное обезболивание в послеоперационном периоде.

Для проведения периферических блокад при травматичных манипуляциях на конечностях (открытые репозиции, пластика сосудисто-нервных пучков), длительность которых составляет

2 ч и более, когда требуются глубокая релаксация и длительное послеоперационное обезболивание, предпочтение следует отдавать бупивакаину, ропивакаину или левобупивакаину. Не всегда перед операцией хирурги могут точно определить ее длительность. Это способствует частому использованию МА длительного действия и при хирургических манипуляциях длительностью до 2 ч.

Рекомендуемая верхняя граница дозы МА для проведения периферических блокад и эпидуральной блокады для лидокаина составляет 5 мг/кг; для бупивакаина, ропивакаина и левобупивакаина — 2 мг/кг.

По данным литературы, все расчеты по использованию местных анестетиков при РА основаны на объемах препаратов в разной концентрации [3, 8]. Эти рекомендации облегчают работу анестезиолога с взрослыми, но в педиатрической практике такая тактика недопустима, так как требуется точный расчет вводимого препарата, исходя из фактической массы тела ребенка. В методических рекомендациях Н. Шастина «Местная анестезия у детей в амбулаторной травматологической практике» приведена расчетная формула максимального объема анестетика для каждого конкретного больного:

Объем = Максимально допустимый объем местного анестетика для взрослого: 80 (масса тела взрослого) × Масса тела ребенка [9].

Производя расчет по данной формуле, мы получили дозировки препарата в мг/кг, подобные тем, которые используем в своей работе для выполнения периферических блоков. По мнению В. А. Гуселя и И. В. Марковой (1989), нельзя использовать формулы пересчета доз лекарственных средств для детей, исходя из доз для взрослых [10]. Исключением, на наш взгляд, считается формула Кларка, в которой введен дозис-фактор на конкретный возраст ребенка.

Использование электростимулятора при проведении блокад нервных сплетений и крупных нервов обеспечивает достаточно точную дозировку препарата в заинтересованную зону, что позволяет отказаться от ориентации на объем вводимого МА. Еще большего снижения объема препарата для периферической блокады можно достичь применением ультразвука с целью визуализации его распространения. Более важным при работе с детьми является расчет общего количества МА в мг/кг массы тела пациента, который можно применять при реализации конкретной блокады.

Анестезирующее действие МА зависит от диаметра и степени миелинизации нервного волокна. Волокна большого диаметра, сильно миелинизированные, требуют более высоких

концентраций анестетика, чем тонкие и немиелинизированные. У детей диаметр нервного волокна меньше, как и степень миелинизации по сравнению с взрослыми, поэтому блокада развивается раньше и при меньшей концентрации анестетика. Диффузионный барьер волокон типа «С» у детей выражен слабее. Это приводит к более широкому распространению анестезии.

Подбирая анестетик и его концентрацию для того или иного вида блокады, можно достичь анальгезии и блокады симпатических волокон, мало влияя на другие функции нервных стволов. В зависимости от оперируемой области и поставленных задач можно выбрать препарат соответствующей концентрации. Рекомендуемые объемы и концентрация анестетиков представлены при описании техники блокад.

При болюсном введении препарата для периферических блокад или эпидуральной блокады желательно использовать 1,5–2% раствор лидокаина, 0,5% раствор бупивакаина или 0,5–0,75% раствор ропивакаина. Исключение составляют дети с массой тела до 20–25 кг, у которых одновременно проводят блокаду нескольких нервов (например, бедренного, седалищного, запирающего и кожного). Тогда объема МА в предлагаемых концентрациях будет недостаточно. В такой ситуации следует уменьшить концентрацию, применяя 1% лидокаин, 0,25% бупивакаин или ропивакаин, тем самым увеличивая вводимый объем препарата при сохранении общей безопасной дозы. Мощность блокады оказывается идентичной блокадам препаратами более высокой концентрации у старших детей благодаря описанным ранее анатомическим особенностям структуры нерва и оболочек у маленьких детей. С учетом толщины поперечного сечения блокируемых нервов и их анатомического расположения 50% полученного объема МА требуется для блокады наиболее крупного образования — седалищного нерва, а оставшийся раствор поровну распределяют между запирающим, бедренным и кожным нервами. При операциях ниже коленного сустава, когда требуется блокада только бедренного и седалищного нервов, 2/3 объема анестетика расходуется на седалищный нерв. При операциях на верхней конечности, когда блокада плечевого сплетения осуществляется межлестничным, надключичным, подключичным или аксиллярным доступом, рассчитанного в мг/кг объема 2% раствора лидокаина, 0,5% раствора бупивакаина или ропивакаина вполне достаточно.

При блокаде некрупных нервов применяют небольшие объемы МА.

Наиболее часто из амидной группы используют лидокаин, бупивакаин, ропивакаин или левобупивакаин. Ропивакаин обладает более высокой местной вазоконстрикторной активностью и медленнее, чем бупивакаин, абсорбируется из тканей, создавая более низкую пиковую концентрацию в плазме после центральных и периферических блокад у детей [11]. При сравнении бупивакаина с ропивакаином и левобупивакаином первый вызывает более мощный моторный блок и более длительную анальгезию [12].

Обезболивание кожи в месте предстоящей пункции — важная задача в детской анестезиологии. Одна из наиболее эффективных форм обезболивания участка кожного покрова — применение эвтектической (легкоплавной) водно-масляной эмульсии — крема ЭСМА* (эвтектическая смесь местных анестетиков), включающей лидокаин и прилокаин в соотношении 1: 1. При нанесении на кожу крема ЭСМА болевая чувствительность блокируется раньше температурной и тактильной.

Ранжирование начала анальгезии по времени в зависимости от локализации: спина > лоб > щека > локтевая ямка > тыл кисти. На кисти толщина эпидермиса самая большая, что и обуславливает медленное начало действия в этой области. Ранжирование скорости снижения анестезии: лоб > щека > спина > кисть > локтевая ямка — отражает степень васкуляризации. Крем ЭСМА наносят на кожу в местах предполагаемой пункции за час до проведения болезненной манипуляции. Экспозиция крема ЭСМА в течение 60 мин обезболивает дерму на глубину 3–5 мм, что позволяет безболезненно производить пункцию и катетеризацию периферических сосудов, осуществлять доступ для блокады поверхностно расположенных нервных стволов, выполнять люмбальную пункцию, удалять лазером родимые пятна, пересаживать кожные лоскуты и др.

У детей в возрасте от 3 до 12 мес крем ЭСМА вызывает низкие плазменные концентрации как лидокаина, так и прилокаина. Таким образом, крем ЭСМА безопасен для использования у детей, если наносится в дозе максимум 2 г на область 16 см² на период до 4 ч. Несмотря на предостережения об опасности развития метгемоглобинемии, крем ЭСМА может применяться в качестве безопасной альтернативы «лимонной корочки» лидокаином у детей до 3 месяцев для локального обезболивания кожи в месте пункции [3].

* Авторы используют аббревиатуру ЭСМА. Однако в русскоязычной специализированной литературе обычно применяется аббревиатура ЭМЛА, являющаяся калькой англоязычного термина EMLA (Eutectic Mixture of Local Anesthetics). — Прим. гл.редактора.

Адьюванты местных анестетиков

Местные анестетики, как и любые другие применяемые в медицинской практике препараты, не лишены недостатков. Используя те или иные добавки, можно попытаться повлиять на часть из них. Но, предваряя далеко не полный перечень препаратов, влияющих на работу местных анестетиков, следует отметить, что методика совместного использования может быть не сертифицирована или не одобрена национальным фармакологическим комитетом. Соответственно, несмотря на представленный в литературе положительный эффект от применения адьюванта, оно может стать причиной конфликта со страховыми компаниями и юристами. В связи с вышесказанным предостерегаем от применения таких средств без разрешения этического комитета и письменного согласия пациента на «несертифицированное» применение лекарственного средства, особенно если в этом нет острой необходимости.

Цели применения адьювантов при реализации регионарных блокад:

- 1) ускорение начала блокады;
- 2) увеличение длительности блокады;
- 3) снижение токсичности местных анестетиков;
- 4) улучшение качества обезболивания.

Смещение рН может ускорить наступление блокады. Однако прибавление 1 мл 8,4% натрия бикарбоната к 10 мл лидокаина будет ускорять наступление блокады чуть больше, чем на 1 мин. Не зафиксировано клинически значимого ускорения начала действия бупивакаина при добавлении к нему бикарбоната.

Добавление к раствору МА вазоконстриктора уменьшает скорость абсорбции из места введения, что может увеличивать время и мощность блокады и снижать скорость нарастания концентрации препарата в плазме крови. Добавление адреналина в соотношении 1: 200000 увеличивает длительность блокады при комбинации с низко растворимыми в жирах местными анестетиками (лидокаин, мепивакаин) и не влияет на длительность блокады препаратов с высокой жирорастворимостью (бупивакаин, ропивакаин). Вазоконстрикция может быть основной причиной, по которой адреналин увеличивал аналгезию при периферических блокадах. Использование адреналина может уменьшать риск системной токсичности, особенно для блокад, требующих высокой дозы МА. Однако экспериментально доказано, что добавление вазоконстриктора может ухудшать кровообращение в нерве и увеличивать риск местного токсического влияния МА на нервную ткань.

Клофелин продлевает моторную и сенсорную блокаду и улучшает продолжительность обезболивания при периферических блокадах в комбинации

с МА, но при использовании у взрослых выявлена большая частота сопутствующих артериальной гипотензии, брадикардии и седации. Существует незначительное преимущество комбинации опиоидов и местного анестетика при периферических блокадах по сравнению с их системным применением.

Из наркотических анальгетиков в России в эпидуральное пространство разрешено вводить только морфин и промедол (приказ МЗ России № 8 от 09.07.1998 г.). Доза морфина гидрохлорида — 50 мкг/кг массы тела (но не более 2 мг в сутки для взрослых пациентов) в 2–4 мл изотонического раствора натрия хлорида. Обезболивание развивается через 15–20 мин и достигает максимума через 1 час, продолжительность обезболивания 20 ч и более. Необходимо помнить о возможности развития апноэ в течение 24 ч от момента последнего введения морфина. Для эпидурального введения промедол в дозе 10–20 мкг/кг массы тела разводят в 2–4 мл изотонического раствора натрия хлорида. Обезболивание развивается через 15–20 мин и достигает максимума через 40 мин, продолжительность обезболивания 8 ч и более.

Литература

1. Бунятян А. А., Мизикова В. М. и др. Рациональная фармакоанестезиология: руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2006. 800 с.
2. Ферранте Ф. М., Вейд Б. Т. Р. Послеоперационная боль. М.; 1998. 21 с.
3. Пащук А. Ю. Региональное обезболивание. М.; 1987. 160 с.
4. Tucker G. T., Mather L. E. Pharmacokinetics of local anaesthetic agents. *Br. J. Anaesth. suppl.* 1975; 47: 213–224.
5. Zsigmond E. K., Downs J. R. Plasma cholinesterase activity in newborns and infants. *J. Can. Anaesth. Soc.* 1971; 18: 278–285.
6. Eather K. F. Regional anaesthesia for infants and children. *J. Anaesth. Clin.* 1975; 13: 19–48.
7. Morselli P. L., Borsi L. Clinical pharmacokinetics in newborns and infants. Age related differences and therapeutic implications. *J. Clin. Pharmacokinet.* 1980; 5: 485–527.
8. Кузин М. И., Харнас Ц. Ш. Местное обезболивание. М.; 1993. 223 с.
9. Шастин Н. Местная анестезия у детей в амбулаторной травматологической практике. М.; 1996. 67 с.
10. Гусель В. А., Маркова И. В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. Л.; 1989. 318 с.
11. Mazoit J. X., Dalens B. J. Ropivacaine in infants and children. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2003; 16 (3): 305–307.
12. Locatelli B., Ingelmo P., Sonzogni V. et al. Randomized, double-blind, phase III, controlled trial comparing levobupivacaine 0,25 %, ropivacaine 0,25 % and bupivacaine 0,25 % by the caudal route in children. *Br. J. Anaesth.* 2005; 94: 366–371.
13. Lehr V. T., Taddio A. Topical anesthesia in neonates: clinical practices and practical considerations. *Semin Perinatol.* 2007; 31 (5): 323–329.
14. Ражев С. В., Степаненко С. М., Сидоров В. А. Лекарственные препараты в детской анестезиологии и интенсивной терапии. М.; 1997. 52–57 с.
15. Ражев С. В., Степаненко С. М., Лешкевич А. И. и др. Этюды регионарной анестезии у детей. М.; 2001. 192 с.

16. Loder R. E. A local anaesthetic solution with longer action. *Lancet*. 1960; 13(2): 346–347.
17. Mihaly G. W., Moore R. G., Thomas J. et al. The pharmacokinetics and metabolism of the anilide local anaesthetics in neonates. I. Lignocaine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1978; 17 (13 (2)): 143–152.
18. Wood M. Plasma drug binding: implications for anesthesiologists. *J. Anesth. Analg.* 1986; 65: 786–804.
19. Yaster M., Maxwell L. G. Pediatric regional anaesthesia. *J. Anaesth.* 1989; 70: 324–328.
8. Kuzin M. I., Kharnas Ts. Sh. Local analgesia. Moscow; 1993. (In Russian) M.; 1993. 223 c.
9. Shastin N. *Local anesthesia in children in outpatient traumatologic practice*. Moscow; 1996. (In Russian).
10. Gusel' V. A., Markova I. V. *Handbook on clinical pharmacology for pediatrician*. Leningrad; 1989. (In Russian).
11. Mazoit J. X., Dalens B. J. Ropivacaine in infants and children. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2003;16 (3): 305–307.
12. Locatelli B., Ingelmo P., Sonzogni V. et al. Randomized, double-blind, phase III, controlled trial comparing levobupivacaine 0,25 %, ropivacaine 0,25 % and bupivacaine 0,25 % by the caudal route in children. *Br. J. Anaesth.* 2005; 94: 366–371.
13. Lehr V. T., Taddio A. Topical anesthesia in neonates: clinical practices and practical considerations. *Semin Perinatol.* 2007; 31 (5): 323–329.
14. Rashev S. V., Stepanenko S. M., Sidorov V. A. *Medication in pediatric anesthesiology and intensive therapy*. Moscow; 1997: 52–57. (In Russian).
15. Rashev S. V., Stepanenko S. M., Leshkevich A. I. et al. *Etudes on regional anesthesia in children*. Moscow; 2001. (In Russian)
16. Loder R. E. A local anaesthetic solution with longer action. *Lancet*. 1960; 13(2): 346–347.
17. Mihaly G. W., Moore R. G., Thomas J. et al. The pharmacokinetics and metabolism of the anilide local anaesthetics in neonates. I. Lignocaine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1978; 17 (13 (2)): 143–52.
18. Wood M. Plasma drug binding: implications for anesthesiologists. *J. Anesth. Analg.* 1986; 65: 786–804.
19. Yaster M., Maxwell L. G. Pediatric regional anaesthesia. *J. Anaesth.* 1989; 70: 324–328.

References

1. Bunyatyan A. A., Mizikova V. M., eds. *Rational pharmacoaesthesiology: Manual for practicing physicians*. Moscow: Litterra; 2006. (In Russian).
2. Ferrante F. M., Vade B. T. R. Postoperative pain. Moscow; 1998. (In Russian).
3. Pashchuk A. Yu. Regional Analgesia. Moscow; 1987. (In Russian) M.; 1987. 160 c.
4. Tucker G. T., Mather L. E. Pharmacokinetics of local anaesthetic agents. *Br. J. Anaesth. suppl.* 1975; 47: 213–24.
5. Zsigmond E. K., Downs J. R. Plasma cholinesterase activity in newborns and infants. *J. Can. Anaesth. Soc.* 1971; 18: 278–85.
6. Eather K. F. Regional anaesthesia for infants and children. *J. Anaesth. Clin.* 1975; 13: 19–48.
7. Morselli P. L., Borsi L. Clinical pharmacocinetiks in newborns and infants. Age related differences and therapeutic implications. *J. Clin. Pharmacokinet.* 1980; 5: 485–527.