

ЛЕВОБУПИВАКАИННИНГ IN VITRO КРИСТАЛЛИЗАЦИЯСИГА ТУРЛИ АДЪЮВАНТЛАРНИНГ ТАЪСИРИ

В.Х. ШАРИПОВА, Ш.А. ЮЛДОШЕВА, И.В. ФОКИН, Н.А. АКРАМОВА

Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази, Тошкент, Ўзбекистон

IMPACT OF VARIOUS ADJUVANTS ON IN VITRO CRYSTALLIZATION OF LEVOBUPIVACAINE

V.KH. SHARIPOVA, SH.A. YULDOSHEVA, I.V. FOKIN, N.A. AKRAMOVA

Republican Scientific Center for Emergency Medical Care Tashkent, Uzbekistan

Мақсад. Левобупивакаиннинг турли хил адъювантлар билан кристаллизация жараёнларини ўрганиш ва таҳлил қилиш.

Материал ва усуллар. 0,25% левобупивакаин (сотув номи «Софанест») эритмаси билан дексаметазон 20:1 нисбатда, магний сульфат 20:1,5 нисбатда, декмедетомидин 20:1 нисбатда, 1:100 000 марта суюлтирилган адреналин ва 10:1 нисбатда NaHCO_3 препаратларидан тайёрланган эритмалар сув хаммомида 37 градусгача иситилиб ёруғлик микроскопида 40х объективда кўрилди ва кристаллизация даражаси баҳоланди.

Натижалар. Текширув натижалари ўзаро таққосланганда, 0,25% левобупивакин билан NaHCO_3 10:1 нисбатдаги ва дексаметазоннинг 20:1 нисбатдаги эритмасида бошқа адъювантларга нисбатан кристаллизация жараёни тез бошланиши, кристаллар сони кўп ва ўлчами катталиги ҳамда вақт ўтиши билан кристаллизация даражасининг ортиши аниқланди.

Хулоса. Тадқиқот натижаларига кўра, NaHCO_3 левобупивакаинга қўшилганда йирик преципитатлар ҳосил бўлади. Дексаметазон билан левобупивакаин эритмаларида кўриш майдонида 100 тадан кўп ва ўлчами 10 мкм дан катта бўлган кристаллар пайдо бўлади. Олинган натижалар левобупивакаин асос муҳитида тез кристалланишини кўрсатади.

Калит сўзлар: локал анестетик, адъювант, кристаллизация, регионар блокада.

Objective. Studying and analyzing the crystallization processes of levobupivacaine with various adjuvants.

Material and methods. Solutions prepared with 0.25% levobupivacaine (trade name «Sofanest») in 20:1 ratio with dexamethasone, 20:1.5 ratio with magnesium sulfate, 20:1 ratio with dexmedetomidine, 10:1 ratio with NaHCO_3 and solutions of adrenaline diluted to 1:100 000 were heated to 37°C in a water bath and observed under a light microscope with a 40× objective lens, and the degree of crystallization was assessed.

Results. When comparing the test results, it was found that the crystallization process began earlier, with a greater number and larger size of crystals, and that the degree of crystallization increased over time in the solution containing 0.25% levobupivacaine with NaHCO_3 at a 10:1 ratio and dexamethasone at a 20:1 ratio, compared to other adjuvants.

Conclusion. Based on the study results, the addition of NaHCO_3 to levobupivacaine leads to the formation of large precipitates. In levobupivacaine-dexamethasone solutions, more than 100 crystals larger than 10 µm were observed within a single field of view. Experimental findings demonstrate the rapid crystallization of levobupivacaine in an alkaline medium.

Keywords: local anesthetic, adjuvant, crystallization, regional blockade.

Кириш

Сўнгги йилларда регионар блокада соҳасида бупивакаин, левобупивакаин, ропивакаин, липосомал бупивакаин каби бир қатор ўрта ва ўзоқ таъсир кўрсатувчи локал анестетиклардан фойдаланилади. Мазкур препаратлар фармакологик хусусиятлари жиҳатдан ўзаро ўхшаш бўлса-да, бупивакаин изомери бўлган левобупивакаинда кардио-нейротоксик эффекти нисбатан камроқ бўлгани учун ҳозирги кунда кенг қўлланилмоқда [1]. Лекин локал анестетикнинг таъсир давомийлиги қисқалиги учун адъювантлар деб номланган қўшимча препаратлардан фойдаланган ҳолда блокада бошланиш вақтининг қисқаришига, блокада давомийлигининг ортиши ҳамда тизимли токсиклик хавфининг камайишига эришиш мумкин [2]. Адъювантлар мультимодал анальгезиянинг муҳим препаратлари ҳисобланиб, адабиётларда адреналин, дексаметазон, клонидин, дексмететомидин, магний сульфат, натрий гидрокарбонат каби бир қатор адъювант сифатида фойдаланиш мумкин бўлган дори воситалари тавсия этилади. Адъювантлар билан боғлиқ ўтказилган тадқиқотларда уларнинг блокада давомийлиги ва сифатини яхшилаши тасдиқланган [3]. Fltaoos A.M. ва бошқ. 50 нафар беморда шошилиш лапаротомия операцияларида постоператив анальгезия учун Transversus abdominis plane (TAP) блокада самарадорлигига дексаметазон адъювантининг таъсирини ўрганган. Тадқиқот натижаларида бупивакаин ва дексаметазон эритмалари қўлланган гуруҳ беморларда постоператив умумий трамадол сарфи адъювантсиз, локал анестетик (бупивакаин 20 мл) билан TAP блокада ўтказилган беморлар гуруҳига нисбатан кам бўлган ($p=0,05$) [4]. Zeng H. ва бошқ. 312 нафар беморда дексаметазон ва дексмететомидин адъювантларидан фойдаланган ҳолда TAP блокада самарадорлигини ўрганиб, ўз натижаларида мазкур адъювантлар биргаликда локал анестетикка қўшиб ўтказилган блокада гуруҳидаги беморларда анальгетикка бўлган биринчи эҳтиёж даври, алоҳида дексаметазон+локал анестетик ҳамда дексмететомидин+локал анестетик гуруҳидаги беморларга нисбатан ўзоқ бўлишини кўрсатган [5]. Zeng ва бошқ. TAP блокадага магний сульфат адъювантининг таъсирини ўрганиш учун 1323 нафар бемор иштирок этган 21 та илмий тадқиқот ишини мета-таҳлилдан ўтказиб, магний сульфат блокада давомийлигини узайтириши (ўртача фарқ=114,35 минут, ишончлилик интервали 95%:

89.31–139.88) ва ВАШ бўйича оғриқ интенсивлигини камайитишини (ўртача фарқ=1,54 балл, ишончлилик интервали 95%: –2,56 dan –0,53) аниқлаган [6]. Лекин мазкур препаратларнинг локал анестетикнинг кристаллизация жараёнига таъсири ҳамда хавфсизлиги ҳақида маълумотлар етарли ўрганилмаган. Локал анестетиклар кучсиз асослар бўлиб, левобупивакин ва бупивакаинда диссоциация константаси ўртача 8,1 га тенг. Кимёвий тузилишида амид боғлар орқали боғланган ва сувда ёмон эриш хусусиятига эга. Дексаметазон кучсиз асос табиатидаги кортикостероид бўлиб, локал анестетиклар билан қўшилганда, уларнинг кристалланиш даражасининг ортишига сабаб бўлиши мумкин. Бу эса локал анестетиклар асос муҳитида кристаллга айланиши билан тушунтирилади. Клиник амалиётда кенг фойдаланиладиган адъювантлардан бири дексаметазон бўлиб, унинг локал анестетик билан қўлланиладиган ҳар қандай нисбатдаги дозаси микроскопда кўрилганда кўп сонли катта-кичик ўлчамдаги кристалларнинг мавжудлиги кўринади. Бу эса, ўз навбатида, орқа мия, эпидурал анестезиялар ва периферик нерв блокадаларида турли адъювантлардан фойдаланишдан олдин кристаллизация жараёнини ҳисобга олиш кераклигини кўрсатади.

Мақсад. Турли хил адъювантларнинг локал анестетиклар кристаллизация жараёнларига таъсирини ўрганиш ва таҳлил қилиш.

Тадқиқот материали

Левобупивакаин (савдо номи «Софанест», СП ООО «Jurabek Laboratories» РУз) 0,25% 20 мл, дексаметазон (4 мг дексаметазон натрий фосфат, «Radiks» МЧЖ), адреналин (ФГУП «МОСКОВСКИЙ ЭНДОКРИННЫЙ ЗАВОД»), магний сульфат (СП ООО «Jurabek Laboratories» РУз), дексмететомидин (ЭВЕР Фарма, Германия) адъювантлари. Препаратлар сув ҳаммомида 37°C да иситилди. Локал анестетик билан адъювантларнинг кристаллизациясини кўриш учун Primo Star (ZEISS, Германия) ёруғлик микроскопидан фойдаланилди.

Тадқиқот усуллари

0,25% ли 20 мл левобупивакаиннинг 37°C да иситилган эритмасига 20:1 нисбатда дексаметазон эритмаси, 20:1,5 нисбатда магний сульфат эритмаси 20:1 нисбатда дексмететомидин эритмаси ва шу миқдордаги левобупивакаинга 1:100 000 нисбатда суюлтирилган адреналин эритмалари қўшилди. Мазкур танланган нисбатлар адъ-

ювантларнинг локал анестетикка қўшиш мумкин бўлган минимал дозаси бўлиб, клиник амалиётда қўлланади. Тайёрланган эритмалар 1 томчидан буюм ойнасига томизилиб усти қоплагич ойна билан ёпилди ва ёруғлик микроскопининг 40× объективида кўрилди. Паст температура таъсирида ва вақт ўтиши билан препаратлар қуриб, кристалланиш тезлашгани учун барча препаратларни 37°C сув ҳаммомида иситилгандан кейин дарҳол буюм ойначасига қўйиб, микроскопия ўтказилди. Микроскопияда кристаллизация тезлиги ўзаро таққосланди ва ҳосил бўлган кристаллар шакли, сони, ўлчами сунъий интеллект (*artificial intelligence*) ёрдамида ҳисобланди. Натижаларнинг тўғрилигини текшириш мақсадида Open AIChatGPT, Grok3, Claude AI каби сунъий интеллектларда таҳлил ўтказилиб, натижалар ўзаро таққосланди. Олинган натижалар асосида кристаллизация даражаси (*grade of crystallization – GoC*) қуйидаги жадвалда келтирилган 0–5 баллик кристаллизация даражасини баҳолаш шкаласи ёрдамида баҳоланди (1-жадвал) [7].

Натижалар

Левобупивакаин бупивакаиннинг изомери бўлиб, кардио-нейротоксиклик хусусияти бупивакаиндан кам учраши билан фарқ қилади. рКа кўрсаткичи 8,1 ни, рН кўрсаткичи 4–6,5 ни ташкил қилиб, сувда эрувчанлигини таъминлаш учун кислотали муҳитда тайёрланади. Эритма муҳитини асос томонга ўзгартирувчи препаратларнинг левобупивакаинга қўшилиши кристаллизация жараёнини тезлаштиради.

Микроскопия натижалари 0,25% ли левобупивакаиннинг дексаметазон билан 20:1 нисбатдаги эритмасида препарат тайёрланиб микроскопда кўрилганда кристаллизация жараёни бошлангани аниқланди. Ҳосил бўлган кристаллар сони, ўлчами ва кристаллизация даражаси левобупивакаиннинг бир хил дозаси билан бошқа адъювантлар қўшиб тайёрланган препаратларга нисбатан энг юқори эканлигини кўриш мумкин (1-расм).

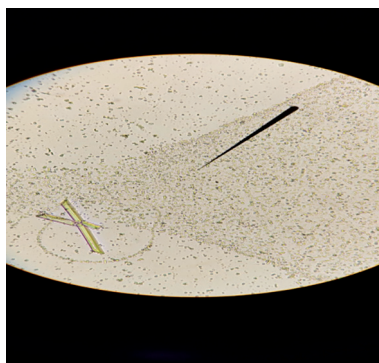
1-кўриш майдони препарат тайёрланиши билан микроскопда кўрилганда кристаллизация

1-жадвал. Кристалланиш даражасини баҳолаш шкаласи

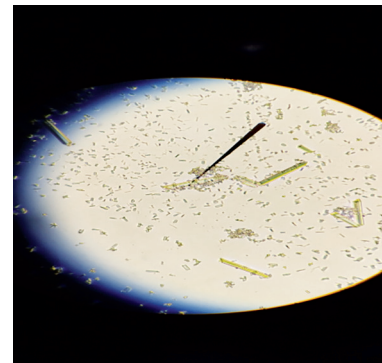
Кристалланиш даражаси	Тавсиф
1	1 кўриш майдонида 1 та кристалл, ўлчами >10 µm
2	1 кўриш майдонида 2–10 та кристалл, ўлчами >10 µm
3	1 кўриш майдонида >10 кристалл (100 тадан кам), ўлчами >10 µm ёки 1 та кристалл ўлчами >50 µm
4	1 кўриш майдонида >100 кристалл, ўлчами >10 µm ёки 1 та кристалл ўлчами >50 <100 µm
5	1 кўриш майдонида >100 кристалл, ўлчами >10 µm ва > 1 кристалл ўлчами >50 ва 1 та кристалл ўлчами >100 µm



а



б



в

1-расм. 0,25% левобупивакаин билан дексаметазон 20:1 нисбатдаги эритмаларида кристалларнинг микроскопда кўриниши:

а – препарат тайёрланиши билан кристалларнинг микроскопда кўриниши;
б – препарат тайёрлангандан 15 дақиқадан кейин кристалларнинг микроскопда кўриниши; в – препарат тайёрлангандан 1 соат ўтиб кристалларнинг микроскопда кўриниши

2-жадвал. 0,25% левобупивакаин билан дексаметазон 20:1 нисбатдаги эритмаларида тегишли вақтлардаги кристаллизация жараёнининг таҳлили

Кўрсаткичлар	Натижалар		
	Препарат тайёрланиши билан	15 дақиқадан кейин	1 соатдан кейин
Кристалларнинг кўриниши, шакли	Кичик таёқсимон, гуруҳ-гуруҳ бўлиб жойлашган	Таёқсимон, гуруҳлар ҳажми катталашган	Тўлиқ тарқалган, таёқсимон ва пластинкасимон шаклда
Кўриш майдонида кристаллар сони (та)	340	630	1275
Кристалларнинг ўртача ўлчами (мкм)	9,1	12,3	17,4
Кристаллизация даражаси (GoC бўйича, балл)	4	4	4

жараёни бошланганини аниқлаш мумкин. 2-кўриш майдонида препарат тайёрлангандан 15 дақиқадан кейинги кристаллизация жараёни, 3-кўриш майдонида келтирилган кристаллизация жараёни препарат тайёрлангандан 1 соатдан кейинги микроскопия таҳлил натижаси кўрсатилган бўлиб, ҳосил бўлган кристалларнинг сони, ўлчами, ўртача юзаси ва кристаллизация даражаси кўрсаткичлари сунъий интеллект ёрдамида таҳлил қилинганда қуйидаги натижалар олинди (2-жадвал):

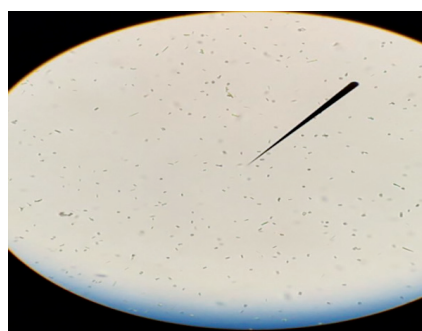
Ўтказилган микроскопик таҳлил натижаларига кўра левобупивакаин билан дексаметазоннинг 20:1 нисбатдаги эритмаларида вақт ўтиши билан кристаллар сони, уларнинг узунлиги ҳамда кристаллизация даражасининг ортиб боришини кўриш мумкин. Бунга сабаб эритмалар аралаштирилганда дексаметазон ҳосил қилган асос муҳити ва температуранинг пасайиши ҳисобланади.

Магний сульфат эритмаси кучсиз кислота табиатига эга бўлгани учун левобупивакаинга

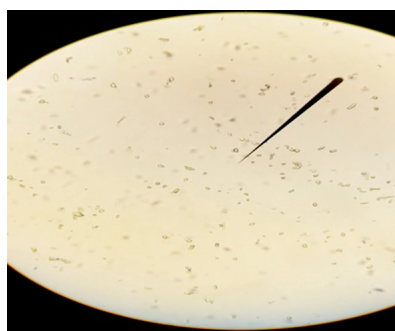
қўшилганда, кристаллизация жараёни дексаметазонга нисбатан секин бошлангани ва ҳосил бўлган кристаллар ҳажми ҳам кичик ўлчамда эканлиги кўринди (2-расм).

Кристаллар таҳлилида қуйидаги натижаларни кўришимиз мумкин (3-жадвал):

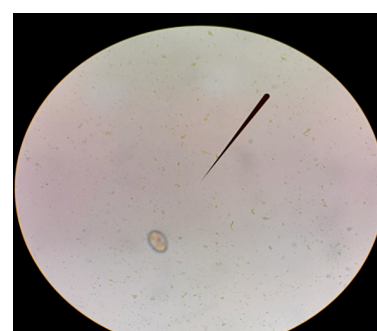
Адреналин кимёвий жиҳатдан кучсиз асос табиатига эга бўлгани учун нейтрал ёки асос муҳитида тез окисдланиш ва дегидратланишга учрайди. Бунинг олдини олиш ва молекулалар барқарорлигини таъминлаш мақсадида натрий дисульфит қўшилиб, рН кўрсаткичини 2,2–5,0 ўртасида сақланади. Шунинг учун адреналин левобупивакаинга қўшилганда кристаллизация жараёни секин содир бўлади. Микроскопияда препарат тайёрланиши билан кўрилганда ҳеч қандай кристаллар кўринмади. Препарат хона ҳароратида совутилиб, 15 дақиқадан кейин кўрганимизда препаратнинг чет соҳаларидан кристаллизация жараёни бошлангани аниқланди (3-расм).



а



б

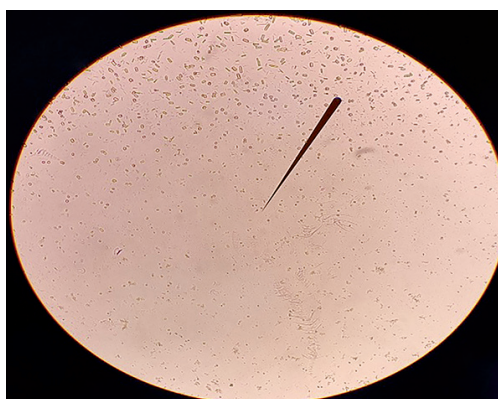


в

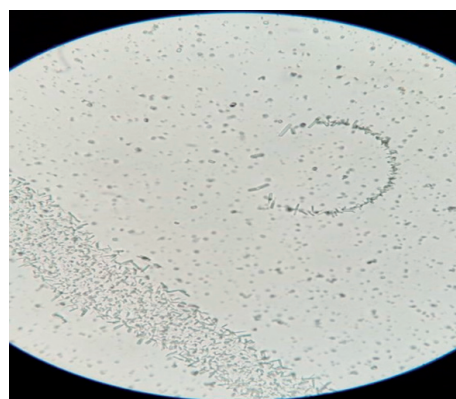
2-расм. 0,25% левобупивакаин билан 25% ли магний сульфат 20:1,5 нисбатдаги эритмаларида кристалларнинг микроскопда кўриниши: а – препарат тайёрланиши билан кристалларнинг микроскопда кўриниши; б – препарат тайёрлангандан 15 дақиқадан кейин кристалларнинг микроскопда кўриниши; в – препарат тайёрлангандан 1 соат ўтиб кристалларнинг микроскопда кўриниши

3-жадвал. 0,25% левобупивакаин билан магний сульфат 20:1,5 нисбатдаги эритмаларида тегишли вақтлардаги кристаллизация жараёнининг таҳлили

Кўрсаткичлар	Натижалар		
	Препарат тайёрланган вақтда	15 дақиқадан кейин	1 соатдан кейин
Кристалларнинг кўриниши	Эрувчан, кичик ўлчамдаги гранулалар	Кристаллар ҳосил бўлиши давом этаётган	Ўлчами 10 мкм дан кичик бўлган таёқсимон кристаллар
Кўриш майдонида кристаллар сони	39 та	157	835
Кристалларнинг ўртача ўлчами (мкм)	2,61	3,28	6,88
Кристаллизация даражаси (GoC бўйича, балл)	3	3	3



а



б

3-расм. 0,25% левобупивакаин билан 1:100 000 нисбатда суюлтирилган адреналин эритмалари қўшилганда кристалларнинг микроскопда кўриниши:

а – препарат тайёрлангандан 15 дақиқа ўтиб кристалларнинг микроскопда кўриниши; б – препарат тайёрлангандан 1 соат ўтиб кристалларнинг микроскопда кўриниши

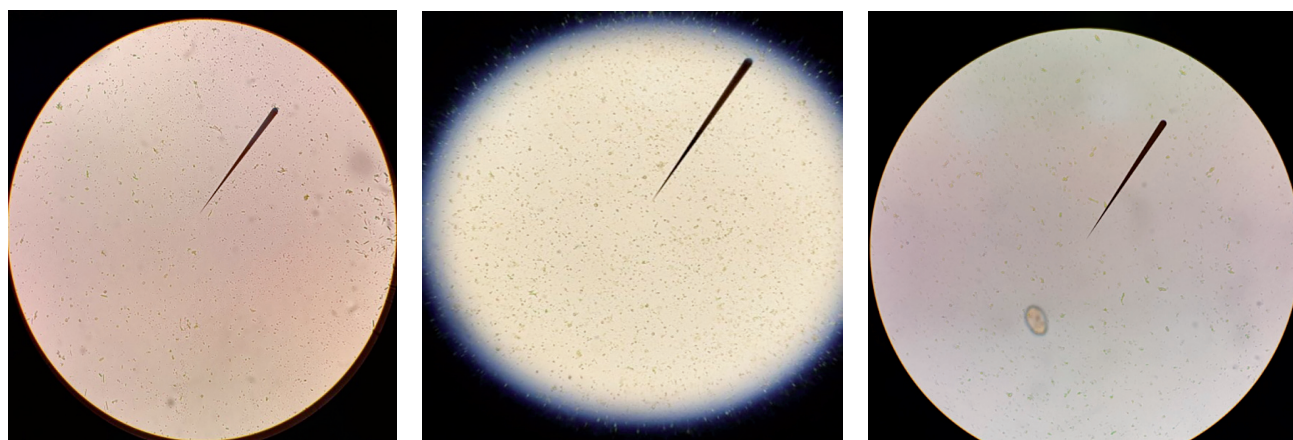
4-жадвал. 0,25% левобупивакаин билан 1:100 000 нисбатда суюлтирилган адреналин эритмалари аралашмасида тегишли вақтлардаги кристаллизация жараёнининг таҳлили

Кўрсаткичлар	Натижалар	
	15 дақиқадан кейин	1 соатдан кейин
Кристалларнинг кўриниши	Таёқсимон	Таёқсимон, пластинкасимон шаклда, алоҳида гурӯҳлашган
Кўриш майдонида кристаллар сони (та)	175	290
Кристалларнинг ўртача узунлиги (мкм)	5	7
Кристаллизация даражаси (GoC бўйича, балл)	3	3

Дексмететомидинда эрувчанлик хусусияти юқори бўлиб, рКа 7,1 га, рН 4,5–7,0 га тенг. Левобупивакаин билан дексмететомидин 20:1 нисбатда аралаштирилиб, микроскопда кўрилганда, кристаллизация жараёни секин кечгани ва ҳосил

бўлган кристаллар ўлчами кичик эканлиги аниқланди (4-расм, 5-жадвал).

Адреналин каби дексмететомидинда ҳам левобупивакаин билан 37°C да ҳеч қандай кристаллизация элементлари кўринмади. Препарат



а

б

в

4-расм. 0,25% левобупивакаин билан дексмететомидин 20:1 нисбатдаги эритмалари қўшилганда кристалларнинг микроскопда кўриниши:

а – препарат тайёрланиши билан кристалларнинг микроскопда кўриниши;
б – препарат тайёрлангандан 15 дақиқа ўтиб кристалларнинг микроскопда кўриниши; в – препарат тайёрлангандан 1 соат ўтиб кристалларнинг микроскопда кўриниши

5-жадвал. 0,25% левобупивакаин билан дексмететомидин 20:1 нисбатдаги эритмалари аралашмасидаги кристаллизация жараёнининг микроскопия таҳлили

Кўрсаткичлар	Натижалар		
	Препарат тайёрланган вақтда	15 дақиқадан кейин	1 соатдан кейин
Кристалларнинг кўриниши	Фақат кичик гранулалар	Кам сонли эллипсоидон кристаллар ва майда гранулалар	Овал ва эллипсоидон кичик кристаллар ва гранулалар
Кўриш майдонида максимал кристаллар сони (та)	10	29	55
Кристалларнинг ўртача ўлчами (микрометр-мкм)	~3	~5	~7
Кристаллизация даражаси (GoC бўйича, балл)	2	3	3

ратларни хона ҳароратида қайта тайёрланиб, микроскопда кўрилганда, кўриш майдонида 10 тагача бўлган майда гранулалар аниқланди (5-жадвал).

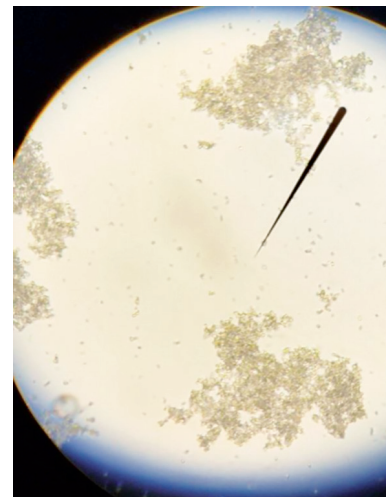
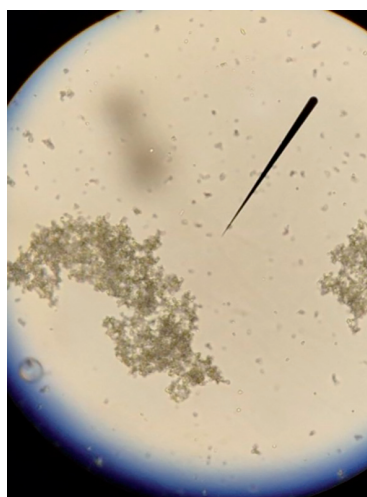
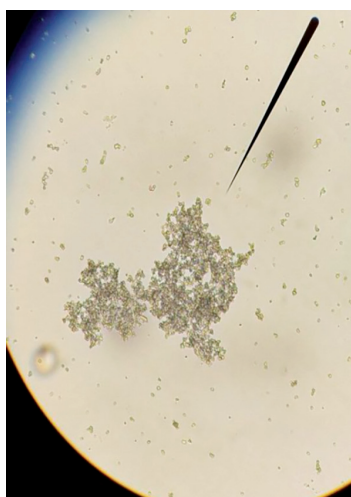
Дексмететомидин билан левобупивакаин эритмаларида кристаллизация жараёни жудаям секин бўлиб, вақт ўтиши ва температуранинг пасайиши кристаллар ҳосил бўлишига деярли таъсир кўрсатмаган. Гранулалар ўлчами ҳам 1 соат давомидида 10 мкм дан кичиклигича қолган.

Адабиётлардан натрийгидрокарбонат (NaHCO_3) адъювант сифатида қўлланилиши ҳақида маълумотлар мавжуд. Унинг локал анестетиклар (ро-

пивакаин, бупивакаин) билан кристаллизация жараёни таҳлил қилинганда, асос табиатига эга бўлгани учун кристаллизация жараёни юқори (GoC бўйича 5 балл) эканлиги аниқланган. Лекин левобупивакаинга қўшилганда кристаллизация жараёнига таъсири ҳақида маълумотлар етарли бўлмагани учун биз левобупивакаин билан NaHCO_3 нинг 10:1 нисбатдаги эритмасининг (адабиётларда тавсия қилинадиган адъювант доза) хона ҳароратидаги кристаллизация даражасини ўргандик. Бунда эритмалар ўзаро аралаштирилганда кўз билан кўринадиган булутсимон преципитат ҳосил бўлди (5-расм).



5-расм. Левобупивакаин билан NaHCO_3 нинг 10:1 нисбатдаги эритмалари аралаштирилганда пайдо бўлган преципитат



6-расм. Левобупивакаин билан NaHCO_3 нинг 10:1 нисбатдаги эритмаларида кристаллизация жараёнининг микроскопда кўриниши (препарат тайёрланган вақтида)

Эритмани микроскопда кўрганимизда кўп сонли йирик (50–100 мкм) кристалларни ўзаро қўшилиб катта преципитатлар ҳосил қилгани кўринди (6-расм).

Тадқиқот натижалари таҳлили

Анестезиология соҳасида локал анестетиклар билан адъювантларнинг ўзаро таъсири, кристаллизация жараёнлари ҳақида кам сонли илмий изланишлар олиб борилган. Хусусан, левобупивакаинга адъювантлар қўшилганда блокада самарадорлиги ва хавфсизлиги ҳақида маълумотлар етарли эмас. Кристаллизация жараёни асосан ропивакаин, бупивакаин, лидокаин локал анестетикларининг дексаметазон, клонидин, натрий гидрокарбонат адъювантлари билан эритмаларида ўрганилган. Джоуа М.А. 2024 йилда ўзининг номзодлик диссертацияси учун олиб борган тадқиқот ишида 0,33% ли ропивакаин

билан дексаметазон эритмаларини 20:2 нисбатда аралаштириб кристаллизация жараёнини микроскопик таҳлилдан ўтказган. Препарат тайёрланиши билан микроскопда кўрилганда таёқсимон кўринишда, ўлчами 19 мкм дан 70 мкм гача бўлган кристаллар кўринади. Препарат 15 дақиқадан кейин қайта кўрилганда кристаллар сони кўпайгани, ўлчами 37 дан 108 мкм гача эканлиги аниқланади. Муаллиф ропивакаин ва дексаметазон аралаштирилганда пайдо бўлган кристалларнинг ўлчами қон шакли элементларининг ўлчамидан бир неча баробар катта эканлиги учун (эритроцит 7–8 мкм, лейкоцит 4,5 дан 20 мкм гача, тромбоцит 2–4 мкм) регионар блокада ўтказилаётган вақтда тўсатдан томиричига инъекция қилиниши эмболия хавфини оширади деб хулоса қилишган [8]. Tow В.А. ва бошқ. ропивакаин ва левобупивакаинни дексаметазон 20:2 нисбатда аралаштирилган-

да, биринчи дақиқалардаёқ кристаллар ҳосил бўлгани ва кристалларнинг 24 соат давомида ҳам ўзгармаганини кўрган [9].

Дексаметазон ҳозирги кунда энг кўп қўлланадиган адъювантлардан бири ҳисобланади. Унинг блокада сифати ва давомийлигига ҳамда локал анестетикнинг тизимли токсиклигини камайтиришга ижобий таъсири кўплаб илмий изланишларда ва ўтказилган мета-таҳлилларда тасдиқланган [10]. Лекин айрим асоратлар ва микроскопия натижалари дексаметазоннинг адъювант сифатида қўллашда мавжуд потенциал хавфларни ҳисобга олиш кераклигини кўрсатади. Масалан, травматологик операцияларда регионар блокададан кейин кузатиладиган кучли оғриқ («Rebound pain») пайдо бўлиши дексаметазон адъювант сифатида қўлланган беморларда кўпроқ учраши қайд қилинган [11]. Hoerner ва бошқ. тадқиқотларида мепивакаин билан дексаметазон аралашмаси микроскопияда кристалланиш даражаси (grade of crystallization: 0–5) 5 бўлганини ҳамда кристаллизацияга вақт ва pH кўрсаткичининг таъсирини таҳлил қилиш орқали, вақт билан кристалланиш ўртасида ўртача боғланиш ($p=0,57$ ($p=0,0003$)), pH билан кристалланиш ўртасида эса кучсиз боғланиш ($p=-0,17$ $p>0,05$) мавжуд эканлигини хулоса қилган [7]. Шунга ўхшаш натижаларни бошқа тадқиқот ишларида ҳам учратиш мумкин. 50 та локал анестетик ва адъювантлар аралашмалари микроскопда кўрилганда, препаратларнинг 26 тасида кристалланиш даражаси 4 дан юқори эканлиги ва ропивакаинда бупивакаинга нисбатан кўп кристаллар ҳосил бўлиши аниқланган [12]. Hwang H. ва бошқ. лидокаин, ропивакаин ва бупивакаин анестетикларининг стероидлар билан аралашмасидаги кристаллизацияни ўрганиб, лидокаинда кристалланиш бўлмаслиги, ропивакаинда бетаметазон билан аралаштирилганда кўз билан кўринадиган ўлчамдаги преципитатлар ҳосил бўлгани, дексаметазон қўшилганда кристаллар кам сонли ўлчамли микроскопда 10–100 μm бўлгани аниқланган. Бупивакаинда эса бетаметазон билан кўп сонли 10 μm гача бўлган кристаллар ҳосил қилиши кўринган [13]. Бупивакаин билан ропивакаинда кристалланиш жараёнига турли адъювантлар таъсири ўрганилганда, энг кўп ва катта кристаллар натрий гидрокарбонат билан кузатилган [14]. Bhoi D. ва бошқ. ропивакаин ва лидокаин локал анестетикларининг кристаллизациясига дексмететомидин ҳамда дексаметазон адъювантларининг таъсирини ўрганиш учун уларнинг клиник амалиётда қўлланадиган нисбатларини микроскопик текширувдан ўтказган. Бунда дексаметазоннинг 2,

4, 8 мг дозаларининг барчасида деярли бир хил ўлчам ва шаклдаги кристаллар мавжудлигини кўрган. Мазкур препаратларга иккинчи адъювант сифатида дексмететомидин қўшилганда, кристаллар кўпайгани ва ўлчамининг йириклашганини аниқлаган. Мазкур тадқиқот хулосасига кўра дексаметазон 2 мг дозадан бошлаб кристаллизацияни кучайтиради ва бу жараён дексаметазон дозасига боғлиқ эмас [15].

Хулоса

Левобупивакаинга турли адъювантларнинг қўшилиши, адъювант табиатига боғлиқ равишда, кристалланиш тезлигининг ортиши ёки секинлашишига сабаб бўлади. Дексаметазон билан левобупивакаин эритмасида кристаллизация жараёнининг тез бошланиши (препарат тайёрланганда биринчи дақиқалар ичида), ҳосил бўлган кристаллар ўлчами 10 мкм дан катта эканлигини кўриш мумкин. Натрий гидрокарбонат левобупивакаинга қўшилганда кўз билан аниқ кўринадиган йирик преципитатлар ҳосил қилиши, асос муҳитида кристаллизация жараёни тез ва кучли кечишини кўрсатади. Олинган натижаларга кўра преципитатлар ҳосил қилган левобупивакаин ва натрий гидрокарбонат эритмаларини ўзаро бирга қўллаш тавсия қилинмайди. Дексаметазон билан левобупивакаин эритмалари вақт ўтиши билан кристаллар ўлчамининг катталаниши блокадалар ўтказилиш вақтида тўсатдан томиричи инъекцияси бўлса, эмболизация хавфини пайдо қилиши мумкин. Шунинг учун перапаратлар ўзаро қўшилганда биринчи 15 дақиқагача қўлланилиши керак.

Адабиётлар

1. Sakamoto A., Tanaka S., Ishida T., Kawamata M. Differences in sensory nerve block between levobupivacaine and bupivacaine at low concentrations in humans and animals. 2025; 20(2):e0306591.
2. Singhal A., Taksande K., Singhal Jr. A. Role of Adjuvants in Enhancing the Efficacy and Duration of Anesthesia Blocks: A Comprehensive Review. Cureus. 2024; 16(9).
3. Luo J., Duan G., Huang H., Chen G. Research status of different adjuvants on nerve block's effect. Pain Physician. 2024; 27(8):507.
4. Fltaos A.M. Efficacy of Perineural versus Systemic Dexamethasone to Prolong Analgesia after UG TAP Block for Patients Undergoing Abdominal Surgeries. QJM. 2023; 116(1). doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcad069.002>
5. Zeng H., Yin F., Fan L., Li C., Lin H., Liu F. Combination of dexamethasone and dexmedetomidine as adjuvants of TAP block: A double-blinded randomized controlled trial. Journal of Clinical Anesthesia. 2024; 97(10):111543. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2024.111543>.

6. Zeng J., Chen Q., Yu C., Zhou J. The use of magnesium sulfate and peripheral nerve blocks. *Clinical Journal of Pain*. 2021; 37(8):629–637. doi:10.1097/ajp.0000000000000944.
7. Hoerner E., Stundner O., Fiegl H. Crystallization of short-acting and intermediate-acting local anesthetics when mixed with adjuvants: a semiquantitative light microscopy analysis. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2023; 48(10):508–512.
8. Джопуа М.А. Эффективность парастеральной блокады при аортокоронарном шунтировании: диссертация канд. мед. наук: 3.1.12. Гос. педиатр. мед. инст. Санкт-Петербург. 2024; 56–68. [Djopua M.A. Effektivnost parasternalnoy blokadi pri aortokoronarnom shuntirovanii: disertatiya. kand. med. nauk:3.1.12. Gos. pediatri. med. inst.Sankt-Peterburg. 2024; 56–68. In Russian].
9. Tow B.A. Implications of dexamethasone and ropivacaine in peripheral nerve blocks / B.A. Tow // *J HospManag Health Policy*. 2020; 4:4.
10. Desai N., Kirkham K.R., Albrecht E. Local anaesthetic adjuncts for peripheral regional anaesthesia: a narrative review. *Anaesthesia*. 2021; 76:100–109.
11. Admassie B.M., Debas S.A., Admass B.A. Prevention and management of rebound pain after resolution of regional block: a systematic review. *Annals of Medicine and Surgery*. 2024; 86(8):4732–4737.
12. Hoerner E., Stundner O., Seisl A., Fiegl H., Gasteiger L. Crystallization of mixtures of local anesthetics with and without select adjuvants: a semiquantitative light microscopy analysis. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2025; 50(1):59–64.
13. Hwang H., Park J., Lee W.K., Lee W.H., Leigh J., Kim K. Crystallization of local anesthetics when mixed with corticosteroid solutions. *Annals of rehabilitation medicine*. 2016; 40(1): 21–27.
14. Hoerner E., Stundner O., Putz G. Crystallization of ropivacaine and bupivacaine when mixed with different adjuvants: a semiquantitative light microscopy analysis. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2022; 47(10):625–629.
15. Bhoi D., Soni L., Garg H., Kau R.EP142 Microscopic analysis of crystallization of clinically used local anesthetics mixture when combined with dexamethasone and dexmedetomidine. 2024; 7(4):EP142.doi:10.1136/rapm-2024-ESRA.215.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ АДЪЮВАНТОВ НА IN VITRO КРИСТАЛЛИЗАЦИЮ ЛЕВОБУПИВАКАИНА

В.Х. ШАРИПОВА, Ш.А. ЮЛДОШЕВА, И.В. ФОКИН, Н.А. АКРАМОВА

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Узбекистан

Цель. Изучение и анализ процессов кристаллизации при использовании различных препаратов-адъювантов в сочетании с левобупивакаином.

Материал и методы. Растворы, приготовленные с 0,25% левобупивакаином (торговое название «Софанест») в соотношении 20:1 с дексаметазоном, 20:1,5 с магнией сульфатом, 20:1 с дексмететомидином, 10:1 с NaHCO_3 и раствором адреналина, разведённого до 1:100 000, были нагреты до 37 °C в водяной бане и исследованы под световым микроскопом с объективом 40×. Оценивалась степень кристаллизации, количество и размер кристаллов.

Результаты. При сравнении результатов исследования установлено, что в растворах 0,25% левобупивакаина с NaHCO_3 в соотношении 10:1 и с дексаметазоном в соотношении 20:1 процесс кристаллизации начинается быстрее, количество и размеры кристаллов больше, а степень кристаллизации со временем увеличивается по сравнению с другими адъювантами.

Заключение. Согласно результатам исследования, при добавлении NaHCO_3 к левобупивакаину образуются крупные преципитаты. В растворах левобупивакаина с дексаметазоном в поле зрения наблюдается более 100 кристаллов размером более 10 мкм. Результаты исследований свидетельствуют о быстрой кристаллизации левобупивакаина в щелочной среде.

Ключевые слова: местный анестетик, адъювант, кристаллизация, регионарная блокада.

Сведения об авторах:

Шарипова Висолатхон Хамзаевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела анестезиологии и реаниматологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.
E-mail: visolat-78@mail.ru
ORCID: 0000-0003-2517-1183

Юлдошева Шоирахон Адашбоевна – врач-анестезиолог-реаниматолог операционно-анестезиологического отделения Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.
E-mail: shoirayuldosheva386@gmail.com
ORCID: 0009-0009-9121-199X

Фокин Иван Викторович – доктор философии (PhD), заведующий операционно-анестезиологическим отделением Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.
E-mail: vafanya3@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-5204-3390

Акрамова Нозима Амировна – врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующая отделением анестезиологии Бухарского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи
E-mail: nozamira87@gmail.com

Поступила в редакцию: 12.05.2025

Information about authors:

Visolatkhon Khamzayevna Sharipova – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Republican Research Center of Emergency Medicine.
E-mail: visolat-78@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-25171183

Shoirakhon Adashbayevna Yuldosheva – Anesthesiologist and Intensive Care Physician, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Republican Research Center of Emergency Medicine.
E-mail: shoirayuldosheva386@gmail.com
ORCID ID: 0009-0009-9121-199X

Ivan Viktorovich Fokin – Doctor of Philosophy (PhD), Head of the Surgical and Anesthesiological Department of the Republican Research Center of Emergency Medicine.
E-mail: vafanya3@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-5204-3390

Nozima Amirovna Akramova – anesthesiologist Intensive Care Physician, Head of the Anesthesiology Department, Bukhara branch of Emergency medical care
E-mail: nozamira87@gmail.com

Received: 12.05.2025