

Жарников А.В.^{1,3}, Плеханов А.Н.^{1,2,3}

ПЕРСПЕКТИВЫ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НЕЙРОАКСИАЛЬНЫХ БЛОКАД (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», Улан-Удэ, Россия² ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, Россия³ НУЗ «Отделенческая клиническая больница ст. Улан-Удэ ОАО «РЖД», Улан-Удэ, Россия

Представлены литературные данные, касающиеся методов послеоперационного обезбоживания пациентов с максимальной адекватностью блокад и минимальными побочными эффектами и осложнениями. Дана характеристика методики с использованием катетеров для продлённой спинальной анестезии, а также показаны различные системы инкапсулирования анестетиков, таких как липосомные, микросферные системы микрокапсулирования, имплантируемые матрицы и лекарственные комплексы с циклодекстринами. В ряде работ экспериментально доказана эффективность данных методик.

Ключевые слова: послеоперационное обезбоживание, местные анестетики, продлённая анестезия, микросферы, липосомы

PROSPECTS FOR RAISING EFFICIENCY OF POSTOPERATIVE ANESTHESIA DURING NEURAXIAL BLOCK (REVIEW OF LITERATURE)

Zharnikov A.V.^{1,3}, Plekhanov A.N.^{1,2,3}¹ Buryat State University, Ulan-Ude, Russia² Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia³ Railway Clinical Hospital at the Station of Ulan-Ude, Ulan-Ude, Russia

This article presents the literature data on existing methods of postoperative pain relief. The technique of extended micro-catheter postoperative analgesia is discussed, as well as advantages and disadvantages of the method. Described method of microencapsulation is used to prolong the action of drugs, in particular local anesthetics. The effectiveness of encapsulated 2% lidocaine and bupivacaine was experimentally proven. The research showed that structural components of liposomes, liposomes themselves and liposomal drugs have clear pharmacological effects, which is superior to their conventional forms. Liposomal membranes protect drugs from preterm metabolism, alter pharmacokinetics and pharmacodynamics that allow to greatly reduce the applicable doses, enhance the action and to reduce high toxicity of administered drugs. Liposomal forms of directed drug transport cross the blood-brain barrier, cell membrane and subcellular structures, which allows to recommend them for anesthesiological purposes, for treatment of cancer, infectious diseases, cardiac, neurological diseases, gene therapy, and many diseases that were previously resistant to classical pharmacotherapy. The study of epidural anesthesia with the use of liposomal bupivacaine for postoperative analgesia in cancer patients demonstrated that duration of drug action increased 2–3 times in comparison with conventional bupivacaine.

There are on-going studies of liposomal drugs, filled with local anesthetics as a possible method of adequate postoperative analgesia and control of pain in the postoperative period.

Key words: postoperative analgesia, local anesthetics, prolonged anesthesia, microspheres, liposomes

Неуклонный рост числа оперативных вмешательств, выполняемых с использованием нейроаксиальных блокад, обуславливает нарастающую необходимость разработки и внедрения дальнейшего эффективного послеоперационного обезбоживания с минимальными нежелательными побочными эффектами, что является клинически важным для каждого пациента, перенёвшего операцию. Повышение качества послеоперационного обезбоживания абсолютно необходимо для снижения частоты послеоперационных осложнений и летальности [5]. Продолжительность послеоперационной боли значительно дольше, чем продолжительность обезбоживания (обычно < 5–7 ч) после однократного введения традиционных форм местных анестетиков.

В настоящее время с целью продления послеоперационного обезбоживания применяются методики с использованием микрокатетерной техники (продлённая спинальная и эпидуральная анестезии) [2, 18].

Усовершенствованный вариант анестезии – с использованием микрокатетеров – имеет, по данным литературы, следующие преимущества:

- управляемость уровнем анестезии – наличие катетера позволяет, в отличие от одномоментной спинальной анестезии, дробно вводить анестетик, индивидуально подбирая вводимую дозу;
- минимальные дозы анестетиков;
- гемодинамическая стабильность за счёт, во-первых, дробного введения анестетика и растягивания вводного периода и, во-вторых, профилактики излишне высокого уровня анестезии.

Несмотря на мнение о практически 100-процентной надёжности нейроаксиальных блокад, в ряде сообщений всё-таки отмечается определённый процент неудач при выполнении спинальной анестезии с использованием современных микрокатетеров. Так, ряд исследований содержат данные о трудностях проведения катетера [4]. Кроме того, существует опасность

инфицирования при его длительном (более 48 часов) нахождении в субарахноидальном пространстве [6, 8].

Причины неадекватных блокад заключаются в излишне глубоком продвижении катетера, что может привести или к его перекручиванию, или к тесному соприкосновению со структурами, находящимися в субарахноидальном пространстве (оболочки, нервные корешки).

Отмечаются наблюдения синдрома конского хвоста после применения спинальных микрокатетеров. Данное осложнение связано с сочетанием замедления пассажа анестетика по катетеру вследствие малого внутреннего диаметра, и неравномерному распределению в ликворе. Кроме того, в ряде случаев далёкое проведение микрокатетера способствует каудальному расположению конца катетера, следствием чего является повышение концентрации вводимого раствора в дистальных отделах субарахноидального пространства. Также, имеются наблюдения обрыва катетера во время его удаления. Высокая вероятность возникновения постпункционных головных болей – от 0 до 5 % [1, 3]. Непрерывное вливание или повторные инъекции дополнительно вызывают необходимость размещения катетерных систем с присоединёнными инфузионными насосами или без них, причём все они требуют дорогостоящее время врача и медсестры для ухода и обслуживания. Кроме того, повторные инъекции ударной дозы вещества или непрерывные вливания могут привести к угнетению дыхания [7].

Таким образом, имеющиеся данные литературы характеризуют методику нейроаксиальных блокад с использованием микрокатетеров как вид анестезии, имеющий преимущества, а также ряд возможно грозных и нежелательных осложнений.

В настоящее время для лечения послеоперационных и хронических болей уделяется большое внимание препаратам с замедленным высвобождением лекарственных средств. Продолжается разработка и испытание новых лекарственных форм, чтобы увеличить продолжительность локального действия анестетика. Одно из направлений проводимых исследований в настоящий момент сосредоточено на инкапсуляции местных анестетиков в молекулы-носители, чтобы увеличить их время пребывания в месте действия.

Для увеличения продолжительности действия лекарственных форм некоторые авторы используют различные системы инкапсулирования. К ним относятся: липосомные, микросферные системы микрокапсулирования, имплантируемые матрицы и лекарственные комплексы с циклодекстринами и т.д.

Липосомальные лекарственные формы-липосомы (от греч. *lipos* – жир и *soma* – тельце, или частица) – это микроскопические сферические частицы, оболочка которых состоит из молекул фосфолипидов, аналогичных фосфолипидам клеточных мембран. Липосомы были впервые получены в 60-х годах прошлого века американским учёным Бангом Хэмом. Изучая поведение в воде одного из основных компонентов живой клетки – фосфолипида лецитина, он обнаружил, что молекулы вещества образуют зам-

кнутые полые микросферы, по строению и свойствам похожие на мембрану клетки любого организма. В скором будущем липосомы из модели, имитирующей клеточную мембрану, превратились в объект научных исследований. Их рассматривают как идеальные носители биологически активных веществ, лекарств, которые могут включаться как в оболочку липосом, так и в их содержимое. Создано большое количество форм липосом, способных переносить широкий спектр лекарственных препаратов.

Для получения липосом определённой величины их пропускают через поликарбонатные фильтры с заданным размером пор. Расстояние между соседними липидными бислоями липосом составляет 2–3 нм, но может возрастать до 20 нм и более, если бислои заряжены. Различают липосомы: малые однослойные, образованные одиночным липидным бислоем (диаметр 20–50 нм); крупные однослойные (диаметр 50–200 нм и выше); многослойные – до нескольких десятков и даже сотен липидных бислоев (диаметр 5000–10000 нм). Их объём меняется в ответ на изменение концентрации веществ в окружающей водной среде. Малые липосомы содержат 0,2–1,5 л воды на 1 моль липида. Они не обладают осмотической активностью и не коагулируют в течение длительного времени. Большие липосомы содержат много воды и обладают осмотической активностью. Крупные однослойные липосомы могут быть также получены из малых липосом путём их слияния.

Липосомы в зависимости от их размера, содержания воды, осмотических свойств и иных характеристик, используются для транспортировки тех или иных лекарственных веществ. Полученные липосомы способны полимеризоваться. Полимеризация приводит к образованию, так называемых, полимерных липосом. Последние отличаются большей стабильностью и более подходят для приготовления липосомальных препаратов пролонгированного действия. Включение в липосомы лекарственных веществ (витаминов, антибиотиков, иммуномодуляторов, цитостатиков), белков и нуклеиновых кислот создаёт возможность применения липосом в качестве средства доставки разных веществ в определённые органы и ткани. Гидрофильные лекарственные препараты включаются во внутреннее водное пространство липосом, а гидрофобные – в бислойную липидную мембрану. Клинические испытания показали, что лекарства, вводимые в состав липосом, более эффективны и менее токсичны, чем вводимые в свободном виде. Они также более устойчивы в организме, так как изолированы липидной мембраной. Весьма существенное отличие фосфолипидных липосом от полимерных систем доставки лекарств заключается в том, что они полностью метаболизируются в организме и совместимы с ним. Уже разработаны антимикробные препараты в форме липосом для лечения инфекций ретикуло-эндотелиальной системы, лейшманиоза, брюшного тифа, малярии, герпеса, вирусного гепатита, ВИЧ-инфекции. Липосомы существенным образом улучшили терапевтическую эффективность и снизили токсичность противоопухолевых препаратов. Липосомы обладают способностью доставлять

лекарственные препараты к необходимым органам и тканям, также непосредственно внутрь клеток. Клетка захватывает липосомы путём эндоцитоза, образуя везикулы в мембране. Направленной транспортировки лекарств добиваются, включая в мембраны липосом антитела против соответствующих тканевых антигенов. Эти антитела обеспечивают «узнавание» клетки органа-мишени или возбудителя. Для повышения органотропности липосом их получают из фосфолипидов, выделенных из соответствующих органов. В механизме взаимодействия липосом с клетками важную роль играют гликолипиды, или сложные липиды.

Гликолипиды содержатся во всех тканях, главным образом в наружном липидном слое плазматических мембран. Отличительной особенностью гликолипидов является отсутствие в их структуре фосфатной группы. Это большое семейство мембранных липидов, выполняющих рецепторные функции. Исследования показали, что наилучшими переносчиками препаратов в ткани головного мозга и печени являются липосомы, изготовленные из гликолипида сульфатида, в ткани селезёнки – из ганглиозида, в ткани лёгких – из сфингомиелина [19]. Хотя до настоящего времени в клинической практике нет липосомальных лекарственных форм, имеющих отношение к анестезиологии, антигрибковые, противоопухолевые препараты уже нашли повсеместное применение. Инкапсулированные в липосомы местные анестетики и опиоиды в настоящее время широко разрабатываются и находятся на стадии испытания на лабораторных животных и добровольцах. Большой диаметр (2,4 мкм) липосомального бупивакаина при подкожном введении добровольцам обеспечивает анальгетический эффект продолжительностью от 19 часов при использовании 0,5% раствора до 48 часов после 2,0% бупивакаина [10].

У собак при эпидуральном введении 2% инкапсулированного в липосомы лидокаина продолжительность сенсорного блока увеличивалась в три раза [14]. Проводилось также исследование эпидуральной анестезии с использованием липосомального бупивакаина для послеоперационной анальгезии у онкологических больных [13]. В данном случае наблюдалось увеличение длительности действия в 2–3 раза в сравнении с обычным бупивакаином.

В модели на животных после интратекального введения инкапсулированного в липосомы альфентанила и морфина наблюдалось увеличение продолжительности антиноцицептивного действия альфентанила и морфина при более низкой концентрации в плазме и снижении системных побочных эффектов [16].

Микросферные системы микрокапсулирования, созданные на основе полимеров биоразлагаемые микросферы используются для замедленного высвобождения различных терапевтических агентов, в том числе антибиотиков, противоопухолевых препаратов, местных анестетиков и опиоидов. К наиболее часто встречающимся полимерам относятся основанные на молочной кислоте полилактиды и их кополимеры дигликолиды.

Данные полимеры имеют длительную историю безопасного применения в медицине, в частности, для изготовления шовного материала. К другим используемым материалам относятся альбумин, поликапролактон, эpsilon-капролактон и китозан, полисахарид, имеющий структурное сходство с гликозаминогликанами.

При тщательном выборе состава полимера и размера микросфер можно добиться контролируемого времени высвобождения для точной дозировки препарата в течение длительного периода, вплоть до 14 суток. Скорость высвобождения может регулироваться за счёт различных характеристик микросфер, таких как размер и толщина оболочки. Сферы больших размеров обычно высвобождают инкапсулированный препарат медленнее. Микросферы могут выпускаться с одинаковым диаметром от 2 до 400 мкм (для сравнения диаметр человеческого волоса составляет 100 мкм). Данные лекарственные формы могут вводиться подкожно или внутримышечно, но не внутривенно, поскольку их размер слишком велик. Сравнительно недавно была разработана методика, которая позволяет препараты с малым размером микросфер 200–1000 нм (наносферы) вводить внутривенно [12].

Проводились исследования полимикросфер, наполненных фентанилом, в качестве возможной методики послеоперационной анальгезии и борьбы с болью у онкологических больных [17]. В условиях *in vitro* продолжительность высвобождения фентанила превышала 10 суток. Были также изготовлены и исследовались на животных микросферы, наполненные бупивакаином, налбуфином и диклофенаком. Однако до настоящего времени нет опыта их применения на людях. Подкожная инъекция микросфер с бупивакаином (средний диаметр менее 3 мкм) в применении на крысах вызывала максимальную концентрацию бупивакаина в плазме 237 ± 58 нг/мл через 105 часов, причём его наличие определялось в плазме в течение 16 суток.

Микросферы, наполненные бупивакаином, могут быть полезны при лечении выраженного болевого синдрома, неподдающегося опиоидам, например, при раковых опухолях или упорной герпетической невралгии. По мнению аналитиков, будущее – за полимерными носителями, которые дольше циркулируют в кровотоке. Однако используемые сегодня полимеры токсичны и плохо метаболизируются.

Одним из перспективных направлений контролируемого высвобождения препаратов является создание соединений с циклодекстринами. Они представляют собой циклическую структуру пиранозы, состоящую из семичленной цепочки молекул глюкозы, которая формирует реверсируемое соединение включения с липофильной частью молекулы препарата путём нековалентной связи. На животных было проведено исследование комплекса бупивакаина и циклодекстрина [9].

Предпринимались попытки создания комплексных соединений с циклодекстринами. Гидроксипропил-бета-циклодекстрин в эксперименте на

крысах усиливал эффективность суфентанила при эпидуральном и интратекальном введении, что проявлялось в увеличении продолжительности анальгезии после фиксированной дозы суфентанила и в снижении ED50 для обезболивания [15].

У крыс интратекальное введение комплексов морфина, лофентанила, альфентанила с 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрином пролонгировало анальгезию и уменьшало частоту возникновения побочных эффектов [11].

Таким образом, представленные данные о возможности использования препаратов с замедленным высвобождением лекарственных средств в клинической медицине с учётом требований современной нанофармакологии XXI века показывают, что структурные компоненты липосом, сами липосомы и липосомальные лекарства обладают явным фармакологическим действием, которое превосходит их традиционные формы. Липосомальные мембраны защищают лекарства от преждевременного метаболизма, изменяют фармакодинамику и фармакокинетику, что позволяет в значительной степени снизить действующие дозы, усилить действие и уменьшить высокую токсичность применяемых лекарств. Липосомальные формы осуществляют направленный транспорт лекарств (drug delivery), проникают через гематоэнцефалический барьер, мембраны клеток и субклеточных структур, что позволяет рекомендовать их применение при лечении онкологических, инфекционных, кардиологических, неврологических заболеваний, генной терапии, анестезиологии и многих других заболеваний, которые ранее были резистентными к классической фармакотерапии. Продолжаются исследования возможности клинического применения липосомальных лекарств.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Абдулаев М.А. Исследование этиопатогенеза постспинальных головных болей // Материалы науч.-практ. конф. «Современные технологии в хирургии». – СПб., 2006. – С. 3–4.

Abdulaev MA. (2006). Study of pathogenesis of headaches after spinal injuries [Issledovanie etiopatogeneza postspinal'nykh golovnykh boley]. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Sovremennye tekhnologii v khirurgii»*, Sankt-Peterburg, 3-4.

2. Бастракин С.Ю. Региональная анестезия и лечение боли. – М. – Тверь, 2004. – 257 с.

Bastrakin SY. (2004). Regional anesthesia and pain management [*Regional'naya anesteziya i lechenie boli*]. Moskva – Tver', 257 p.

3. Боровских Н.А. Исследование факторов риска постспинальных головных болей // Материалы межрегион. науч.-практ. конф. хирургов «Малоинвазивные технологии в хирургии». – Махачкала, 2005. – С. 59–61.

Borovskikh NA. (2005). Study of risk factors of spinal headaches [Issledovanie faktorov riska postspinal'nykh golovnykh boley]. *Materialy mezhhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii khirurgov «Maloinvazivnye tekhnologii v khirurgii»*. Makhachkala, 59-61.

4. Боровских Н.А. Новая методика катетеризации субарахноидального пространства для проведения продлённой спинальной анестезии // Материалы межрегион. науч.-практ. конф. хирургов «Малоинвазивные технологии в хирургии». – Махачкала, 2005. – С. 62–64.

Borovskikh NA. (2005). A new technique of subarachnoid space catheterization for prolonged spinal anesthesia [Novaya metodika kateterizatsii subarakhnoidal'nogo prostranstva dlya provedeniya prodlennoy spinal'noy anestezii]. *Materialy mezhhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii khirurgov «Maloinvazivnye tekhnologii v khirurgii»*, Makhachkala, 62-64.

5. Гельфанд Б.Р., Кириенко П.А., Черниенко Л.Ю., Борзенко В.Г. Региональная анестезия и лечение боли. – М. – Тверь, 2004. – 176 с.

Gelfand BR, Kiriienko PA, Cherniyenko LY, Borzenko VG. (2004). Regional anesthesia and pain management [*Regional'naya anesteziya i lechenie boli*]. Moskva – Tver', 176 p.

6. Стуканов М.М. Использование продлённой спинальной анестезии для уменьшения осложнений и боли после операций на нижнем этаже брюшной полости // Тез. докл. VIII Всерос. съезда анестезиологов и реаниматологов. – Омск, 2002. – С. 71–72.

Stukanov MM. (2002). The use of prolonged spinal anesthesia to reduce pain and complications after surgery on the lower part of abdominal cavity [Ispol'zovanie prodlennoy spinal'noy anestezii dlya umen'sheniya oslozhneniy i boli posle operatsiy na nizhnem etazhe bryushnoy polosti]. *Tezisy dokladov VIII Vserossiyskogo sjezda anesteziologov i reanimatologov*, Omsk, 71-72.

7. Bromage PR. (1965). A comparison of the hydrochloride salts of lignocaine and prilocaine for epidural analgesia. *Br. J. Anaesth.*, 37 (8), 753-740.

8. Chohan U. (2002). Hemodynamic effects of unilateral spinal anesthesia in high risk patients. *J. Pak. Med. Assoc.*, 52 (2). 66-69.

9. Estebe JP, Ecoffey C, Dollo G. (2002). Bupivacaine pharmacokinetics and motor blockade following epidural administration of the bupivacaine-sulphobutylether 7-beta-cyclodextrin complex in sheep. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 19, 308-310.

10. Grant GJ, Barenholtz Y, Bolotin EM. (2004). A novel liposomal bupivacaine formulation to produce ultralong-acting analgesia. *Anesthesiology*, 101, 133-137.

11. Jang J, Yaksh TL, Hill HF. (1992). Use of 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin as an intrathecal drug vehicle with opioids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 261, 592-600.

12. Lafont ND, Legros FJ, Boogaerts JG. (1992). Use of liposome-associated bupivacaine in a cancer pain syndrome. *Anaesthesia*, 51, 578-579.

13. Mashimo T, Uchida I, Pak M. (1992). Prolongation of canine epidural anesthesia by liposome encapsulation of lidocaine. *Anesth. Analg.*, 74, 827-834.

14. Meert TF, Mesens J, Verheyen P, Noorduyn H. (1992). Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin can modulate the activity of spinally administered sufentanil. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 9, 399-409.

15. Nishiyama T, Ho RJ, Shen SD, Yaksh TL. (2000). The effects of intrathecal morphine encapsulated in L- and

D-dipalmi-toylphosphatidyl choline liposomes on acute nociception in rats. *Anesth. Analg.*, 91, 423-428.

16. Seo SA, Khang G, Rhee JM. (2003). Study on in vitro release patterns of fentanyl-loaded PLGA microspheres. *J. Microencapsul.*, 20, 569-579.

17. Standl T, Ecket S, Schulte am Esch J. (1995). Microcatheter continuous spinal anesthesia in the postoperative period. A prospective study of its effec-

tiveness and complication. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 12 (3), 273-279.

18. Umbrain V, Alafandy M, Bourgeois P. (1995). Bio-distribution of liposomes after extradural administration in rodents. *Br. J. Anaesth.*, 75, 311-318.

19. Wallace M, Yanez A. (1994). Antinociception and side effects of liposome-encapsulated alfentanil after spinal delivery in rats. *Anesth. Analg.*, 79, 778-786.

Сведения об авторах
Information about the authors

Жарников Анатолий Викторович – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры факультетской хирургии медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет» (670001, г. Улан-Удэ, ул. Комсомольская, 1б; тел./факс: (3012) 28-22-28; e-mail: anatoliizharnikov@mail.ru)

Zharnikov Anatoly Viktorovich – Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer at the Department of Intermediate Level Surgery of the Medial Institute of Buryat State University (670001, Ulan-Ude, Komsomolskaya str., 1b; tel./fax: (3012) 28-22-28; e-mail: anatoliizharnikov@mail.ru)

Плеханов Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет», ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (тел./факс: (3012) 28-35-03; e-mail: plehanov.a@mail.ru)

Plekhanov Alexander Nikolaevich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Intermediate Level Surgery of the Medial Institute of Buryat State University, Leading Research Officer at Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (tel./fax: (3012) 28-35-03; e-mail: plehanov.a@mail.ru)