



Novel analgesics in ambulatory surgical patients

Andrew Iskander and Tong J. Gan

Volume 31 • Number 6 • December 2018

**Новые анальгетики при хирургических
вмешательствах в амбулаторно-поликлинических
условиях**
Перевод М.А. Рассоленко



Новые анальгетики при хирургических вмешательствах в амбулаторно-поликлинических условиях

Цель обзора

Растущее количество процедур, выполняемых в амбулаторных хирургических условиях, обуславливает необходимость применения анальгетиков, которые позволяют управлять послеоперационной болью, имеющих быстрое начало и предсказуемую продолжительность действия, а также минимальную потребность в устранении нежелательных побочных эффектов.

Недавние обзоры

Новые стратегии применения местных анестетиков в условиях амбулаторной хирургии включают пролонгирование их анальгетического действия в месте хирургического вмешательства при одновременном снижении системных эффектов, возникающих в результате их метаболизма. Усовершенствование опиоидных анальгетиков направлено на возможность селективного действия на рецепторы, обеспечивающие модуляцию восприятия боли, уменьшая при этом системные, центральные эффекты, возникающие при активации μ -рецепторов. Также рассматриваются другие средства с анальгетическим действием с возможностью титрования дозы.

Резюме

Местные анестетики, опиоиды и НПВП являются основой мультимодального подхода к обезболиванию, и поэтому повышение их эффективности в условиях амбулаторной хирургии остается главной задачей. Однако по мере того, как расширяются знания о модуляции восприятия боли, становятся доступными более новые, усовершенствованные средства.

Ключевые слова

Местная анестезия, НПВП, опиоиды



ВСТУПЛЕНИЕ

Протоколы ускоренного восстановления/ПУВ (Enhanced recovery protocols (далее ERP)) - это стратегии, реализуемые с целью повышения экономической эффективности хирургического лечения, снижения частоты хирургических осложнений, сокращения длительности пребывания в стационаре [1]. Основными принципами являются оптимизация предоперационной подготовки, интраоперационное поддержание гомеостаза и послеоперационная терапия, включающая устранение основных причин, увеличивающих сроки пребывания и являющихся показаниями для повторной госпитализации. Успешная реализация ERP также приводит к повышению экономической эффективности и удовлетворенности пациентов [2,3,4,5,6,7]. Данная концепция направлена на изучение и определение приоритетных факторов, включающих дооперационное обучение и питание пациентов, мультимодальный подход к анальгезии, надлежащий мониторинг глубины анестезии, более широкое использование регионарных методов, и ведение больных, позволяющее избежать послеоперационных осложнений, в том числе и возникновения боли после прекращения действия блокады периферических нервов.

В контексте управления болью мультимодальная анальгезия, определяемая как использование нескольких методов и техник обезболивания с целью эффективного контроля интраоперационной ноцицепции и послеоперационной боли при снижении частоты побочных эффектов, связанных с приемом лекарственных средств после операции, является краеугольным камнем ERP. В этом обзоре мы обсуждаем новые анальгетические средства и разработки, которые могут быть включены в ERP.

Местные анестетики

Непрерывное развитие и совершенствование ультразвуковых технологий в последние два десятилетия значительно повысили безопасность и эффективность применения расширенного спектра лекарств [8, 9,10] при блокаде периферических нервов. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют об улучшении типов игл и систем введения, используемых лекарственных препаратов и способов стимуляции нервов. Однако использование методов, подразумевающих непрерывное стояние катетера, само по себе может привести к



ряду осложнений, включая повреждение нервов и сосудов, неразвившийся блок и инфекционные осложнения, что привело к исследованиям по усовершенствованию лекарственных средств, используемых для инфильтрационной и перинеуральной анестезии. Повышая эффективность данных препаратов, можно минимизировать частоту осложнений при их использовании в амбулаторной хирургии, что позволит практикующим врачам использовать местные эффекты этих средств, уменьшая при этом системное действие. Мы обсуждаем новые системы доставки препаратов с использованием наночастиц, новые системы в виде депо местных анестетиков, а также комбинированное использование местных анестетиков и НПВП.

• **КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ**

- Системы доставки с использованием наночастиц и депо анестетика предназначены для регулирования высвобождения и, следовательно, для увеличения селективности и продолжительности действия местных анестетиков.
- Добавление НПВП может создавать условия в окружающих тканях, которые более благоприятны для фармакокинетики местных анестетиков.
- Новый класс препаратов, агонисты μ -рецепторов и ингибиторы обратного захвата норэпинефрина, перспективны в качестве лекарств с более низким аффинитетом к μ -рецепторам, что обеспечивает анальгетические эффекты традиционно используемых опиоидов, при одновременном уменьшении частоты возникновения тошноты и рвоты.
- Агонисты k -рецепторов, включая дифеликефалин, нацелены на известные медиаторы, участвующие в передаче боли, но при этом не вызывают нежелательных μ -рецептор-опосредованных эффектов в виде тошноты и рвоты.
- Новые способы введения традиционно используемых агонистов μ -рецепторов, включая микротаблетки фентанила и суфентанила для ингаляционного введения, позволяют получать желаемые эффекты анальгетиков без необходимости внутривенного доступа.



Системы доставки с использованием наночастиц

В последние годы использование наночастиц вызывало большой интерес [11, 12 и 13–15]. Разработка наночастиц обусловлена необходимостью учитывать фармакокинетику местных анестетиков, то есть короткую продолжительность действия [16–18], обычно порядка нескольких минут. Путем инкапсуляции местного анестетика можно задержать распад препарата до достижения желаемого эффекта и продолжительности действия.

В попытке устранить некоторые из этих недостатков, применяя систему доставки наносфер, Mantha et al. [19] изучали использование связанных с ропивикаином магнитных наночастиц на модели лодыжки крысы. Их цель состояла в том, чтобы изучить, могут ли магнитные наночастицы, связанные с ропивикаином, быть направлены на нужную лодыжку с помощью наложенного к ней магнита. Окружающая лодыжку ткань была взята для исследования во время инъекции и через 30 минут после. Для определения концентрации комплексов ропивикаина в плазме отбирались образцы крови в различные моменты времени.

Интересно, что через 30 минут наложение магнита было более эффективным для достижения значимой анестезии, чем через 15 или 60 минут применения. Кроме того, они обнаружили, что в это время концентрация соединений ропивикаина в плазме была в несколько раз выше, чем при введении препарата. Данный способ позволил «направить» ропивикаин в нужное место в желаемый период времени, что привело к лучшей анальгезии с меньшей системной токсичностью.

С прогрессом в изучении и развитии систем доставки, использующих наночастицы, также уделяется повышенное внимание их возможной цитотоксичности [20–22]. В исследовании Тороповой [23] была рассмотрена токсичность магнитных наночастиц в эндотелиальных клетках пупочной вены человека. Примечательно, что дозозависимые изменения наблюдались в морфологии клеток и темпе апоптоза. Кроме того, в более высоких дозах наночастицы увеличивали популяцию двуядерных клеток, что, как предполагают авторы, является результатом нарушения цитокинеза. Дополнительно подтверждает факт связи между воздействием наночастиц и измененным делением клеток депонирование частиц преимущественно в клетках с двойным



ядром. Это говорит о том, что наночастицы по-прежнему обладают цитотоксичностью *in vitro*.

Системы, использующие депо местного анестетика

Депо-система доставки местных анестетиков является областью, которая получила значительный интерес и большое количество разработок на различных клинических этапах [24–37]. К ним относятся липосомальный бупивакаин (депобупивакаин), SABER-бупивакаин, коллагеновая матрица бупивакаина и НТХ-011 – комбинированный продукт бупивакаина и мелоксикама.

В депобупивакаине используется технология DepoFoam, разработанная Pacira Pharmaceuticals, Inc (Parsippany, New Jersey, USA). Путем включения местного анестетика в частицу DepoFoam, состоящую из групп липидного бислоя везикул, метаболизм лекарственного препарата направляется таким образом, чтобы пролонгировать его активность после местного или перинеурального введения [38,39]. В ретроспективном анализе серии случаев [40] исследователи обнаружили, что интраоперационное введение липосомального бупивакаина во время палатопластики приводит к снижению потребления опиоидов в ближайшем послеоперационном периоде и повышению комфорта пациента, что приводит к увеличению потребления жидкости после операции. Следует отметить, что средний возраст пациентов составлял 10 месяцев. В 2017 году двойное слепое рандомизированное клиническое исследование показало, что женщины, которым была проведена инфильтрация тканей липосомальным бупивакаином [41] перед разрезом, меньше жаловались на боль в послеоперационном периоде по сравнению с группой, получавшей 0,25% раствор бупивакаина.

Bromberg et al. [25] в обзоре литературы отмечают, что депобупивакаин имеет очевидные преимущества в условиях амбулаторного лечения, а также, что по сравнению с обычным бупивакаином его применение экономически более выгодно. Wang et al. продемонстрировали экономию средств при использовании липосомальных местных анестетиков [37] в сравнительном анализе липосомального бупивакаина и ропивакаина при блокаде приводящего канала и тотальном эндопротезировании коленного сустава. Хотя средние показатели выраженности боли после операции были в конечном итоге схожими, в группе



липосомального бупивакаина при тотальном эндопротезировании коленного сустава наблюдалась большая экономия средств.

Не так давно другими исследователями была проведена работа [42, 43,44], в которой описывается возможное использование ультразвука и липосом, по их предположению способных обеспечить локальный контроль при введении тетродотоксина в исследуемое место. Применяемая энергия ультразвука будет увеличивать транспорт гидрофильных липосомальных молекул через тканевые барьеры до достижения поверхности нервного волокна. Путем использования акустической кавитации (образование пузырьков при использовании определенной энергии ультразвука), местный анестетик высвобождается только в нужное время и попадает в другие стабильные липосомы. Использование липосом для транспорта местных анестетиков заслуживает дальнейшего изучения, так как использование ультразвука может ускорить доставку к желаемому участку. Тем не менее пока неясно, уменьшены ли потенциально летальные системные эффекты. Однако Ahmadi et al. [45] утверждают, что высокочастотный ультразвук, который, возможно, безопаснее для перинеуральной доставки, чем низкочастотный, может быть неэффективным в улучшении транспорта препаратов к более крупным нервам, таким как седалищный нерв, которые представляют большой интерес для выполнения блокады.

SABER-Бупивакаин, разработанный Durect Corp. (Cupertino, California, USA), также направлен на увеличение продолжительности действия бупивакаина [46]. Эта разработка содержит этерифицированную сахарную матрицу, сахарозы ацетат изобутират и бензиловый спирт, которая продлевает действие анестетика до 72 часов после введения. В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании, проведенном Hadj et al. [47], рассматривалось использование SABER-бупивакаина при открытой герниопластике. Пациенты были разделены на группы, получавшие 2,5, либо 5 мл SABER-бупивакаина или SABER-плацебо во время ушивания раны. У пациентов, которые получали 5 мл раствора SABER-бупивакаина, наблюдалось значительное снижение потребности в опиоидах в послеоперационном периоде.

Еще один препарат, действие которого направлено на продление эффекта местного анестетика, включает в себя бупивакаин на коллагеновой матрице



(Innocoll, Newtown Square, Pennsylvania, USA). В данном случае бупивакаин соединяется с коллагеном в биоразрушаемом импланте. Состав вводится в место разреза, где происходит медленное, подконтрольное высвобождение бупивакаина. В двух исследованиях фазы III (MATRIX-1 и MATRIX-2) имплант сравнивался с плацебо; наблюдалось статистически значимое снижение интенсивности боли в течение 24 часов (Summed Pain Intensity Difference, далее SPID-24).

В течение 72 часов наблюдалась незначительная тенденция к уменьшению SPID. Тем не менее, при объединении данных двух SPID-72 исследований был получен статистически значимый результат. По сравнению с группой, получавшей плацебо, наблюдалось снижение частоты побочных эффектов, вызванных опиоидами. Данный препарат ожидает одобрения FDA.

Местные анестетики и НПВП

Местные анестетики и НПВП обычно вводятся как часть мультимодального подхода к обезболиванию. Исследуемое новое соединение включает депо-бупивакаин и мелоксикам. В двух рандомизированных контролируемых двойных слепых исследованиях было показано, что НТХ-011 (Heron Therapeutics, San Diego, California, USA) снижает интенсивность боли и необходимость в использовании опиоидов. Считается, что добавление НПВП в данном случае уменьшает отек и снижает кислотность в месте разреза, что потенциально увеличивает эффективность местного анестетика. В этих исследованиях (в ЕРОСН-1 изучались пациенты с бунионэктомией, а в ЕРОСН-2 – пациенты с герниопластикой), площадь под кривой (AUC) интенсивности боли была значительно меньше по сравнению с пациентами, которые получали только бупивакаин или плацебо в течение 72 часов после операции. Кроме того, уменьшилась потребность в послеоперационной анальгезии, и увеличилось количество пациентов, которым вообще не требовалось введение опиатов. Данное средство ожидает одобрения FDA.

Фармакологические препараты системного действия

Другое направление, в котором были достигнуты успехи в амбулаторной анальгезии, включает синтез новых опиоидов и систем доставки опиоидов. Это



значимо в нынешнюю эпоху эпидемии злоупотребления опиоидами в Соединенных Штатах. Несмотря на это, в 2017 году более половины всех амбулаторных хирургических пациентов получили рецепт на опиоидный анальгетик для послеоперационного обезболивания [48]. Это, вероятно, отчасти связано с возрастающей сложностью процедур, выполняемых в амбулаторных условиях, а также ожиданием пациентами рецепта на опиоиды.

В контексте модели мультимодальной анальгезии, одно из преимуществ отказа от опиоидной монотерапии – это надежда уменьшить вероятность того, что пациенты будут страдать наркотической зависимостью. Это объясняется тем, что заболеваемость, связанная с данной проблемой, является следствием характерного фармакодинамического действия опиоидов, наиболее часто используемых на сегодняшний день, а именно узкого терапевтического окна с широким спектром побочных эффектов. Мы обсудим недавно разработанную системную терапию и новые стратегии введения традиционно используемых препаратов, которые направлены на устранение этих недостатков, включая новый, центрально действующий агонист μ -рецепторов, ингибитор обратного захвата норадреналина Тапентадол; новый G-протеин-связанный агонист μ -рецепторов Олицеридин; новый анальгетик, действующий на k -рецептора CR-845, или Дифеликефалин; микропланкетки Суфентанила, которые можно применять сублингвально; ингаляционную форму Фентанила и Дексмететомидин для интраназального введения.

Тапентадол

Тапентадол считается первым в новом классе анальгетиков, которые синергически действуют как агонисты μ -опиоидных рецепторов и ингибиторы обратного захвата норадреналина. Таким образом, новый класс анальгетиков MOR-NRI (μ -opioid receptor-noradrenaline reuptake inhibitor) предназначен для использования как в условиях острой периоперационной боли, так и хронической нейропатической боли. Совместное действие позволяет получить обезболивающий эффект, сопоставимый с обычными опиоидами. Однако в результате почти 50-кратного по сравнению с морфином снижения сродства к μ -рецептору отмечается снижение частоты возникновения и выраженности опиоид-зависимых побочных эффектов, включая послеоперационную тошноту и рвоту



(ПОТР), снижение вероятности злоупотребления и угнетения дыхания при введении в более низких дозах [49,50]. В сравнительном исследовании пациентов, перенесших операцию на третьем моляре («зубе мудрости») нижней челюсти [51], тапентадол показал анальгетический эффект, сопоставимый с кеторолаком, в различные моменты времени до 3 дней после операции. В фазе III рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования [52] у пациентов, перенесших буннионэктомию, было отмечено, что тапентадол сравним с оксикодоном по анальгетической эффективности при снижении частоты возникновения тошноты и рвоты.

Олицеридин

Традиционно используемые опиоиды оказывают мощное анальгетическое действие при острой боли, но также вызывают побочные эффекты, ограничивающие их применение, такие как сильная тошнота, рвота и депрессия дыхания. Как анальгезия, так и побочное действие опосредованы активацией μ -опиоидных рецепторов, что позволяет предположить, что эти эффекты неразделимы. Олицеридин – препарат, который обладает новым по сравнению с обычными опиоидами механизмом действия. Он определяется как G-протеин

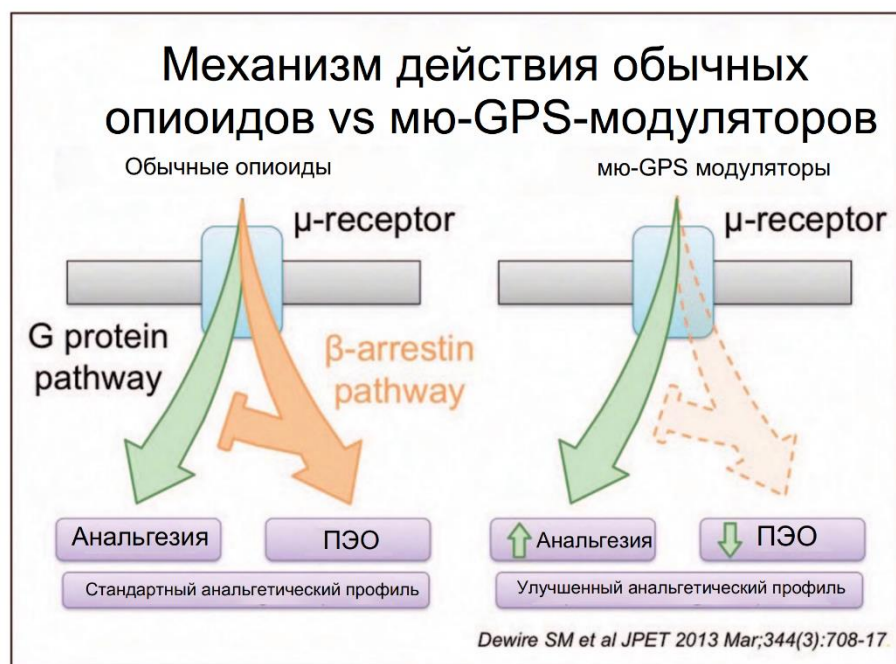


Рисунок 1. G-белок зависимая активация μ -рецептора G-белка позволяет избежать некоторых нежелательных побочных эффектов традиционного агонизма к μ -рецепторам. ОПА, опиоидные побочные эффекты; μ -GPS, G-белок-селективная модуляция μ -рецептора



селективный модулятор μ -рецепторов [53,54] (μ -GPS), по сравнению с β -аррестин-опосредованной активацией, данный путь позволяет снизить частоту развития нежелательных побочных эффектов. (рис. 1 и 2).

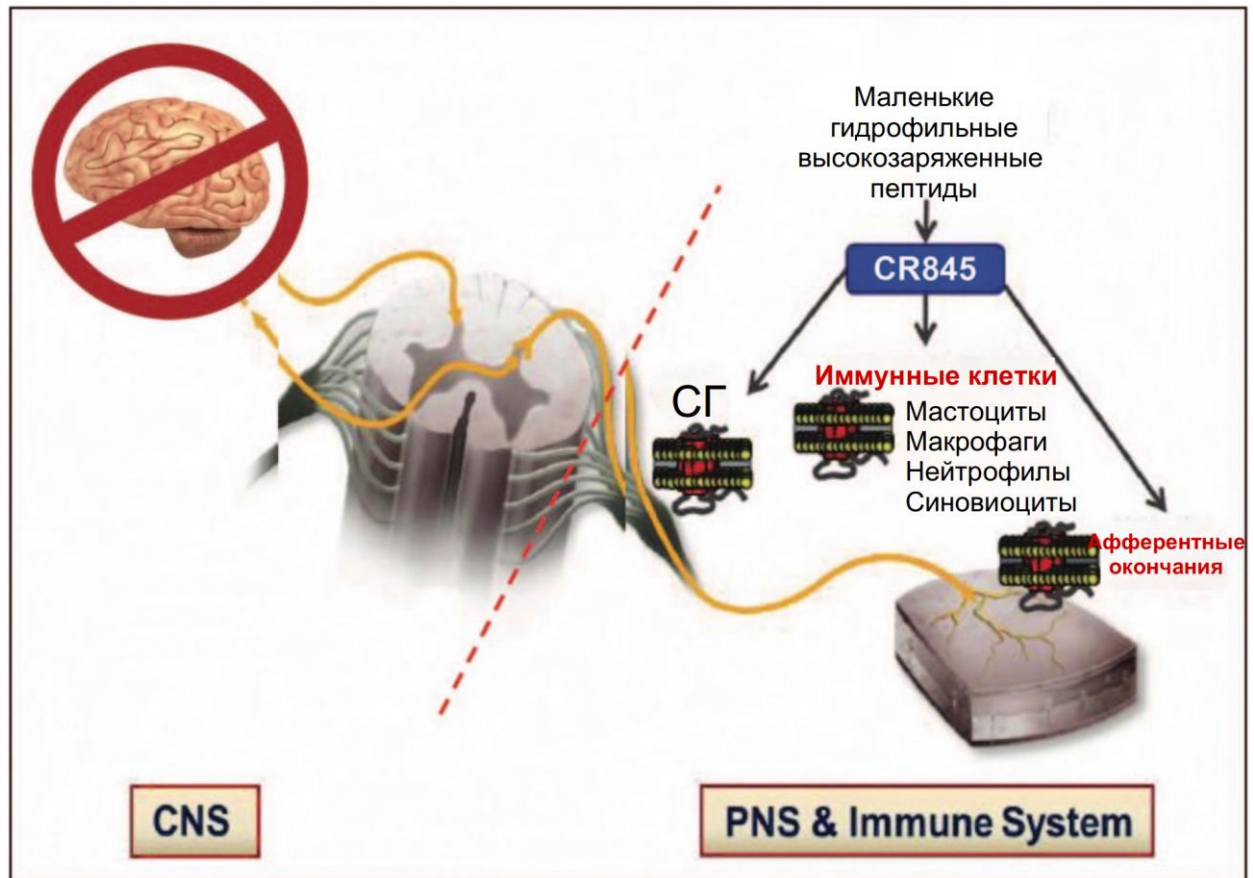


Рисунок 2. Как гидрофильный пептид, CR-845 почти не имеет центрального действия и μ -рецептор опосредованных побочных эффектов (Cara Therapeutics). DRG, спинальный ганглий.

Во IIb фазе рандомизированного исследования [55] пациенты, перенесшие абдоминопластику, были сгруппированы следующим образом: с двумя разными дозами олицеридина; группа контролируемой пациентом анальгезии (patient-controlled analgesia, PCA); группа морфина и плацебо. Снижение показателей интенсивности боли у пациентов, получавших олицеридин, было сопоставимо с группой, где использовался морфин, при уменьшении частоты возникновения тошноты, рвоты и депрессии дыхания. Данные фармакокинетических исследований показывают прогнозируемость эффекта в зависимости от дозы, а также массы тела и состояния системы цитохрома P450 2D6 и 3A4 [56]. Влияние массы тела оказалось более значительным, чем пол, поскольку площадь под кривой (AUC) системного воздействия препарата уменьшалась со снижением



показателей массы тела, и, по-видимому, в основном эффект не зависел от пола. Олицеридин метаболизируется с помощью системы цитохрома P450 3A4 и 2D6. В группе с недостаточностью данной системы клиренс Олицеридина составлял $\frac{1}{2}$ показателей группы без недостаточности.

Дифеликефалин

В условиях амбулаторной хирургии выгодно иметь препараты с анальгетической эффективностью опиоидов, в то же время сводя к минимуму или устраняя их обычные побочные эффекты, которые часто приводят к увеличению продолжительности пребывания в палате пробуждения или к повторной госпитализации. Дифеликефалин, или CR-845 (Cara Therapeutics, Stamford, Connecticut, USA), является агонистом κ -рецепторов. В данном случае частота возникновения центральных побочных эффектов снижается за счет отсутствия воздействия на μ -рецепторы.

В завершенной фазе II исследований (www.caratherapeutics.com) в группе CR-845 отмечалось статистически значимое снижение интенсивности боли, измеренной с помощью площади под кривой (AUC) показателей числовых оценочных шкал за первые 24 ч послеоперационного периода у пациентов, перенесших операцию по поводу паховой грыжи и пациентов после гистерэктомии. Также интересно заметить статистически значимое снижение частоты возникновения ПОТР, необходимости в анальгетиках после операции и улучшение показателей общей оценки состояния пациентов через 24 часа после операции по сравнению с группой плацебо. В настоящее время препарат проходит III фазу испытаний.

Суфентанил в микропланжетах

В поиске средств для возможного использования в амбулаторной хирургии, суфентанил привлек внимание по причине быстрого уравнивания концентраций в плазме и ЦНС, порядка нескольких минут. Быстрое начало и большая продолжительность действия без необходимости внутривенного доступа облегчает его использование в амбулаторных условиях. В исследовании по определению дозы, проводимом Singla et al. [57'] у пациентов с буннионэктомией, суфентанил (Zalviso) при назначении сублингвально однократно в дозе 30 мкг



имел бóльшую продолжительность действия в качестве послеоперационного обезболивания по сравнению с морфином, при меньшем количестве побочных эффектов. Scardino et al. исследовали запрограммированный дозатор нанотаблеток суфентанила в дозе 15 мкг с периодом блокировки доступа к таблеткам 20 минут [58], у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленного сустава, которые попали под программу мультимодального подхода к анальгезии. Они обнаружили, что пациенты с обычной блокадой бедренного нерва имели более низкие показатели боли в течение трех дней исследования; группа, которая получала суфентанил сублингвально, сообщала о меньшей выраженности боли, вызванной движением, в течение того же периода времени. Следует отметить, что, дозатор Zalviso (AcelRx Pharmaceuticals, Redwood City, California, USA), исключая бесконтрольный прием препарата пациентами и доступность лицам, осуществляющими уход, по-видимому, позволяет избежать ряда проблем, связанных со злоупотреблением и передозировкой.

Фентанил для ингаляционного введения

Из изученных опиоидных препаратов ингаляционная форма фентанила, по-видимому, является наиболее устойчивой с точки зрения биодоступности. Macleod et al. [59] продемонстрировали устройство Staccato Fentanyl for Inhalation (Alexza Pharmaceuticals Inc., Mountain View, California, USA), для обеспечения равных пиковых концентраций фентанила в артериальной крови при ингаляционном и внутривенном путях введения. Аналогично сублингвальному введению суфентанила, данный способ предполагает подконтрольное введение опиоидов, без необходимости внутривенного доступа. Фентанил для интраназального введения был изучен при использовании в качестве седации во время манипуляций в отделении неотложной помощи. [60', 61]. В проспективном рандомизированном простом слепом исследовании на не меньшую эффективность было показано, что по результатам показателей Пересмотренной шкалы поведенческих расстройств (Observational Scale of Behavioral Distress-Revised, OSBD-R) при интраназальном введении фентанил превосходит внутривенно введенный морфин в уменьшении боли и дискомфорта во время перевязок и пункций. Однако данное исследование было небольшим, поэтому имело ограниченную клиническую значимость. Интересно, что в исследовании,



которое основывалось на результатах опроса женщин, получавших в качестве обезболивания при родах фентанил интраназально по сравнению с подкожным введением фентанила или внутримышечным – меперидина, самые высокие показатели удовлетворенности лечением были у женщин, получавших фентанил интраназально.

Афа-2 агонисты

Среди давно используемых препаратов некоторые нашли применение как анальгетики, рассматривается семейство α -2 агонистов. Принято считать, что α -2 адренорецепторы локализируются в голубом пятне, снижая передачу импульсов через задние рога спинного мозга. Также существуют пресинаптические α -2 адренорецепторы, которые препятствуют высвобождению норэпинефрина, тем самым подавляя передачу болевого сигнала к головному мозгу. Считается, что дексмедетомидин способствует выбросу ацетилхолина при нейротрансмиссии, возможно, высвобождению оксида азота, что влияет на модуляцию восприятия боли. Использование интраназальной формы дексмедетомидина нашло поддержку в литературе в качестве седации и анальгезии в педиатрической практике [63]. Для получения специального одобрения FDA в целях обезболивания при различных процедурах Dex-IN (RECRO Pharma, Malvern, Pennsylvania, USA) – препарат, который прошел 2-ю фазу испытаний. В многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании пациентов, перенесших буннионэктомию, группам было разрешено получать либо интраназальный дексмедетомидин, либо плацебо каждые 6 часов, начиная с 1-го дня после операции. До настоящего времени препарат был потенциально эффективен в качестве анальгетика, поскольку набрал значительное количество баллов по шкале разницы интенсивности боли через 48 ч (SPID-48) по сравнению с плацебо. В исследовании также отражались необходимость в дополнительной анальгезии и нежелательные явления через различные промежутки времени. Побочные эффекты включали дискомфорт в носу, гипотензию и брадикардию.

Разработка медленно высвобождающегося дексмедетомидина, TPU-006 (Teikoku Pharma, San Jose, California, USA) представляет собой трансдермальную систему, созданную аналогично системам с лидокаином. Она предназначена для постепенного высвобождения дексмедетомидина в течение 3-х дней с момента



нанесения в послеоперационном периоде. В фазе II двойного слепого исследования с доказательством концепции, пациентам, перенесшим бunionэктомия, давали либо тестовый препарат, либо плацебо. В группе, где использовались пластыри, были более низкие показатели боли, меньшая потребность в опиоидах в течение 3 дней и меньше запоров и тошноты при отсутствии седации.

НПВП для внутривенного введения

Внутривенные НПВП являются важным элементом в мультимодальном подходе к анальгезии в амбулаторных условиях. Развитие данной формы препаратов связано с их способностью одновременно действовать на ряд источников послеоперационных осложнений, благодаря их анальгетическому, жаропонижающему и противовоспалительному действию [64]. Их эффекты, не затрагивающие опиоидные рецепторы, соответствуют требованиям к обезболиванию в амбулаторных условиях. Было показано, что внутривенно введенный ибупрофен, назначаемый до и после операции, снижает интенсивность боли и потребность в морфине у пациентов, перенесших ортопедические операции [64]. В группе пациентов, перенесших ламинэктомию, более высокие показатели удовлетворенности лечением были у тех, кто получал суппозитории диклофенака при одновременном введении фентанила внутривенно PCA (под контролем пациента), чем у тех, кто получал внутривенно ацетаминофен и PCA [65]. Во II фазе рандомизированного контролируемого исследования Christensen et al. [66] сравнивали действие внутривенно введенного мелоксикама с таблетированным ибупрофеном и плацебо у пациентов, перенесших операцию на ретинированном зубе. Пациенты, получавшие мелоксикам, сообщали о снижении болевых ощущений уже через 10 минут после введения. Авторы отметили, что для анальгезии в амбулаторных условиях важно мощное и быстрое начало действия препаратов.

Заключение

В существующих и будущих методиках анальгезии в амбулаторных условиях используются две широкие стратегии: 1) усовершенствование препаратов, которые уже являются компонентами мультимодального подхода к



анальгезии, с улучшенными способами доставки, учитывающие преимущества препарата, уменьшая при этом нежелательные системные побочные эффекты 2) разработка новых препаратов с использованием более современной информации о межклеточном взаимодействии при передаче и модуляции восприятия боли. Поскольку способы измерения эффективности различных схем обезболивания отличаются друг от друга, может возникнуть сложность в прямом сопоставлении показателей в контексте ERP. Принятие определенных стандартов эффективности может способствовать проведению прямого сравнения, и, следовательно, большей согласованности между различными протоколами аналгезии в амбулаторных условиях.

Список литературы

1. Chand M, De'Ath HD, Rasheed S, et al. The influence of peri-operative factors for accelerated discharge following laparoscopic colorectal surgery when combined with an enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway. *Int J Surg* 2016; 25:59–63.
2. Feo CV, Portinari M, Ascanelli S, et al. Impact of an ERAS programme on clinical outcomes and institutional costs in elective laparoscopic and open colorectal resections. *Clin Nutr ESPEN* 2016; 12:e47–e48.
3. Meyer GS, Demehin AA, Liu X, Neuhauser D. Two hundred years of hospital costs and mortality: MGH and four eras of value in medicine. *N Engl J Med* 2012; 366:2147–2149.
4. Parrish AB, O'Neill SM, Crain SR, et al. An enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol for ambulatory anorectal surgery reduced postoperative pain and unplanned returns to care after discharge. *World J Surg* 2018; 42:1929–1938.
5. Ryan J, Linde-Zwirble W, Engelhart L, et al. Temporal changes in coronary revascularization procedures, outcomes, and costs in the bare-metal stent and drug-eluting stent eras: results from the US Medicare program. *Circulation* 2009; 119:952–961.
6. Wang MY, Chang HK, Grossman J. Reduced acute care costs with the ERAS1 minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion compared with



conventional minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion. *Neurosurgery* 2017.

7. Wilson LS, Basu R, Christenson M, et al. Pediatric HIV costs across three treatment eras from 1986 to 2007. *Pediatrics* 2010; 126:e541–e549.
8. Iffeld BM. Continuous peripheral nerve blocks: an update of the published evidence and comparison with novel, alternative analgesic modalities. *Anesth Analg* 2017; 124:308–335.
9. Iffeld BM, Grant SA. Ultrasound-guided percutaneous peripheral nerve stimulation for postoperative analgesia: could neurostimulation replace continuous peripheral nerve blocks? *Reg Anesth Pain Med* 2016; 41:720–722.
10. Iffeld BM, Meunier MJ, Macario A. Ambulatory continuous peripheral nerve blocks and the perioperative surgical home. *Anesthesiology* 2015; 123:1224–1226.
11. Chen C, You P. A novel local anesthetic system: transcriptional transactivator peptide-decorated nanocarriers for skin delivery of ropivacaine. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11:1941–1949.
12. Jiang Q, Yu S, Li X, et al. Evaluation of local anesthetic effects of lidocaine-ibuprofen ionic liquid stabilized silver nanoparticles in male Swiss mice. *J Photochem Photobiol B* 2018; 178:367–370.
13. King CH, Beutler SS, Kaye AD, Urman RD. Pharmacologic properties of novel local anesthetic agents in anesthesia practice. *Anesthesiol Clin* 2017; 35:315–325.
14. Ma P, Li T, Xing H, et al. Local anesthetic effects of bupivacaine loaded lipid-polymer hybrid nanoparticles: in vitro and in vivo evaluation. *Biomed Pharmacother* 2017; 89:689–695.
15. Zhang L, Wang J, Chi H, Wang S. Local anesthetic lidocaine delivery system: chitosan and hyaluronic acid-modified layer-by-layer lipid nanoparticles. *Drug Deliv* 2016; 23:3529–3537.
16. Beiranvand S, Eatemadi A, Karimi A. New updates pertaining to drug delivery of local anesthetics in particular bupivacaine using lipid nanoparticles. *Nanoscale Res Lett* 2016; 11:307.



17. Cohen R, Kanaan H, Grant GJ, Barenholz Y. Prolonged analgesia from bupisome and bupigel formulations: from design and fabrication to improved stability. *J Control Release* 2012; 160:346–352.
18. Moore PA, Hersh EV. Local anesthetics: pharmacology and toxicity. *Dent Clin North Am* 2010; 54:587–599.
19. Mantha VR, Nair HK, Venkataramanan R, et al. Nanoanesthesia: a novel, intravenous approach to ankle block in the rat by magnet-directed concentration of ropivacaine-associated nanoparticles. *Anesth Analg* 2014; 118:1355–1362.
20. Patel S, Jana S, Chetty R, et al. Toxicity evaluation of magnetic iron oxide nanoparticles reveals neuronal loss in chicken embryo. *Drug Chem Toxicol* 2017; 1–8; doi: 10.1080/01480545.2017.1413110. [Epub ahead of print]
21. Liu G, Gao J, Ai H, Chen X. Applications and potential toxicity of magnetic iron oxide nanoparticles. *Small* 2013; 9:1533–1545.
22. Agotegaray MA, Campelo AE, Zysler RD, et al. Magnetic nanoparticles for drug targeting: from design to insights into systemic toxicity. Preclinical evaluation of hematological, vascular and neurobehavioral toxicology. *Bio-mater Sci* 2017; 5:772–783.
23. Toropova YG, Golovkin AS, Malashicheva AB, et al. In vitro toxicity of FemOn, FemOn-SiO₂ composite, and SiO₂-FemOn core-shell magnetic nanoparticles. *Int J Nanomedicine* 2017; 12:593–603.
24. Aggarwal N. Local anesthetics systemic toxicity association with Exparel (bupivacaine liposome): a pharmacovigilance evaluation. *Expert Opin Drug Saf* 2018; 17:581–587.
25. Bromberg AL, Dennis JA, Gritsenko K. Exparel/peripheral catheter use in the ambulatory setting and use of peripheral catheters postoperatively in the home setting. *Curr Pain Headache Rep* 2017; 21:13.
26. Bultema K, Fowler S, Drum M, et al. Pain reduction in untreated symptomatic irreversible pulpitis using liposomal bupivacaine (Exparel): a prospective, randomized, double-blind trial. *J Endod* 2016; 42: 1707–1712.



27. Burbridge M, Jaffe RA. Exparel: a new local anesthetic with special safety concerns. *Anesth Analg* 2015; 121:1113–1114.
28. Butz DR, Shenaq DS, Rundell VL, et al. Postoperative pain and length of stay lowered by use of Exparel in immediate, implant-based breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015; 3:e391.
29. Ilfeld BM, Viscusi ER, Hadzic A, et al. Safety and side effect profile of liposome bupivacaine (Exparel) in peripheral nerve blocks. *Reg Anesth Pain Med* 2015; 40:572–582.
30. Ketonis C, Kim N, Liss F, et al. Wide awake trigger finger release surgery: prospective comparison of lidocaine, Marcaine, and Exparel. *Hand (N Y)* 2016; 11:177–183.
31. Oppenheimer AJ, Fiala TGS, Oppenheimer DC. Direct transversus abdominis plane blocks with Exparel during abdominoplasty. *Ann Plast Surg* 2016; 77:499–500.
32. Shen Y, Ji Y, Xu S, et al. Multivesicular liposome formulations for the sustained delivery of ropivacaine hydrochloride: preparation, characterization, and pharmacokinetics. *Drug Deliv* 2011; 18:361–366.
33. Soberon JR Jr, Sisco-Wise LE, Dunbar RM. Compartment syndrome in a patient treated with perineural liposomal bupivacaine (Exparel). *J Clin Anesth* 2016; 31:1–4.
34. Surdam JW, Licini DJ, Baynes NT, Arce BR. The use of Exparel (liposomal bupivacaine) to manage postoperative pain in unilateral total knee arthroplasty patients. *J Arthroplasty* 2015; 30:325–329.
35. Vyas KS, Rajendran S, Morrison SD, et al. Systematic review of liposomal bupivacaine (Exparel) for postoperative analgesia. *Plast Reconstr Surg* 2016; 138:748e–756e.
36. Wang J, Zhang L, Chi H, Wang S. An alternative choice of lidocaine-loaded liposomes: lidocaine-loaded lipid-polymer hybrid nanoparticles for local anesthetic therapy. *Drug Deliv* 2016; 23:1254–1260.



37. Wang Y, Klein MS, Mathis S, Fahim G. Adductor canal block with bupivacaine liposome versus ropivacaine pain ball for pain control in total knee arthroplasty: a retrospective cohort study. *Ann Pharmacother* 2016; 50:194–202.
38. Golf M, Daniels SE, Onel E. A phase 3, randomized, placebo-controlled trial of DepoFoam1 bupivacaine (extended-release bupivacaine local analgesic) in bunionectomy. *Adv Ther* 2011; 28:776–788.
39. Ye Q, Asherman J, Stevenson M, et al. DepoFoam technology: a vehicle for controlled delivery of protein and peptide drugs. *J Control Release* 2000; 64:155–166.
40. Day KM, Nair NM, Sargent LA. Extended release liposomal bupivacaine injection (Exparel) for early postoperative pain control following palatoplasty. *J Craniofac Surg* 2018; 29:e525–e528.
41. Barron KI, Lamvu GM, Schmidt RC, et al. Wound infiltration with extended-release versus short-acting bupivacaine before laparoscopic hysterectomy: a randomized controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2017; 24:286–292.
42. Cullion K, Rwei AY, Kohane DS. Ultrasound-triggered liposomes for on-demand local anesthesia. *Ther Deliv* 2018; 9:5–8. Use of ultrasound-triggered release of local anesthetic may show promise as a new modality that reduces undesirable systemic effects.
43. Cullion K, Santamaria CM, Zhan C, et al. High-frequency, low-intensity ultrasound and microbubbles enhance nerve blockade. *J Control Release* 2018; 276:150–156.
44. Rwei AY, Paris JL, Wang B, et al. Ultrasound-triggered local anaesthesia. *Nat Biomed Eng* 2017; 1:644–653.
45. Ahmadi F, McLoughlin IV, Chauhan S, ter-Haar G. Bio-effects and safety of low-intensity, low-frequency ultrasonic exposure. *Prog Biophys Mol Biol* 2012; 108:119–138.
45. Ahmadi F, McLoughlin IV, Chauhan S, ter-Haar G. Bio-effects and safety of low-intensity, low-frequency ultrasonic exposure. *Prog Biophys Mol Biol* 2012; 108:119–138.



46. Kolnik A, Gan TJ. New formulations of bupivacaine for the treatment of postoperative pain: liposomal bupivacaine and SABER-Bupivacaine. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15:1535–1542.
47. Hadj A, Hadj A, Hadj A, et al. Safety and efficacy of extended-release bupivacaine local anaesthetic in open hernia repair: a randomized controlled trial. *ANZ J Surg* 2012; 82:251–257.
48. Jiang X, Orton M, Feng R, et al. Chronic opioid usage in surgical patients in a large academic center. *Ann Surg* 2017; 265:722–727. Across surgical specialities, 9.2% of study participants reported chronic opioid usage after initial surgical treatment with a category II controlled medication.
49. van der Schrier R, Jonkman K, van Velzen M, et al. An experimental study comparing the respiratory effects of tapentadol and oxycodone in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2017; 119:1169–1177.
50. Zajaczkowska R, Przewlocka B, Kocot-Kepska M, et al. Tapentadol: a representative of a new class of MOR-NRI analgesics. *Pharmacol Rep* 2018; 70:812–820.
51. Shah D, Shah S, Mahajan A, et al. A comparative clinical evaluation of analgesic efficacy of tapentadol and ketorolac in mandibular third molar surgery. *Natl J Maxillofac Surg* 2017; 8:12–18.
52. Daniels S, Casson E, Stegmann JU, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of the relative efficacy and tolerability of tapentadol IR and oxycodone IR for acute pain. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:1551–1561.
53. Altarifi AA, David B, Muchhala KH, et al. Effects of acute and repeated treatment with the biased mu opioid receptor agonist TRV130 (oliceridine) on measures of antinociception, gastrointestinal function, and abuse liability in rodents. *J Psychopharmacol* 2017; 31:730–739.
54. Schneider S, Provasi D, Filizola M. How oliceridine (TRV-130) binds and stabilizes a mu-opioid receptor conformational state that selectively triggers G protein signaling pathways. *Biochemistry* 2016; 55:6456–6466.



55. Singla N, Minkowitz HS, Soergel DG, et al. A randomized, Phase IIb study investigating oliceridine (TRV130), a novel micro-receptor G-protein pathway selective (μ -GPS) modulator, for the management of moderate to severe acute pain following abdominoplasty. *J Pain Res* 2017; 10:2413–2424.
56. Fossler MJ, Sadler BM, Farrell C, et al. Oliceridine (TRV130), a novel G protein-biased ligand at the μ -opioid receptor, demonstrates a predictable relationship between plasma concentrations and pain relief. I: development of a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *J Clin Pharmacol* 2018; 58:750–761. Oliceridine differentially activates G-protein coupling and mitigates activation at the β -arrestin recruitment, thereby representing a novel therapeutic strategy in μ -receptor manipulation for analgesia.
57. Singla NK, Muse DD, Evashenk MA, Palmer PP. A dose-finding study of sufentanil sublingual microtablets for the management of postoperative bunionectomy pain. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 77(3 Suppl 2):S198–S203.
58. Scardino M, D’Amato T, Martorelli F, et al. Sublingual sufentanil tablet system Zalviso1 for postoperative analgesia after knee replacement in fast track surgery: a pilot observational study. *J Exp Orthop* 2018; 5:8.
59. Macleod DB, Habib AS, Ikeda K, et al. Inhaled fentanyl aerosol in healthy volunteers: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anesth Analg* 2012; 115:1071–1077.
60. Hoeffe J, Doyon Trottier E, Bailey B, et al. Intranasal fentanyl and inhaled nitrous oxide for fracture reduction: the FAN observational study. *Am J Emerg Med* 2017; 35:710–715. Utilization of nitrous oxide as an analgesic agent demonstrates benefit when used in the ambulatory setting if used for the appropriate clinical intervention.
61. Fenster DB, Dayan PS, Babineau J, et al. Randomized trial of intranasal fentanyl versus intravenous morphine for abscess incision and drainage. *Pediatr Emerg Care* 2018; 34:607–612.
62. Fleet JA, Jones M, Belan I. Taking the alternative route: Women’s experience of intranasal fentanyl, subcutaneous fentanyl or intramuscular pethidine for labour analgesia. *Midwifery* 2017; 53:15–19.



63. Lee Y, Kim J, Kim S, Kim J. Intranasal administration of dexmedetomidine (DEX) as a premedication for pediatric patients undergoing general anesthesia for dental treatment. *J Dent Anesth Pain Med* 2016; 16:25–29.
64. Singla N, Rock A, Pavliv L. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial of intravenous-ibuprofen (IV-ibuprofen) for treatment of pain in postoperative orthopedic adult patients. *Pain Med* 2010; 11:1284–1293.
65. Nikooseresht M, Seifrabiei MA, Davoodi M, et al. With IV PCA for postoperative pain management in patients undergoing laminectomy: a randomized, double-blinded clinical trial. *Anesth Pain Med* 2016; 6:e36812.
66. Christensen SE, Cooper SA, Mack RJ, et al. A randomized double-blind controlled trial of intravenous meloxicam in the treatment of pain following dental impaction surgery. *J Clin Pharmacol* 2018; 58:593–605.