

# Применение ингибиторов ЦОГ-2 как важный компонент послеоперационного ведения пациентов

**П**ослеоперационное обезболивание сегодня рассматривается в качестве первостепенной задачи наряду с анестезиологическим обеспечением и является важным компонентом периоперационного ведения больного, влияющим на ближайший и отдаленный исходы оперативного вмешательства.

Вопросам мультимодальной послеоперационной анальгезии был посвящен доклад заведующего кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктора медицинских наук, профессора Юрия Юрьевича Кобеляцкого на I конгрессе анестезиологов Украины и России (г. Судак, 23 сентября).

— В настоящее время представления о возникновении острой и хронической послеоперационной боли значительно расширены. Установлено, что процессы, происходящие во время и после хирургических вмешательств, — травма и воспаление тканей, связанная с этим генерация болевых ноцицептивных импульсов — приводят к сенситизации путей проведения боли как на периферическом, так и на центральном уровнях. Следствием периферической сенситизации является снижение порога чувствительности периферических ноцицепторов и развитие первичной гипералгезии в зоне повреждения; центральная сенситизация способствует увеличению возбудимости спинальных нейронов, участвующих в проведении болевых импульсов, и развитию вторичной гипералгезии в интактных околораневых тканях.

Получение новых данных о природе послеоперационного болевого синдрома, а также проблемы, связанные с монотерапией опиатами в послеоперационном периоде, обусловили поиск методов, влияющих на механизмы возникновения сенситизации и повышающих эффективность и безопасность послеоперационного обезболивания. Результаты большого количества клинических исследований показали, что таким методом является использование рациональных комбинаций, включающих местные анестетики, опиоиды и неопиатные анальгетики.

Именно неопиатной анальгезии, являющейся сегодня одним из компонентов стратегии «фаст трек», уделяется особое внимание при разработке схемы послеоперационного ведения пациентов. Это обусловлено возможностями, которые предоставляет данный вид анальгезии в отношении как улучшения контроля боли, так и снижения потребления опиатов в послеоперационный период и уменьшения количества связанных с этим побочных эффектов.

В качестве одного из наиболее перспективных и эффективных компонентов комбинированного послеоперационного обезболивания сегодня рассматривают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), механизм действия которых связан с ингибированием синтеза простагландинов, сенсбилизирующих периферические болевые рецепторы. НПВП для парентерального введения отличаются высокой анальгетической активностью при острой боли и низкой частотой побочных эффектов, свойственных опиоидным анальгетикам, таких как негативное влияние на состояние систем кровообращения и дыхания, моторику желудочно-кишечного тракта, тонус сфинктеров; развитие лекарственной зависимости и т. д. Еще одним важным

преимуществом НПВП перед опиатами, эффективными только при боли в покое, является способность первых к устранению боли в движении, что обеспечивает раннее восстановление физиологических функций и более быструю послеоперационную реабилитацию пациентов.

В связи с установленной преимущественной ролью фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в механизме развития ноцицептивных процессов в послеоперационном периоде особенный интерес в отношении обеспечения эффективной послеоперационной анальгезии вызывают ингибиторы ЦОГ-2, для которых доказана способность уменьшать центральную сенситизацию независимо от периферических механизмов (W. Koppert et al., 2004). Высокая анальгетическая активность ингибиторов ЦОГ-2, по выраженности эквивалентная таковой неспецифических НПВП, но более длительная, была показана в обзоре 33 рандомизированных клинических исследований (J. Romsing, S. Moyniche, 2004).

Исследователи возлагали особые надежды на ингибиторы ЦОГ-2 в отношении повышения безопасности анальгетической терапии, в полной мере оправдавшиеся. Препараты этой группы лишены многих опасных побочных эффектов, свойственных ацетилсалициловой кислоте и другим неспецифическим НПВП. В частности, ингибиторы ЦОГ-2 обладают сопоставимой с таковой плацебо частотой развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при кратковременном использовании, не вызывают бронхоспазма у пациентов с аспириновой астмой, не нарушают функцию тромбоцитов, что ведет к снижению риска периоперационного кровотечения и уменьшению периоперационной кровопотери. Кроме того, кратковременное использование ингибиторов ЦОГ-2 не влияет на заживление кости при спинальных операциях. Крайне важно то, что ингибирование эндотелиальной ЦОГ-2 приводит к снижению образования тромбосана и простаглицлина, образующихся из арахидоновой кислоты под влиянием ЦОГ, способствуя предотвращению нарушения равновесия про- и антитромботических факторов.

**Таким образом, риск развития побочных эффектов ингибиторов ЦОГ-2 является минимальным при условии правильного отбора пациентов для проведения терапии этими препаратами (исключаются лица с серьезными нарушениями функции почек, гипокалиемией, гипотензией, а также принимающие нефротоксические препараты и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) и соблюдении оптимальных сроков терапии.**

Ингибиторы ЦОГ-2 являются незаменимыми в тех областях хирургии, где неспецифические НПВП противопоказаны (например, при тонзиллэктомии, в хирургии глаза, спинальной хирургии и др.). Роль этих препаратов особенно велика при проведении хирургических вмешательств у пациентов пожилого и

старческого возраста, наиболее подверженных побочным эффектам НПВП и часто имеющих противопоказания к их использованию.

Установлено, что раннее применение ингибиторов ЦОГ-2 может прервать прогрессирование острой и хронической боли (A. Gottschalk, D.S. Smith, 2001), в связи с чем в последнее время большое внимание уделяется месту этих препаратов в схеме так называемой предупреждающей анальгезии, осуществляемой посредством различных методик. Доказано, что предупреждающая анальгезия с однократным применением НПВП оказывает значительное влияние на выраженность послеоперационного обезболивания при использовании эпидуральной анестезии и инфильтрации раны местными анестетиками.

Современный подход к осуществлению послеоперационного обезболивания, предполагающий использование ингибиторов ЦОГ-2 в схеме мультимодальной анальгезии и индивидуализацию этого процесса в зависимости от вида хирургического вмешательства и характеристик пациента, нашел отражение в современных рекомендациях рабочей группы PROSPECT, в которых сделан акцент на дифференцированном подходе к осуществлению периоперационного обезболивания.

Так, НПВП в комплексе с опиатами и парацетамолом рекомендованы для послеоперационного обезболивания при болях различной интенсивности у пациентов с резекцией кишечника и гистерэктомией. При проведении лапароскопической холецистэктомии НПВП рекомендованы пациентам низкого риска до, во время и после проведения операции в составе мультимодальной анальгезии при боли любой интенсивности.

Целесообразность использования НПВП в лечении послеоперационной боли подчеркивается и в современных рекомендациях Американского общества анестезиологов, в которых указывается, что при отсутствии противопоказаний пациенты должны получать эти препараты в круглосуточном режиме; при этом режимы дозирования должны оптимизировать анальгетический эффект и минимизировать риск развития побочных реакций. Выбор препарата, дозы, пути введения и длительности терапии должны быть индивидуализированы.

Сегодня выбор все чаще осуществляется в пользу современных ингибиторов ЦОГ-2 — коксибов, достаточно хорошо изученных в клинических исследованиях. Согласно данным системного обзора 30 рандомизированных плацебо контролируемых исследований с участием 2246 пациентов, предоперационное использование коксибов продемонстрировало отчетливые преимущества в отношении снижения интенсивности боли, потребления опиоидов и повышения удовлетворенности больных качеством обезболивания по сравнению с соответствующими показателями при применении плацебо (Straube et al., 2005).

В клинической практике для лечения острой боли сегодня широко используется паракоксиб (Династат, Pfizer), являющийся пролекарством (активный метаболит — вальдекоксиб) и имеющий доказательную базу в отношении высокой эффективности и безопасности при использовании в периоперационном периоде.



Ю.Ю. Кобеляцкий

Тщательное изучение эффективности и безопасности применения паракоксиба при различных видах хирургических вмешательств позволило сделать выводы о том, что пероральный вальдекоксиб и инъекционный паракоксиб эффективны в лечении послеоперационной боли (J. Barden et al., 2003) и могут использоваться в периоперационном периоде благодаря отсутствию антитромбоцитарного действия.

**К важным преимуществам паракоксиба относят следующие свойства:**

- пролонгированное действие, обеспечивающее воспроизводимую и длительную послеоперационную анальгезию, значительный морфинсберегающий эффект и удобство дозирования (1-2 р/сут);
- более благоприятный профиль безопасности по сравнению с опиатами и неспецифическими НПВП (P. Kranke et al., 2004);
- отсутствие повышения риска развития сердечно-сосудистых побочных эффектов при некардиальных операциях;
- периоперационную гибкость за счет наличия различных инъекционных форм препарата (для внутривенного и внутримышечного введения).

Собственный опыт использования паракоксиба (Династат) подтвердил данные исследований об эффективном влиянии препарата на спонтанную и индуцированную боль в послеоперационном периоде, что нашло отражение в результатах оценки боли по визуально-аналоговой шкале при абдоминальных хирургических вмешательствах. Согласно этим результатам, Династат более выраженно уменьшал боль по сравнению с наркотическим анальгетиком трамаолом и неспецифическим НПВП диклофенаком. Кроме того, Династат обеспечивал более значительное снижение суммарного потребления морфина в течение 1-х и 2-х суток после проведения операции и возможность отказа от опиатной анальгезии к 3-м суткам послеоперационного периода.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что ингибиторы ЦОГ-2 играют важную роль в широком использовании сбалансированной мультимодальной анальгезии в послеоперационном периоде. Данные доказательной медицины, накопленные в отношении современного представителя этой группы — паракоксиба, — свидетельствуют о том, что этот препарат соответствует современным требованиям в отношении эффективности и безопасности. **Применение паракоксиба позволяет внедрить в клиническую практику новейшие подходы в осуществлении послеоперационной обезболивающей терапии, главными целями которой являются устранение периодов неконтролируемой острой боли, предотвращение развития хронической боли, снижение потребления опиатов, быстрая послеоперационная реабилитация пациентов и в конечном итоге — улучшение исходов лечения хирургических больных.**

Подготовила Наталья Очеретяная

UA-DYN-10-007

