

# Место селективных ингибиторов ЦОГ-2 в схемах периоперационного обезболивания: *primus inter pares*

**7-8 мая в г. Запорожье состоялась научно-практическая конференция «Актуальные вопросы анестезиологии и интенсивной терапии». Традиционно большое количество докладов было посвящено вопросу обеспечения адекватной периоперационной аналгезии как важного компонента успешной реабилитации пациентов после хирургических вмешательств. Согласно современным рекомендациям и мнению ведущих экспертов лечение послеоперационной боли должно быть многокомпонентным. Какие же именно препараты и методы следует в первую очередь включать в схемы периоперационной аналгезии? Ответить на этот вопрос постарались ведущие отечественные специалисты.**

О современных подходах к послеоперационному обезболиванию и роли в этом процессе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) рассказал **заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Юрьевич Кобеляцкий.**

Докладчик напомнил, что актуальность проблемы послеоперационной боли обусловлена не только ее влиянием на качество жизни пациента непосредственно после хирургического вмешательства и повышением частоты ранних осложнений, но и высоким риском развития хронического нейропатического болевого синдрома, который связан с пластическими изменениями в ЦНС на фоне плохо купированной боли. Так, согласно данным Reddi и Curran (2014) риск развития хронической послеоперационной боли после мастэктомии составляет 20-50%, ампутации конечностей – 50-85%, кардиохирургических операций – 30-55%, грыжесечения – 5-35%, холецистэктомии – 5-50%, торахотомии – 5-65%. Удивительно, но высокая частота формирования хронического болевого синдрома наблюдается при малых и миниинвазивных (лапароскопических) хирургических вмешательствах. Вероятно, эти операции врачи считают менее болезненными, вследствие чего пациенты не получают адекватного обезболивания.

Одним из современных подходов к лечению послеоперационной боли является мультимодальная аналгезия, которая предусматривает одновременное использование двух и более анальгетиков с различными механизмами действия: местные анестетики, опиоидные анальгетики, НПВП, парацетамол и вспомогательные лекарственные средства. Такой подход позволяет повысить эффективность аналгезии и снизить риск нежелательных явлений.

Выбор конкретной схемы аналгезии определяется, прежде всего, интенсивностью боли. При слабой и умеренной боли рекомендовано использовать НПВП/коксибы, парацетамол, габапентиноиды, внутривенный лидокаин, инфльтрацию местным анестетиком. Если этих препаратов недостаточно для купирования боли, можно назначить кетамин либо применить регионарную аналгезию. Опиоиды назначают в случае прорывающей боли или же при исходно очень высокой интенсивности болевого синдрома.

Одна из основных задач внедрения в клиническую практику стратегии мультимодальной аналгезии заключалась в сокращении использования опиоидов в связи с развитием многочисленных побочных эффектов, характерных для данного класса препаратов: угнетение дыхания, избыточная седация, тошнота и рвота, подавление перистальтики, задержка мочи и пр. Благодаря реализации стратегии мультимодальной аналгезии при легкой и умеренной послеоперационной боли можно совсем отказаться от опиатов. При выраженной боли следует комбинировать их с ненаркотическими анальгетиками и регионарной аналгезией, а также сочетать традиционные опиаты с агонистами-антагонистами опиоидных рецепторов (например, морфин с налбуфином).

Было отмечено, что существует ряд предпосылок для включения селективных ингибиторов ЦОГ-2 в состав мультимодальной послеоперационной аналгезии, поскольку при данном виде болевого синдрома они могут оказывать более выраженный аналгетический

эффект по сравнению с традиционными НПВП (Dirks et al., 2002). Это обусловлено тем, что ЦОГ-2 принимает участие в развитии не только периферической, но и центральной сенситизации, которая играет важную роль в патогенезе послеоперационной боли. Согласно работе Корретт и соавт. (2004) блокаторы ЦОГ-2 могут уменьшать уже существующую центральную сенситизацию независимо от периферических механизмов, которые привели к ее появлению, а по данным Gottschalk и Smith (2001), раннее лечение ингибиторами ЦОГ-2 позволяет прервать прогрессирование острой и хронической боли.

К настоящему времени накоплено немало данных, свидетельствующих об определенных преимуществах парентерального селективного ингибитора ЦОГ-2 парекоксиба в составе мультимодальной аналгезии у хирургических больных разного профиля. Так, введение 40 мг парекоксиба за 30-45 мин до начала операции показало хорошие результаты в абдоминальной хирургии (Bajaj et al., 2004). Khalil и соавт. отмечают, что однократная доза парекоксиба оказывает значительный опиоидсберегающий эффект в первые 6 ч после аортокоронарного шунтирования, что позволяет улучшить вентиляционные функции у больных. Доказано, что парекоксиб повышает эффективность аналгезии морфином и позволяет снизить дозу опиоидов при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава (Philip et al., 2003).

При этом парекоксиб имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с опиатами и другими НПВП (Kranke et al., 2004) и является селективным ингибитором ЦОГ-2. В связи с этим развитие гастроинтестинальных осложнений сводится к минимуму. Кроме того, препарат не нарушает функции тромбоцитов и не вызывает антитромботический эффект, что позволяет применять его в периоперационном периоде, не опасаясь появления геморрагических осложнений.

Следует подчеркнуть и тот факт, что парекоксиб, благодаря периферическому компоненту механизма действия, обеспечивает эффективное купирование боли не только в покое, но и в движении. Следовательно, его назначение способствует ранней мобилизации пациентов и быстрому восстановлению физиологических функций. Опиоиды, являясь преимущественно центральными анальгетиками, обеспечивают эффективное обезболивание в основном в состоянии покоя. Кроме того, было показано, что на фоне применения парекоксиба натрия происходит более быстрое восстановление когнитивных функций в послеоперационном периоде.

В последние годы получены данные, свидетельствующие о противоопухолевой активности селективных ингибиторов ЦОГ-2 и парекоксиба в частности. Показано, например, что применение указанного препарата в значительной мере потенцирует эффект иммунотерапии экспериментальной мультиформной глиобластомы (Eberstal et al., 2012). В ходе экспериментального исследования Santander и соавт. (2012) было отмечено, что индометацин и парекоксиб подавляли рост ксенотрансплантатов человеческой эзофагеальной аденокарциномы. Изучение данных свойств парекоксиба продолжается, однако уже сегодня онкохирурги могут учитывать наличие дополнительных преимуществ при выборе схем периоперационного обезболивания.

Наличие инъекционной формы парекоксиба, а также возможность использовать препарат как внутривенно, так и внутримышечно обеспечивают удобство его применения в периоперационном периоде.

**Доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, кандидат медицинских наук Юрий Леонидович Кучин** более подробно остановился на особенностях механизма действия НПВП при послеоперационной боли.

Докладчик отметил, что НПВП имеют ряд преимуществ перед другими анальгетиками в лечении послеоперационной боли. Так, благодаря своему механизму действия (ингибирование ЦОГ-2 и синтез простагландинов) указанные препараты эффективно воздействуют сразу на несколько уровней формирования болевого синдрома – периферический и центральный, тогда как многие другие обезболивающие препараты действуют только на центральном уровне. Многоуровневый механизм действия НПВП позволяет не только эффективно купировать боль, но и предупреждать формирование хронического болевого синдрома за счет подавления центральной и периферической сенситизации.

Кроме того, НПВП обеспечивают не только аналгетический, но и антигипералгетический эффект. Последний даже более выражен, поскольку НПВП способны нормализовать сниженный болевой порог более эффективно, таким образом повышая нормальный порог болевой восприимчивости. Этим объясняется целесообразность применения НПВП до операции или периоперационно, то есть до развития болевого синдрома. Результаты исследования, проведенного на базе кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, участниками которого стали около 400 пациентов, показали, что при отсутствии планового применения НПВП в дооперационном периоде в 2,5 раза увеличивался риск сильной послеоперационной боли при движении и в 3 раза – сильной боли в покое.

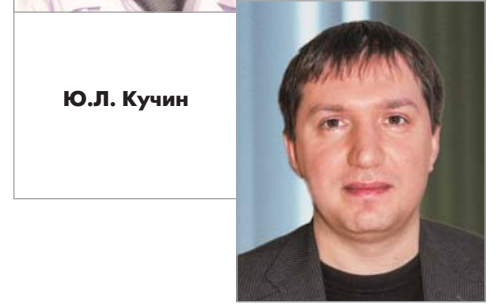
Нестероидные противовоспалительные препараты характеризуются выраженным опиоидсберегающим эффектом. Так, согласно данным Zhao et al. (2004) периоперационное назначение НПВП в схемах сбалансированной мультимодальной аналгезии при лапароскопической холецистэктомии позволяет снизить дозу опиоидов в среднем на 30%.

Докладчик напомнил, что НПВП представляют собой неоднородную группу сложных химических соединений, часто отличающихся по своей структуре, но объединенных способностью ингибировать циклооксигеназу.

Как известно, циклооксигеназа в организме человека представлена в виде двух основных изоферментов – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 является конститутивной, то есть постоянно синтезируется организмом и выполняет ряд физиологических функций (гастропротекция, регуляция перфузии почек и функции тромбоцитов). Синтез ЦОГ-2 индуцируется воспалением и обеспечивает продукцию провоспалительных простагландинов. Таким образом, ингибирование ЦОГ-2 приводит к противовоспалительному



Ю.Ю. Кобеляцкий



Ю.Л. Кучин

эффекту, тогда как блокада ЦОГ-1 сопряжена с повышением риска развития побочных эффектов, в первую очередь гастропатий.

Активность отдельных представителей НПВП в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2 различна, в связи с чем выделяют селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид, коксибы) и неселективные (индометацин, диклофенак, ибупрофен) ингибиторы ЦОГ. Следует учитывать, что селективность не является безусловной и характеризуется соотношением эффективности ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Препараты, которые в большей степени ингибируют ЦОГ-2, характеризуются более низким риском развития гастроинтестинальных и других осложнений, связанных с подавлением конститутивной ЦОГ-1.

Среди селективных ингибиторов ЦОГ-2 в Украине наиболее широко используют целекоксиб, парекоксиб и мелоксикам. Из коксибов только парекоксиб представлен в парентеральной форме, а ведь именно она наиболее востребована в периоперационном периоде.

Согласно результатам обзора Кокрановского сотрудничества парекоксиб в дозе 40 мг характеризуется хорошим показателем NNT в отношении купирования послеоперационной боли (количество пациентов, которых необходимо пролечить для достижения эффекта). Для парекоксиба он составляет 2,2, что является одним из самых высоких показателей среди анальгетиков. Например, по данным Malan et al. (2005), при лапаротомических гинекологических операциях парекоксиб в дозе 40 мг не уступает по эффективности 12 мг морфина.

Как и другие НПВП, парекоксиб обладает не только аналгетическим, но и антигипералгетическим действием, поэтому эффективен при до- и интраоперационном применении. Согласно результатам исследования Akaraviputh et al. (2009) дооперационное применение 20 мг парекоксиба позволило существенно сократить потребность в опиоидных анальгетиках после операции. Вао и соавт. (2012) сравнили эффективность применения парекоксиба до и после выполнения хирургического разреза у пациентов, подвергающихся эндопротезированию тазобедренного сустава. Установлено, что введение парекоксиба до начала операции позволяет значительно уменьшить выраженность боли и потребность в опиоидах в послеоперационном периоде, а также снизить уровень провоспалительных цитокинов.

Завершая свое выступление, докладчик подытожил, что НПВП, в частности селективные ингибиторы ЦОГ-2, следует включать в схемы периоперационной аналгезии для решения сразу двух задач – предупреждения и устранения гипералгезии (применение до и во время операции) и купирования боли (применение в послеоперационном периоде как в монотерапии, так и в сочетании с опиатами, парацетамолом и регионарными методами обезболивания).

Подготовил **Вячеслав Килимчук**

WUK DYN 02150160

Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч.Си.Пи. Корпорейшн» в Украине.

