# У хворих на рак шийки матки парекоксиб ефективно зменшує післяопераційні біль та імуносупресію

**Рак шийки матки – друге за поширеністю злоякісне новоутворення жіночих статевих шляхів, захворюваність на яке зростає з віком. Пацієнтам з онкологічними захворюваннями властиві слабкі можливості імунологічного нагляду та різні імунологічні відхилення, зокрема порушення клітинно-опосередкованого імунітету (CD4+, Т-хелпери – Th), дисрегуляція цитокінів у периферичній крові та відсутність дендритних клітин на тканинному рівні. Порушення стану імунної системи додатково посилюється внаслідок хірургічного стресу, анестезії та післяопераційного болю. Імунна дисфункція у післяопераційний період є важливою проблемою у пацієнтів зі злоякісними пухлинами, оскільки це впливає на частоту інфекційних ускладнень, ріст дисемінованих пухлинних клітин і клінічні наслідки. Тому критично важливо скоригувати індуковану хірургічним втручанням імуносупресію та відновити імунну функцію після операції у хворих з онкологічною патологією.**

Існують вагомі докази того, що ефективна аналгезія здатна зменшити імуносупресію, зумовлену оперативним втручанням, підвищити стійкість до метастазування та поліпшити клінічні результати. Нестероїдні протизапальні препарати застосовують для усунення болю; вони діють шляхом інгібування ферменту циклооксигенази (ЦОГ), що відповідає за вивільнення медіаторів запалення. Парекоксиб – перший селективний інгібітор ЦОГ-2, доступний в ін'єкційній формі. Препарат здатний ефективно та швидко проходити гематоенцефалічний бар'єр і забезпечувати вироблення периферичних та центральних антигіпералгетиків, а також має імунорегуляторні властивості.

Метою цього дослідження було оцінити рівень експресії мРНК і білків Th1, Th2, Th17 та Treg-цитокінів у периферичній крові хворих на рак шийки матки після лапароскопічного оперативного втручання, вивчити вплив парекоксибу на імунний статус у післяопераційному періоді.

У подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні взяли участь 80 хворих (вік 18-65 років) на рак шийки матки стадії IB та IIA із соматичним статусом I-III за класифікацією Американського товариства анестезіологів (ASA), яким проводили лапароскопічну радикальну гістеректомію.

Пацієнток було рандомізовано на 2 групи. Пацієнтки 1-ї групи отримували парекоксиб (n=40, 40 мг; Династат) за 30 хв до операції з подальшим уведенням через кожні 12 год протягом 60 год після операції. Хворі контрольної групи отримували ізотонічний розчин натрію хлориду 2 мл внутрішньовенно як плацебо з такою самою періодичністю. За необхідності для купірування післяопераційного болю призначали трамадол внутрішньовенно (100 мг).

У цьому дослідженні виявлено дисбаланс рівня mRNA, білків Th1, Th2, Th17 і Treg-цитокінів у периферичній крові хворих на рак шийки матки після лапароскопічної операції зі зменшенням продукції інтерлейкіну (IL)-2, IL-17, інтерферону-γ (IFN-γ) та підвищенням рівня експресії IL-4, IL-10 і трансформувального фактора росту-β (TGF-β). Періопераційне застосування парекоксибу помітно підвищувало експресію IL-2, IL-17 та IFN-γі пригнічувало утворення IL-4, IL-10 і TGF-β, що сприяє відновленню балансу Th1-, Th2-, Th17- та Treg-цитокінів і зменшенню імуносупресії у післяопераційний період (рис.). За результатами цього дослідження періопераційне введення парекоксибу забезпечувало виражений аналгетичний ефект і сприяло зниженню інтенсивності болю за візуально-аналоговою шкалою та зниженню частоти його виникнення. Таким чином, у пацієнток з раком шийки матки парекоксиб, крім післяопераційного знеболювання, може впливати на індуковану хірургічним втручанням імуносупресію шляхом збалансування експресії Th1-, Th2-, Th17- та Treg-цитокінів після лапароскопії.

Біль у ранній післяопераційний період – найпоширеніша скарга у хворих після гінекологічної лапароскопії. Ця багатофакторна і складна проблема включає компоненти вісцерального, парієтального та плечового болю з різними механізмами розвитку. За даними систематичних оглядів, інгібітори ЦОГ-2 є ефективними у лікуванні гострого післяопераційного болю. У цьому дослідженні пацієнтки відзначали слабкий або помірний біль протягом 72 год післяопераційного спостереження, а частота виникнення вісцерального, парієтального та плечового болю становила 58,3, 65,3 і 25,0% відповідно. Застосування парекоксибу по 40 мг через кожні 12 год зменшує вираженість і частоту виникнення післяопераційного болю, а також потребу у введенні аналгетиків. Дані цих спостережень відповідають результатам інших досліджень, у яких було встановлено, що використання 40 мг парекоксибу 2 рази на день зменшує вираженість болю після лапароскопічного втручання, частоту вісцерального та плечового болю, а також зменшує потребу в аналгетиках після лапароскопічної операції в пацієнток гінекологічного профілю.

На відміну від традиційно застосовуваних опіоїдних препаратів, парекоксиб чинить аналгетичний ефект без опіоїдіндукованої гіпералгезії. Він діє через гальмування ізоферменту ЦОГ-2 – важливого фактора синтезу простагландину Е2, а також запобігає феномену «роздування» центральної нервової системи. Крім того, парекоксиб добре переноситься, оскільки тромбоцити не містять ЦОГ-2, а синтез тромбоксану А2 у тромбоцитах опосередковується ЦОГ-1.

У цьому дослідженні було встановлено, що введення парекоксибу сприяло зменшенню частоти виникнення післяопераційних нудоти/блювання та інфекційних ускладнень, а частота розвитку шлунково-кишкових кровотеч і серцево-судинних побічних ефектів не підвищувалась. Отже, багаторазове застосування парекоксибу для контролю післяопераційного болю у хворих на рак шийки матки є ефективним і безпечним.

У низці досліджень було підтверджено гіпотезу про те, що парекоксиб має здатність посилювати імунітет людини шляхом збільшення активності натуральних кілерів і рівня IFN-γ плазми крові. Ці дані вказують на те, що у післяопераційний період парекоксиб чинить захисний вплив на імунну систему за рахунок регулювання балансу Th1-, Th2-, Th17- та Treg-цитокінів.

Інше дослідження показало, що імунний статус пацієнта може істотно вплинути на прогресування захворювання та клінічні результати при раку. У цьому дослідженні зменшення післяопераційної імуносупресії шляхом введення парекоксибу сприяло поліпшенню перебігу післяопераційного періоду за рахунок його імуномодулювальних властивостей (збалансування рівнів експресії мРНК і білків Th1, Th2, Th17 та Treg-цитокінів периферичної крові), а також зменшенню частоти післяопераційних нудоти/блювання та інфекційних ускладнень.

**Таким чином, періопераційне застосування парекоксибу, крім аналгетичного ефекту, дозволяє пом'якшити післяопераційну імуносупресію та поліпшити клінічний перебіг післяопераційного періоду шляхом збалансування експресії Th1-, Th2-, Th17- та Treg-цитокінів у периферичній крові хворих на рак шийки матки після лапароскопічної гістеректомії. Ці висновки можуть сприяти впровадженню альтернативної терапевтичної опції з метою купірування післяопераційного болю та нормалізації імунної відповіді у хворих на рак.**

За матеріалами: Wenguang Ma, Kun Wang, Jongqiang Du, Junqi Luan, Ge Lou. Multi-dose parecoxib provides an immunoprotective effect by balancing T-helper 1 (Th1), Th2, Th17 and regulatory T-cytokines following laparoscopy in patients with cervical cancer. Molecular medicine reports. 2015; 11: 2999-3008.

*Підготувала* ***Катерина Марушко***

Надруковано за підтримки «Пфайзер Експорт Бі.Ві.», що діє через своє Представництво в Україні.

PP-DYN-UKR-0017

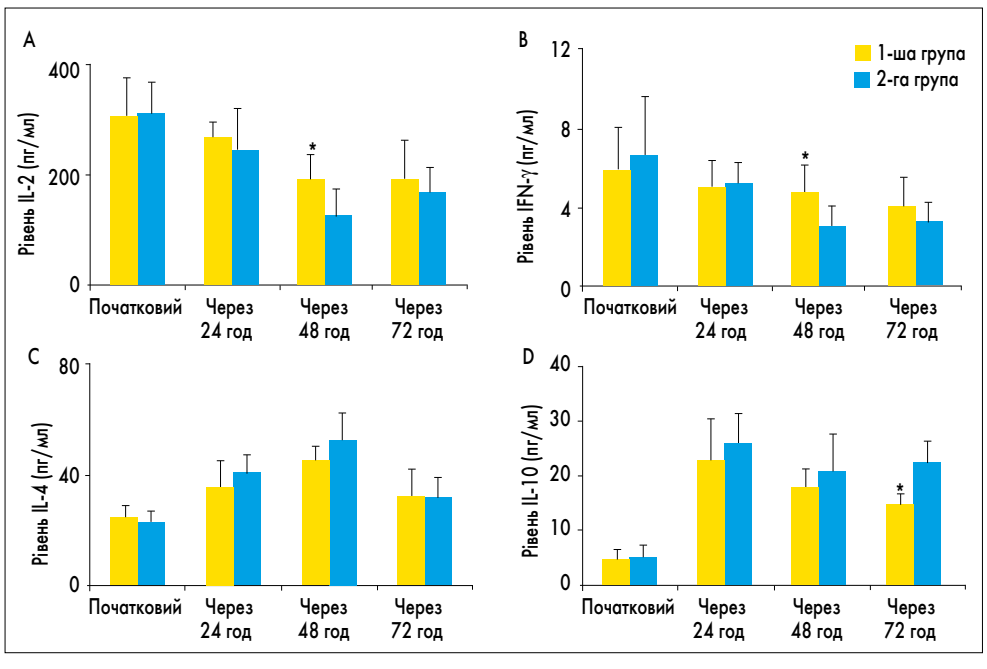


**Рис. Вплив парекоксибу на рівень білків Th1/2-цитокінів. Зразки периферичної крові були отримані до введення парекоксибу або ізотонічного розчину (початковий рівень) і через 24, 48 та 72 год після операції. Плазму крові брали для визначення (A) IL-2, (B) IFN-γ, (C) IL-4 і (D) IL-10 за допомогою імуноферментного аналізу. Дані представлені як середні ± стандартне відхилення (n=36 у кожній групі); *p<0,05 порівняно з 2-ю групою**