

# ЦОГ-2-селективність нестероїдних протизапальних препаратів і періопераційна крововтрата під час хірургічних втручань на кульшовому суглобі

## Результати рандомізованого порівняльного дослідження індометацину і мелоксикаму

**Н**естероїдні протизапальні препарати (НПЗП) застосовуються в періопераційному періоді з метою знеболення та зменшення набряку в операційному полі. Разом з тим для них характерні кілька побічних ефектів: зниження ниркового кровотоку, підвищення частоти ускладнень із боку шлунково-кишкового тракту і збільшення крововтрати під час втручання. Ці ускладнення є наслідком пригнічення фізіологічного процесу утворення з допомогою циклооксигенази-1 (ЦОГ-1) кількох простагландинів: цитопротекторних PGE<sub>2</sub> і PGI<sub>2</sub>, а також тромбоксану A<sub>2</sub>, відповідального за агрегацію тромбоцитів. Нові ЦОГ-2-селективні НПЗП, наприклад мелоксикам, впливають лише на запальні реакції (набряк, біль і лихоманку).

Суть нашої гіпотези полягає в тому, що селективність дії НПЗП може бути екстрапольована в клінічну практику, а застосування ЦОГ-2 селективних препаратів сприятиме зниженню періопераційних крововтрат порівняно з неселективними агентами. Для перевірки такої гіпотези ми провели рандомізоване дослідження з участю пацієнтів, які перенесли тотальну артропластику кульшового суглоба, і порівняли рівні періопераційної крововтрати після призначення одного з двох НПЗП: індометацину чи мелоксикаму.

### Матеріали та методи

У дослідження включали пацієнтів, які підлягали плановій тотальній артропластиці кульшового суглоба із проведенням спінальної анестезії. Хворих із наявністю в анамнезі пептичної виразки, ниркових розладів або алергії до будь-якого НПЗП із дослідження виключали. Осіб, які відповіли критеріям включення, рандомізували на 2 групи: перорального прийому мелоксикаму в дозі 15 мг 1 р/добу або індометацину в дозі 50 мг за 3 прийоми. Дослідження не було сліпим. Пацієнтам рекомендували припинити вживання будь-якого НПЗП за 2 тижні перед операцією. У випадку сильного болю дозволялося приймати ацетамінофен (парацетамол). Хворих, які через різні причини не могли відмовитися від НПЗП, із дослідження виключали.

У всіх пацієнтів премедикація проводилася за допомогою мідазоламу в дозі 7,5 мг перорально за 1 год перед початком спінальної анестезії; тоді ж призначалася перша доза досліджуваного протизапального агента. Спінальну анестезію здійснювали за допомогою бупівакаїну 20 мг і морфіну 0,1 мг. Мідазолам (у дозі 1 мг через не менш ніж 5-хвилинні інтервали) вводили до досягнення адекватної седативності хворого. Інфузійну терапію здійснювали згідно з протоколом: 500 мл 2,5% глюкози/0,9% розчин NaCl починали вводити після встановлення венозної канюлі перед початком, під час операції та після неї. Колоїдний розчин (Гелофузин) застосовували для компенсації очікуваної крововтрати з максимального розрахунку 2,5 л/добу. Артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень (за даними ЕКГ), насичення кисню (SpO<sub>2</sub>) і частоту дихання моніторували безперервно протягом анестезії та перших 24 год після операції у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ).

### Крововтрата

Через добу після втручання пацієнти отримували аценокумарол у дозі 3 мг. Інтраопераційне визначення крововтрати проводили, вимірюючи об'єм контейнерів відсмоктувачів, вагу хірургічних губок і об'єм рідини для іригації. У післяопераційному періоді всі хворі перебували 24 години у ВІТ. Об'єм крові в системі гіпервакуумного дренажу рани визначали через 24 год після втручання.

### Біль

У післяопераційному періоді всі хворі приймали перорально індометацин (доза 50 мг, 3 прийоми) або мелоксикам (доза 15 мг за 1 прийом). Якщо біль персистував, то в/в вводили морфін за допомогою контрольованої пацієнтом помпи для анальгезії (КППА) (BRAUN, Мелсунген, Німеччина). Параметри останньої були такими: початковий рівень 0,0 мг/год<sup>-1</sup>, болюсна доза 1,0 мг, болюсний інтервал 5 хв, максимальна доза 30 мг/4 год. Інтенсивність болю оцінювали за допомогою 10-бальної візуально-аналогової шкали (ВАШ, 0 – відсутність болю, 10 – найсильніший біль). Для кожного окремого пацієнта оцінювали максимальну величину ВАШ у 24-годинному інтервалі та її кумулятивне значення, виражене як АУС протягом 2-годинного періоду.

### Статистичний аналіз

Для виявлення різниці крововтрати під час операції в 100 мл (квадратичне відхилення  $\pm 250$  мл) із помилкою першого порядку 0,05 і помилкою другого порядку 0,10 в кожну досліджувану групу було необхідно включити 84 особи.

Аналіз результатів бальних шкал проводили за допомогою критерію Стьюдента. У разі потреби застосовували непараметричні підходи (метод Крускала-Волліса). Пропорції аналізували за допомогою методу хі-квадрат і критерію Фішера. Для всіх показників  $\alpha$ -рівень встановлено при  $p=0,05$ . Дані наведено як середні величини  $\pm$  квадратичні відхилення.

### Результати

Загалом із 200 хворих, які погодилися прийти на передопераційний амбулаторний візит, у дослідження включили 168 осіб, оскільки 32 пацієнти на момент безпосереднього включення у дослідження не могли відмовитися від НПЗП, головним чином через біль. Учасників

дослідження рандомізували на 2 групи: індометацину (n=82) та мелоксикаму (n=86). Обидві групи були подібні за віком, зростом, масою тіла, статтю, середнім рівнем артеріального тиску і ЧСС (табл. 1).

### Крововтрата

Об'єм крововтрати під час операції в групі індометацину був на 19% вищий порівняно з групою мелоксикаму ( $p<0,01$ ) (табл. 2). Аналогічно крововтрата протягом перших 24 год після втручання була

на 15% вища в першій групі, ніж у другій ( $p<0,05$ ). У результаті загальна крововтрата (інтра- + післяопераційна протягом 24 год після втручання) була на 17% вища в групі індометацину порівняно з групою мелоксикаму ( $p<0,05$ ).

### Біль

Величини ВАШ у післяопераційному періоді становили  $>3$  у всіх хворих обох груп. Кумулятивний бал дорівнював 6,1 для групи індометацину й 5,3 для групи мелоксикаму ( $p>0,05$ ). Рівень системного

Таблиця 1. Характеристики хворих та інтраопераційні фактори (середні величини  $\pm$  квадратичне відхилення)

Група	Мелоксикам	Індометацин
Кількість пацієнтів, n	86	82
Вік, роки	64 $\pm$ 10	65 $\pm$ 10
Зріст, см	168 $\pm$ 10	171 $\pm$ 7
Маса тіла, кг	75 $\pm$ 13	77 $\pm$ 11
Стать, чол./жін.	27/59	27/55
Тривалість операції, хв	67 $\pm$ 12	69 $\pm$ 11
Середній артеріальний тиск, мм рт. ст.	105 $\pm$ 15	107 $\pm$ 13
Пульс, уд/хв	74 $\pm$ 9	75 $\pm$ 10

Таблиця 2. Інтра- та післяопераційна крововтрата (мл)

Група	Мелоксикам	Індометацин
Крововтрата під час операції	524 $\pm$ 304*	623 $\pm$ 243
Крововтрата протягом 24 год після операції	358 $\pm$ 272**	410 $\pm$ 340
Загальна крововтрата	882 $\pm$ 479**	1034 $\pm$ 486

Примітки: дані представлені як середні величини  $\pm$  квадратичне відхилення; \* $p<0,01$ ; \*\* $p<0,05$  порівняно з групою індометацину.

застосування морфіну з допомогою КППА був аналогічним:  $18 \pm 9$  мг серед тих, хто приймав мелоксикам, і  $18 \pm 7$  мг серед хворих, які отримували індометацин.

#### Обговорення

Результати дослідження засвідчили, що попереднє призначення селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикаму сприяє зниженню періопераційної крововтрати порівняно із неселективним агентом індометацином. Ці дані із клінічної практики підтверджують результати досліджень *in vitro*, у яких була показана вибіркова дія мелоксикаму на ЦОГ-2. Проте слід пам'ятати про певні обмеження нашого дослідження. Ми не страфікували хворих щодо конкретного лікаря, котрий їх оперував, оскільки рутинний аналіз по нашій лікарні свідчить про більш-менш схожі рівні крововтрати, що не залежали від залученого хірурга. Це може бути потенційно ускладнюючим фактором. Крім того, ми не визначали, чи спостережувані ефекти крововтрати суттєво впливали на прогноз або лікування пацієнта (наприклад, на показники концентрації гемоглобіну чи необхідність у трансфузіях).

НПЗП широко застосовуються в ортопедичній хірургії, разом з тим здатність цих препаратів підвищувати рівень інтраопераційної крововтрати викликає занепокоєння [1-3]. Такі побічні ефекти є наслідком порушення агрегації тромбоцитів через блокування утворення тромбоксану та не можуть пояснюватися взаємодією між індометацином і аценокумаролом [4-5]. Розділення позитивних протизапальних, знеболюючих та антипіретичних ефектів НПЗП від їх побічних впливів сприяло кращому розумінню механізмів дії цих агентів.

НПЗП пригнічують ЦОГ – визначальний фермент у біосинтезі простагландинів. На початку 1990-х років було визначено, що рівень синтезу простагландинів може різко зростати, якщо утворення конкретної ізоформи ЦОГ індукується кількома цитокинами чи ліпополісахаридами. Відомо, що ЦОГ існує у вигляді двох ізоформ – ЦОГ-1 і ЦОГ-2 [6-7]. ЦОГ-1 знаходиться у шлунку, кишечнику, нирках і тромбоцитах та є визначальною для синтезу простагландинів, залучених у певні фізіологічні процеси: захист слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, підтримку ниркових функцій і судинного гомеостазу. Індукована ізоформа ЦОГ-2 залучена у синтез значної кількості простагландинів, що сприяють насамперед патофізіологічним процесам запалення. Отже, терапевтична дія НПЗП є переважно наслідком пригнічення ЦОГ-2, тоді як побічні ефекти спричинені блокуванням ЦОГ-1.

Припускають, що НПЗП, які вибірково пригнічують ЦОГ-2, мають менше побічних ефектів [6-8]. Прикладом такого препарату є мелоксикам – похідне енолової кислоти зі сприятливим співвідношенням блокування ЦОГ-2/ЦОГ-1 [9-10]. Таке співвідношення екстраполюється в нижчий рівень побічних впливів на агрегацію тромбоцитів під час досліджень *in vitro*. Індометацин – неселективний НПЗП при дослідженнях *in vitro*, що демонструє легкий афінитет до ЦОГ-2 у разі досліджень *ex vivo* [11]. Вивчення *in vivo* засвідчило суперечливі результати щодо впливу індометацину на рівень крововтрати [12-13]. У нашому дослідженні порівнювалися два НПЗП, які в різному діапазоні пригнічують дві ізоформи ЦОГ.

Більш актуальним із практичного погляду є питання, чи можна дані досліджень *in vitro* і експериментів на тваринах переносити у клінічну практику для забезпечення зниження об'єму крововтрати у конкретного хворого.

Проведене нами дослідження підтверджує, що рівень крововтрати був приблизно на 20% нижчий у разі призначення мелоксикаму порівняно з індометацином. Для визначення клінічного значення зниження крововтрати і впливу цього показника на прогноз пацієнта потрібні подальші дослідження. Однак перш ніж рекомендувати рутинне застосування цих лікарських препаратів, необхідно переконатися, що їх потенційні позитивні ефекти (зниження крововтрати) переважають над потенційними негативними впливами (зростанням ризику серцево-судинних подій).

#### Література

1. Campbell W.I., Kendrick R., Patterson C. Intravenous diclofenac sodium. Does its administration before

operation suppress postoperative pain? *Anaesthesia* 1990; 45: 763-766.

- Rorarius M.G., Baer G.A., Metsa-Ketela T., Miralles J., Palomaki E., Vapaatalo H. Effects of peri-operatively administered diclofenac and indomethacin on blood loss, bleeding time and plasma prostanoids in man. *Eur J Anaesthesiol* 1989; 6: 335-342.
- Schafer A.J. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 209-219.
- Michot I., Ajdacic K., Glaus L. A double-blind clinical trial to determine if an interaction exists between diclofenac sodium and the oral anticoagulant acenocoumarol (nicoumalone). *Im Med Res* 1975; 3: 153-157.
- Pardo A., Garcia Losa M., Fernandez Pavon A. et al. A placebo-controlled study of interaction between nabumetone and acenocoumarol. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 441-444.
- McKenna F. COX-2: separating myth from reality. *Scand J Rheumatol Suppl* 1999; 109: 19-29.
- Vane J.R., Botting R.M. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* 1995; 44: 1-10.
- Meade E.A., Smith W.L., DeWitt D.L. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and

other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1993; 268: 6610-6614.

- de Meijer A., Vollaard H., de Merz M., Verbruggen B., Thomas C., Nuvakuva I. Meloxicam, 15 mg/day, spares platelet function in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 425-430.
- Stichrenoth D.O., Wagner B., Frolich J.C. Effects of meloxicam and indomethacin on cyclooxygenase pathways in healthy volunteers. *J Investig Med* 1997; 45: 44-49.
- Giuliano F., Warner T.D. Ex vivo assay to determine the cyclooxygenase selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1824-1830.
- Perttunen K., Kalso E., Heinonen J., Salo J. IV diclofenac in post-thoracotomy pain. *Br J Anaesth* 1992; 68: 474-480.
- Power I., Chambers W.A., Greet I.A., Ramage D., Simon E. Platelet function after intramuscular diclofenac. *Anaesthesia* 1990; 45: 916-919.

European Journal of Anesthesiology 2003; 20: 963-966

Стаття друкується у скороченні.  
Повний текст статті знаходиться в редакції.

3



**МОВАЛІС**  
мелоксикам



**КОЛИ РЕЗУЛЬТАТ ЛІКУВАННЯ Є ВАЖЛИВИМ**



**ШВИДКО  
ВПЕВНЕНО  
НАДІЙНО**



**Boehringer  
Ingelheim**

Представництво Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмБХ енд Ко КГ в Україні: 01054, Київ, вул. Тургенівська, 26; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

Регістраційне посвідчення: UA/2683/01/01, UA/2683/02/01, UA/2683/03/01, UA/2683/02/02.