

# Эффективность упреждающей аналгезии парекоксибом натрия (Династат) в малоинвазивной хирургии

**Вопросы полноценного послеоперационного обезболивания находятся в состоянии активного изучения, так как частота адекватного обезболивания в послеоперационном периоде не превышает 50%, 17% больных указывают на острую боль непосредственно после операции, 81% – на усиление болевого синдрома на 2-4-е сутки после нее. В целом неадекватная послеоперационная аналгезия имеет место у 30-87% пациентов. Острое заболевание органов брюшной полости и оперативное вмешательство вызывают афферентную соматическую и вегетативную импульсацию из места повреждения, которая усиливает выраженность метаболического стрессорного ответа. Поэтому концепция интраоперационной защиты пациента от операционной травмы базируется на мультимодальном характере многокомпонентной сбалансированной анестезии.**

В послеоперационном периоде нелегкая или неадекватно леченная боль увеличивает частоту сердечных сокращений (ЧСС), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), способствует гиперкатехоламинемии, что может привести к ишемии миокарда, инсульту, развитию кровотечений и других осложнений. Она способствует повышению чувствительности периферических и центральных нейронов, которые вовлекаются в формирование синдрома хронической боли. Среди больных с хроническим болевым синдромом депрессия или агрессия встречаются в 4 раза чаще, чем в популяции. Они вдвое чаще имеют проблемы с выполнением работы, что ведет к повышению неработоспособности и инвалидизации, принося значительный экономический ущерб.

Проблема адекватного послеоперационного обезболивания в значительной мере решается при использовании концепции «упреждающей аналгезии» (preemptive analgesia), в основе которой лежит предупреждение изменений нейрональной активности ноцицептивных структур ЦНС, которые индуцируются хирургическим вмешательством, путем полной блокады или максимального ограничения интенсивности периоперационного ноцицептивного входа под влиянием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). НПВП изменяют локальный синтез простагландинов (ПГ) в местах повреждения или воспаления, уменьшая выраженность гипералгезии. Центральное действие НПВП способствует блокаде ПГ в спинальных нейронах, что также уменьшает интенсивность болевых импульсов.

Увеличение активности ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в десятки раз при большом тканевом повреждении послужило основанием для назначения НПВП интраоперационно с целью повышения порога болевой чувствительности в послеоперационном периоде, в частности при лапароскопических или малоинвазивных холецистэктомиях.

Вместе с тем в доступной нам литературе мы не нашли работ, в которых изучали бы эндогенные механизмы формирования послеоперационной боли при использовании разных НПВП как в составе мультимодальной аналгезии, так и в режиме упреждающей аналгезии. Сравнительное изучение влияния селективных и неселективных НПВП на основные медиаторы и ферменты боли, состояние центральной и периферической гемодинамики, интенсивность хирургического стрессорного ответа может помочь в обосновании выбора той или иной схемы профилактики и лечения послеоперационного болевого синдрома при различных хирургических вмешательствах.

## Цель исследования

Разработать и обосновать на основании сравнительного анализа показателей гемодинамики, медиаторов боли, воспаления и стресса варианты лечения послеоперационного болевого синдрома для улучшения течения послеоперационного периода.

## Материалы и методы

Мы провели анализ течения периоперационного периода у 49 больных с острым холециститом, которые находились на лечении в центре эндоскопической и эстетической хирургии. Большим контрольной группы (n=25) оперативное вмешательство проводили под тотальной внутривенной анестезией (ТВА) (буторфанола тартрат + пропופол). Для купирования послеоперационного болевого синдрома (ПБС) применяли НПВП с выраженной селективностью к ЦОГ-1 – кетопрофен, который после операции вводили по требованию больного. Во 2-й группе (n=24) оперативное вмешательство проводилось также под ТВА (буторфанола тартрат + пропופол). Однако всем больным данной группы за 40 мин до операции вводили высокоселективный к ЦОГ-2 НПВП парекоксиб натрия (40 мг в/м), применение которого продолжали в послеоперационном периоде (40 мг в/м 2 раза в сутки до трех суток).

При обследовании больных мы использовали клинические, инструментальные, аппаратные, лабораторные и расчетные методы.

Интенсивность болевого синдрома оценивали по шкале ВАШ в модификации Стоуна (2003), поскольку она позволяет оценить интенсивность боли не только в покое, но и при поворотах в кровати, кашле, движениях.

Уровень ЦОГ-2 в клеточном лизате и уровень ПГ E<sub>2</sub> в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Поскольку как острый, так и хронический болевые синдромы всегда сопровождаются стрессовыми реакциями в виде активации симпатoadrenalовой и нейроэндокринной систем, определяли уровень кортизола в сыворотке крови.

Состояние центральной и периферической гемодинамики изучали методом интегральной реографии по М.И. Тищенко, используя реоплетизмограф, совмещенный с персональным компьютером. Регистрировали систолическое (АДС), диастолическое (АДД) и среднее (САД) артериальное давление, ЧСС, общее (ОПСС) и удельное (УПСС) периферическое сопротивление сосудов, минутный объем крови (МОК), ударный объем (УО), ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ), работу левого желудочка (РЛЖ), мощность левого желудочка (Р).

Показатели гемодинамики и интенсивность боли по ВАШ оценивали за

40 мин до операции, через 1, 6-8 и 24 ч после нее. Уровни ПГ E<sub>2</sub>, ЦОГ-2, кортизола определяли за 40 мин до операции, через 1 и 6-8 ч после нее.

## Результаты и обсуждение

Анализ показал, что за 40 мин до операции болевой синдром имел умеренный характер, больные оценивали его в 4,13±0,4 балла по ВАШ. Исходный воспалительный процесс подтверждался увеличением сверх нормы ЦОГ-2 на 337,1%, ПГ E<sub>2</sub> на 64%. Острая фаза ответа формировала умеренную симпатикотонию, повышала уровень кортизола на 164,3% сверх нормы, способствовала увеличению потребности организма в O<sub>2</sub> и повышению нагрузки на миокард. Так, при незначительном росте АДС и АДД ОПСС превышал норму на 36,5%, ЧСС на 39,2%, МОК на 32,7%. Повышенная нагрузка на миокард подтверждалась превышением нормы РЛЖ на 21,8%, Р на 15,7%. Компенсация повышенной нагрузки на миокард осуществлялась ритмозависимым, гомеометрическим механизмом. Тип гемодинамики соответствовал нормодинамическому (СИ=3,17±0,14 л/мин×м<sup>2</sup>), что требовало качественной анестезиологической защиты больного от дополнительной хирургической агрессии.

Поскольку качество анестезиологического обеспечения определяется не только полноценной интраоперационной защитой больного, но и адекватностью лечения ПБС, мы проанализировали выраженность последнего через 1 ч после операции. Выявлена достоверно различная его выраженность, зависящая от режима введения НПВП. Так, у больных 1-й группы, которые получали первую дозу анальгетика «по требованию», ПБС достигал 5,6 балла по ВАШ. Это отвечало сильной боли в покое и при кашле, ограничивало возможность эффективного отхаркивания и активность больного, способствовало усилению послеоперационного воспаления тканей и замедляло восстановление функций желудочно-кишечного тракта. У больных 2-й группы, которые получали НПВП до операции, ПБС был достоверно меньшим. Сила его отвечала 3,0 баллам по ВАШ, то есть боль в покое была слабая или умеренная, могла усиливаться при кашле, но не нарушала эффективного отхаркивания и двигательной активности больных. Исходя из современного определения адекватности лечения ПБС (интенсивность боли после операции не должна превышать 3,0 балла), качество аналгезии у больных этой группы можно было признать удовлетворительным или близким к нему.

Уменьшение интенсивности ПБС во 2-й группе мы связывали со снижением уровня основного медиатора боли – ПГ E<sub>2</sub>. Анализ показал неоднозначность изменений последнего по группам.

Так, после операции уровень ПГ E<sub>2</sub> достоверно снижился у всех больных и на первый взгляд не зависел от режима введения НПВП. Однако у больных 1-й группы достоверное снижение уровня ПГ E<sub>2</sub> (на 15,2%, p<0,05 от нормы) мы объясняли блокадой ноцицептивной импульсации под влиянием буторфанола тартрата. У пациентов 2-й группы через час после операции уровень ПГ E<sub>2</sub> был достоверно меньше уровня 1-й группы на 42,4% от нормы (p<0,05). Последнее мы связывали с синергизмом действия НПВП и введенного буторфанола тартрата. Вместе с тем анализ не выявил нормализации провоспалительного фермента ЦОГ-2 ни в одной из обследованных групп. Так, у больных 1-й группы уровень ЦОГ-2 достоверно не отличался от дооперационного, превышая норму на 322,2% (p<0,05). У пациентов 2-й группы тенденция к нормализации ЦОГ-2 была достоверно большей, поскольку уровень фермента превышал норму на 243,6% (p<0,05), что было на 18,6% (p<0,05) меньше уровня в 1-й группе. Это свидетельствовало о более выраженном противовоспалительном эффекте парекоксиба натрия и предполагало большее снижение выраженности стресс-ответа в послеоперационном периоде. Действительно, в 1-й группе больных содержание кортизола превышало норму на 293,4% (p<0,05), а дооперационный уровень – на 48,8% (p<0,05). У больных, получавших до операции парекоксиб натрия, уровень кортизола превышал норму всего на 258,6% (p<0,05), начальный уровень – на 35,6% (p<0,05). Это свидетельствовало об усилении стресс-протективной защиты при сочетанном применении парекоксиба натрия (дооперационно) и буторфанола тартрата (интраоперационно).

Неоднозначность стресс-ответа на воспаление и травму предусматривала изменения гемодинамического профиля. Так, у больных 1-й группы уровень АДС, достоверно не отличаясь от дооперационного, превышал норму на 7,5%, а у пациентов 2-й группы он достоверно не отличался от нормы. Изменения АДД были аналогичными. Через час после операции ОПСС превышало норму на 42,4% у больных 1-й группы и на 43,2% у пациентов 2-й группы, достоверно не отличаясь от дооперационного. Уровень тканевой перфузии также превышал норму и достоверно не отличался от дооперационного. Воспалительная реакция и стресс-ответ на хирургическую травму увеличивали потребность организма в O<sub>2</sub>, что предусматривало компенсаторное увеличение МОК. Сравнительный анализ через час после операции выявил формирование тенденции к снижению МОК у больных обеих групп без достоверной разницы по группам. Анализ также не обнаружил достоверных отличий в динамике изначально низкого УИ. Через час после операции тип гемодинамики в обеих группах больных переходил в умеренно нормодинамический. Компенсация увеличенной нагрузки на миокард происходила смешанным гетеро- и гомеометрическим механизмом.

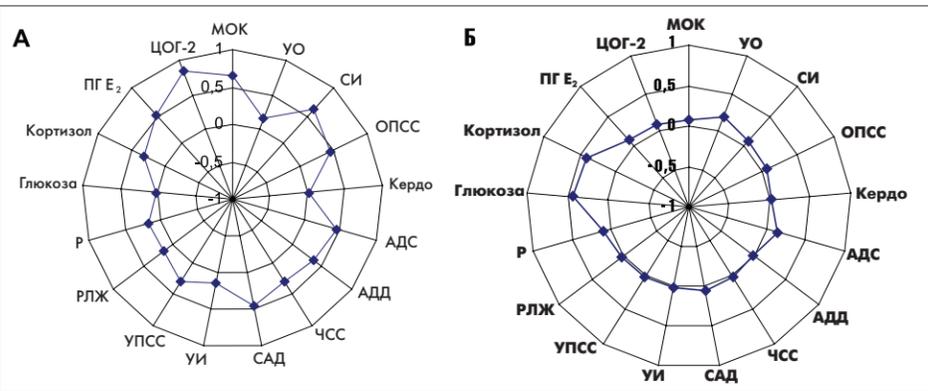


Рис. 1. Корреляційні зв'язи через час після операції у больних 1-ї (А) і 2-ї (Б) груп

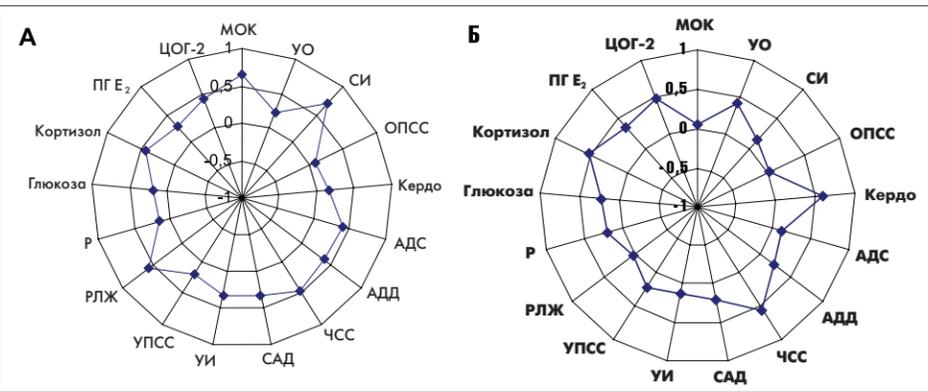


Рис. 2. Корреляційні зв'язи через 6-8 ч після операції у больних 1-ї групи кетопрофена (А) і 2-ї – парекоксиба (Б)

Через 6-8 ч після операції аналіз виявив достовірно різну вираженість ПБС по групах. Так, у больних 1-ї групи ПБС досягав 5,3 бала по ВАШ і достовірно не відрізнявся від попереднього етапу. У пацієнтів 2-ї групи він був нижче доопераційного рівня і відповідав 2,5 бала по ВАШ, підтверджуючи високу якість післяопераційної анальгезії. Тенденція до зниження ПГ E<sub>2</sub> через 6-8 ч після операції виявлена у больних обох груп. Но у

пацієнтів 2-ї групи рівень ПГ E<sub>2</sub> був на 62,5% (p<0,05) нижче норми і на 32,2% (p<0,05) менше, ніж в 1-ї групі. Разом з тим аналіз не виявив нормалізації ЦОГ-2 ні в одній з груп. У больних 1-ї групи рівень ЦОГ-2 на 325,8% перевищував норму, достовірно не відрізняючись від доопераційного і попереднього етапів. У 2-ї групі підйом ЦОГ-2 був менше на 213,9% норми (p<0,05), що було на 26,3% нижче, ніж в 1-ї групі. Останнє ми пояснювали селективністю дії застосовуваних НПВП. Зменшення інтенсивності болю і запалення передбачало зменшення стрес-реакції на хірургічну агресію і підтверджувалося вираженим зниженням рівня кортизолу в обох групах. Так, в 1-ї групі больних рівень кортизолу був нижче, ніж на попередньому етапі на 50,4% (p<0,05), що на 98,5% (p<0,05) перевищувало норму. У 2-ї групі рівень кортизолу перевищував норму всього на 45,1% (p<0,05). Це підтверджувало антистрессорну активність парекоксиба натрію.

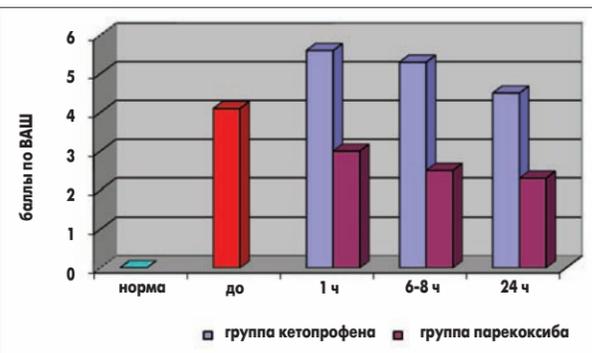


Рис. 3. Динаміка інтенсивності ПБС

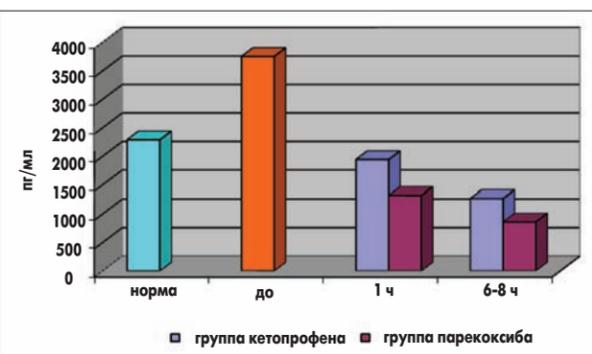


Рис. 4. Динаміка ПГ E<sub>2</sub>

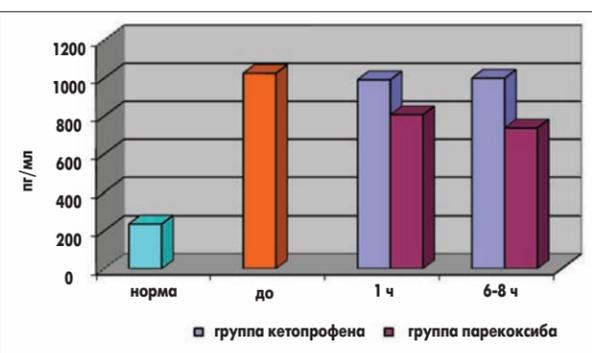


Рис. 5. Динаміка ЦОГ-2

Через 24 ч після операції тенденція до зниження ПБС зростала в обох групах. Однак у пацієнтів 1-ї групи, отримуваних кетопрофен після операції, інтенсивність ПБС була нижче на 15,1%, ніж на попередньому етапі і достовірно не відрізнялася від доопераційного рівня болю. Болі такої вираженості відповідали помірній в спокої, могла посилюватися при кашлі, знижуючи ефективне відхаркування. У больних 2-ї групи вираженість болю достовірно не відрізнялася від попереднього етапу і була нижче доопераційної на 8%. Це відповідавало слабкій

или близкой к ней боли в покое, которая могла усиливаться при кашле, не снижая эффективное отхаркивание, то есть купирование ПБС было эффективным.

Мы провели многофакторный корреляционный анализ, который подтвердил различие в механизмах формирования боли на этапах наблюдения: если в дооперационном периоде у всех больных на выраженность болевого синдрома влиял стресс (R=0,69), то через час после операции механизмы формирования ПБС зависели от варианта периоперационного анестезиологического обеспечения. Так, у пациентов 1-й группы (рис. 1А) преобладал воспалительный компонент (R=0,84), а у больных 2-й группы (рис. 1Б) – стресс-реализующий (R=0,4). Через 6-8 ч после операции у пациентов 1-й группы (рис. 2А) в механизмах формирования ПБС уравнивались нейропатический (R=0,5), воспалительный (R=0,8) и стрессовый (R=0,3) компоненты, тогда как на фоне упреждающей анальгезии парекоксибом натрия (рис. 2Б) преобладал стресс-реализующий компонент (R=0,53).

**Выводы**

1. Интраоперационное введение буторфанол тартрата и послеоперационное введение кетопрофена по требованию уменьшает выраженность ПБС через 1 ч после операции до 5,6±0,3 бала по ВАШ, через 24 ч – до 4,5±0,2 бала. В механизмах формирования ПБС через 1 ч после операции преобладают воспалительный (ЦОГ-2 на 322,2% выше нормы) и стресс-реализующий (кортизол на 300% выше нормы) компоненты. Через 6-8 ч после операции на ПБС умеренно влияют воспалительный

(R между ПБС и ЦОГ-2=0,43) и стресс-реализующий (R между ПБС и кортизолом=0,42) компоненты. Спустя сутки после операции поддержания умеренно нормодинамического типа кровообращения (СИ=2,9±0,1 л/мин×м<sup>2</sup>) реализуется смешанным гетеро- и гомеостатическим механизмом.

2. Применение парекоксиба натрия в режиме упреждающей анальгезии эффективно снижает выраженность ПБС, сила которого в первые сутки после операции колеблется от 3,0±0,2 до 2,3±0,1 бала по ВАШ. Через 1 ч после операции ПБС в основном вызывают стрессовый (кортизол на 258% сверх нормы, R между ПБС и кортизолом = 0,4) и воспалительный (ЦОГ-2 на 243,6% сверх нормы) компоненты. Умеренно нормодинамический тип кровообращения (СИ=2,9±0,1 л/мин×м<sup>2</sup>) подтверждает отсутствие дополнительной нагрузки на миокард. Через 6-8 ч после операции уровни кортизола и ЦОГ-2 превышают норму соответственно на 45,1% и 213,9% при снижении ПГ E<sub>2</sub> на 62,5% от нормы. К 24 ч после операции нагрузка на миокард нормализуется (РЛЖ и Р в зоне нормы), тип кровообращения отвечает нормодинамическому (СИ=3,1±0,1 л/мин×м<sup>2</sup>).

3. Введение НПВП по требованию больного для купирования послеоперационной боли не устраняет нейропатического компонента боли и поэтому не достаточно эффективно. Применение НПВП в режиме упреждающей анальгезии не только эффективно защищает больных от болевой агрессии, но и уменьшает выраженность стрессового на хирургическую и операционную агрессию.

Список литературы находится в редакции. 3

**Представляем**  
первый инъекционный  
ЦОГ-2-специфический ингибитор

**Во Много Раз Сильнее Боли**

**Хирургическая сила... амбулаторная безопасность ...**

- Мощный анальгетический эффект:** 40 мг превосходит 6 мг морфина и сравним с морфином 12 мг ВМ (при операции гинекологической лапаротомии)<sup>1</sup>
- Действует быстро... и длительно:** Ощутимая анальгезия на 7-13-й минуте в/в или в/м введения – продолжительностью до 12 часов при дозе 40 мг<sup>2</sup>
- Клинический профиль специфического ЦОГ-2 ингибитора:** Нет влияния на агрегацию тромбоцитов и время кровотечения<sup>2</sup> Превосходит традиционные НПВП по гастроудоденальной безопасности<sup>2</sup>
- Удобен в применении:** Для обезболивания достаточно одной инъекции 40 мг в сутки. Практически не вызывает болезненности в месте применения<sup>3</sup> Условия отпуска: По рецепту. Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов.

**Династат 60/60м (парекоксиб для инъекций)**

**Pfizer**

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Файзер Діс, Сп. П. Корпорація» в Україні: 02098, г. Киев ул. Березнянська, 29. Тел. (044) 291-60-50.

Список литературы:  
1. Masen TP, Gordon S, Hubbard R, et al. The cyclooxygenase-2 specific inhibitor parecoxib sodium is as effective as 12 mg of morphine administered intravenously for treating pain after gynecologic laparotomy surgery. *Anesth Analg*. 2005; 100: 454-460.  
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Династат. Утверждена приказом МЗУ Украины 16.02.2006 №634.  
3. Product Monograph, 2006 Pfizer Inc. D19260723