

Сравнительный анализ безопасности применения ингибиторов ЦОГ-2 и ЦОГ-1 в послеоперационном периоде

Несмотря на значительные успехи в лечении боли, достигнутые в последние 10-15 лет, болевой синдром продолжает оставаться серьезной медицинской проблемой. На IV конгрессе европейских ассоциаций по изучению боли, проходившем под девизом: «Европа против боли – не страдajte в молчании» (Прага, сентябрь 2003 г.), было отмечено, что не менее 35% пациентов, которые перенесли плановые и экстренные хирургические вмешательства, страдают от болевого синдрома. При этом в 45-50% случаев интенсивность боли является средней и высокой, а 15-20% пациентов отмечают, что она превысила их ожидания.

В одном из наиболее крупных исследований (около 20 тыс. пациентов хирургических отделений Великобритании) болевые ощущения средней интенсивности отмечались в 29,7% (26,4-33%) случаев, высокой интенсивности – в 10,9% (8,4-13,4%) случаев (S. Dolin, J. Cashman, 2002).

Фундаментальный механизм действия нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) связан с ингибированием синтеза циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты, предшественника простагландинов (ПГ). Накопление ПГ коррелирует с интенсивностью гипералгезии. Однако ПГ не являются модераторами боли, они лишь повышают чувствительность ноцицепторов к различным стимулам (повышение порога болевой чувствительности). Некоторые НПВП подавляют синтез ПГ очень сильно, другие слабо. При этом прямая связь между степенью подавления синтеза ПГ, с одной стороны, и анальгетической активностью – с другой, не выявлена.

В начале 90-х годов XX века было обнаружено существование двух изоформ ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), играющих различную роль в норме и при патологии. Изофермент ЦОГ-1 вырабатывается в организме в непрерывном режиме (конституционная

форма) и отвечает за физиологические реакции (текучесть крови, тонус сосудов, состояние слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, реабсорбция мочи, развитие плода). ЦОГ-2 синтезируется только при воздействии патогенных факторов, приводящих к воспалительной реакции.

Химическая структура синтезируемых в последние годы препаратов, более селективных в отношении ЦОГ-2, отличается от структуры традиционных НПВП наличием ригидной боковой цепи, способной, как полагают, проникать внутрь боковой полости ЦОГ-2 и тем самым более сильно подавлять активность именно этого изофермента. В опытах *in vitro* было установлено, что введение мелоксикама крысам с адьювантным артритом на 80-85% уменьшает выраженность воспалительного отека и гипералгезии. Это эквивалентно эффекту полной терапевтической дозы неселективного ингибитора ЦОГ-1 и ЦОГ-2 индометацина и незначительно уступает дексаметазону, который блокирует ЦОГ-2 на уровне экспрессии иРНК этого изофермента. В зависимости от экспериментальных условий (время инъекции, индукторы, способы определения ПГ и др.) селективность НПВП в отношении изоформ ЦОГ существенно отличается (табл. 1). Это затрудняет корректную

оценку селективности различных НПВП к ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Тем не менее высокая ЦОГ-2-селективность мелоксикама по сравнению со стандартными НПВП была продемонстрирована с использованием практически всех существующих методов, в том числе недавно разработанных, основанных на использовании цельной крови *in vitro* и *in vivo*.

Большой интерес представляют данные о том, что мелоксикам проявляет более высокую селективность к ЦОГ-2 не только в стандартных тест-системах, но и при использовании органоспецифических клеточных мишеней, таких как клетки слизистой желудка и тромбоциты (ЦОГ-1), хондроциты и синовиоциты (ЦОГ-2) (табл. 2).

Данные основных контролируемых исследований, свидетельствующих о сходной эффективности, но более высокой безопасности мелоксикама по сравнению с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном, показаны в таблице 3.

При проведении клинических испытаний было выявлено, что НПВП нового поколения не уступают по эффективности лечебного действия традиционным НПВП, но при этом они в четыре раза реже вызывают осложнения со стороны органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В настоящее время выделен специфический синдром – НПВП-гастропатия. Его появление, с одной стороны, связано с локальным повреждающим влиянием препаратов на слизистую оболочку желудка и кишечника, усилением проницаемости клеточных мембран, снижением биосинтеза желудочной слизи. С другой – он обусловлен

ингибированием ЦОГ-1 и подавлением синтеза физиологических ПГ, в результате чего не контролируется синтез соляной кислоты, уменьшается выработка бикарбонатов, нарушается кровообращение слизистой оболочки желудка.

Клинические симптомы при НПВП-гастропатии почти у 60% больных отсутствуют, что, по-видимому, связано с анальгезирующим действием препаратов. Факторами риска развития НПВП-гастропатии являются: возраст старше 60 лет, женский пол, курение, злоупотребление алкоголем, наличие в анамнезе заболеваний ЖКТ, сопутствующий прием глюкокортикоидов, иммуносупрессоров, антикоагулянтов, длительная терапия НПВП, высокие дозы или одновременный прием двух и более препаратов этой группы.

Механизм отрицательного влияния НПВП на почки связан в первую очередь с сужением сосудов, ухудшением почечного кровотока и ишемическими явлениями в результате блокады синтеза ПГ-E2 и простаглицина в почках, что приводит к развитию ишемических изменений, снижению клубочковой фильтрации и объема диуреза.

Другой важный аспект этой проблемы связан с безопасным применением НПВП в хирургии. Недавно было показано, что использование мелоксикама (15 мг/сут) позволяет снизить кровопотерю (в среднем на 17,1%) при проведении ортопедических операций. Так, у пациентов, получивших до операции на тазобедренном суставе мелоксикам (n=104), кровопотеря во время операции составила в среднем 354±166 мл и была достоверно ниже, чем на фоне лечения диклофенаком в дозе 50 мг/сут (n=134, 427±224 мл) и набуфетеном в дозе 2000 мг/сут (n=156, 406±209 мл) (p<0,05). Таким образом, проблема клинического обоснования применения ингибиторов ЦОГ-2 до сих пор актуальна и требует всестороннего изучения.

На клинической базе ГУ «Институт общей и неотложной хирургии НАМН Украины», г. Харьков, нами было проведено сравнительное исследование эффективности и безопасности применения в послеоперационном периоде препаратов группы ингибиторов ЦОГ-2 и ЦОГ-1.

Цель данного исследования – сравнение безопасности применения ингибиторов ЦОГ-2 и ЦОГ-1 у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на различных этапах лечения.

Материалы и методы

Исследование проведено в ГУ «Институт общей и неотложной хирургии НАМН Украины». Оно включало 51 пациента, оперированного по поводу желчнокаменной болезни. Среди больных было 26 (51%) мужчин и 25 (49%) женщин. Возраст пациентов составил 58,3±4,2 года, время от начала заболевания – 11,6±2,1 ч, длительность оперативного лечения – 48,9±11,6 мин, объем оперативного лечения – лапароскопическая

Таблица 1. Колебания ингибиции ЦОГ-2/ЦОГ-1 НПВП и мелоксикама по результатам применения различных методов

НПВП	Соотношение ЦОГ-2/ЦОГ-1	
	Минимальное	Максимальное
Мелоксикам	0,01	1,5
Диклофенак	0,067	4
Индометацин	1,31	107,1
Пироксикам	9,4	600
Напроксен	0,6	75
Ибупрофен	0,67	53,3
АСК*	2,0	167

* АСК – ацетилсалициловая кислота.

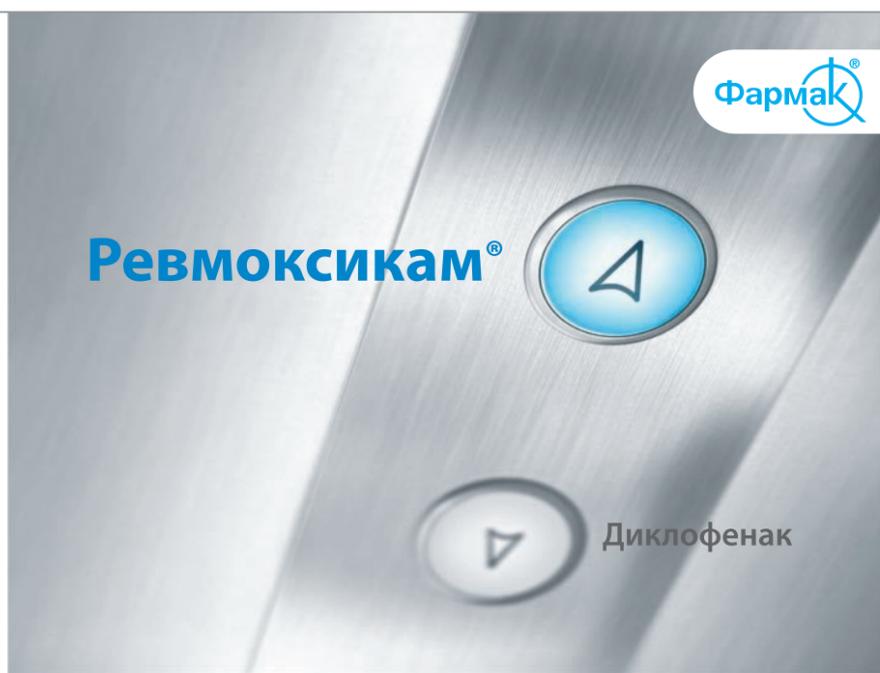
Таблица 2. Новые методики изучения ЦОГ-2-селективности мелоксикама

Мишень	ЦОГ-2-селективность	
ЦОГ-1: клетки слизистой оболочки желудка	Мелоксикам	6,1
ЦОГ-2: ЛПС-стимулированные моноциты	Индометацин	2,3
ЦОГ-2: ИЛ-1-стимулированные хондроциты	Мелоксикам	7,8
ЦОГ-1: нестимулированные хондроциты	Диклофенак	1,0
ЦОГ-2: ИЛ-1-стимулированные синовиоциты человека	Мелоксикам	466
ЦОГ-1: тромбоциты	Диклофенак	38

Таблица 3. Переносимость мелоксикама при побочных эффектах со стороны ЖКТ по сравнению с плацебо и стандартными НПВП

Плацебо, %	Мелоксикам, %	Сравниваемые НПВП, %	Показания	Длительность
12,4	12,9	–	ОА	3 нед
11	11	–	РА	3 нед
–	13	19**	ОА	4 нед
–	10,3	15,4**	ОА	4 нед
17,2	20,1	28,1**	ОА	3 мес
13	–	32*	АС	12 мес*

* p>0,05 по сравнению с плацебо; ** p<0,02 по сравнению с мелоксикамом; * p<0,01 по сравнению с плацебо.



Перехід на новий рівень

Ревмоксикам[®] – препарат вибору у лікуванні запалення та болю



Виробник: БАТ «Фармак», м. Київ, вул. Фрунзе, 63
0 (44) 239 19 44

www.farmak.ua

Регістраційні номери: UA075910/01, UA075910/02, UA075910/03, UA075910/04, UA075910/05, UA075910/06, UA075910/07, UA075910/08, UA075910/09, UA075910/10, UA075910/11, UA075910/12, UA075910/13, UA075910/14, UA075910/15, UA075910/16, UA075910/17, UA075910/18, UA075910/19, UA075910/20, UA075910/21, UA075910/22, UA075910/23, UA075910/24, UA075910/25, UA075910/26, UA075910/27, UA075910/28, UA075910/29, UA075910/30, UA075910/31, UA075910/32, UA075910/33, UA075910/34, UA075910/35, UA075910/36, UA075910/37, UA075910/38, UA075910/39, UA075910/40, UA075910/41, UA075910/42, UA075910/43, UA075910/44, UA075910/45, UA075910/46, UA075910/47, UA075910/48, UA075910/49, UA075910/50, UA075910/51, UA075910/52, UA075910/53, UA075910/54, UA075910/55, UA075910/56, UA075910/57, UA075910/58, UA075910/59, UA075910/60, UA075910/61, UA075910/62, UA075910/63, UA075910/64, UA075910/65, UA075910/66, UA075910/67, UA075910/68, UA075910/69, UA075910/70, UA075910/71, UA075910/72, UA075910/73, UA075910/74, UA075910/75, UA075910/76, UA075910/77, UA075910/78, UA075910/79, UA075910/80, UA075910/81, UA075910/82, UA075910/83, UA075910/84, UA075910/85, UA075910/86, UA075910/87, UA075910/88, UA075910/89, UA075910/90, UA075910/91, UA075910/92, UA075910/93, UA075910/94, UA075910/95, UA075910/96, UA075910/97, UA075910/98, UA075910/99, UA075910/100.

холецистэктомия, анестезиологическое обеспечение – тотальная внутривенная анестезия с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) длительностью 58,3±7,3 мин. Пациенты в зависимости от препарата для послеоперационного обезболивания слепым методом были разделены на четыре группы: К – кеторолак 10 мг 3 раза в сутки (n=13), Ке – кетопрофен 30 мг 5 раз в сутки (n=12), Д – диклофенак 75 мг/сут (n=12) и Р – Ревмоксикам 15 мг/сут (n=14). Наркотические анальгетики в группах исследования не применялись. Длительность терапии составила 7 сут после оперативного лечения. Исследованию подлежала динамика реакции слизистой ЖКТ, гемодинамические показатели, реакция свертывающей системы крови, состояние выделительной функции почек и оценка степени болевого синдрома с использованием объективных и субъективных критериев. Исследование проводилось в четыре этапа: за 30 мин до начала оперативного лечения, через 3 ч после него, на 1-е и 3-и сутки. Для динамического мониторинга реакции слизистой ЖКТ использовалась видеоэзофагогастроскопия на аппарате Olympus GLE-4U и GIF-Q20 один раз в сутки в течение курса лечения НПВП. Оценка свертывающей функции крови включала анализ динамики активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ, с) и международного нормализованного отношения (МНО) с помощью аппарата Solar. Выделительная функция почек оценивалась при анализе динамики мочевины (сCarb, ммоль/л) и креатинина (сCreat, мкмоль/л). Также исследованию подлежал анализ динамики электролитов плазмы крови: калия (K⁺, ммоль/л) и натрия (Na⁺, ммоль/л). Субъективная оценка выраженности болевого синдрома проводилась с использованием ВАШ (5-балльная шкала), объективная оценка – по динамике концентрации адреналина (сAdr, нм/л) и норадреналина (сNoradr, нм/с) методом флюорометрии по методике Э.Ш. Матлиной. Статистическая обработка данных была проведена на основе t-критерия Стьюдента и непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что исходное состояние пациентов характеризовалось однотипно для всех групп исследования. В частности, выраженность болевого синдрома, судя по данным, представленным на рисунке 1, была максимальной, что подтверждалось не только тенденцией к гипертензии (превышение (p=0,05) верхней границы АД ср. для Р – 9,5%, для К – 12,6%, для Д – 11,4% и для Ке – 12,3%) и тахикардии (превышение (p<0,05) величины пульса для указанных групп на 12,5; 14,2; 15,1 и 13,2% соответственно) (рис. 2), но также подтверждалось динамикой катехоламинов (рис. 6).

В процессе проводимого лечения воздействие неселективных ингибиторов ЦОГ позитивно отражалось на динамике выраженности болевого синдрома, которое сопровождалось аналогичной динамикой гемодинамических показателей и маркеров адренергической реакции организма в ответ на послеоперационную боль. Следует обратить внимание на тот факт, что на фоне симметричной динамики указанных показателей в группах, использующих в качестве обезболивающих средств неселективные НПВП, при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 динамика болевого синдрома была негативной. Так, через 3 ч после оперативного вмешательства превышение (p<0,01) исходных данных

субъективной оценки выраженности болевого синдрома по ВАШ составила 29,1%, а катехоламинов: сAdr – на 56,2% и сNoradr – на 56,8% соответственно. В последующем в течение первых послеоперационных суток указанные показатели принимали нормальное значение и сохраняли стабильность до конца исследования. При этом в группе К указанные показатели достигали максимального значения на третьи сутки, что характеризуется нами как отсутствие выраженного обезболивающего эффекта кетопрофена в раннем послеоперационном периоде. В то время как у пациентов из других групп исследования эти показатели находились в пределах нормы. Реакция системы свертывания на фоне проводимой терапии НПВП в значительной степени отражала фармакодинамику действующих веществ. Согласно данным на рис. 3 при использовании кетопрофена повышение АЧТВ на 18,8% является следствием гипокоагуляции, вызванной прямым ингибированием простагландинов, также в группах диклофенака, кеторолака и кетопрофена наблюдалось синхронное повышение величины МНО, исключением была группа Ревмоксикама, где уровень МНО был стабилен на протяжении исследования.

Так, повышение (p<0,05) МНО в группе диклофенака через 3 ч после операции составило 15,3%, к концу первых суток – 46,1%, а к третьим суткам – 47,8% относительно исходных данных. Отсутствие достоверной динамики показателей АЧТВ и МНО у пациентов группы Р указывает на то, что Ревмоксикам, избирательно угнетая активность простагландинов, не приводит к возникновению дефицита факторов свертывания крови. Эффективность выделительной функции в группах исследования также обусловлена действием НПВП. Так, в группах Р и Д колебания электролитного состава крови находились в пределах физиологической нормы, а в группах К и Ке имели тенденцию к повышению в течение первых послеоперационных суток (рис. 4). В частности, в группе Д на фоне недостаточного (p>0,5) повышения уровня K⁺ на 2,5% отмечался рост (p<0,05) сCarb на 9,3% и сCreat на 14,6% к концу исследования относительно исходных данных. В эти же сроки указанные показатели в группе Ке возрастали (p<0,05) соответственно на 8,8 и 14,7% (рис. 5). При этом показатели K⁺ и Na⁺ хотя и оставались в пределах нормы, однако диапазон колебаний абсолютных величин указывал на существенную нагрузку фильтрационной способности гломерулярного аппарата, по всей видимости, обусловленного токсическим поражением почек.

При оценке данных видеоэзофагогастроскопии в группе неселективных НПВП – диклофенака, кеторолака, кетопрофена – поражения слизистой, такие как гиперемия, отек, трещины, эрозии слизистой желудка, наблюдались чаще, чем в группе Ревмоксикама (табл. 4).

Таким образом, сравнительный анализ НПВП подтвердил эффективность их использования в качестве препаратов выбора послеоперационного обезболивания. Подавление болевой импульсации НПВП естественным образом позволяло ускорить процесс активизации пациентов и сократить время их пребывания на койках интенсивной терапии. В то же время ярко выраженный нефротоксичный эффект для групп К и Ке, негативное влияние на свертывающую систему крови, а также более частое развитие НПВП-гастропатий для групп Д, К и Ке позволяет сделать вывод о целесообразности применения в комплексе лечения послеоперационной боли препарата Ревмоксикам.

Таблица 4. Относительное количество поражений ЖКТ при применении неселективных НПВП и Ревмоксикама

Препарат	Эрозии, %	Трещины слизистой, %	Отек слизистой, %	Гиперемия слизистой, %	Количество пациентов с гастропатиями, %
Ревмоксикам®	28	6	6	6	50
Диклофенак	42	16	25	16	100
Кеторолак	16	8	8	58	91
Кетопрофен	25	25	17	33	100

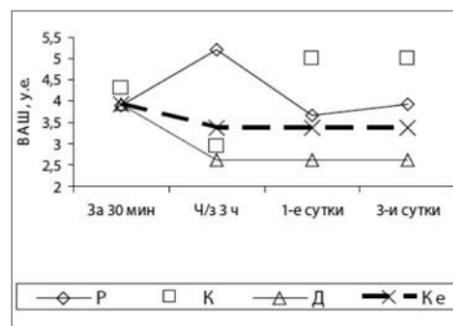


Рис. 1. Динамика субъективной оценки выраженности болевого синдрома

Опираясь на данные исследования, рекомендована следующая схема послеоперационного обезболивания препаратом Ревмоксикам® – раствор для парентерального введения в дозе 15 мг/сут внутримышечно. Первое введение рекомендовано производить за 30 мин до

операции с целью достижения максимума обезболивающего действия в раннем послеоперационном периоде.

Выводы

- Ревмоксикам может быть рекомендован для обезболивания в послеоперационном периоде.
- Ревмоксикам не влияет на систему гемостаза, функцию почек и имеет меньший риск возникновения индуцированных НПВП-гастропатий.
- Ревмоксикам в отличие от диклофенака не приводит к увеличению времени гемостаза.
- Ревмоксикам в отличие от кеторолака и кетопрофена не оказывает токсического влияния на функцию почек.

Список литературы находится в редакции.

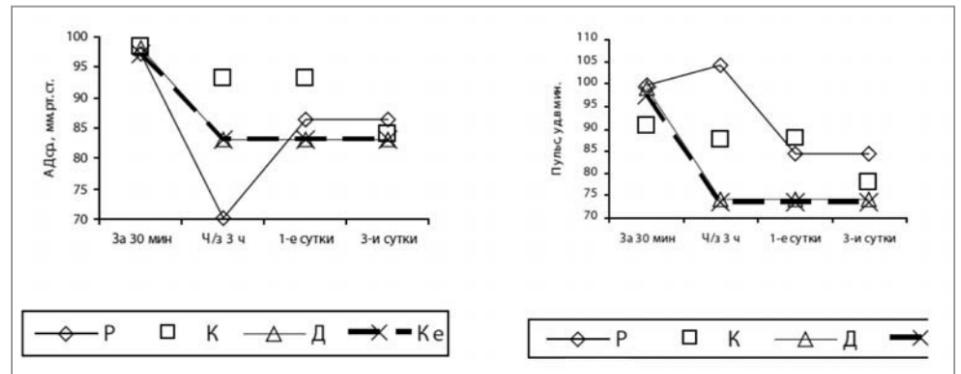


Рис. 2. Динамика гемодинамических показателей в группах исследования

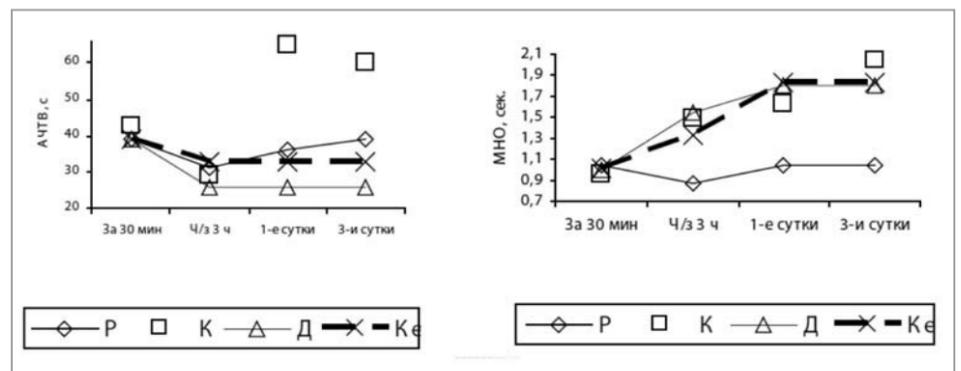


Рис. 3. Оценка свертывающей функции крови

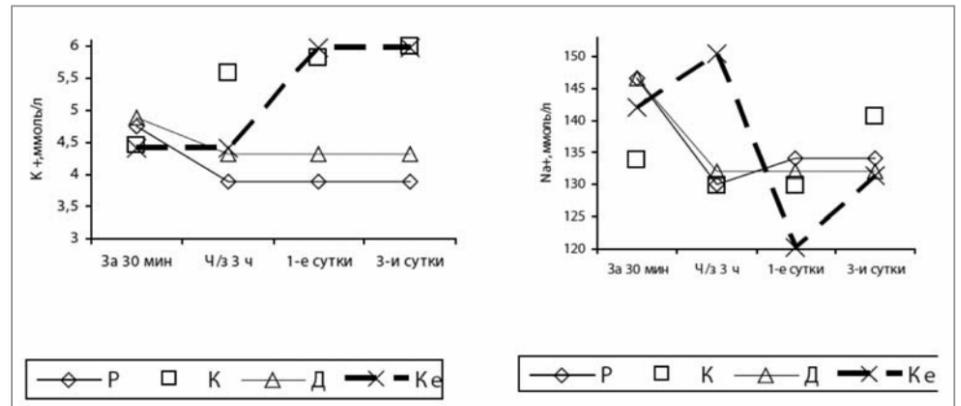


Рис. 4. Динамика электролитов плазмы в группах исследования

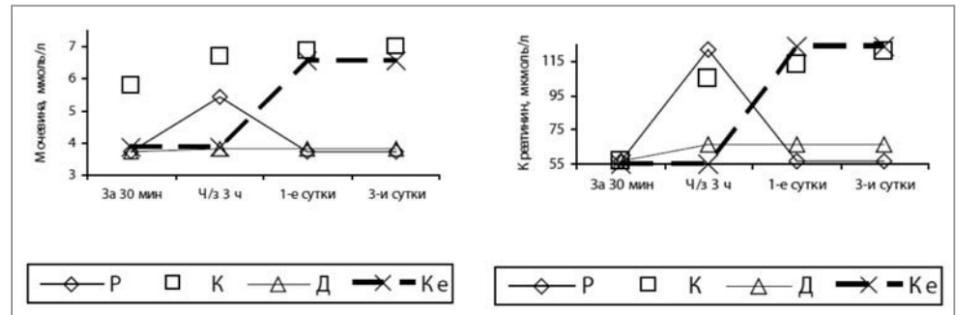


Рис. 5. Выделительная функция почек

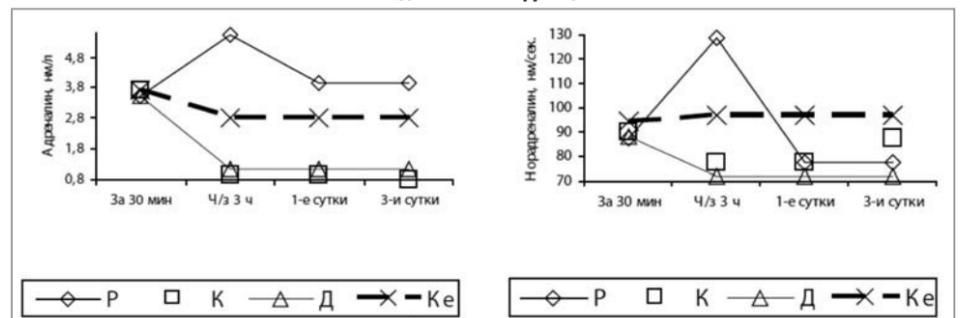


Рис. 6. Объективная оценка выраженности болевого синдрома