

Нестероидные противовоспалительные препараты в анестезиологии и хирургии

А. М. Овечкин

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in anesthesia and surgery

A. M. Ovechkin

Moscow Medical Academy named after I. M. Sechenov, Moscow

Нестероидные противовоспалительные препараты являются наиболее широко назначаемыми анальгетиками во всем мире. Прежде чем рассуждать о положительных и отрицательных свойствах средств данной группы, необходимо договориться о терминах. Определение «нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)» очевидно, является наиболее правильным. Однако в разговорной практике чаще используется аббревиатура «НПВС» – «нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)». Этой аббревиатурой мы и будем впоследствии пользоваться.

Конечно, основная проблема заключается не в терминологии. К сожалению, порой приходится слышать мнение о неадекватности обезболивания при использовании НПВС. Такие суждения относятся к попыткам использования данных препаратов в качестве моноанальгетиков после операций высокой травматичности.

Для того чтобы оценить истинное положение препаратов данной группы в схемах послеоперационного обезболивания, обратимся к монографии «Acute Pain Management: Scientific Evidence», Australian and New Zealand College of Anaesthetists, 2005.

Итак:

- НПВС и селективные ингибиторы ЦОГ-2 являются эквипотенциальными анальгетиками для лечения острой послеоперационной боли (Кокрановская база данных, уровень доказательности – I).
- Комбинация НПВС + парацетамол повышает качество обезболивания (уровень доказательности – I).
- НПВС, парацетамол и селективные ингибиторы ЦОГ-2 являются важнейшими компонентами схемы мультимодальной анальгезии (уровень доказательности – II).

НПВС представляют собой гетерогенную группу препаратов, молекула которых включает одно или несколько ароматических колец, соединенных с функциональной кислотной группой. НПВС являются слабыми органическими кислотами (константа диссоциации pK от 3 до 5,5).

НПВС как препараты патогенетической терапии острой боли

Важнейшая роль тканевого воспаления в механизмах центральной сенситизации, а следовательно, и в формировании хронической боли является показанием для обязательного включения в схему лечения послеоперационной боли препаратов данной группы (табл. 1).

Таблица 1. Классификация наиболее часто используемых НПВС

Группа	Препарат
Производные 2-пропионовой кислоты	Ибупрофен, кетопрофен
Производные индолуксусной кислоты	Индометацин
Производные фенилуксусной кислоты	Диклофенак
Производные пирролуксусной кислоты	Кеторолак

Интересно отметить, что широкое использование НПВС для послеоперационного обезболивания входит в число 15 наиболее значимых медицинских инноваций за последние 30 лет, где стоит в одном ряду, например, с внедрением лапароскопической хирургии (Fuchs V., Sox H., 2001). НПВС в лечении послеоперационной боли являются препаратами патогенетической направленности (в отличие от опиоидных анальгетиков), поскольку хирургическое вмешательство всегда сопровождается воспалением травмированных тканей.

НПВС – мощные ингибиторы синтеза простагландина за счет их воздействия на активность циклооксигеназы. Сами по себе простагландины не являются значимыми медиаторами боли, но тем не менее они участвуют в процессе формирования гипералгезии за счет способности сенситизировать периферические ноцицепторы к действию различных медиаторов боли (брадикинина, гистамина и др.). Таким образом, НПВС – важнейшие препараты в схемах послеоперационного обезболивания.

Острая боль и другие воспалительные ответы на повреждение тканей модулируются локальным высвобождением медиаторов воспаления, которые, действуя в синергизме, вызывают экстравазацию жидкой части плазмы, а также сенситизируют периферические ноцицепторы, формируя первичную гипералгезию.

Весьма перспективным представляется включение в схемы периоперационного обезболивания препаратов с «антигипералгезивным» действием, в частности НПВС.

Простагландин E_2 ($ПГЕ_2$) образуется в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов малого диаметра, вызывает вазодилатацию и участвует в формировании гипералгезии. Тромбоксан A_2 ($ТКА_2$) синтезируется в тромбоцитах, способствует агрегации тромбоцитов и вызывает вазоконстрикцию. В синтезе $ПГЕ_2$ участвуют как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, $ТКА_2$ является исключительно продуктом ЦОГ-1. Концентрация $ПГЕ_2$ в тканях существенно возрастает по мере развития болевого синдрома (Gordon S. et al., 2002).

Воспалительная реакция травмированных тканей стимулирует активность ЦОГ-2 в задних рогах спинного мозга, что приводит к повышению концентрации $ПГЕ_2$ в СМЖ (Samad K. et al., 2001).

Как известно, воспалительная реакция периферических тканей на повреждение сопровождается индукцией синтеза ЦОГ-2 как в периферических

тканях, так и в ЦНС, опосредованной увеличением образования интерлейкина-1 (ИЛ-1). Простагландин E_2 ($ПГЕ_2$) в значительной степени способствует повышению интенсивности боли, стимулируя продукцию медиаторов боли (брадикинин). Активация центральной ЦОГ-2 приводит к увеличению продукции $ПГЕ_2$. Стимуляция $ПГЕ_2$ простагландиновых рецепторов задних рогов спинного мозга усиливает открытие N-метил-D-аспартат (NMDA) каналов глутаматом, что повышает возбудимость нейронов задних рогов спинного мозга.

Классическая схема мультимодальной анальгезии предусматривает три основных компонента – опиоидные анальгетики, неопиоидные анальгетики (НПВС + парацетамол) и методы регионарной анальгезии. Опиоидные анальгетики (преимущественно морфин в режиме контролируемой пациентом внутривенной анальгезии) являются стандартом послеоперационного обезболивания в большинстве западноевропейских клиник. Но... известные проблемы учета и списания ограничивают назначение препаратов данной группы в клиниках Российской Федерации. Впрочем, в этом могут быть и свои положительные стороны. Известнейший специалист в области патофизиологии периоперационного периода, датский хирург Н. Kehlet неоднократно высказывал идею о разработке безопиоидных методик послеоперационного обезболивания (Kehlet H., 2006), которые способствуют ранней послеоперационной реабилитации пациентов.

Из препаратов, имеющих форму для парентерального введения и подавляющих активность циклооксигеназы как 1-го, так и 2-го типа, наибольшее применение находят диклофенак, кеторолак и кетопрофен, включенные во все европейские рекомендации и протоколы послеоперационного обезболивания (табл. 1).

Мы задались целью выяснить, какой препарат из НПВС, имеющих форму для парентерального введения, в настоящее время является наиболее используемым. Введение в строку поиска базы данных MEDLINE названия препарата из группы НПВС и словосочетания «postoperative pain» дало следующие результаты (табл. 2).

Кеторолак является рацемическим препаратом, структурно близким индометацину. Интересно отметить, что кеторолак – единственный парентеральный НПВС, разрешенный Food Drug Administration (FDA) для использования в педиатрической практике в США (факт, свидетельствующий о высокой безопасности препарата).

Таблица 2. Частота упоминания различных НПВС, используемых для послеоперационного обезболивания, в базе данных MEDLINE

Препарат	Количество ссылок
Кеторолак (в клинике с начала 1990-х гг)	653
Диклофенак (в клинике с 1971 г.)	585
Кетопрофен	255
Лорноксикам	61

Таблица 3. Побочные эффекты НПВС, применяемых с целью послеоперационного обезболивания (Forrest J. et al., 2002)

Побочные эффекты	Кеторолак (5634 пациента)	Диклофенак, кетопрофен (5611 пациентов)
Повышенная кровоточивость ран	61 (1,1%)	56 (1,0%)
Желудочно-кишечные кровотечения	0	4 (0,1%)
Острая почечная недостаточность	3 (< 0,1%)	3 (0,1%)
Аллергические реакции	5 (0,1%)	7 (0,1%)

Характеризуется мощным анальгетическим, умеренным противовоспалительным и антипиретическим эффектом, обладает определенной селективностью в отношении ЦОГ-1, в частности, подавляет ее активность в более низких дозах, чем активность ЦОГ-2.

В эксперименте было установлено, что кеторолак характеризуется более выраженным соотношением анальгетического эффекта к противовоспалительному в сравнении с прочими НПВС. В частности, в одном из экспериментальных исследований было установлено, что в сравнении с напроксеном анальгетический эффект кеторолака был мощнее в 50 раз, а противовоспалительный – только в 3 раза (Spickler W., 1993).

Клиническое значение имеет время введения препарата, поскольку развитие анальгетического эффекта в ряде случаев может отсрочено на 30–60 мин, а максимальный опиоидсберегающий эффект проявляется к 4-му ч и в дальнейшем имеет тенденцию к усилению на протяжении 24 ч наблюдения (Gillies G. et al., 1987). Эти свойства препарата объясняются его фармакокинетикой. В частности, кеторолак имеет промежуточный период полувыведения (5 ч) в сравнении с диклофенаком (1 ч) и пироксикамом (50 ч).

Вопросы безопасности использования НПВС

Ретроспективное когортное исследование, проведенное в 35 клиниках США и включившее 10272 пациентов, которым парентерально вводился

кеторолак, а также 10247 пациентов, получавших исключительно опиоидные анальгетики, выявило повышение риска желудочно-кишечных кровотечений на фоне НПВС в 1,3 раза (Strom B. et al., 1996). К факторам риска отнесли возраст > 75 лет, суточные дозы > 120 мг, длительность назначения > 5 сут.

Вопросы безопасности использования НПВС в послеоперационном периоде во многом были закрыты мультицентровым исследованием Forrest J. et al. (2002), включившем 49 клиник и 8 стран Европы (табл. 3).

Назначение кеторолака, не превышающее по длительности 5 сут, не повышает риск развития острой почечной недостаточности. К группе риска в целом относятся пациенты пожилого возраста с гиповолеемией, недостаточностью кровообращения, а также с исходной патологией почек. Метаанализ 8 контролируемых рандомизированных исследований показал, что назначение НПВС снижает клиренс креатинина на 18 мл/мин (в норме клиренс креатинина 80–120 мл/мин), а экскрецию калия – на 38 ммоль за сутки (нормальная экскреция до 100 ммоль/сут) в 1-е сут после операции (Lee A. et al., 2000). Данный эффект наблюдался вне зависимости от используемого НПВС и был расценен как транзиторный и клинически незначимый для пациентов с исходно нормальной функцией почек.

Достаточно любопытны данные исследования Freedland S. и соавт. (2002), исследовавшими эффективность и безопасность назначения кеторолака у живых доноров почки (родственные

трансплантации), когда особую важность имеет снижение частоты осложнений, в частности, максимально эффективное купирование болевого синдрома. В данной работе был проведен анализ эффективности и безопасности назначения кеторолака у 212 пациентов, перенесших открытую нефрэктомия с целью последующей трансплантации почки за период 1998–2002 гг. в урологической клинике Калифорнийского университета (Лос-Анджелес, США). Первая доза 30 мг вводилась в операционной внутривенно сразу же после нефрэктомии, затем повторно через каждые 6 ч. При необходимости назначали опиоидные анальгетики (морфин). Интенсивность боли на фоне назначения кеторолака была достоверно ниже в сравнении с контрольной группой в 1-е сут после операции, в день выписки, а также спустя 1 нед и 1 мес после операции. После включения в схему послеоперационного обезболивания кеторолака, суммарная потребность в назначении опиоидов снизилась на 58% ($p < 0,001$). Пациенты, получавшей кеторолак, в более ранние сроки отказывались от анальгетиков в сравнении с пациентами контрольной группы ($p = 0,06$). Интересно отметить, что в группе, получавших кеторолак, раньше восстанавливалась способность принимать жидкую и твердую пищу (очевидно, за счет снижения частоты тошноты и рвоты).

Естественные опасения связывались с вероятностью снижения функции почек у пациентов, перенесших нефрэктомия и получавших кеторолак в раннем послеоперационном периоде. Однако в 1-е сут после операции не было выявлено достоверных различий клиренса креатинина между пациентами двух групп, незначительное различие отметили во 2-е сут (снижение до $66,0 \pm 1,3\%$ от исходного на фоне кеторолака и $71,9 \pm 2,7\%$ без него, $p = 0,05$). Через 3 мес после операции состояние функции почек было одинаковым в обеих группах. Транзиторное снижение функции почек в раннем послеоперационном периоде на фоне назначения НПВС, очевидно, объясняется угнетением синтеза простагландинов (в т. ч. простаглицина) с последующим за этим снижением почечного кровотока.

Механизмы действия НПВС – что нового?

Неселективные НПВС подавляют активность как ЦОГ-2, так и ЦОГ-1 преимущественно в периферических тканях, в незначительной степени в ЦНС, что снижает синтез простагландинов.

В экспериментальных исследованиях было показано, что неселективные НПВС, подавляющие активность как ЦОГ-2, так и ЦОГ-1, оказывают более выраженный анальгетический и антигиперальгезивный эффект в сравнении с селективными ингибиторами ЦОГ-2 (Bianchi M., Panerai A., 2002). Данный факт объясняется существенным повышением активности ЦОГ-1 в ответ на повреждение периферических тканей.

НПВС рассматриваются как препараты с преимущественно периферическим механизмом действия. Однако есть мнение, что их анальгетический эффект отчасти обусловлен центральным эффектом (Malmberg A., Yaksh T., 1992; Eisenach J. et al., 2002). В экспериментальных исследованиях показано, что интратекальное введение НПВС характеризуется в 100 раз более мощным анальгетическим и антигиперальгезивным эффектом в сравнении с системным (Malmberg A., Yaksh T., 1992). Необходимо подчеркнуть, что в клинической практике НПВС ни в коем случае не могут вводиться интратекально или эпидурально.

Вопрос о возможности центрального действия НПВС является весьма неоднозначным и спорным. Для того чтобы препарат, введенный внутримышечно или внутривенно, оказывал действие на ЦНС, он должен преодолеть гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в клинически значимых концентрациях. Физико-химические свойства НПВС сами по себе являются предпосылкой их плохого проникновения через ГЭБ (Rice A. et al., 1993). Известно, что препараты могут преодолевать ГЭБ за счет пассивной диффузии или активного транспорта. В частности, кеторолак имеет маленькую молекулу с липофильными свойствами, которая теоретически должна диффундировать через ГЭБ. Однако проблема заключается в том, что в плазме препарат ионизируется и активно связывается с белками (> 99%), что существенно затрудняет его диффузию.

Столь же плохо проникает в СМЖ близкий по структуре к кеторолаку индометацин. Производные пропионовой кислоты ибупрофен и кетопрофен характеризуются большей способностью пенетрировать ГЭБ. Так, после внутривенного введения ибупрофена в дозе 10 мг/кг средняя концентрация его в СМЖ достигла 184 мкг/л (Kokki H. et al., 2007), что составило 2% от концентрации препарата в плазме. Внутривенное введение кетопрофена 1 мг/кг сопровождалось появлением его в СМЖ в средней концентрации 8 мкг/л, причем со временем содержание препарата постепенно увеличивалось (Mannila A. et al., 2006).

Для исследования способности кеторолака проникать через ГЭБ, его вводили в дозе 0,5 мг/кг внутривенно в течение 5 мин детям в возрасте от 3 мес до 12 лет, оперированным на нижней половине тела в условиях спинальной анестезии (преимущественно урологические и ортопедические операции). Кеторолак был обнаружен только в $\frac{2}{3}$ образцов СМЖ, его концентрация в СМЖ варьировала в пределах 0,2–7,6 мкг/л (в среднем – 0,6 мкг/л), а в плазме – от 449 до 4831 мкг/л (в среднем – 2603 мкг/л).

Тем не менее в данном исследовании максимальная концентрация кеторолака в СМЖ определялась на 25–32-й мин после внутривенных инъекции, что приблизительно соответствовало времени развития максимального анальгетического эффекта препарата (15–20 мин). Из этого можно предположить, что подавление активности ЦОГ на уровне спинного мозга играет определенную роль в механизмах действия кеторолака. Полагают, что ингибирование спинальной ЦОГ-1 препятствует формированию ноцицептивного компонента острой боли. Позднее, по мере индукции ЦОГ-2, подавление ее активности на спинальном уровне оказывает влияние на воспалительный компонент острой боли (Zhu H. et al., 2003). В экспериментальных исследованиях было показано, что после операционной травмы содержание ЦОГ-1 в спинном мозге существенно возрастает и подавление ее активности способствует снижению интенсивности послеоперационного болевого синдрома (Martin T. et al., 2006).

НПВС и предупреждающая анальгезия

Популярность предупреждающей анальгезии, пережив период забвения, в настоящее время растет вновь. Эпидемиологические исследования, проведенные в странах Западной Европы и Северной Америки, выявили, что качество послеоперационного обезболивания в XXI в. не повышается, а, напротив, снижается (Warfield, 1995; Apfelbaum, 2003). Авторы данных исследований приводят свои причины, в частности несоблюдение национальных протоколов послеоперационного обезболивания. Нам же причины видятся несколько иначе:

- Избыточное введение опиоидных анальгетиков ультракороткого действия (суфентанил и пр.) во время операции. Известно, что препараты данной группы способствуют развитию вторичной (опиоид-индуцированной) гипералгезии.

- Чрезмерное увлечение ингаляционной анестезией. Современные мощные ингаляционные анестетики создают иллюзию адекватной анестезии во время операции. В то же время они воздействуют лишь на самое «проксимальное» звено формирования острого болевого синдрома – «перцепцию боли», т. е. осознанное ее восприятие пациентом.
- Отказ от весьма разумных схем мультимодальной анальгезии, в частности, предусматривающих использование НПВС и принципа «предупреждающей анальгезии».

Известно, что ПГЕ₂-рецепторы спинного мозга играют ключевую роль в механизмах формирования воспалительной гипералгезии. На спинальном уровне ПГЕ₂ усиливает выброс возбуждающих нейромедиаторов, повышая таким образом активность нейронов задних рогов спинного мозга. Неселективные ингибиторы ЦОГ обладают мощным антигипералгезивным действием за счет торможения синтеза ПГЕ₂ (Eisenach J. et al., 2002).

После внутривенного введения 30 мг кеторолака существенно снижается тканевая концентрация как ПГЕ₂, так и ТКА₂. Данный эффект наблюдается уже через 15 мин после инъекции. Это наблюдение подтверждает зависимость интенсивности боли от тканевого уровня ПГЕ₂ (Gordon S. et al., 2002).

В исследовании, выполненном на добровольцах с экспериментальной моделью боли (ожог I-й степени кожи живота), исследовали способность кеторолака влиять на величину зоны гипералгезии и болевые пороги. Кеторолак в дозе 60 мг вводился внутривенно через 45 мин после нанесения термического повреждения. Препарат существенно снижал площадь зоны вторичной гипералгезии (оценивали при помощи волосков Ван Фрея) уже через 60 и 120 мин наблюдения. Термическая травма снижала болевые пороги, в частности, исходный тепловой порог боли составлял $42,2 \pm 2,7$ °С, а после нанесения ожога – $39,2 \pm 1,9$ °С, что свидетельствовало о развитии первичной гипералгезии. Кеторолак достоверно повышал сниженные пороги боли уже через 30 мин после введения.

В двойном слепом контролируемом исследовании, выполненном у пациентов, оперированных в условиях общей анестезии по поводу переломов лодыжек, было установлено, что внутривенное введение 30 мг кеторолака до наложения турникета на конечность существенно влияло на выраженность послеоперационного болевого

синдрома. В то же время аналогичная процедура, осуществленная в конце операции, сразу же после снятия турникета, подобного эффекта не оказывала. В частности, средняя интенсивность боли по 10-балльной шкале через 2 ч после операции у пациентов 1-й группы была в 2 раза ниже, а через 4 ч в 1,5 раза ниже, чем во 2-й группе. В дальнейшем показатели в обеих группах выравнивались.

Предупреждающий эффект объясняется преимущественно периферическим действием препарата, поскольку известно, что соотношение концентраций кеторолака в плазме и спинномозговой жидкости после внутривенного введения составляет 1000: 1 (Rice A. et al., 1993).

Отсутствие различий между группами по интенсивности болевого синдрома спустя 6, 8 и более часов после операции объясняется кратковременностью действия единственной введенной дозы препарата. Оптимизированная предупреждающая анальгезия должна включать назначение НПВС в пред-, интра- и послеоперационном периоде. Тот факт, что предупреждающий эффект кеторолака имеет временнозависимый и дозозависимый характер, ранее был продемонстрирован в исследованиях E. Rogers et al. (1995) и D. Fletcher et al. (1995). В первом случае внутривенное введение 10 мг кеторолака перед кожным разрезом снижало интенсивность боли в течение 2 ч после абдоминальной гистерэктомии. Во втором случае аналогичным образом вводили уже 60 мг того же препарата перед началом операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. При этом отметили достоверное снижение интенсивности боли и потребности в опиоидных анальгетиках в течение 6 ч после операции в сравнении с пациентами, получившими ту же дозу перед ушиванием кожи.

Целесообразность использования НПВС в схемах послеоперационного обезболивания у пациентов групп повышенного риска

Быстрое восстановление функции внешнего дыхания, адекватное обезболивание, ранняя активизация являются одними из основных задач анестезиологического обеспечения пациентов, страдающих морбидным ожирением. В исследование R. Govindarajan et al. (2005) были включены 50 пациентов, страдающих морбидным ожирением (вес от 109 до 190 кг), перенесших лапароскопические шунтирующие операции на желудке. Пациенты

1-й группы (25) получали внутривенную инфузию кеторолака (60 мг на 1000 мл физиологического раствора, скорость инфузии 100–150 мл/ч), 2-й группы – внутривенную инфузию ремифентанила (5 мг в 100 мл, скорость инфузии – 0,25–0,5 мкг/кг/мин). Все операции были выполнены в условиях общей анестезии N₂O и дезфлюраном. Места установки лапароскопических портов были предварительно инфильтрированы 0,25% раствором бупивакаина. В 1-й группе инфузия кеторолака со скоростью 75–150 мл/ч была продолжена в течение 24 ч после операции. В обеих группах пациентам предлагалась КПА фентанилом.

Интраоперационные показатели гемодинамики, данные BIS-мониторинга были сопоставимы в обеих группах, в группе 2 была выше частота послеоперационной тошноты и рвоты. В группе 1 в течение 24 ч наблюдения была ниже средняя интенсивность боли по 10-балльной ВАШ (в среднем 3–2–2,1–3,2–2,2–3,2 и 2,1 балла через 0,3–2–4–8–12–18 и 24 ч после операции). В группе, не получавшей кеторолак, аналогичные показатели составляли 6–3,1–4–5–4–5 и 4,8 балла. В 1-й группе отметили более высокий показатель удовлетворенности пациентов качеством обезболивания. У пациентов 1-й группы была выше способность к восстановительной респираторной физиотерапии (побудительная спирометрия), в частности, не отмечали болевых ощущений при выполнении данной процедуры 13 пациентов 1-й и 3 пациента 2-й группы, слабые болевые ощущения испытывали 9 и 14 пациентов соответственно. На фоне инфузии кеторолака сокращались сроки пребывания в палате пробуждения. Общее количество болюсов фентанила было в 2,5–4 раза выше у пациентов 2-й группы.

Основным фактором риска у пациентов, страдающих морбидным ожирением, является послеоперационное нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений. В течение первых 24 ч после операции высока вероятность прогрессирующего образования ателектазов. Снижение ФОЕ достигает максимума через 12 ч после операции. Интересно отметить, что адекватное купирование болевого синдрома само по себе не восстанавливает исходный уровень ФОЕ, важнейшим условием является активизация пациента и восстановление способности к самостоятельному передвижению. Пациенты с морбидным ожирением относятся к группе повышенного риска аспирации и острой обструкции дыхательных путей после экстубации. В связи с этим особое значение приобретает раннее восстановление адекватного

кашлевого рефлекса. Интраоперационное использование опиоидных анальгетиков способно обеспечить гемодинамическую стабильность во время операции и обезболивание в раннем послеоперационном периоде. В то же время оно чревато послеоперационным угнетением дыхательной функции, сонливостью, возникновением тошноты и рвоты.

Ранее НПВС практически не использовались в послеоперационном обезболивании пациентов, перенесших операции на органах грудной клетки. В последние годы ситуация несколько изменилась, поскольку были получены данные о положительном влиянии препаратов данной группы на течение послеоперационного периода и у пациентов этого профиля. Метаанализ 20 рандомизированных контролируемых исследований, включивших 1065 пациентов, перенесших кардиохирургические и торакальные операции, выявил достоверное снижение интенсивности боли и снижение потребности в анальгетиках в первые 24 часа на фоне назначения НПВС (Bainbridge D. et al., 2006). В исследовании AFIST периоперационное назначение НПВС достоверно снижало частоту фибрилляции предсердий после кардиоторакальных операций (Ruffin R. et al., 2008), на основании чего был сделан вывод о том, что воспаление является триггером данного осложнения.

Известно, что кеторолак характеризуется способностью снижать интенсивность как адреналин-индуцированной, так и аденозин-дифосфат-индуцированной агрегации тромбоцитов. Кроме того, он полностью подавляет активность тромбоцитарной циклооксигеназы. В то же время он в меньшей степени, чем аспирин, препятствует адгезии тромбоцитов к поврежденному субэндотелию. Известно, что аспирин, связываясь с рецепторами тромбоцитов, необратимо угнетает их функции. Высказывались предположения, что параллельное назначение НПВС может препятствовать связыванию аспирина со специфическими рецепторами, снижая его антитромбоцитарный эффект (Catella-Lawson F. et al., 2001), в связи с чем FDA в 2006 г. предложила внести в число противопоказаний для НПВС их использование в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование (АКШ). Целью данного ретроспективного исследования явилось изучение влияния кеторолака на раннюю и позднюю летальность у пациентов, перенесших АКШ и получавших аспирин.

168 пациентов получали кеторолак – 15–30 мг внутривенная нагрузочная доза, после чего эта доза вводилась повторно каждые 6 ч. Аспирин в дозе 325 мг вводился через назогастральный зонд через 1 ч после поступления пациента в отделение интенсивной терапии. 1018 пациентов после АКШ кеторолак не получали. На протяжении всего периода наблюдения после АКШ умерло 106 пациентов, причем только 2 из группы получавших кеторолак (1%) и 104 из группы сравнения (10%). При помощи математического моделирования вероятного риска смерти после АКШ в течение 90 сут было установлено, что назначение кеторолака снижает подобный риск в 7 раз (Engoren M. et al., 2007).

Ранее проведенные исследования с использованием специфических ингибиторов ЦОГ-2 вальдекоксиба и парекоксиба у пациентов той же категории выявили увеличение частоты послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений в 3,7 раза на фоне назначения вышеуказанных препаратов (Nussmeier R. et al., 2005). При этом 30-суточная летальность не изменялась. Негативное влияние специфических ингибиторов ЦОГ-2 объясняют их способностью угнетать синтез простаглицина, сохраняя неизменной продукцию тромбосана A_2 , мощного индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора. Некоторые специалисты считают потенциально опасным и назначение неспецифических ингибиторов ЦОГ пациентам кардиохирургического профиля. В частности, T. MacDonald и L. Wei (2003) связывают повышение летальности с назначением ибупрофена пациентам, получавшим параллельно аспирин. В других исследованиях не было выявлено какой бы то ни было связи между назначением НПВС и частотой сердечно-сосудистых осложнений, а также летальностью (Garcia-Rodriguez L. et al., 2004).

Операции АКШ связаны с чрезмерной активацией свертывающей системы. Контакт крови с контуром аппарата искусственного кровообращения способствует активации тромбоцитов, эндотелиальных клеток и ряда факторов свертывания. Вероятность тромбоза коронарных сосудов и шунтов возрастает на фоне уже имеющейся гиперплазии интимы. Назначение аспирина с 1-го ч после операции и затем ежедневно в течение 1 года достоверно снижает риск тромбоза сосудистых шунтов. 48-часовая отсрочка назначения аспирина существенно снижает его терапевтический эффект. Известны единичные исследования влияния других НПВС на проходимость

сосудистых шунтов после АКШ. Так, назначение неселективного препарата индобуфена за сутки до операции с последующим ежедневным приемом на протяжении одного года оказывало тромбопрофилактическое действие, сравнимое с эффектом комбинации аспирина и дипиридамола (Radjah S. et al., 1994).

Кеторолак препятствует тромбированию микрососудов (Shufflebarger J. et al., 1996), подавляя агрегацию тромбоцитов и полностью угнетая активность тромбоцитарной циклооксигеназы. Он также блокирует активность фактора некроза опухоли (ФНО), индуцированную возросшей симпатической стимуляцией (Zhang Z. et al., 2003). Кроме того, кеторолак имеет механизмы действия, не связанные с влиянием на ЦОГ, в частности, индуцирует активность синтетазы оксида азота. Эффект комбинированного использования кеторолака и аспирина до сих пор не был описан. Известно, что ибупрофен, напроксен, целекоксиб и рофекоксиб ослабляют анти-тромбоцитарное действие аспирина. Диклофенак и флурбипрофен таким свойством не обладают (Catella-Lawson F. et al., 2001).

Авторы полагают, что влияние кеторолака на снижение летальности после АКШ обусловлено двумя механизмами, первый из которых связан с высокой селективностью действия препарата в отношении ЦОГ-1. Протестировав более 40 НПВС Warner T. и соавт. (1999) пришли к выводу, что кеторолак характеризуется максимальным воздействием на ЦОГ-1 и минимальным на ЦОГ-2. Около 30% пациентов, перенесших АКШ, оказались резистентны к анти-тромбоцитарному эффекту аспирина. Они составляют группу риска в отношении вероятности как раннего, так и позднего тромбоза сосудистых шунтов. В этой ситуации селективное действие кеторолака на ЦОГ-1, препятствующее агрегации тромбоцитов, приобретает особую значимость. Второй механизм связан с наличием минимального ингибирующего действия кеторолака на ЦОГ-2, потенцирующего аналогичный эффект аспирина. Активность ЦОГ-2 существенно возрастает в стенозированных коронарных артериях, что играет значительную роль в формировании воспалительного компонента атеросклероза.

Положительное влияние кеторолака на частоту сердечно-сосудистых осложнений выявлено и у пациентов некардиохирургического профиля. Так, в одном из исследований отметили снижение частоты послеоперационной ишемии миокарда на фоне внутривенного введения препарата

пациентам, перенесшим эндопротезирование крупных суставов (Beattie W. et al., 1997). В другом, ретроспективном эпидемиологическом исследовании, охватившем более 20000 госпитализированных пациентов, установили, что парентеральное введение кеторолака в 3 раза снижало риск развития острого инфаркта миокарда (Kimmel S. et al., 2002).

Иммуномодулирующее действие НПВС

Хирургический стресс-ответ, а также обширная травма тканей изменяет баланс активности Т-клеток-хелперов T_1/T_2 в пользу клеток T_2 . Клетки T_2 секретируют цитокины – интерлейкины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, а также стимулируют продукцию антител. Клиническое значение стресс-индуцированного дисбаланса T_1/T_2 и связанного с ним изменения продукции цитокинов заключается в повышении восприимчивости организма к инфекции и увеличению риска возникновения аутоиммунных заболеваний. Как известно, ИЛ-6 – один из основных провоспалительных цитокинов, в то время как ИЛ-10 рассматривается как противовоспалительный цитокин. Баланс продукции вышеуказанных цитокинов является необходимым условием поддержания периоперационного иммунного гомеостаза, поскольку дисбаланс существенно осложняет течение послеоперационного периода (McBride W. et al., 1996).

В исследовании Kim M. и Nahm T. (2001) изучали влияние добавления кеторолака к контролируемой пациентом внутривенной анальгезии (КПА) морфином у пациенток, перенесших абдоминальную гистерэктомию в условиях общей анестезии энфлюраном, на плазменный уровень ИЛ-6 и ИЛ-10. Кеторолак добавляли к морфину в шприце устройства для КПА в соотношении 0,5 мг/мл морфина и 1,5 мг/мл кеторолака. Болюсная доза 1 мл, локаут-интервал 10 мин, фоновая инфузия отсутствовала. Пациентки группы сравнения получали КПА морфином в чистом виде (1 мг/мл).

Концентрация ИЛ-6 в плазме существенно возрастала в раннем послеоперационном периоде у пациенток обеих групп. При этом были выявлены достоверные различия – средняя величина 38,4 пкг/мл (диапазон 22,9–156,2) в группе морфина и 24,5 пкг/мл (диапазон 9,5–106,6) в группе морфин + кеторолак ($p = 0,026$). Концентрация ИЛ-10 в послеоперационном периоде также увеличивалась в обеих группах. В группе «чистого» морфина через 4 ч после операции она в среднем

составляла 5,7 пкг/мл (4,8–7,4), а у пациенток, получавших комбинацию морфина с кеторолаком, была достоверно выше – 9,3 пкг/мл (4,8–19,2). Важно отметить, что суммарная суточная доза кеторолака, обеспечивающая достоверные изменения плазменного уровня ИЛ-6, была достаточно мала (в среднем 35 мг).

Важное значение имеет и выбор метода анестезии во время операции, который оказывает влияние на периоперационный цитокиновый ответ за счет модуляции нейроэндокринной реакции на травму и снижения уровня стресс-гормонов. Известно, что использование ЭА и СА снижает выраженность индуцированной оперативным вмешательством иммуносупрессии в сравнении с общей анестезией (Hashimoto T. et al., 1995; Le Cras A. et al., 1998). В работе Pirtticangas и соавт. (1995) было выявлено определенное стресс-модулирующее действие тотальной внутривенной анестезии пропофолом (повышение процента Т-хелперных клеток в сравнении с группой оперированных

в условиях анестезии изофлюраном) у пациенток, перенесших гистерэктомию.

Простагландин можно рассматривать как триггер послеоперационной иммуносупрессии. Простагландин активирует аденилатциклазу и, соответственно, стимулирует продукцию внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Одним из механизмов увеличения продукции ИЛ-6 является повышение уровня цАМФ (Zhang Y. et al., 1988). Таким образом, ингибитор ЦОГ кеторолак снижает стресс-индуцированный выброс ИЛ-6 за счет подавления синтеза ПГЕ2 и цАМФ.

Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 играет существенную роль в стресс-модуляции, препятствуя гиперпродукции провоспалительных цитокинов. ПГЕ2 является индуктором синтеза ИЛ-10 в моноцитах, а ИЛ-10, напротив, подавляет продукцию ПГЕ2. НПВС способны повышать плазменный уровень ИЛ-10, усиливая, таким образом, системный противовоспалительный эффект за счет снижения синтеза ПГЕ2.

Литература

1. Bainbridge D., Cheng D., Martin J. NSAID-analgesia, pain control and morbidity in cardiothoracic surgery // *Can. J. Anaesth.* 2006; 53: 46–59.
2. Beattie W., Warriner C., Etches R. The addition of continuous intravenous infusion of ketorolac to a patient-controlled analgesic morphine regimen reduced postoperative myocardial ischemia in patients undergoing elective total hip or knee arthroplasty // *Anesth. Analg.* 1997; 84: 715–722.
3. Bianchi M., Panerai A. Effects of lornoxicam, piroxicam and meloxicam in a model of thermal hindpaw hyperalgesia induced by formalin injection in rat tail // *Pharmacol. Res.* 2002; 45: 101–105.
4. Catella-Lawson F., Reilly M., Kapoor S. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin // *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1809–1817.
5. Conrad K., Fagan T., Mackie M. Effects of ketorolac tromethamine on hemostasis in volunteers // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1988; 43: 582–586.
6. Eisenach J., Curry R., Hood D. Phase I safety assessment of intrathecal ketorolac // *Pain.* 2002; 99: 599–604.
7. Engoren M., Habib R., Zacharias A. Postoperative analgesia with ketorolac is associated with decreased mortality after isolated coronary artery bypass graft surgery in patients already received aspirin: a propensity-matched study // *J. Card. Vasc. Anesth.* 2007; 21: 820–826.
8. Forrest J., Kamu F., Greer I. Ketorolac, diclofenac and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery // *Brit. J. Anaesth.* 2002; 88: 227–233.
9. Fuchs V., Sox H. Physician's views of the relative importance of thirty medical innovations // *Health Affairs.* 2001; 20: 30–42.
10. Fletcher D., Zetlaoui P., Monin S. Influence of timing on the analgesic effect of intravenous ketorolac after orthopedic surgery // *Pain.* 1995; 61: 291–297.
11. Freedland S., Blanco-Yarosh M., Hale J. Ketorolac-based analgesia improves outcomes for living kidney donors // *Transplantation.* 2002; 73: 741–745.
12. Garcia-Rodriguez L., Varas-Lorenzo C., Maguire A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population // *Circulation.* 2004; 109: 3000–3006.
13. Gillies G., Kenny G., Bullingham R. The morphine sparing effect of ketorolac tromethamine // *Anaesthesia.* 1987; 42: 727–731.
14. Gillis J., Brogden R. Ketorolac: a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management // *Drugs.* 1997; 53: 139–188.
15. Gordon S., Brahim J., Rowan J. Peripheral prostanoid levels and nonsteroidal anti-inflammatory drug analgesia: replicate clinical trials in a tissue injury model // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; 72: 175–183.
16. Govindarajan R., Bakalova T., Gerges M. Uvulopalatopharyngoplasty for sleep apnea in mentally retarded obese 14-year-old: an anaesthetic challenge // *Acta Anaesth. Scand.* 2003; 47: 366–368.
17. Govindarajan R., Ghosh B., Sathyamoorthy M. Efficacy of ketorolac in lieu of narcotics in the operative management

- of laparoscopic surgery for morbid obesity // *Surg. Obes. Rel. Diseases*. 2005; 1: 530–536.
18. Hashimoto T, Hashimoto S, Hori Y. Epidural anesthesia block changes in peripheral lymphocytes subpopulation during gastrectomy for stomach cancer // *Acta Anaesth. Scand*. 1995; 32: 294–298.
 19. Kehlet H. Labat Lecture 2005. Surgical stress and postoperative outcome – from here to where? // *Reg. Anesth. Pain Med*. 2006; 31: 47–52.
 20. Kim M., Hahm T. Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-10 are affected by ketorolac as an adjunct to patient-controlled morphine after abdominal hysterectomy // *Clin. J. Pain*. 2001; 17: 72–77.
 21. Kimmel S., Berlin J., Kinman J. Parenteral ketorolac and risk of myocardial infarction // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf*. 2002; 11: 113–119.
 22. Kokki H., Kumpulainen E., Lehtonen M. Cerebrospinal fluid distribution of ibuprofen after intravenous administration in children // *Pediatrics*. 2007; 120 (4): 1002–1008.
 23. Kumpulainen E., Kokki H., Laisalmi M. How readily does ketorolac penetrate cerebrospinal fluid in children? // *J. Clin. Pharmacol*. 2008; 48: 495–501.
 24. Le Cras A., Galley H., Webster N. Spinal but not general anesthesia increases the ratio of T helper 1 to T helper 2 cell subsets in patients undergoing transurethral resection of the prostate // *Anesth. Analg*. 1998; 7: 1421–1425.
 25. Lee A., Cooper M., Craig J. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults (Cochrane Review) // *Database Syst. Rev*. 2000; 4: CD002765.
 26. MacDonald T., Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin // *Lancet*. 2003; 361: 573–574.
 27. Malmberg A., Yaksh T. Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1992; 263: 136–146.
 28. Mannila A., Kokki H., Heikkinen M. Cerebrospinal fluid distribution of ketoprofen after intravenous administration in young children // *Clin. Pharmacokinet*. 2006; 45: 737–743.
 29. Martin T., Buechler N., Eisenach J. Intrathecal administration of a cyclooxygenase-1, but not a cyclooxygenase-2 inhibitor, reverses the effects of laparotomy on exploratory activity in rats // *Anesth. Analg*. 2006; 103: 690–695.
 30. McBride W., Armstrong M., McBride S. Immunomodulation: an important concept in modern anaesthesia // *Anaesthesia*. 1996; 51: 465–473.
 31. Norman P., Daley D., Lindsey R. Preemptive analgesic effects of ketorolac in ankle fracture surgery // *Anesthesiology*. 2001; 94: 599–603.
 32. Nussmeier R., Whelton A., Brown M. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery // *N. Engl. J. Med*. 2005; 352: 1081–1091.
 33. Pirtticangas C-O., Salo M., Mansikka M. The influence of anaesthetic technique upon the immune response to hysterectomy. A comparison of propofol infusion and isoflurane // *Anaesthesia*. 1995; 50: 1056–1061.
 34. Shufflebarger J., Doyle J., Roth T. The effect of ketorolac on microvascular thrombosis in an experimental rabbit model // *Plast. Reconstr. Surg*. 1996; 98: 140–145.
 35. Spickler W. Ketorolac (Toradol): a new analgesic or an old NSAID? // *Can. Med. Assoc. J*. 1993; 148: 1693–1695.
 36. Strom B., Berlin J., Kinman J. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding // *JAMA*. 1996; 275: 376–382.
 37. Radjah S., Nair U., Rees M. Effect of antiplatelet therapy with indobufen or aspirin-dipyridamole on graft patency one year after coronary artery bypass grafting // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1994; 107: 1146–1153.
 38. Rice A., Lloyd J., Bullingham R. Ketorolac penetration into the cerebrospinal fluid of humans // *J. Clin. Anesth*. 1993; 5: 459–462.
 39. Rice A., Lloyd J., Bullingham R. Ketorolac penetration into the cerebrospinal fluid of humans // *J. Clin. Anesth*. 1993; 5: 459–462.
 40. Rogers E., Fleming B., MacIntosh K. Effect of timing of ketorolac administration on patient-controlled opioid use // *Br. J. Anaesth*. 1995; 75: 15–18.
 41. Ruffin R., Kluger J., Baker W. Association between perioperative use of NSAIDs and post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation, blood transfusion and cardiovascular outcomes: a nested cohort study from the AF Suppression Study Trials (AFIST) I, II and III // *Curr. Med. Res. Opin*. 2008; 24: 1131–1136.
 42. Samad K., Moore K., Saperstein A. Interleukin-1 β -mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity // *Nature*. 2001; 410: 471–475.
 43. Stubhaug A., Romundstad L., Kaasa T., Breivik H. Methylprednisolone and ketorolac rapidly reduce hyperalgesia around a skin burn injury and increase pressure pain thresholds // *Acta Anaesth. Scand*. 2007; 51: 1138–1146.
 44. Warner T., Giuliano F., Vojnovic I. Nonsteroidal drugs selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999; 93: 7563–7568.
 45. Zhang Y., Lin J., Vilcek J. Synthesis of interleukin-6 (interferon- β 2/B-cell stimulatory factor 2) in human fibroblasts is triggered by increase in intracellular cyclic cAMP // *J. Biol. Chem*. 1988; 263: 6177–6182.
 46. Zhang Z., Wei S., Francis J. Cardiovascular and renal sympathetic activation by blood-borne TNF- α in rat: the role of central prostaglandins // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2003; 284: 916–927.
 47. Zhu H., Conklin D., Eisenach J. Cyclooxygenase-1 in the spinal cord plays an important role in postoperative pain // *Pain*. 2003; 104: 15–23.