

18. Villar J., Blanco J., Kacmarek R. M. Acute respiratory distress syndrome definition: do we need a change? *Current Opinion in Critical Care*. 2011; 17: 13—7.
19. Ranieri V. M., Rubenfeld G. D., Thompson B. T. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307 (23): 2526—33.
20. Ferguson N. D., Fan E., Camporota L. et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012; 38 (10): 1573—82.
21. Camporota L., Ranieri V. M. What's new in the "Berlin" definition of acute respiratory distress syndrome? *Minerva Anesthesiol*. 2012; 78 (10): 1162—6.
22. Villar J., Kacmarek R. M. The American-European Consensus Conference definition of the acute respiratory distress syndrome is dead, long live positive end-expiratory pressure! *Med. Intensiva*. 2012; 36 (8): 571—5.
23. Murray J. P., Matthay M. A., Luce J. M. et al. An expanded definition of adult respiratory distress syndrome. *Amer. Rev. Respir. Dis*. 1988; 138 (3): 720—33.
24. Kassil V. L., Vyzjigina M. A., Hapij H. H. The mechanical ventilation in anaesthesiology and intensive care. M.: MEDpress-inform; 2009: 608 p. (in Russian)
25. Kassil V. L., Zolotokrylina E. S. Acute respiratory distress-syndrome. M.: Meditcina; 2003: 224 p. (in Russian)
26. Merl M., Lomas-Neira J., Venet F., Chung C. S., Ayala A. Pathogenesis of indirect (secondary) acute lung injury. *Expert Rev. Respir. Med*. 2011; 5 (1): 115—26
27. Kassil V. L., Vyzjigina M. A., Sviridov S. V. What is the acute respiratory distress syndrome: have we need in discussion? *Vestnik intensivnoj terapii*. 2006; (4): 53—8. (in Russian)
28. Shoemaker W. C., Appel P., Czer Z. E. C. et al. Pathogenesis of respiratory failure (ARDS) after haemorrhage and trauma: respiratory patterns preceding the development of ARDS. *Crit. Care Med*. 1980; 8 (9): 504—12.
29. Shoemaker W. C. A new approach to physiology, monitoring and therapy of shock status. *World J. Surg*. 1987; 11 (2): 133—46.
30. Roupie E., Lepage E., Wysocki M. et al. Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. *Intensive Care Med*. 1999; 23 (9): 920—9.
31. Schelling G., Gassmann N., Sigurdsson G. H. et al. Multiple organ failure syndrome. *Brit. J. Anaesth*. 1998; 80 (1): 36—40.
32. Sessler C. N., Bloomfield G. L., Fowler A. A. Current concepts of sepsis and acute lung injury. *Clinics in chest medicine*. 1996; 17 (2): 213—35.
33. Bagdat'ev V. E., Gologorskij V. A., Gelfand B. R. Adult respiratory distress-syndrom. *Vestn. intens. terapii*. 1996; 4: 9—14. (in Russian)
34. Rudnov V. A., Levit A. L., Butrov A. V., Zvjagin A. A. Epidemiology and risk factors of ARDS. In: Gelfand B. R., Kassil V. L., eds. *Acute respiratory distress-syndrome*. M.: Litera; 2007: 26—8. (in Russian)
35. Sagara S., Horie Y., Anezaki Y. et al. Acute respiratory distress syndrome associated with severe ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol*. 2010; 16 (19): 2440—2.
36. Marini J. J., Wheeler A. P. *Critical Care medicine*. Baltimore. Williams & Wilkins; 1997: 640 p.
37. Jones R. B. Respiratory complications. In: Holland J. F., Bast R. C., Morton D. L., Frei E., Kufe D. W., Weichselbaum R. R., eds. *Cancer medicine*. 4—th edition. Baltimore. Williams & Wilkins; 1997: Chapter 182. 3217—24.
38. Niederman M. S., Mandell L. A., Anzueto A. et al. American Thoracic Society. Guidelines for management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001; 163: 1730—54.
39. Chuchalin A. G. Severe asthma: the current problem of medicine. Lectures in the IX Congress of European respiratory Society. Madrid; 1999.
40. Heyland O. K., Groll D., Caeser M. Survivors of acute respiratory distress syndrome: relationship between pulmonary dysfunction and long-term health-related quality of life. *Crit. Care Med*. 2005; 33 (7): 1549—56.
41. Joynt G. M., Antonio G. E., Lam P., Wong K. T., Li T., Gomersall C. D., Ahuja A. T. Late-stage adult respiratory distress syndrome caused by severe acute respiratory syndrome: abnormal finding at thin-section Ct. *Radiology*. 2004; 230 (2): 339—46.
42. Marmor D. B., Farber J. L., Gottlieb J. E. Acute respiratory distress syndrome due to pulmonary involvement by neoplastic plasma cells in multiple myeloma. *Thorax*. 2006; 61 (5): 455—6.
43. Rocco Di J., Carney D., Nieman G. The mechanism of ventilator-induced lung injury: role of dynamic alveolar mechanics. In: Vincent J. L., ed. *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Springer. 2005: 80—92.
44. Slutsky A. S. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest*. 1999; 116 (Suppl.): 9S—15S.
45. Hickling K. G. Low volume ventilation with permissive hypercapnia in the adult respiratory distress syndrome. *Clin. Intensive Care*. 1992; 3 (2): 67—78.
46. Gattinoni L., Caironi P., Carlesso E. How to ventilate patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2005; 11 (1): 69—76.
47. Brochard L., Roudot-Thoraval F., Roupie E. et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in the acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998; 158: 1831—8.
48. Brower R. G., Shanholtz C. B., Fessler H. E., et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit. Care Med*. 1999; 27: 1492—8.
49. Villar J., Slutsky A. S. Is acute respiratory distress syndrome an iatrogenic disease? *Crit. Care*. 2010; 14 (1): 120.

Поступила 15.10.12

© А. Г. ВОЛОШИН, В. В. НИКОДА, 2012

УДК 615.211.03:617-089.5

А. Г. Волошин<sup>1</sup>, В. В. Никола<sup>2</sup>

## ПРИМЕНЕНИЕ КОКСИБОВ ДЛЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

ФГБУ Лечебно-реабилитационный центр Минздравсоцразвития России; ФГБУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского РАМН, Москва

Препараты группы коксибов можно рассматривать как эффективное средство для лечения послеоперационной боли с доказанным анальгетическим и опиоидсберегающим эффектом. При сравнении опиоидсберегающего действия после больших оперативных вмешательств ингибиторы ЦОГ-2 не уступают НПВП и превосходят парацетамол. В рамках мультимодальной анальгезии эффективна комбинация коксибов с агонистами опиатных рецепторов, а также эпидуральной анальгезией. Целесообразность сочетания коксибов с парацетамолом сомнительна. У пациентов, относящихся к группе риска развития осложнений со стороны ЖКТ, но не относящихся к группе риска со стороны сердечно-сосудистой системы, препараты, селективно ингибирующие ЦОГ-2, являются более безопасными, чем комбинация НПВП с ингибиторами протонной помпы. Не обладая перекрестной реактивностью с аспирином и НПВП, коксибы могут быть рекомендованы пациентам с аспириновой астмой и ассоциированными заболеваниями.

Назначение специфических ингибиторов ЦОГ-2 способно тормозить образование спаек после лапаротомии, подавляя пролиферацию сосудов. Предполагается, что ингибиторы ЦОГ-2 могут подавлять фактор роста сосудистого эндотелия опухоли и таким образом тормозить ангиогенез солитарных опухолей и метастазов, не оказывая влияния на клетки нормального эндотелия.

Таким образом, на сегодняшний день коксибы не уступают по эффективности отдельным опиоидным анальгетикам и обладают улучшенным профилем безопасности по сравнению с традиционными НПВП. Такие свойства позволяют рассматривать их в качестве группы неопиоидных анальгетиков для послеоперационного обезболевания.

Ключевые слова: послеоперационное обезболевание, коксибы, ингибиторы ЦОГ-2, неопиоидные анальгетики

## COXIBS FOR POSTOPERATIVE ANALGESIA

Voloshin A.G.<sup>1</sup>, Nikoda V.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution "Treatment and Rehabilitation Centre of Ministry of Health of the Russian Federation"; <sup>2</sup>Federal State Budgetary Institution Petrovsky National Research Center of Surgery under the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*Coxibs can be regarded as an effective way of postoperative pain treatment with proven analgesic and opioid-saving effects. When comparing the opioid-saving effect after the large surgical interventions, COX-2 inhibitors are not inferior to NSAIDs and surpass paracetamol. The combination of coxibs and opiate receptors antagonists, as well as epidural analgesia is effective in the frames of multimodal analgesia. The reasonability of coxibs and paracetamol combination is questionable. In patients at risk of gastrointestinal complications development, but with none cardiovascular risk, COX-2 inhibitors are more safe, than the combination of NSAIDs and proton pump inhibitors. Due to no cross-reactivity with aspirin and NSAIDs, coxibs can be recommended to patients with aspirin asthma and related diseases.*

*Specific COX-2 inhibitors prescription is able to inhibit comissure formation after laparotomy, suppressing blood vessels proliferation. It is assumed that the COX-2 inhibitors may inhibit vascular endothelial growth factor of the tumor and so inhibit angiogenesis of solitary tumors and metastases, without affecting the normal endothelium.*

*Thus, today coxibs are not inferior in efficiency to certain opioid analgesics and have improved safety profile compared with traditional NSAIDs. These qualities allow to consider them as a group of non-opioid analgesics for postoperative analgesia.*

**Key words:** postoperative analgesia, coxibs, COX-2 inhibitors, non-opioid analgesics

Для обезболивания в раннем послеоперационном периоде наиболее часто применяются опиоидные препараты [1]. Однако для адекватного обезболивания у 30—60% больных необходимо применение опиоидов в дозах, значительно превышающих рекомендуемые [2]. Увеличение дозы опиоидных препаратов сопровождается ростом нежелательных явлений, что приводит к ограниченному использованию опиоидов и снижению эффективности обезболивания. В рамках мультимодальной аналгезии, предполагающей параллельное применение нескольких обезболивающих препаратов с разными механизмами действия, широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и парацетамол [3]. Поиск фармакологически активных веществ, избирательно блокирующих активность циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) для снижения негативного влияния НПВП на слизистую желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почки и тромбоциты, привел к созданию класса препаратов в структуре НПВП селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов). Понятие специфичности ингибирования ЦОГ-2 является относительным и определяется соотношением селективности ЦОГ-1/ЦОГ-2. В настоящее время общепринятым является определение соотношения специфичности ЦОГ-1/ЦОГ-2 в цельной крови [4] (рис. 1).

Механизм действия коксибов реализуется главным образом через подавление активности ЦОГ-2 — фермента, синтез которого активируется в условиях воспаления. Степень ингибирования ЦОГ-2 прямо коррелирует с биосинтезом простаглицина, играющего важную роль в воспалении и являющегося антагонистом другого соединения — тромбоксана A<sub>2</sub> [6] (рис. 2).

Дисбаланс активности простаглицина и тромбоксана участвующих в процессах свертывания крови является фактором, требующим пристального внимания клинициста при проведении обезболивающей терапии.

### Клиническое применение коксибов

Эффективность коксибов для обезболивания в клинической практике представлена достаточной доказательной базой [7, 18, 29]. В результатах метаанализа кокреновского сообщества, в которое вошли 880 пациентов, сообщается, что эторикоксиб в дозе 120 мг в сутки дает значительно больший обезболивающий эффект по сравнению с плацебо [7].

Эффективность коксибов при проведении упреждающей аналгезии сомнительна. По результатам исследования, основанного на анализе данных 41 пациента, применение парекоксиба в дозе 40 мг внутривенно до и через 30 мин после кожного разреза не отличается по эффективности от послеоперационного обезболивания [8].

Понятие "качество послеоперационного обезболивания" включает не только эффективность аналгезии, но и количество

нежелательных явлений у пролеченных больных [9]. В метаанализе R. Lloyd и соавт. [10], включающем 1446 пациентов, проводилась оценка эффективности и безопасности разовой дозы парекоксиба. Показано, что в раннем послеоперационном периоде у взрослых пациентов 40 мг парекоксиба эффективнее дозы 20 и 10 мг и плацебо, а количество нежелательных явлений не отличается от плацебо [10].

Эффективность коксибов определяется не только снижением интенсивности послеоперационной боли, но и значительным опиоидсберегающим эффектом. Исследования опиоидсберегающего действия коксибов проводились после различных хирургических вмешательств. Назначение целекоксиба в дозе до 400 мг/сут в течение 10 дней после протезирования коленного сустава в сравнении с плацебо приводит к уменьшению таких побочных эффектов, как тошнота, рвота и кожный зуд, за счет снижения количества потребляемых опиоидов [11]. В хирургии позвоночника назначение парекоксиба парентерально в дозе 40 мг/сут также позволяет значительно уменьшить интенсивность боли и потребление морфина, при этом количество нежелательных явлений не отличается от плацебо [12]. После больших общехирургических операций парекоксиб и вальдекоксиб улучшают качество обезболивания за счет повышения эффективности аналгезии и снижения количества опиоидобусловленных нежелательных явлений по сравнению с плацебо [13].

Значительное количество клинических исследований посвящено сравнительной оценке эффективности коксибов и препаратов, традиционно применяемых для лечения острой послеоперационной боли, таких как НПВП и парацетамол. Парекоксиб в дозе 80 мг/сут по эффективности и профилю безопасности не уступает 4 г парацетамола [14], а у пациенток после гистерэктомии в той же дозе сравним с 8 г метамизола в течение 48 ч после операции [15]. В стоматологии 400 мг целекоксиба по эффективности сопоставимы с 400 мг ибупрофена и по количеству нежелательных явлений не отличаются от плацебо [16]. После операции на коленном суставе пациенты, получавшие 400 мг целекоксиба, отмечали меньшую интенсивность боли и потребление опиоидов по сравнению с больными, которые принимали 4 г ацетаминофена в день. Опиоидсберегающее действие сопровождалось снижением опиоидобусловленных нежелательных явлений [17].

По результатам метаанализа, S. Dery и соавт. [18] обобщили 8 исследований (1380 больных) эффективности 200 мг целекоксиба при лечении умеренной и сильной послеоперационной боли при сопоставлении с 1 г парацетамола, а 400 мг целекоксиба — с 400 мг ибупрофена.

При сравнении опиоидсберегающего действия наиболее часто применяемых для обезболивания препаратов после больших оперативных вмешательств ингибиторы ЦОГ-2 не уступают НПВП и превосходят парацетамол. Назначение НПВП или селективных ингибиторов ЦОГ-2 позволяет сократить потребление морфина в среднем на 10 мг в сутки по сравнению с плацебо [19] (рис. 3).

Применение коксибов в рамках концепции мультимодальной аналгезии продолжает активно обсуждаться. Данные исследований позволяют сделать вывод о низкой эффективности комбинации коксибов и парацетамола. В клиническом исследовании

### Информация для контакта:

Никода Владимир Владимирович — гл. науч. сотр. отд-ния реанимации и интенсивной терапии I ФГБУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского РАМН. E-mail: nikoda2004@mail.ru

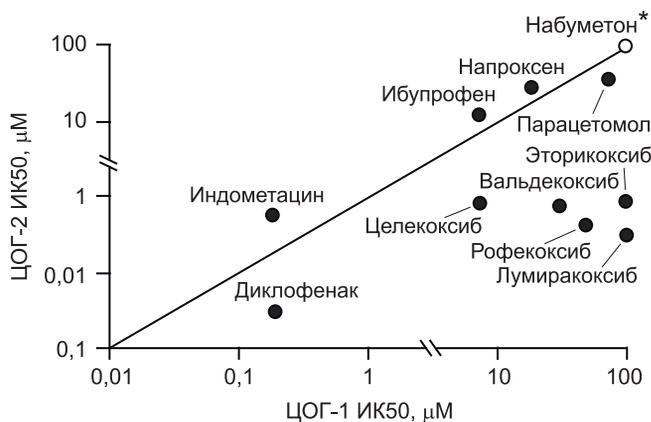


Рис. 1. Селективность препаратов в отношении изоферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (адаптировано из [5]).

ИК50 — концентрация, при которой в цельной крови активность фермента подавляется на 50%; \* — для набуметона расчет производился по активному метаболиту 6-метокси-2-нафтилуксусной кислоте (6-MNA).

совместное назначение эторикоксиба и парацетамола после лапароскопической холецистэктомии не увеличивает опиоидсберегающее действие по сравнению с монотерапией эторикоксибом [20]. После операций на щитовидной железе комбинация ацетаминофена и парацетамола не отличается по опиоидсберегающему действию от каждого из этих препаратов в отдельности [21].

Иные результаты получены при комбинации препаратов группы коксибов с агонистами опиатных рецепторов. После воздействия слабым раствором уксусной кислоты на брюшину лабораторных мышей синергизма анальгетического эффекта при совместном применении коксибов с кодеином в отличие от ибупрофена и парацетамола не происходит [22]. В другом эксперименте комбинация рофекоксиба и морфина усиливает эффект анальгетической терапии [23]. Также в исследовании на крысах отмечен синергический эффект при одновременном назначении эторикоксиба и трамадола [24]. В клинической практике после операции кесарева сечения паракоксиб в комбинации с КПО морфином на отдельных этапах превосходит комбинацию кеторолака с морфином по эффективности и опиоидсберегающему эффекту [25].

Эпидуральная анальгезия является одной из наиболее часто применяемых методик послеоперационного обезбоживания, в том числе после обширных хирургических вмешательств. Целекоксиб в комбинации с грудной эпидуральной анальгезией после торакотомии в течение 48 ч улучшает эффективность и качество обезбоживания по сравнению с плацебо [26].

Влияние коксибов на течение раннего послеоперационного периода является важным аспектом обезбоживающей терапии. Актуальным для практического врача остается проблема снижения количества потребляемых опиоидов после операции. После резекции толстой кишки добавление вальдекоксиба в

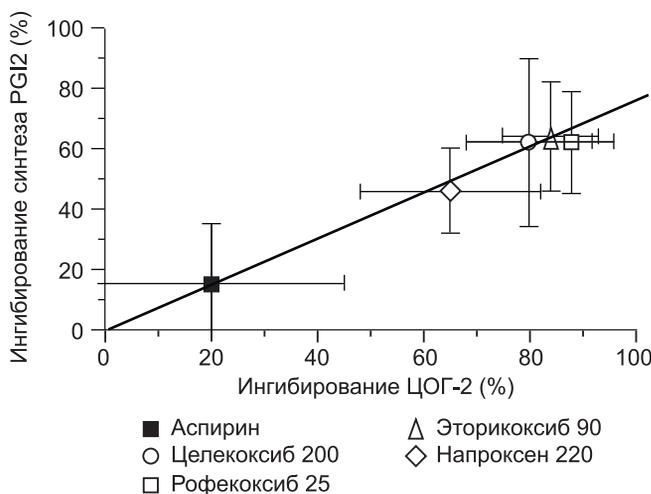


Рис. 2. Взаимосвязь ингибирования ЦОГ-2 и синтеза простаглицлина (PGI2) в организме [6].

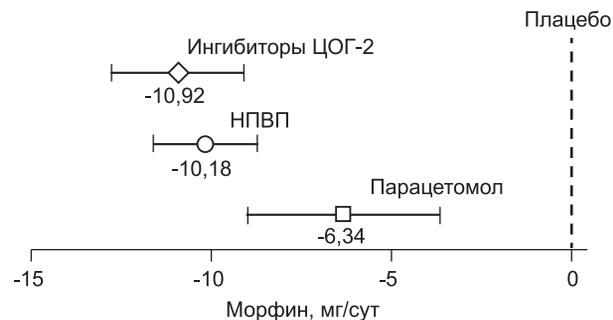


Рис. 3. Опиоидсберегающий эффект анальгетиков по сравнению с плацебо (58 рандомизированных клинических исследований) [19].

Данные представлены как различия средних, 95% доверительный интервал.

дозе 40 мг/сут в течение 5 дней к терапии морфином методом контролируемой пациентом анальгезии приводит к уменьшению потребления морфина на 30% и более раннему восстановлению перистальтики и реабилитации пациентов по сравнению с плацебо [27]. У пациенток после абдоминальной гистерэктомии рофекоксиб в дозе 50 мг/сут по сравнению с плацебо также уменьшает потребление морфина на 42%, ускоряя сроки восстановления перистальтики [28]. Целекоксиб в малых (100 мг) дозах после больших абдоминальных операций снижает частоту развития пареза кишечника, но не ускоряет сроки восстановления перистальтики по сравнению с диклофенаком и плацебо [29].

Таким образом, препараты группы коксибов можно рассматривать как эффективное средство для лечения послеоперационной боли с доказанным анальгетическим и опиоидсберегающим эффектом. В составе мультимодальной анальгезии препараты этой группы могут улучшить качество обезбоживания больных после травматичных оперативных вмешательств.

#### Безопасность терапии коксибами

В исследованиях на крысах назначение целекоксиба в дозе 20 мг/кг/сут в течение 6 нед не приводило к изменению протромбинового времени и АЧТВ, но увеличивало среднее АД и агрегацию тромбоцитов [30]. Сравнительная оценка безопасности терапии коксибами проводилась в масштабных исследованиях для рофекоксиба с напроксеном (VIGOR), целекоксиба с ибупрофеном и диклофенаком (CLASS), лумиракоксиба, напроксена и ибупрофена (TARGET). Два исследования — VIGOR [31] и CLASS [32] были посвящены влиянию длительной терапии коксибами (в среднем 9 и 6 мес соответственно) на состояние верхних отделов ЖКТ. В обоих исследованиях было продемонстрировано значительно меньшее влияние специфических ингибиторов ЦОГ-2 на частоту желудочно-кишечных событий. Однако в исследовании VIGOR у пациентов, получающих терапию напроксеном, отмечено достоверно меньшее количество случаев развития инфаркта миокарда. Авторы связали это с отсутствием у специфических ингибиторов ЦОГ-2 эффектов торможения агрегации тромбоцитов, типичных для неселективных ингибиторов ЦОГ. В обоих исследованиях летальность между группами пациентов была сопоставима, однако риск развития инфаркта миокарда поставил под вопрос безопасность применения коксибов, поэтому следующее большое исследование у больных артритом (TARGET) было посвящено безопасности лумиракоксиба. В этом исследовании, включившем 18 325 пациентов, после терапии лумиракоксибом, напроксеном и ибупрофеном в течение года частота развития инфаркта миокарда не различалась между группами испытуемых. Причем на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений не оказывал влияние прием низких доз аспирина [33, 34]. Результаты этих исследований обобщил W. Volten [35] в своем обзоре и пришел к мнению, что применение специфических ингибиторов ЦОГ-2 оправдано у пациентов с низким риском сердечно-сосудистых осложнений, особенно выделяя из них больных с язвенным анамнезом на фоне приема НПВП [35]. В результате проведенного метаанализа 40 исследований, посвященных влиянию ингибиторов ЦОГ на риск желудочно-кишечного кровотечения, установлено, что монотерапия ингибиторами ЦОГ-2 по риску рецидивов кровотечения из индуцированных НПВП-язв сопоставима с комбинацией НПВП и ингибиторов протонной помпы, поэтому у пациентов высокого риска рецидива кровотечения наиболее оптимальным является сочетание ингибиторов ЦОГ-2

## Результаты исследований безопасности применения коксибов\*

Автор (исследование)	Год	Дизайн	Число больных	Причина лечения	Препарат	Длительность терапии	Осложнения
FDA [42]	2004	РКИ	1561	Профилактика полипоза толстой кишки	Целекоксиб	32 мес	Увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений
Solomon [43]	2005	РКИ	2035		"	34—37 мес	
ADAPT [44]	2006	РКИ	2528	Снижение риска болезни Альцгеймера	"	46 мес	Не отличалось от контрольной группы
CLASS [32]	2000	РКИ	8059	Остеоартрит, ревматоидный артрит	"	6 мес	
CONDOR [37]	2010	РКИ	4484	Остеоартрит, ревматоидный артрит	"	6 мес	Меньше, чем в контрольной группе
Clarke [7]	2009	Метаанализ	880	Обезболивание после операции	Эторикоксиб	Однократно	Не отличается от плацебо
Reuben [11]	2008	РКИ	200		Целекоксиб	10 сут	
Cheung [16]	2007	РКИ	171		"	Однократно	
Reuben [17]	2007	РКИ	200		"	14 сут	
Deny [18]	2008	Метаанализ	1380		"	Однократно	
Wattchow [29]	2009	РКИ	210		"	7 сут	

Примечание: РКИ — рандомизированное клиническое исследование; \* — зарегистрированные на территории РФ.

с ингибиторами протонной помпы [36]. Для сравнения риска развития желудочно-кишечных осложнений при терапии коксибами и комбинацией диклофенака с омепразолом было проведено исследование, в котором приняли участие 4484 пациента, страдающих остеоартрозом и ревматоидным артритом. Длительность лечения составила в среднем 175 дней, а максимальная длительность терапии — до 318 дней. В этом исследовании особое внимание было уделено влиянию терапии на состояние слизистой оболочки отделов ЖКТ, расположенных дистальнее двенадцатиперстной кишки, эндоскопическая диагностика патологии которых затруднена. Частота развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ не различалась между группами, тем не менее были отмечены существенные различия в вероятности возникновения клинически значимой кровопотери из ЖКТ. При комплексной оценке в группе пациентов, принимавших целекоксиб, возникало меньше осложнений, чем в группе пациентов, принимавших диклофенак с омепразолом. Больше число пациентов, принимавших диклофенак, досрочно прекратили лечение из-за появления осложнений со стороны ЖКТ. Таким образом, данные последних исследований позволяют сделать вывод о том, что у пациентов, относящихся к группе риска развития осложнений со стороны ЖКТ, но не относящихся к группе риска со стороны сердечно-сосудистой системы, препараты, селективно ингибирующие ЦОГ-2, являются более безопасными, чем комбинация НПВП с ингибиторами протонной помпы [37].

Не обладая перекрестной реактивностью с аспирином и НПВП, коксибы могут быть рекомендованы пациентам с аспириновой астмой и ассоциированными заболеваниями [38].

Исследования безопасности парекоксиба и вальдекоксиба в кардиохирургии показали более высокий риск развития острых сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с плацебо [39] и более высокую частоту развития раневой инфекции после стернотомии [40]. Авторы связывают повышенный риск тромбобразования с подавлением секреции простаглицлина в отсутствие влияния на продукцию тромбоксана  $A_2$ , а высокую частоту раневой инфекции — с подавлением ферментов, участвующих в репаративных процессах, и поздней диагностикой инфекции на фоне анальгетического и противовоспалительного действия коксибов, указывая, однако, что у пациентов этой группы высокий риск осложнений может быть связан с атеросклерозом и искусственным кровообращением. Результаты исследований того же коллектива авторов, опубликованные позже, описывают хороший анальгетический и опиоидсберегающий эффект парекоксиба и вальдекоксиба после большой некардиальной хирургии, а частота развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе тромботических, от плацебо не отличалась [41]. Схожие результаты после больших некардиохирургических операций для парекоксиба получены и другими исследователями [13].

К сожалению, из препаратов группы коксибов в настоящее время в нашей стране прошли регистрацию и доступны для применения только целекоксиб и эторикоксиб (см. таблицу).

Имеются данные о том, что после включения целекоксиба в протокол мультимодального обезболивания после резекции толстой кишки увеличивается частота несостоятельности межкисечного анастомоза, что требует дальнейшего изучения [45], однако схожие результаты получены при использовании диклофенака [46], который значительно снижает содержание ЦОГ-2 в тканях анастомоза [47]. Кроме того, назначение специфических ингибиторов ЦОГ-2 способно тормозить образование спаек после лапаротомии, подавляя пролиферацию сосудов. Наибольшей активностью в подавлении ангиогенеза при образовании спаек обладает целекоксиб, превосходя по этому показателю рофекоксиб и традиционные НПВП [48]. Предполагается, что ингибиторы ЦОГ-2 могут подавлять фактор роста сосудистого эндотелия опухоли и, таким образом, тормозить ангиогенез солитарных опухолей и метастазов, не оказывая влияния на клетки нормального эндотелия [49]. Однако применение коксибов для профилактики полипоза толстой кишки при сравнении с плацебо сопровождалось увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений [43, 50]. Необходимо отметить, что препараты в этих исследованиях сравнивались с плацебо и применялись в дозах, превышающих рекомендуемые на протяжении 3 лет. В настоящее время селективные ингибиторы ЦОГ-2, в частности целекоксиб, рассматриваются как перспективные препараты для химиотерапии рака [51].

Таким образом, на сегодняшний день коксибы не уступают по эффективности отдельным опиоидным анальгетикам и обладают улучшенным профилем безопасности по сравнению с традиционными НПВП. Такие свойства позволяют рассматривать их в качестве группы неопиоидных анальгетиков для послеоперационного обезболивания [52, 53].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Euroanaesthesia. Refresher course lectures. Vienna; 2005. 117—9.
2. Лебедева П. Н., Никода В. В. Фармакотерапия острой боли. М.: АИРАРТ; 1998.
3. Elia N., Lysakowski C., Trainer M. R. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology*. 2005; 103 (6): 1296—304.
4. Brooks P., Emery P., Evans J. F. et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology (Oxf.)* 1999; 38 (8): 779—88.
5. FitzGerald G. A., Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (6): 433—42.
6. Patrono C., Baigent C. Low-dose aspirin, coxibs, and other NSAIDs: a clinical mosaic emerges. *Mol. Interv.* 2009; 9 (1): 31—9.

7. *Clarke R., Deny S., Moore R. A., McQuay H. J.* Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 2: CD004309.
8. *Pandazi A., Kapota E., Matsota P.* et al. Preincisional versus postincisional administration of parecoxib in colorectal surgery: effect on postoperative pain control and cytokine response. A randomized clinical trial. *Wld J. Surg.* 2010; 34 (10): 2463—9.
9. *Маячкин Р. Б.* Неопиоидные анальгетики в терапии боли после обширных хирургических вмешательств: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2006. 20—2.
10. *Lloyd R., Deny S., Moore R. A., McQuay H. J.* Intravenous or intramuscular parecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 2: CD004771.
11. *Reuben S. S., Buvenandran A., Katz B., Kroin J. S.* A prospective randomized trial on the role of perioperative celecoxib administration for total knee arthroplasty: improving clinical outcomes. *Anesth. Analg.* 2008; 106 (4): 1258—64.
12. *Jivarattanaphochai K., Thienthong S., Sriraj W.* et al. Effect of parecoxib on postoperative pain after lumbar spine surgery: a bicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008; 33 (2): 132—9.
13. *Langford R. M., Joshi G. P., Gan T. J.* et al. Reduction in opioid-related adverse events and improvement in function with parecoxib followed by valdecoxib treatment after non-cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Clin. Drug Invest.* 2009; 29 (9): 577—90.
14. *Brodner G., Gogarten W., Van Aken H.* et al. Efficacy of intravenous paracetamol compared to dipyrone and parecoxib for postoperative pain management after minor-to-intermediate surgery: a randomised, double-blind trial. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2011; 28 (2): 125—32.
15. *Soltész S., Gerbershagen M. U., Pantke B.* et al. Parecoxib versus dipyrone (metamizole) for postoperative pain relief after hysterectomy: a prospective, single-centre, randomized, double-blind trial. *Clin Drug Invest.* 2008; 28 (7): 421—8.
16. *Cheung R., Krishnaswami S., Kowalski K.* Analgesic efficacy of celecoxib in postoperative oral surgery pain: a single-dose, two-center, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. *Clin. Ther.* 2007; 29 (Suppl. 1): 2498—2510.
17. *Reuben S. S., Ekman E. F., Charron D.* Evaluating the analgesic efficacy of administering celecoxib as a component of multimodal analgesia for outpatient anterior cruciate ligament reconstruction surgery. *Anesth. Analg.* 2007; 105 (1): 222—7.
18. *Deny S., Barden J., McQuay H. J., Moore R. A.* Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 4: CD004233.
19. *Mauad E., McDaid C., Rice S.* et al. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br. J. Anaesth.* 2011; 106 (3): 292—7.
20. *Puura A., Puolakka P., Rorarius M.* et al. Etoricoxib pre-medication for postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2006; 50 (6): 688—93.
21. *Gehling M., Arndt C., Eberhart L. H.* et al. Postoperative analgesia with parecoxib, acetaminophen, and the combination of both: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in inpatients undergoing thyroid surgery. *Br. J. Anaesth.* 2010; 104 (6): 761—7.
22. *Janovsky M., Krsiak M.* Codeine did not increase analgesic efficacy of coxibs in contrast to that of paracetamol or ibuprofen: isobolographic analysis in mice. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2011; 32 (2).
23. *Deciga-Campos M., López U. G., Reval M. I., López-Munoz F. J.* Enhancement of antinociception by co-administration of an opioid drug (morphine) and a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor (rofecoxib) in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2003; 460 (2—3): 99—107.
24. *Singh V. P., Patil C. S., Kulkarni S. K.* Analysis of interaction between etoricoxib and tramadol against mechanical hyperalgesia of spinal cord injury in rats. *Life Sci.* 2006; 78 (11): 1168—74.
25. *Wong J. O., Tan T. D., Cheu N. W.* et al. Comparison of the efficacy of parecoxib versus ketorolac combined with morphine on patient-controlled analgesia for postcesarean delivery pain management. *Acta Anaesthesiol. Taiwan* 2010; 48 (4): 174—7.
26. *Senard M., Deflandre E. P., Ledoux D.* et al. Effect of celecoxib combined with thoracic epidural analgesia on pain after thoracotomy. *Br. J. Anaesth.* 2010; 105 (2): 196—200.
27. *Sim R., Cheong D. M., Wong K. S.* et al. Prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of pre- and postoperative administration of a COX-2-specific inhibitor as opioid-sparing analgesia in major colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2007; 9 (1): 52—60.
28. *Turan A., White P. F., Karamanlioglu B.* et al. Gabapentin: an alternative to the cyclooxygenase-2 inhibitors for perioperative pain management. *Anesth. Analg.* 2006; 102 (1): 175—81.
29. *Wattchow D. A., De Fontgalland D., Bampton P. A.* et al. Clinical trial: the impact of cyclooxygenase inhibitors on gastrointestinal recovery after major surgery — a randomized double blind controlled trial of celecoxib or diclofenac vs. placebo. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 30 (10): 987—98.
30. *Zaitone S. A., Moustafa Y. M., Mosaad S. M., El-Orabi N. F.* Effect of Evening primrose oil and omega-3 PUFAs on the cardiovascular risk of celecoxib in rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2011; Apr. 14.
31. *Bombardier C., Laine L., Reicin A.* et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (21): 1520—1528, following: 1528.
32. *Silverstein F. E., Faich G., Goldstein J. L.* et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *J.A.M.A.* 2000; 284 (10): 1247—55.
33. *Farkouh M. E., Kirshner H., Hanington R. A.* et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 364 (9435): 675—84.
34. *Schnitzer T. J., Burmester G. R., Mysler E.* et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364 (9435): 665—74.
35. *Bolten W. W.* Problem of the atherothrombotic potential of non-steroidal antiinflammatory drugs. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65 (1): 7—13.
36. *Rostom A., Dube C., Wells G.* et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; 4: CD002296.
37. *Chan F. K., Lanis A., Scheiman J.* et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376 (9736): 173—9.
38. *Crofford L. J.* COX-2: Where are we in 2003? — Specific cyclooxygenase-2 inhibitors and aspirin-exacerbated respiratory disease. *Arthr. Res. Ther.* 2003; 5 (1): 25—7.
39. *Nussmeier N. A., Whelton A. A., Brown M. T.* et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (11): 1081—91.
40. *Ott E., Nussmeier N. A., Duke P. C.* et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125 (6): 1481—92.
41. *Nussmeier N. A., Whelton A. A., Brown M. T.* et al. Safety and efficacy of the cyclooxygenase-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 104 (3): 518—26.
42. FDA Statement on the halting of a clinical trial of the Cox-2 inhibitor Celebrex. <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01144.html>.
43. *Solomon S. D., McMunay J. J., Pfeffer M. A.* et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (11): 1071—80.
44. ADAPT Research Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clin. Trials* 2006; 1 (7): e33.
45. *Holte K., Andersen J., Jakobsen D. H., Kehlet H.* Cyclo-oxygenase 2 inhibitors and the risk of anastomotic leakage after fast-track colonic surgery. *Br. J. Surg.* 2009; 96 (6): 650—4.
46. *Klein M., Andersen L. P., Harvald T.* et al. Increased risk of anastomotic leakage with diclofenac treatment after laparoscopic colorectal surgery. *Dig. Surg.* 2009; 26 (1): 27—30.
47. *Klein M., Krarup P. M., Burcharth J.* et al. Effect of diclofenac on cyclooxygenase-2 levels and early breaking strength of experimental colonic anastomoses and skin incisions. *Eur. Surg. Res.* 2011; 46 (1): 26—31.
48. *Greene A. K., Alwayn I. P., Nose V.* et al. Prevention of infra-abdominal adhesions using the antiangiogenic COX-2 inhibitor celecoxib. *Ann. Surg.* 2005; 242 (2): 140—6.
49. *Muraki C., Ohga N., Ffida Y.* et al. Cyclooxygenase-2 inhibition causes antiangiogenic effects on tumor endothelial and vascular progenitor cells. *Int. J. Cancer* 2011 Feb 3. doi: 10.1002/ijc.25976.
50. *Bresalier R. S., Sandler R. S., Ouan H.* et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (11): 1092—102.
51. *Khan Z., Khan N., Tiwari R. P.* et al. Biology of cox-2: an application in cancer therapeutics. *Curr. Drug Targets* 2011; 12 (7): 1082—93.
52. *Gajraj N. M.* COX-2 inhibitors celecoxib and parecoxib: valuable options for postoperative pain management. *Curr. Top. Med. Chem.* 2007; 7 (3): 235—49.
53. *Mateos J. L.* Selective inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2), celecoxib and parecoxib: a systematic review. *Drugs Today (Barc.)* 2010; 46 (Suppl. A): 1—25.

Поступила 07.06.12