

В. В. Бойко,
Т. Ю. Врублевская,
А. А. Павлов

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ЦОГ-2 И ЦОГ-1

ГУ «Институт общей
и неотложной хирургии
АМН Украины», г. Харьков

© В. В. Бойко, Т. Ю. Врублевская,
А. А. Павлов

Резюме. Обширное повреждение тканей при хирургических вмешательствах может индуцировать патофизиологические изменения периферического и центрального звеньев центральной нервной системы, которые приводят к формированию послеоперационного болевого синдрома. Его развитие является серьезной медико-социальной проблемой, имеющей, кроме всего прочего, большое экономическое значение. Фундаментальный механизм действия нестероидных противовоспалительных препаратов связан с ингибцией синтеза циклооксигеназы. Целью данного исследования был сравнительный анализ применения ингибиторов циклооксигеназы у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на различных этапах лечения. Исследование проведено в ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины». Сравнительный анализ нестероидных противовоспалительных средств подтвердил их эффективность использования в качестве препаратов выбора послеоперационного обезболивания. Подавление болевой импульсации позволяло ускорить процесс активизации пациентов и сократить время их пребывания на койках интенсивной терапии.

Ключевые слова: послеоперационный болевой синдром, селективное ингибирование циклооксигеназы, ревмоксикам.

Вступление

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 страдайте 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 [11].

В одном из наиболее крупных исследований (около 20 000 пациентов хирургических отделений Великобритании) болевые ощущения средней интенсивности были отмечены в 29,7% (26,4—33%) случаев, высокой интенсивности — в 10,9% (8,4—13,4%) случаев (S. Dolin, J. Cashman, 2002) [17].

Обширное повреждение тканей при хирургических вмешательствах может индуцировать патофизиологические изменения периферического и центрального звеньев ЦНС, которые приводят к формированию послеоперационного хронического болевого синдрома (ХБС). Проблема ХБС (по существу являющегося ятрогенным страданием) впервые была поднята в 90-е годы XX века. Подсчитано, что частота посттравматического ХБС приближается к 45%, постмастэктомического — к 35—38%, после «открытых» холецистэк-

томий ХБС развивается приблизительно в 25% случаев, у пациентов, перенесших операции по поводу паховых грыж, так называемый генитофеморальный болевой синдром возникает в 10—12% случаев и т.д. (F. Perkins, H. Kehlet, 2000) [20].

Развитие болевого синдрома — серьезная медико-социальная проблема, имеющая, кроме всего прочего, большое экономическое значение. По подсчетам американских специалистов, стоимость лечения болевого синдрома, развившегося у 30-летнего пациента, к концу его жизни достигает \$1 000 000. В связи с этим основной задачей повышения эффективности послеоперационного обезболивания на современном этапе является профилактика хронизации острого болевого синдрома.

Фундаментальный механизм действия нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) связан с ингибцией синтеза циклооксигеназы (ЦОГ) — ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты, предшественника простагландинов (ПГ). Накопление ПГ коррелирует с развитием интенсивности 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 прямой связи между степенью подавления синтеза ПГ, с одной стороны, и аналгетической активностью, — с другой, не выявлено [4].

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. Исофермент 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. Согласно результатам современных исследований механизма действия НПВП, ингибция ЦОГ-2 рассматривается как один из ведущих механизмов противовоспалительной активности, а ЦОГ-1 — развития побочных эффектов. На основании этой концепции были синтезированы новые НПВС, которые оказывали селективное действие (то есть преимущественное) на подавление активности ЦОГ-2.

Химическая структура синтезированных 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 ревмоксикама 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 [12, 14]. В опытах *in vitro* было показано, что в зависимости от метода тестирования препарат примерно в 10—3000 раз селективней к ЦОГ-2, чем ЦОГ-1 и значительно превосходит в этом отношении традиционные НПВП [15].

Принципиальное значение имеют данные о том, что *in vivo* 50%-я ингибция ЦОГ-1-зависимого синтеза ПГ в желудке достигается при концентрации препарата более 200 мг/кг, в то время как для полного подавления ЦОГ-2-зависимого синтеза ПГ в зоне воспаления достаточно 0,2 мг/кг. Это уникальное свойство препарата связано с особенностями его химической структуры (рис. 1). Полагают, что боковая полярная сульфонамидная группа проникает к активному центру ЦОГ-2, локализуемому внутри специфической гидрофильной боковой «полости», и не конкурентно зависимым от времени образом ингибирует его активность. Другая часть молекулы располагается в гидрофобном центральном канале ЦОГ-1, но очень слабо взаимодействует с его активным участком, не вызывая заметного подавления активности этого изофермента [17].

Белково-связывающая способность препарата очень высока и достигает 97%. При приеме препарата в дозе 200 мг 2 раза в сутки его макси-

мальная концентрация в плазме крови составляет 1500 нг/мл, что существенно выше ожидаемого терапевтического уровня (300 нг/мл). С учетом периода полужизни (10—12 ч), это позволяет применять препарат в дозе 200 мг 1 раз в день, по крайней мере при остром артрите (ОА). Линейный профиль фармакокинетики ревмоксикама сохраняется даже при приеме в дозе, превышающей в 3 раза терапевтическую (1200 мг/сут).

В зависимости от экспериментальных условий (время инкубации, 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 ревмоксикама 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* [3, 18, 19].

Таблица 1
Колебания ингибции ЦОГ-2/ЦОГ-1 НПВП и ревмоксикама по результатам применения различных методов [3]

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

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

Таблица 2
Новые методы изучения ЦОГ-селективности ревмоксикама [3, 4, 17]

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

Данные основных контролируемых исследований, свидетельствующих о сходной эффективности, но более высокой безопасности ревмоксикама по сравнению с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном, частично суммированы в табл. 3.

Таблиця 3

Переносимость ревомоксикама при побочных эффектах со стороны ЖКТ по сравнению с плацебо и «стандартными» НПВП [13, 20]

Плацебо	Ревмоксикам	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*

Примечание: * $p > 0,05$ по сравнению с плацебо; ** $p < 0,02$ по сравнению с ревомоксикамом; # $p < 0,01$ по сравнению с плацебо.

При проведении клинических испытаний было выявлено, что НПВП нового поколения не уступали по эффективности своего лечебного действия традиционным НПВП, но при этом они в четыре раза реже вызывали в процессе лечения осложнения со стороны органов желудочно-кишечного тракта.

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 стороны, 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, видимо, связано с анальгезирующим действием препаратов [6].

Факторами риска развития НПВП-гастропатий 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 [8].

С целью улучшения переносимости и сведения к минимуму ulcerогенного действия НПВП рекомендуется комбинирование их приема с ингибиторами протонной помпы, H_2 -гистаминоблокаторами или гастропротекторами; изменение тактики дозирования НПВП (снижение дозы), применение кишечнорастворимых лекарственных форм препаратов или пролекарств (например, сулиндака), а также переход на парентеральное, ректальное или местное введение НПВП. Однако, так как НПВП-гастропатия является не столько местной, сколько системной реакцией, данные подходы не стали решением проблемы. Рекомендуется применение селективных НПВП,

которые избирательно блокируют ЦОГ-2 и в терапевтических дозах не оказывают существенного влияния на ЦОГ-1 [22].

Механизм отрицательного влияния НПВП на почки связан, в первую очередь, с сужением сосудов, ухудшением почечного кровотока и ишемическими явлениями в результате блокады синтеза ПГ-Е2 и простаглицлина в почках, что приводит к развитию ишемических изменений, снижению клубочковой фильтрации и объема диуреза. В результате нефротоксического действия происходит нарушение водно-электролитного обмена: задержка воды, отеки, гипернатриемия, гиперкалиемия, возрастание уровня креатинина в сыворотке крови, повышение артериального давления. Кроме того, в результате прямого воздействия на паренхиму почек возможны интерстициальный нефрит и так называемая «аналгетическая нефропатия». Эта патология развивается на фоне длительного лечения НПВП и связана с медленно прогрессирующим некрозом сосочков почек, обусловленным медулярной ишемией [10].

Факторы риска нефротоксичности: возраст старше 65 лет, цирроз печени, предшествующая почечная патология, снижение объема циркулирующей крови, подагра, атеросклероз, длительный прием НПВП, сопутствующий прием диуретиков, застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия [7].

Несмотря на многолетний опыт применения НПВП, при индивидуальном подборе препарата врач испытывает определенные трудности, связанные как с широким ассортиментом лекарственных препаратов, так и с существенными колебаниями эффективности одного и того же лекарственного средства у отдельных больных со сходной формой заболевания. Тем не менее, одним из главных ориентиров в выборе оптимального НПВП является индивидуальная интенсивность болевых ощущений и прогнозируемая длительность применения НПВП. Сравнительные исследования эффективности НПВП весьма многочисленны. Однако в связи с дозозависимостью эффектов НПВП, применением их на различных клинических моделях, отсутствием единого стандарта оценки эффективности задача ранжирования НПВП, по выраженности анальгетического эффекта крайне сложна [14].

Принципиальное значение имеют результаты мета-анализа 10 рандомизированных контролируемых испытаний ЦОГ-2, в которое вошли более 20 000 пациентов [13]. Установлено, что на фоне лечения (по сравнению со «стандартными» НПВП) наблюдается меньшая частота всех перечисленных выше гастроэнтерологических побочных эффектов, включая тяжелые осложнения (табл. 4). Предварительный анализ фармакоэпидемиологических данных также показал, что применение ингибиторов ЦОГ-2 позволяет существенно снизить частоту тяжелых осложнений



у больных, имеющих факторы риска НПВП-индуцированных побочных эффектов (табл. 5).

Таблица 4

Результаты мета-анализа контролируемых исследований по частоте гастроэнтерологических побочных эффектов ингибиторов ЦОГ-2 в сравнении со «стандартными» НПВП (диклофенак, пироксикам, напроксен) [13]

Гастроэнтерологические побочные эффекты	Снижение относительного риска на фоне лечения мелоксикамом
Всего	36 %
Отмены в связи с ГПБ	41 %
Тяжелые осложнения	48 %
Диспепсия	27 %

Таблица 5

Результаты фармакоэпидемиологических исследований ингибиторов ЦОГ-2 у пациентов с высоким риском осложнений со стороны ЖКТ [12]

Пациенты	Ингибиторы ЦОГ-2 (n=2530)	Ингибиторы ЦОГ-1 (n=1996)
% больных с осложнениями со стороны ЖКТ в анамнезе	12**	7
Число больных с ЖКТ кровотечениями	2	10*
% больных с гастроэнтерологическими осложнениями	1,8	3,2*

Примечание: * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$

Другой важный аспект этой проблемы связан с безопасным применением НПВП в хирургии. Недавно было показано, что использование ревмоксикама (15 мг/сут) позволяет снизить кровопотерю (в среднем на 17,1 %) при проведении ортопедических операций [16]. Так, у пациентов, получавших до операции на тазобедренном суставе ревмоксикам ($n = 104$), 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 набуметоном в дозе 2000 мг/сут ($n = 156$, 4061209 мл) ($p < 0,05$).

Таким образом, проблема клинического обоснования применения ингибиторов ЦОГ-2 является до сих пор актуальной и требующей всестороннего изучения.

Целью данного исследования был сравнительный анализ 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 АМН Украины». Оно включало 51 пациента, оперированного по поводу желчнокаменной болезни. Среди больных было 26 (50,9 %) мужчин и 26 (50,9 %) женщин. Возраст пациентов составил $58,3 \pm 4,2$ года, время от начала заболевания — $11,6 \pm 2,1$ часа, длительность оперативного лечения — $48,9 \pm 11,6$ минут, объем оперативного лечения — лапароскопичес-

кая холецистэктомия, анестезиологическое обеспечение — тотальная внутривенная анестезия с ИВЛ длительностью $58,3 \pm 7,3$ минут. Пациенты в зависимости от препарата для обезболивания слепым методом были разделены на четыре группы: «К» — кеторолак 10 мг/3 р/сут ($n = 13$), «Ке» — кетопрофен 30 мг/5 р/сут ($n = 13$), «Д» — диклофенак 75 мг/сут ($n = 12$) и «Р» — ревмоксикам 7,5 мг/3 р/сут ($n = 13$). Наркотические анальгетики в группах исследования не применялись. Длительность терапии составила 7 суток после оперативного лечения.

Исследованию подлежала динамика реакции слизистой желудочно-кишечного тракта, гемодинамические показатели, реакция свертывающей системы крови, функциональное состояние выделительной функции почек и оценка степени болевого синдрома с использованием объективных и субъективных критериев. Исследование проводилось в четыре этапа: за 30 минут до начала оперативного лечения, через 3 часа после него, на 1-е и 3-и сутки. Для динамического мониторинга реакции слизистой желудочно-кишечного тракта 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 шкалы 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 рис. 1, была максимальной, что подтверждалось не только тенденцией к гипертензии (превышение ($p = 0,05$) верхней границы нормы величины AD_{cp} 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), но

також підтверджалось динамікою катехоламінів (рис. 6).

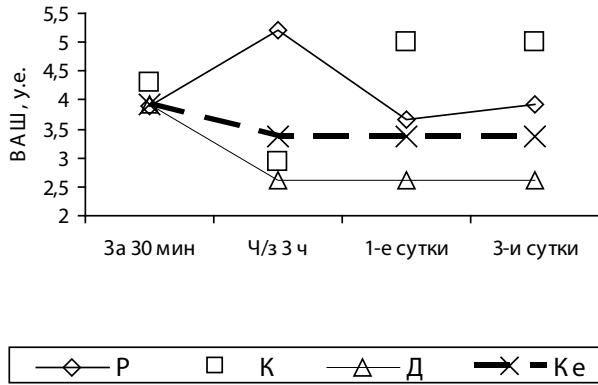


Рис. 1. Динаміка суб'єктивної оцінки вираженості болювого синдрому

В процесі проводимого лікування вплив неселективних інгібіторів ЦОГ позитивним образом відобразилося на динаміці вираженості болювого синдрому, яке супроводжалося аналогічною динамікою гемодинамічних показателів і маркерів аренергическої реакції організму в відповідь на післяопераційну біль.

Слід звернути увагу на той факт, що на фоні симетричної динаміки вказаних показателів в групах, використовують в якості знеболюючих засобів неселективні НПВП, при застосуванні селективних інгібіторів ЦОГ-2 динаміка болювого синдрому характеризувалась негативно. Так, через 3 ч після оперативного втручання перевищення ($p < 0,01$) вихідних даних суб'єктивної оцінки вираженості болювого синдрому по ВАШ склали 29,1%, а катехоламінів: cAdr — на 56,2% і cNoradr — на 56,8%, відповідно. В наступному в період перших післяопераційних діб вказані показателі приймали нормальні значення і зберігали стабільність до кінця дослідження. По всьому видно, наявність ригідної бокової ланки хімічної структури селективних інгібіторів ЦОГ-2 уповільнює процес придушення активності ізоферменту, що активує розвиток клінічно значимого знеболюючого ефекту.

При цьому в групі К вказані показателі приймали максимальні значення на третій день, а в групі Р — на перший день дослідження.

При цьому в групі К вказані показателі приймали максимальні значення на третій день, а в групі Р — на перший день дослідження.

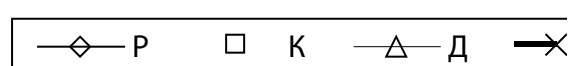
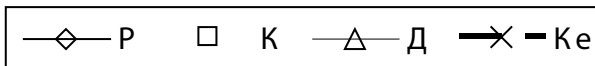
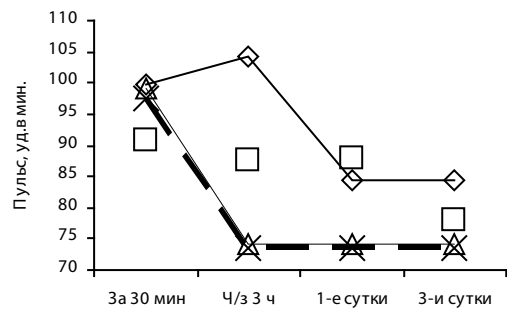
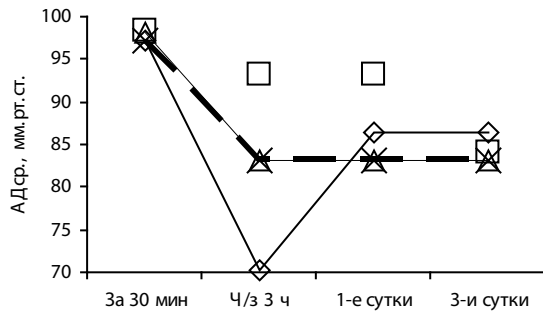


Рис. 2. Динаміка гемодинамічних показателів в групах дослідження

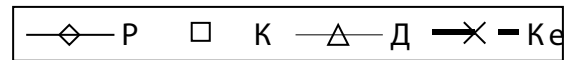
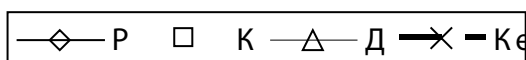
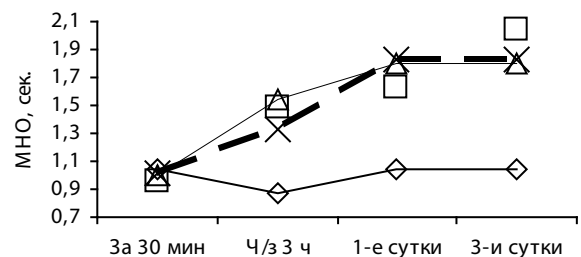
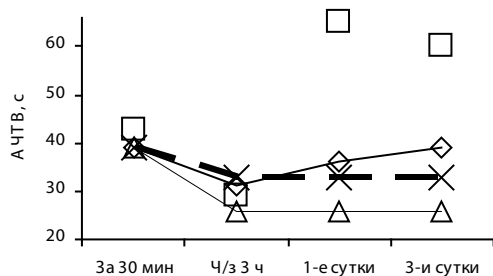


Рис. 3. Оцінка згортливої функції крові



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. Судя данным на рис. 3, при использовании кетопрофена повышение АЧТВ на 18,8% является следствием гипокоагуляции, вызванной прямым ингибированием простагландинов. Наряду с этим, синхронное повышение величины МНО во всех группах исследования, за исключением группы Р, свидетельствовало о дефиците факторов свертывания. Так, повышение ($p < 0,05$) МНО в группе Д через три часа 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 приво-

дит 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 принимали негативную тенденцию к повышению в течение первых послеоперационных суток (рис. 4).

В частности, в группе Д на фоне недостоверного ($p > 0,5$) повышения величины 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.

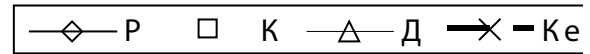
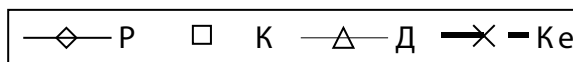
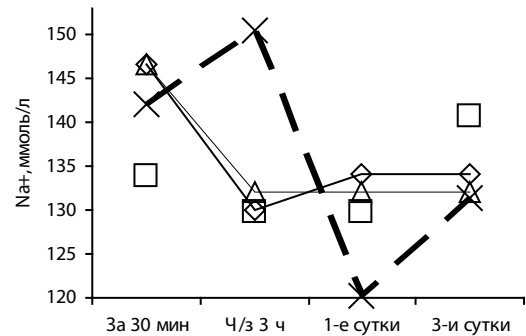
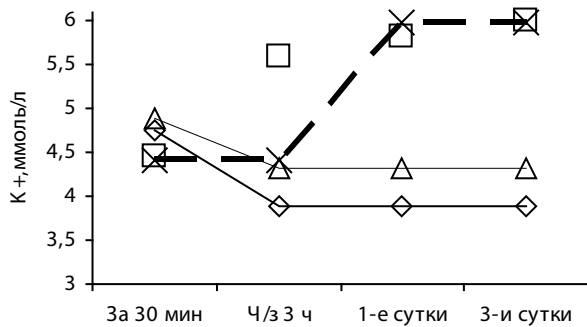


Рис. 4. Динамика электролитов плазмы в группах исследования

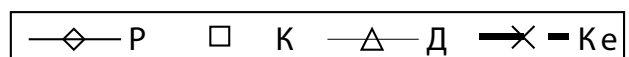
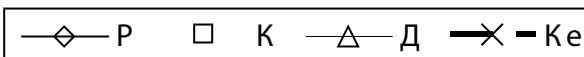
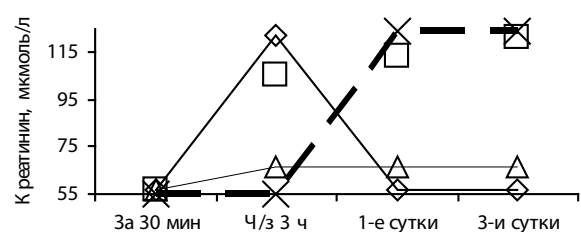
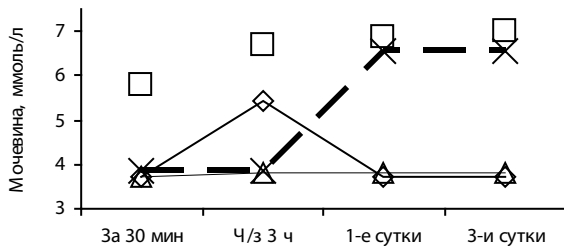


Рис. 5. Выделительная функция почек

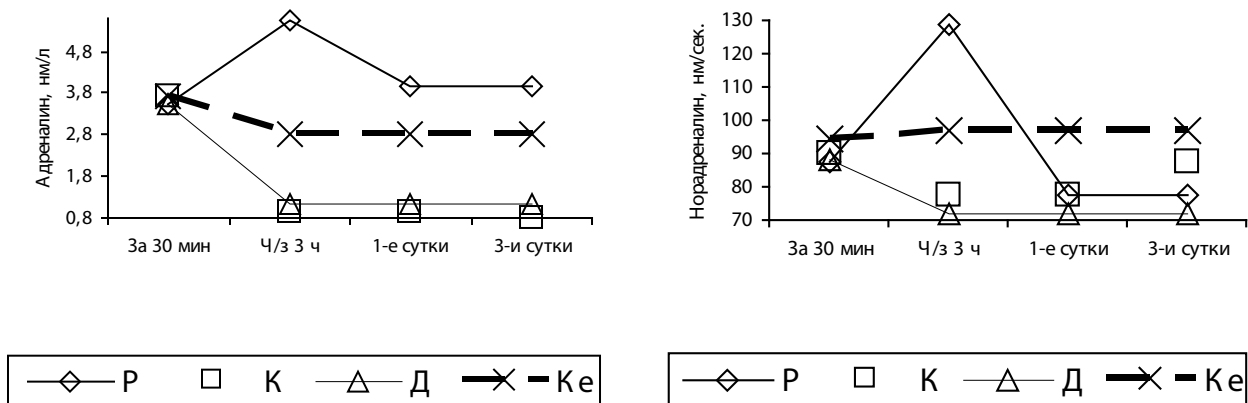


Рис. 6. Об'єктивна оцінка вираженості болевого синдрому

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, а также негативное влияние на свертывающую систему крови для групп Д, К и Ке позволяют сделать вывод о целесообразности применения в комплексе лечения послеоперационной боли препарата «Ревмоксикам». Особенности химического строения указанного препарата обуславливают опре-

деленную на протяжении трех послеоперационных часов инертность обезболивающего эффекта. Этот факт заслуживает дальнейшего изучения и является поводом для последующих клинических исследований.

Выводы

1. Ревмоксикам не влияет на систему гемостаза, функцию почек и имеет отсроченный обезболивающий эффект длительностью три часа раннего послеоперационного периода.
2. Ревмоксикам, в отличие от диклофенака, не приводит к увеличению времени гемостаза.
3. Ревмоксикам, в отличие от кетаролака и кетопрофена, не оказывает токсического влияния на функцию почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Викторов А.П. Побочное действие современных нестероидных противовоспалительных препаратов: проблемы остаются? / А.П. Викторов//Український медичний часопис. — 2003. — №1. — С. 79—89.
2. Грязнов М.В. Эффективность и безопасность Найза при лечении детей, больных ювенильным артритом / М.В. Грязнов, В.А. Кельцев, Е.Ю. Просвилов//Тез. XIII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство», Москва, 3—7 апреля, 2006 г. — М., 2006. — С. 122.
3. Дзяк Г.В. Нестероидные противовоспалительные препараты / Г.В. Дзяк, А.П. Викторов, Е.И. Гришина. — К.: Морион, 1999. — 122 с.
4. Дмитриев В.А. Сравнительное исследование жаропонижающего действия различных нестероидных противовоспалительных средств / В.А. Дмитриев// Тез. XIII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство», Москва, 3—7 апреля. — М., 2006. — С. 382.
5. Зупанець І.А. Рациональне застосування нестероїдних протизапальних препаратів при лікуванні захворювань суглобів: (методичні рекомендації) / І.А. Зупанець, В.М. Коваленко, Г.В. Дзяк. — К.: Х., 2002. — 23 с.
6. Иванов А.С. Эффективность и безопасность Нурофена (ибупрофена) при лечении детей, больных ювенильным хроническим артритом/ А.С. Иванов, В.А. Кельцев, Л.И. Гребенкина// Тез. XIII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство», Москва, 3—7 апреля, 2006 г. — М., 2006. — С. 145.
7. Кетонал в лечении острых дорсалгий / А.И. Федин, Т.Т. Батышева, Я.Я. Виницкий, М.Ю. Козлов//Лечение нервных болезней. — 2002. — № 2(7). — С. 27—29.
8. Клименко Н.А. Клинические аспекты исследования проблем общей патологии воспаления/ Н.А. Клименко// Врачебная практика. — 1999. — № 6. — С. 5—10.
9. Коваленко В.Н. Вплив тривалого застосування деяких нестероїдних протизапальних препаратів на розвиток та загострення гастропатій у ревматологічних хворих/ В.Н. Коваленко, Л.Н. Іваницька, Н.К. Шуба//Ліки України. — 2004. — № 1. — С. 87—88.
10. Лазебник Л.Б. Сравнительная эффективность и безопасность применения кетопрофена, лорноксикама, нимесулида и целекоксиба у больных остеоартрозом/ Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов, Е.В. Коломиец// Русский медицинский журнал. — 2004. — Т. 12, № 14. — С. 71—79.
11. Профілактика та фармакотерапія гастропатій, пов'язаних із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів: (методичні рекомендації) / О.П. Вікторов, Н.В. Харченко, Л.І. Омельченко [та ін]. — К., 2005. — 30 с.
12. Barden J. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain/ J. Barden, J. Edwards, A. Moore, H. McQuay. — John Wiley & Sons, 2004. — 135 p.
13. Beiche F. Up-regulation of cyclooxygenase-2mRNA in the rat spinal cord following peripheral inflammation/F. Beiche, S. Scheures, K. Brune//FEBS Lett. — 1996. — Vol. 390. — P. 165—169.
14. Bombardier C. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis/ C. Bombardier, L. Laine, A. Reicin//Egnland Medicine. — 2000. — Vol. 343.— P. 1520—1528.



15. *Brodner G.* Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients/*G. Brodner, N. Mertes, H. Buerkle*// *Europe Anaesthesiology*.— 2000. — Vol. 17. — P.566—575.

16. *Clark D.* Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events? Linking pharmacology with pharmacoeconomics/*D. Clark, D. Layton, S. Shakir*// *Anaesthesiology*. — 2004. — Vol. 27. — P. 427—456.

17. *Dolin S.* Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data/*S. Dolin, J. Cashman, J. Bland*// *British Anaesthesiology*.— 2002. — Vol. 89. — P. 409—423.

18. *Koppert W.* The cyclooxygenase isozyme inhibitors parecoxib and paracetamol reduce central hyperalgesia in humans/

W. Koppert, A. Wehrfritz, N. Korber// *Pain*. — 2004. — Vol. 108. — P. 148—153.

19. *Laine L.* Gastrointestinal effects of NSAIDs and coxibs/*L. Laine*// *Pain*. — 2003. — Vol. 25. — P. 32—40.

20. *Perkins F.* Chronic pain as an outcome of surgery/*F. Perkins, H. Kehlet*// *Anesthesiology*. — 2000.- Vol. 93. — P. 1123—1133.

21. *Pettersson P.* Early bioavailability of paracetamol after oral or intravenous administration/*P. Pettersson, A. Owall, J. Jakobsson*// *Acta Anaesthesiology*.— 2004. — Vol. 48. — P. 867—870.

22. *Wallace J.L.* Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological role and categorization of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)/ *J.L. Wallace*// *Anesthesiology*. — 1999. — № 107. — P. 11—66.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ ЦОГ-2 ТА ЦОГ-1

*В. В. Бойко, Т. Ю. Врублевська,
О. О. Павлов*

Резюме. Загальне ушкодження тканин при хірургічному втручанні може індукувати патофізіологічні зміни периферичної і центральної ланок центральної нервової системи, що призводить до формування післяопераційного больового синдрому. Розвиток больового синдрому є важливою медико-соціальною проблемою, яка має велике економічне значення. Фундаментальний механізм дії нестероїдних протизапальних препаратів пов'язаний з інгібуванням синтезу циклооксигенази у пацієнтів, що перенесли оперативне втручання на різних етапах лікування. Дослідження проведено в ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії АМН України». Порівняльний аналіз нестероїдних протизапальних препаратів підтвердив ефективність їх використання як препаратів вибору післяопераційного знеболювання. Пригнічення больової імпульсації дозволяло прискорити процес активації пацієнтів та скоротити термін їх перебування на ліжках інтенсивної терапії.

Ключові слова: *післяопераційний больовий синдром, селективне інгібування циклооксигенази, ревомоксикам.*

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF APPLICATION INHIBITOR COG-2 AND COG-1

*V. V. Boyko, T. U. Vrublevska,
A. A. Pavlov*

Summary. The extensive damage of fabrics at surgical intervention can induce pathophysiological of change peripheral and central link of the central nervous system, which result in formation postoperative painful syndrome. The development painful syndrome is a serious medical-social problem having, among other things, the large economic meaning. The fundamental mechanism of action nonsteroid antiinflammatory of preparations is connected with inhibitor of synthesis COG. The purpose of the given research was the comparative analysis of application inhibitor COG at the patients who have transferred of operative intervention at various stages treatments. The research is carried out in DS «Institute of general and urgent surgery AMS of Ukraine». The comparative analysis nonsteroid anti-inflammatory feature has confirmed their efficiency of use as preparations of a choice postoperative anesthesia. The suppression painful inflow nonsteroid anti-inflammatory feature allowed to speed up process of activization of the patients and to reduce time of their stay on bed of intensive therapy.

Key words: *postoperative anesthesia, selective inhibitor COG, revmoksikam.*