P.B. Murphy, G. Kasotakis, E.R. Haut і співавт.

НПЗП для лікування гострого болю після травми. Практичні настанови фахових асоціацій США

Опіоїди традиційно використовуються для знеболювання після травм, однак з їхнім застосуванням пов'язані проблеми зловживання, звикання та обмеженого доступу. Альтернативою є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), але їхні безпека й ефективність для контролю гострого болю після переломів чітко не встановлені, адже й досі тривають дискусії щодо потенційних ризиків. Найтривожнішою побічною дією НПЗП у контексті ортопедичної травми є незрощення перелому. Нещодавно експерти двох фахових асоціацій США – Східної асоціації хірургії травми (EAST) і Асоціації ортопедичної травми (OTA) – провели систематичний огляд із метааналізом, а також розробили доказово обґрунтовані рекомендації з обрання НПЗП для пацієнтів із травматичними переломами.

Запитання для вивчення

Аналіз доказів і розробку рекомендацій проводили за методологією GRADE. Спочатку робоча група EAST/OTA сформулювала шляхом голосування запитання для вивчення, що враховували цільову популяцію пацієнтів (P), досліджувані втручання (I), контроль (C) та бажані клінічні результати (O) – метод PICO.

➡ **Таких запитань було три:**

PICO 1: Чи слід застосовувати НПЗП у дорослих пацієнтів із травматичним переломом порівняно зі схемами знеболювання без НПЗП для покращення знеболювання та скорочення застосування морфіну без збільшення ризику незрощення переломів і частоти гострого ураження нирок?

PICO 2: Чи слід використовувати кеторолак у дорослих пацієнтів із травматичним переломом порівняно зі схемами знеболювання без кеторолаку для покращення знеболення та скорочення застосування морфіну без збільшення частоти незрощень?

PICO 3: Чи слід застосовувати селективні НПЗП (інгібітори ЦОГ-2) у дорослих пацієнтів із травматичним переломом порівняно зі схемами знеболювання, які включають неселективні НПЗП, для покращення знеболення та скорочення застосування морфіну без збільшення ризику незрощення переломів?

Для пошуку відповідей були проведені систематичний огляд літератури та метааналіз узагальнених даних клінічних досліджень.

Систематичний огляд

18 березня 2020 року було виконано пошук публікацій у базах даних MEDLINE, Embase, Кокранівський центральний реєстр контрольованих досліджень і Web of Science з подальшим оновленням пошуку 25 лютого 2021 року. Пошук вели за такими ключовими словами: НПЗП, опіоїди, ортопедичні процедури, перелом (у різних ітераціях і комбінаціях). До аналізу включали дослідження за участю дорослих (віком ≥18 років) пацієнтів із будь-яким переломом, у яких вивчали безпеку і ефективність НПЗП та опіоїдів. Усього було включено та проаналізовано 19 випробувань, більшість з яких проводилися в США (з них 10 були проспективними рандомізованими контрольованими дослідженнями).

Всі НПЗП

Дев'ять досліджень вивчали вплив НПЗП на ризик незрощення переломів. Більшість випробувань (n=6) не виявили зв'язку між НПЗП і незрощенням. Із 3 досліджень, які продемонстрували цей небажаний ефект, 2 – це випробування довгострокового (6 тиж) застосування індометацину для профілактики гетеротопічної осифікації. Під час проведення декількох випробувань досліджували інші фактори ризику, які можуть бути пов'язані з незрощенням, включаючи вживання тютюну, ожиріння та застосування інших ліків, як-от опіоїди.

Вісім досліджень було включено до метааналізу. Загалом 51 687 пацієнтів отримували НПЗП, а 581 702 – ні. Частота незрощень переломів становила 2,99% у групі НПЗП порівняно із 2,18% у групі без НПЗП (відношення шансів 1,45; 95% довірчий інтервал (ДІ) від 1,04 до 2,01). Гетерогенність випробувань виявилася дуже високою (I^2=93%) і статистично значущою (p<0,03). Абсолютна різниця частоти незрощення у пацієнтів, які отримують або не отримують НПЗП, за результатами аналізу становить <1%. Ця дуже незначна різниця переважується зменшенням застосування опіоїдів і покращенням аналгезії. Деякі дослідження НПЗП із більшою тривалістю (>30 днів) продемонстрували зв'язок із незрощенням, але залишається незрозумілим, чи були у цих хворих складні переломи, які потребували додаткового знеболення, чи дійсно саме НПЗП зумовили патологічне незагоєння. Причинно-наслідковий зв'язок неможливо визначити з актуальної літератури.

П'ять досліджень вивчали вплив НПЗП на вживання опіоїдів в еквівалентах морфіну (OME). Через різницю в звітах про OME лише 2 дослідження можна було включити для кількісного синтезу даних OME через 7 днів. За результатами аналізу спостерігалося значне зниження OME через 7 днів у пацієнтів, які для знеболення додатково приймали НПЗП (-56 мг OME, 95% ДІ від -88 до -24), із помірною гетерогенністю досліджень (I^2=48%; p=0,17).

Кеторолак

Три дослідження вивчали використання кеторолаку в пацієнтів із травматичними переломами. Зокрема, McDonald і співавт. (2020) рандомізували 128 хворих із фіксацією або переломами щиколотки для отримання 30 мг кеторолаку внутрішньовенно під час операції та 20 таблеток кеторолаку по 10 мг (загалом за час лікування. – **Прим. ред.**) після операції з інструкцією приймати по 1 таблетці кожні 6 год. Додатково обом групам призначали 81 мг ацетилсаліцилової кислоти для профілактики тромбозу глибоких вен. Споживання опіоїдів було нижчим у пацієнтів, рандомізованих для отримання кеторолаку: 21 OME порівняно із 29 OME в контрольній групі; різниця є статистично значущою при p=0,04. Показники болю також виявилися нижчими на 1-3-й дні після операції у пацієнтів, які отримували кеторолак. Не спостерігалося різниці в частці хворих із повним зрощенням переломів: 83% у групі кеторолаку порівняно із 77% у контрольній групі через 12 тиж, тобто кеторолак забезпечував ефективне знеболення, економію опіоїдів і не збільшував ризику незрощення.

Xu та співавт. (2016) рандомізували 63 пацієнтів для отримання післяопераційної помпи, що містить кеторолак + суфентаніл, або лише суфентаніл. Не було значної різниці у вираженості болю через 48 год, але в групі кеторолаку застосовувалося значно менше суфентанілу.

Eftekharian і співавт. (2017) рандомізували пацієнтів із переломами нижньої щелепи для отримання одноразової дози 30 мг кеторолаку чи плацебо в післянаркозному відділенні за появи болю. Спостерігалося значне зниження потреби в аналгетиках у групі кеторолаку, але не було різниці в інтенсивності болю в будь-які моменти часу.

Через відсутність достатньої кількості досліджень не вдалося провести метааналіз.

Селективні НПЗП

Jeffcoach та співавт. (2014) повідомляли про ретроспективне когортне дослідження пацієнтів із переломами стегна, гомілки та/або плечової кістки. Серед хворих, які отримували НПЗП (12%), більшість приймали неселективні НПЗП (93% – кеторолак або ібупрофен), у 7 пацієнтів (4%) спостерігалося незрощення. Лише 9 хворих отримували селективні НПЗП; у жодного з них не спостерігали незрощення.

George та співавт. (2020) проаналізували дані приватного медичного страхування протягом 15-річного періоду для пацієнтів із переломами довгих кісток і 1-річними даними спостереження. Із 2411 хворих, котрі отримували інгібітор ЦОГ-2, у 69 (2,9%) спостерігалося незрощення порівняно із 387 (1,7%) у 22 590 пацієнтів, які отримували неселективні НПЗП. Частота незрощення в цій когорті була схожою на таку незрощення в пацієнтів, які взагалі не отримували НПЗП (1,5%).

Ortiz і співавт. (2014) рандомізували хворих із закритими переломами щиколотки на прийом кеторолаку, диклофенаку чи еторикоксибу. Не виявилося різниці у візуальних аналогових оцінках болю для жодного із НПЗП.

Через відсутність інших досліджень не вдалося провести метааналіз.

Рекомендації

На основі аналізу доказів робоча група EAST/OTA видала такі рекомендації:

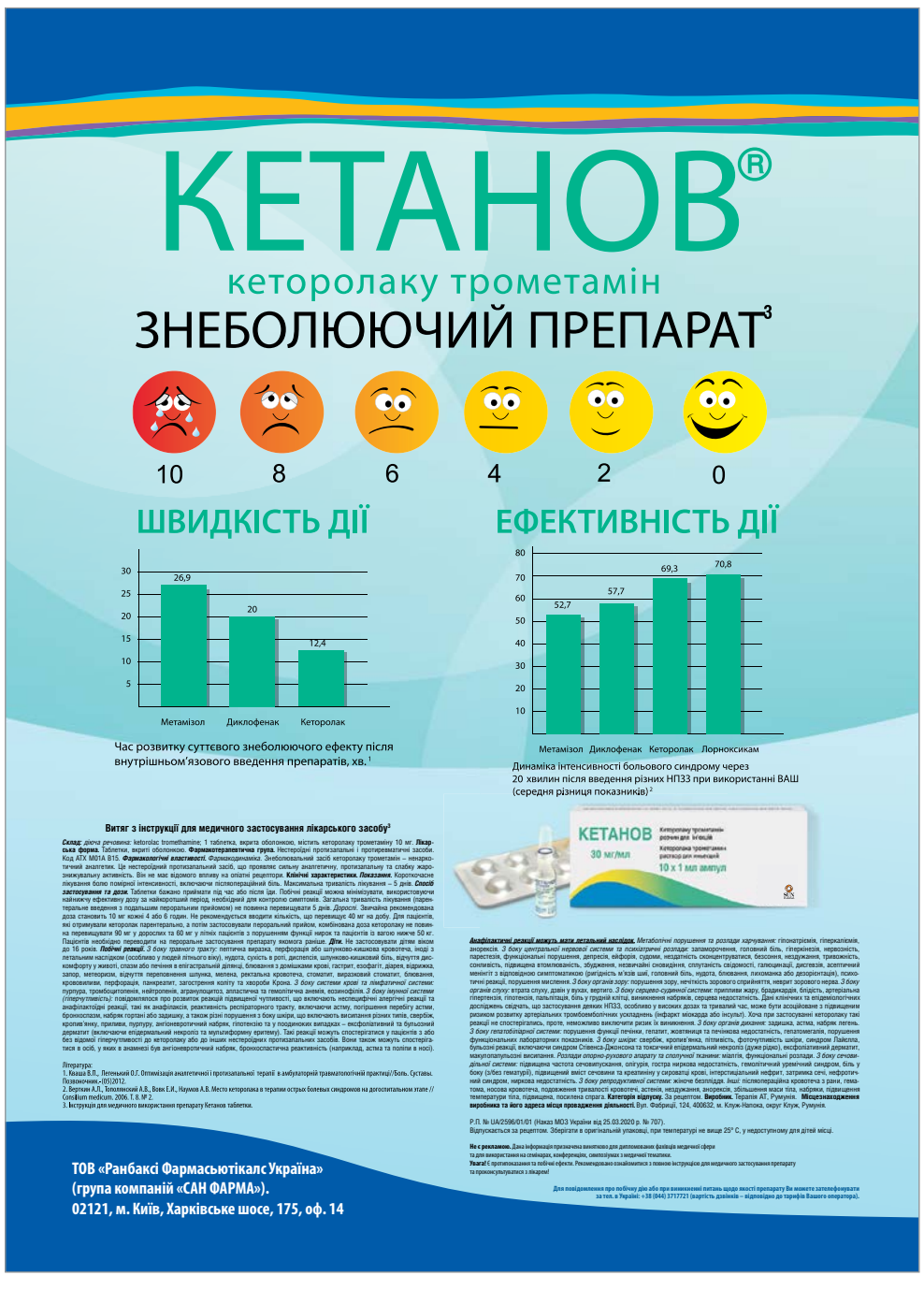
PICO 1: Ми умовно рекомендуємо використовувати НПЗП у знеболювальних схемах для дорослих пацієнтів із травматичним переломом. Незважаючи на низьку загальну якість доказів, за допомогою більшості випробувань продемонстровано відсутність зв'язку між НПЗП і незрощенням. За результатами проведення більших та краще контрольованих досліджень виявлено відсутність підвищеного ризику незрощення порівняно з іншими аналгетиками, в т. ч. опіоїдами. Спостерігався явний вплив НПЗП на зменшення гострого болю та застосування опіоїдів. 8 членів робочої групи проголосували за сильну рекомендацію, 11 авторів – за умовну.

PICO 2: Ми умовно рекомендуємо використовувати кеторолак у схемах знеболювання для дорослих пацієнтів із травматичним переломом. Кеторолак пов'язаний зі зменшенням використання опіоїдів і покращенням післяопераційної аналгезії, при цьому кеторолак не збільшує ризику незрощення. 5 авторів проголосували за сильну рекомендацію, 14 – за умовну.

PICO 3: Ми не можемо надати рекомендацій щодо переважного обрання селективних НПЗП (інгібіторів ЦОГ-2) проти неселективних НПЗП у схемах знеболювання для дорослих пацієнтів із травматичним переломом через незначну кількість досліджень. 4 автори проголосували за сильну рекомендацію, 2 – за умовну, 13 – за її відсутність.

Murphy P.B., Kasotakis G., Haut E.R. et al. Efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the treatment of acute pain after orthopedic trauma: a practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma and the Orthopedic Trauma Association. Trauma Surg Acute Care Open. 2023 Feb 21; 8 (1): e001056. doi: 10.1136/tsaco-2022-001056.

Адаптований переклад з англ.
Ігоря Петренка



ДОВІДКА «ЗУ»

Кеторолак виокремлюється в класі НПЗП своїм відомим знеболювальним ефектом, що робить його препаратом вибору для полегшення гострого болю, спричиненого травмами та хірургічними втручаннями. Зокрема, в Україні кеторолак представлено в тому числі препаратом Кетанов у таблетованій та ін'єкційній формах. 1 таблетка Кетанов містить кеторолаку трометаміну 10 мг, розчин для ін'єкцій – кеторолаку трометаміну 30 мг/мл (по 1 мл в ампулі). Препарат показаний для короткочасного (до 5 днів) лікування болю помірної інтенсивності, включаючи післяопераційний біль. Наявність двох шляхів уведення дозволяє застосовувати Кетанов ступінчато, тобто з ін'єкцій у ранньому післяопераційному періоді чи в гострому періоді травми (до 2 днів), з подальшим переходом на прийом таблеток. Препарат можна вводити кожні 4 або 6 год для забезпечення стабільної аналгезії залежно від ступеня тяжкості болю та реакції пацієнта.