

Представляємо
єдиний ін'єкційний
парекоксиб в Україні⁴

Сучасне знеболення

Набагато сильніше за біль

Хірургічна сила. Амбулаторна безпека.

✦ Потужний анальгетичний ефект:

40 мг перевищує за силою дії 6 мг морфіну та дорівнює 12 мг морфіну в/м (при операції гінекологічної лапаротомії)¹

✦ Швидка і тривала дія:

Аналгезія за 7–13 хвилин в/в або в/м введення тривалістю від 6 до більше ніж 12 годин в залежності від дози²

✦ Клінічний профіль специфічного ЦОГ-2 інгібітора:

Не впливає на агрегацію тромбоцитів та час кровотечі^{3**}

Перевершує традиційні НПЗЗ* за гастроудоденальною безпекою^{5,6}

ДИНАСТАТ (парекоксиб натрію), порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 40 мг у флаконах №10.
Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 40 мг у флаконах №1, №5 у комплекті із розчинником в ампулах.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання: короткотривале лікування післяопераційного болю. **Спосіб застосування та дози:** Стандартна рекомендована одноразова (стартова) доза 40мг в/в или в/м, потім 20 або 40 мг кожні 6-12 годин, при потребі, однак не більш 80 мг/добу. **Протипоказання:** підвищена чутливість до парекоксибу або до будь-якого з компонентів препарату. Алергічні реакції в анамнезі, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гіперчутливість до сульфонамідів, ацетилсаліцилової кислоти, НПЗЗ. Бронхоспазм, кропив'янка, гострий риніт, поліпи носової порожнини, активна пептична виразка, тяжкі порушення функції печінки, запальні захворювання кишечника, застійна серцева недостатність, ІХС. Лікування больового синдрому в післяопераційному періоді після проведення аортокоронарного шунтування (АКШ). Третій триместр вагітності та період годування груддю, діти до 18 років. **Побічні реакції:** післяопераційна анемія, гіпокаліємія, ажитація, гіпестезія, артеріальна гіпертензія, гіпотензія, дихальна недостатність, біль у спині, альвеолярний остеїт, свербіж. **Особливості застосування:** тривале застосування інгібіторів ЦОГ-2, у тому числі парекоксибу, супроводжується підвищенням ризику серцево-судинних і тромботичних побічних явищ. У пацієнтів, які приймають парекоксиб, можуть виникати перфорації, виразки або кровотечі у верхніх відділах травного тракту. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Опіодні анальгетики можна застосовувати одночасно з парекоксибом. Одночасне застосування парекоксибу з іншими інгібіторами СУР3А4 і СУР2С9 може збільшувати АУС парекоксибу. Терапія пероральними антикоагулянтами потребує контролю протромбінового часу. НПЗЗ можуть послаблювати дію діуретиків та гіпотензивних лікарських засобів. **Фармакологічні властивості:** парекоксиб натрію - проформа вальдекоксибу. Вальдекоксиб є селективним інгібітором ЦОГ-2. **Категорія відпуску:** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційні посвідчення № UA/2286/01/02, UA/2525/01/01 від 03.11.2009

*НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби; **дослідження на здорових добровольцях.



Династат BB/BM
(парекоксиб для ін'єкцій)



За додатковою інформацією звертайтеся у
Представництво «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні:
03038, м. Київ, вул. Амосова, 12, Бізнес-Центр "Horizon Park"
Тел. (044) 291-60-50.

WUKDYN0214009

Список літератури:

1. Malan TP, Gordon S, Hubbard R, et al. The cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium is as effective as 12 mg of morphine administered intramuscularly for treating pain after gynecologic laparotomy surgery. *Anesth Analg.* 2005;100:454-460. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Династат. Затверджена наказом МОЗ України №490 від 09.08.2011. Реєстраційні посвідчення номер № UA/2286/01/02, UA/2525/01/01 від 03.11.2009. 3. Noveck R.J., Laurent A., Kuss M. et al. Parecoxib Sodium does not Impair Platelet Function in Healthy Elderly and Non-Elderly Individuals. Two randomized, controlled trials. *Clin Drug Invest.* 2001;21(7):465-476. 4. Державний реєстр лікарських засобів. Пошук лікарських засобів. Парекоксиб. Доступно <http://www.drz.kiev.ua/> від 30.05.2014. 5. Stoltz R., Harris S., Kuss M. et al. Upper GI mucosal effects of Parecoxib Sodium in healthy elderly subjects. *THE AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY.* 2002; 97(1):68-71. 6. Harris S., Stoltz R., LeComte D. et al. Parecoxib sodium demonstrates GI safety comparable to placebo in healthy subjects. *Journal of clinical gastroenterology.* 2004;38(7):575-580.

Коксиды: существуют ли преимущества по сравнению с традиционными неселективными НПВП в лечении послеоперационной боли?

Мультимодальный подход к лечению послеоперационной боли становится все более популярным. Стратегии, направленные на минимизацию использования опиоидных анальгетиков и, соответственно, связанных с ними побочных эффектов, важны для широкого распространения амбулаторной хирургии. Сочетание продленной местной анестезии в области операционной раны и неопиоидных анальгетиков считается сегодня базовой концепцией в амбулаторной хирургии и хирургии «одного дня». В большинстве случаев достаточно парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для удовлетворительного обезболивания после малых и средних хирургических вмешательств. Давно установлено, что применение мультимодальной или сбалансированной анальгезии позволяет ускорить восстановление физической и повседневной активности пациентов. Кроме того, неоднократно было показано, что добавление НПВП к контролируемой пациентом опиоидной анальгезии после больших операций позволяет сократить дозу наркотических анальгетиков.

Основной целью разработки и внедрения селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) – коксибов – было снижение риска и тяжести желудочно-кишечных кровотечений. Данные препараты стали использоваться как альтернативные для послеоперационного обезболивания. Благодаря менее выраженному влиянию на функцию тромбоцитов и, соответственно, более низкому риску нарушений гемостаза коксибы теоретически могут стать более предпочтительным вариантом по сравнению с неселективными традиционными НПВП. Данный обзор посвящен оценке соотношения пользы и риска коксибов, в частности парекоксиба, при их применении в качестве компонента мультимодальной послеоперационной анальгезии.

НПВП и коксибы: анальгезия как классовый эффект

Эффективность НПВП при острой послеоперационной боли была изучена в многочисленных исследованиях, результаты которых суммированы в ряде метаанализов и систематических обзоров, включая обзоры Кокрановского сотрудничества. Однако на основании имеющихся данных невозможно сделать выводы о превосходстве какого-либо НПВП над другими препаратами класса по обезболивающему эффекту.

Гастроинтестинальные побочные эффекты

Следует помнить, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 были созданы с целью снижения риска желудочно-кишечных побочных эффектов, а не улучшения анальгезии. В многочисленных исследованиях, посвященных сравнению традиционных НПВП и селективных ингибиторов ЦОГ-2, было показано уменьшение частоты гастроинтестинальных нежелательных явлений на фоне применения коксибов при сопоставимой обезболивающей эффективности.

Известно, что пациенты с отягощенным гастроинтестинальным анамнезом (гастрит, язвенная болезнь, желудочно-кишечные кровотечения) подвержены повышенному риску развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. В исследовании Goldstein и соавт. (2006) с участием больных пожилого возраста (старше 65 лет), у которых применялась гастроскопия, было показано, что даже короткое использование неселективных НПВП (в течение 6-7 дней) достоверно чаще приводит к развитию гастрита и эрозий слизистой оболочки желудка по сравнению с коксибами. В то же время группа коксибов была сопоставима по этим параметрам с группой плацебо. В метаанализе Jones и Lamdin (2010) также было установлено, что терапия коксибами ассоциируется со значительно меньшей частотой гастроинтестинальных нежелательных явлений, чем лечение неселективными НПВП

(относительный риск – ОР – 0,59; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,41-0,85; $p=0,004$).

Редкие сердечно-сосудистые и тромбозмобилические события

После внедрения и начала широкого применения коксибов последовало некоторое снижение популярности этих препаратов из-за опасений относительного увеличения частоты сердечно-сосудистых событий. Рофекоксиб был отозван с фармацевтического рынка в связи с подозрением на повышение риска инфаркта миокарда. Затем была продолжена научная оценка соотношения «польза-риск» коксибов. Обзор доступных на сегодня клинических данных показывает, что все препараты, входящие в группу НПВП, могут приводить к небольшому повышению риска развития сердечно-сосудистых/тромбозмобилических событий. Результаты фундаментальных исследований позволили предположить, что увеличение кардиоваскулярного риска может быть обусловлено не только соотношением ингибирования тромбоксана и простаглицлина, но и другими механизмами, включая повышение артериального давления и ЦОГ-независимые механизмы. В настоящее время специалисты Европейского агентства по лекарственным препаратам (European Medicines Agency – EMA) и Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) считают, что незначительное повышение риска развития сердечно-сосудистых/тромбозмобилических осложнений является классовым эффектом. Кроме того, некоторые вопросы возникали при применении коксибов в периоперационном периоде.

В 2005 г. Nussemeier и соавт. опубликовали результаты исследования, которые показали, что использование парекоксиба и вальдекоксиба (20 мг дважды в день) в течение 14 дней после аортокоронарного шунтирования ассоциируется с увеличением частоты сердечно-сосудистых событий. Однако в другом проспективном рандомизированном исследовании с участием более 1000 пациентов эти же исследователи (Nussemeier et al., 2006) пришли к выводу, что у хирургических больных без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе коксибы являются полезным дополнением к опиоидным анальгетикам при лечении послеоперационной боли и не ассоциируются с повышением риска сердечно-сосудистых событий. При этом ученые отметили необходимость дальнейших исследований для определения профиля безопасности парекоксиба и вальдекоксиба в качестве средств послеоперационного обезболивания после некардиохирургических вмешательств у пациентов с уже имеющимся атеросклерозом.

В еще одном исследовании со схожим дизайном, в котором изучали послеоперационное применение парекоксиба и вальдекоксиба (до 10 дней) у пациентов,

перенесших некардиохирургические операции, неблагоприятные эффекты не были обнаружены (Langford et al., 2012).

В недавнем метаанализе, посвященном оценке риска сердечно-сосудистых событий при периоперационном применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 по сравнению с плацебо после некардиохирургических операций, не обнаружено повышения риска сердечно-сосудистых осложнений даже после стратификации по кардиальным факторам риска (Schug et al., 2009).

Таким образом, в целом применение коксибов в периоперационном периоде считается безопасным с точки зрения кардиоваскулярных осложнений, однако у пациентов с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями следует учитывать низкий, но все же существующий риск и сопоставлять его с потенциальной пользой в результате улучшения анальгезии и снижения потребности в опиоидных анальгетиках.

Эффективность коксибов в ортопедической хирургии: обезболивающий эффект и потенциальное влияние на репарацию костной ткани и консолидацию переломов

Потенциальное влияние НПВП на процесс репарации костной ткани и сращение переломов обсуждается уже длительное время. Такое действие как традиционных неселективных НПВП, так и селективных коксибов активно изучалось в исследованиях на животных моделях, однако их результаты весьма отличаются. В целом установлено, что большое значение имеют доза препарата и длительность лечения.

Gerstenfeld и соавт. (2009) обнаружили лишь незначительные побочные эффекты у парекоксиба и более выраженное негативное влияние на репарацию костной ткани у кеторолака. У 3 из 12 животных в группе парекоксиба в высокой дозе к 21-му дню после перелома обнаружено отсутствие консолидации. Тем не менее уже к 35-му дню у всех животных отмечалось сращение переломов. Также Gerstenfeld и соавт. (2007) показали обратимость ингибирующего эффекта при краткосрочном приеме как парекоксиба, так и кеторолака. Отмена этих препаратов после 6-дневного приема приводила к двукратному снижению уровней простагландина на 14-й день.

В более позднем исследовании на животных моделях (Utvag et al., 2010) не выявлено ухудшения консолидации переломов на фоне 7-дневной терапии НПВП. Животные были рандомизированы на три группы, одна из которых получала парекоксиб в дозе 1 мг/кг в сутки перед операцией и в течение 7 дней после нее, вторая – диклофенак 2 мг/кг, третья – физиологический раствор. Через 7 дней в плазме крови обнаружена терапевтическая концентрация парекоксиба, вальдекоксиба и

диклофенака. У всех животных отмечено заживление переломов, т.е. формирование костной мозоли. Разницы между группами по минерализации кости и ее механическим свойствам через 30 дней после перелома не выявлено.

Экстраполировать данные о применении коксибов, полученные на животных моделях, на людей затруднительно, так как подобных исследований у людей проведено немного. По результатам метаанализа Dodwell и соавт. (2010) был сделан вывод об отсутствии значимого влияния по данным исследованиям высокого качества. Когда были отобраны только высококачественные исследования, не было обнаружено статистически достоверной связи между применением НПВП и нарушением консолидации переломов (ОР 2,2; 95% ДИ 0,8-6,3).

Таким образом, на сегодня нет убедительных доказательств того, что краткосрочное применение НПВП и коксибов в терапевтических дозах оказывает негативное влияние на репарацию костной ткани и консолидацию переломов при отсутствии других факторов риска. У пациентов с факторами риска нарушения репарации костной ткани НПВП следует применять с осторожностью.

Применение НПВП в качестве компонента послеоперационной анальгезии после эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава уже получило немало подтверждений. В систематическом обзоре (Fischer, Simanski, 2005), посвященном проблеме купирования боли после планового эндопротезирования тазобедренного сустава, в протоколе мультимодальной послеоперационной анальгезии важное место отведено НПВП. В 2008 г. сотрудничество PROSPECT опубликовало обновленный обзор и рекомендации по обезболиванию после эндопротезирования коленного сустава, включившие традиционные НПВП и коксибы в качестве одного из основных компонентов послеоперационной анальгезии (Fischer et al., 2008).

Таким образом, сегодня считается, что НПВП и коксибы можно безопасно использовать при эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава в качестве компонента мультимодального обезболивания, что позволяет уменьшить потребность в опиоидных анальгетиках и частоту побочных эффектов, ускорить восстановление и мобилизацию пациентов. НПВП также снижает гетеротопическую оссификацию без ущерба для стабильности протеза (Macfarlane et al., 2008). Однако данных, свидетельствующих об уникальных преимуществах коксибов перед традиционными НПВП, недостаточно.

Использование НПВП и коксибов в купировании послеоперационной боли в общей хирургии

Существенное снижение потребности в опиатах с помощью применения НПВП и коксибов было продемонстрировано в ряде метаанализов. Так, в метаанализе Elia и соавт. (2005), в котором изучалась эффективность купирования послеоперационной боли, было показано достоверное снижение потребности в опиатах при добавлении к ним парацетамола, НПВП или коксибов. Медиана суточной дозы морфина в контрольной группе составила 49 мг (диапазон 15-117 мг),

Продолжение на стр. 28.

Коксибы: существуют ли преимущества по сравнению с традиционными неселективными НПВП в лечении послеоперационной боли?

Продолжение. Начало на стр. 27.

а при добавлении ненаркотических анальгетиков снижалась с 15 до 55%. При добавлении НПВП отмечено уменьшение выраженности боли в первые 24 ч на 1 см по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале. Также добавление традиционных НПВП позволило снизить частоту тошноты/рвоты с 28,8 до 22% (NNT=15) и седации с 15,4 до 12,7% (NNT=37), но повышало риск кровотечений от 0 до 1,7% (NNH=59).

Схожие результаты получены в систематическом обзоре McDaid и соавт. (2010), в котором показано, что сокращение потребности в опиатах в результате применения НПВП является статистически значимым по сравнению с использованием плацебо и парацетамола. Однако достоверной разницы между применением традиционных НПВП и коксибов обнаружено не было. В группе парацетамола медиана дозы морфина снизилась на 6,34 мг (95% ДИ от -9,02 до -3,65); НПВП на 10,18 мг (95% ДИ от -11,65 до -8,72); ингибиторов ЦОГ-2 на 10,92 (95% ДИ от -12,77 до -9,08). Таким образом, НПВП и ингибиторы ЦОГ-2 оказывали более выраженный морфинсберегающий эффект по сравнению с парацетамолом без существенного различия между ними.

Влияние применения НПВП, коксибов и парацетамола на потребность в использовании морфина, выраженность боли и частоту послеоперационной тошноты и рвоты в течение первых 24 ч после больших оперативных вмешательств были оценены в еще одном метаанализе (Maud et al., 2011). Применение всех трех групп препаратов приводило к снижению суточной потребности в морфине (на 6-10 мг), однако существенных различий между ними по этому показателю установлено не было. Среди побочных эффектов, связанных с приемом традиционных НПВП, наиболее часто называли периоперационные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения, олигурии и почечную недостаточность. В целом у 2,4% пациентов, получавших традиционные НПВП, возникли хирургические кровотечения по сравнению с 0,4% в группе плацебо.

Неоднократно была показана эффективность коксибов в амбулаторной хирургии в отношении уменьшения послеоперационной боли, сокращения потребности в опиоидных анальгетиках, частоты связанных с ними побочных явлений и ускорения восстановления пациентов (Gimbel et al., 2001; Recart et al., 2003; White et al., 2007 и др.).

Существуют ли клинически значимые различия между традиционными НПВП и коксибами в амбулаторной хирургии?

Обезболивание

На сегодняшний день проведено очень мало исследований, посвященных изучению эффективности традиционных неселективных НПВП по сравнению с коксибами в отношении купирования послеоперационной боли. Таким образом, для того чтобы сделать какие-либо окончательные выводы относительно наличия или отсутствия преимуществ коксибов над традиционными НПВП при использовании в качестве послеоперационных анальгетиков в амбулаторной хирургии, данных недостаточно. При проведении большинства исследований, в которых

сопоставляли традиционные НПВП и коксибы, акцентировалось на безопасности и переносимости долгосрочной терапии. Так, существуют потенциальные различия безопасности при использовании НПВП и коксибов, которые должны приниматься во внимание, в том числе в периоперационном периоде.

Желудочно-кишечные осложнения

Следует помнить о риске гастроинтестинальных побочных эффектов у пациентов с гастритом, язвенной болезнью или желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе. Краткосрочное применение коксибов с целью купирования послеоперационной боли характеризуется низким риском гастроинтестинальных нежелательных явлений.

Функция тромбоцитов и периоперационные кровотечения

Коксибы не снижают продукцию тромбоксана и не влияют на агрегацию тромбоцитов. Нет данных о влиянии периоперационного использования коксибов на увеличение риска кровотечений или кровоточивости.

Повышенная чувствительность и астматическая гиперреактивность

Результаты исследований показали, что коксибы ассоциируются с меньшей частотой и тяжестью реакций гиперчувствительности по сравнению с традиционными НПВП и аспирином (Viola et al., 2007). Коксибы могут использоваться как альтернативные препараты у больных с повышенной чувствительностью к аспирину и традиционным НПВП. Но даже коксибы следует использовать с осторожностью у этих пациентов, так как имеют место редкие сообщения о развитии реакции на эти препараты у лиц с гиперчувствительностью к аспирину.

Выводы

НПВП и коксибы являются эффективными средствами для послеоперационного обезболивания. Они признаны важным компонентом мультимодальной стратегии управления болью в амбулаторной хирургии, поскольку снижают потребность в опиоидных анальгетиках и сокращают частоту связанных с ними побочных эффектов, а также способствуют более быстрому восстановлению пациентов. В настоящее время недостаточно данных, которые могли бы подтвердить клинически значимые различия между НПВП в отношении обезболивающего эффекта. В то же время коксибы характеризуются низким риском нарушений гемостаза и нежелательных желудочно-кишечных явлений. Вызывают интерес антиапоптотические и противоопухолевые эффекты ингибирования простагландинов, а также появляется все больше данных об эффективности использования коксибов в онкопрофилактике и в качестве дополнения к противораковой терапии, хотя для окончательных выводов по данному вопросу требуется проведение дальнейших исследований.

Подготовлено по материалам статьи Coxibs: is there a benefit when compared to traditional non-selective NSAIDs in postoperative pain management? Wickerts L. et al. Minerva Anesthesiol. 2011 Nov; 77 (11): 084-98.

Список литературы находится в редакции.

Перевела с англ. **Наталья Мищенко**



ПЕРЕДПЛАТА НА 2015 РІК!

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2015 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 521-86-98.

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Передплатний індекс – 49561
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати – 200,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ◆ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку;
- ◆ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ◆ вказати адресу доставки примірників.

Наші реквізити:

р/р 26000052613363 ФКВ «Приватбанк», розрахунковий центр, МФО 320649, код ЄДРПОУ 38419785

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

Телефон відділу передплати (044) 521-86-98.

E-mail: podpiska@health-ua.com

Дата здійснення операції	Сума:	ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя”	
	Платник:	ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
	Місце проживання:	Отримувач:	
		Код ЄДРПОУ:	Розрахунковий рахунок: МФО банку:
		3 8 4 1 9 7 8 5	2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3
		Призначення та період платежу:	МФО банку:
		Платник:	3 8 4 1 9 7 8 5
Дата здійснення операції	Сума:	ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя”	
	Платник:	ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
	Місце проживання:	Отримувач:	
		Код ЄДРПОУ:	Розрахунковий рахунок: МФО банку:
		3 8 4 1 9 7 8 5	2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3
		Призначення та період платежу:	МФО банку:
		Платник:	3 8 4 1 9 7 8 5
		Контролер:	Касир:
		Контролер:	Касир:
		Повідомлення	
		Квитанція	