

Парекоксиб оказывает выраженное анальгезирующее действие и опиоидсберегающий эффект при больших ортопедических хирургических вмешательствах

Ортопедические операции являются широко распространенными и в то же время относятся к наиболее болезненным хирургическим вмешательствам. Для обеспечения эффективного обезболивания, снижения потребления опиоидов и улучшения послеоперационных результатов в ортопедической хирургии, как и при большинстве других серьезных операций, в настоящее время рекомендуется использовать мультимодальный анальгетический подход. Целью данного исследования было изучение обезболивающего и опиоидсберегающего эффектов парекоксиба в качестве компонента мультимодальной анальгезии после больших ортопедических хирургических вмешательств.

Для улучшения результатов тотального эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов рекомендуется ранняя мобилизация и начало физической реабилитации пациентов, однако этому может существенно мешать болевой синдром. Кроме того, боль является наиболее значимым предиктором неудовлетворенности пациентов после таких вмешательств. Поэтому адекватный контроль боли имеет первостепенное значение при проведении крупных ортопедических операций, чтобы в послеоперационном периоде пациент мог отдохнуть в ночное время и хорошо переносить физическую реабилитацию в течение дня.

В купировании умеренной и сильной боли эффективны опиоиды, однако они связаны с множеством нежелательных явлений, включая сонливость, спутанность сознания, тошноту, рвоту, кожный зуд, запор и др. Эти побочные эффекты усиливают стресс у пациента, нередко требуют дополнительного лечения, еще больше замедляют мобилизацию больного и, соответственно, увеличивают время восстановления и госпитализации. Кроме того, опиоиды недостаточно эффективны в купировании боли, связанной с движением, что является проблемой при ранней мобилизации и физической реабилитации.

Для снижения потребления опиоидов и частоты связанных с ними побочных эффектов современные клинические руководства по лечению послеоперационной боли рекомендуют мультимодальную анальгезию, подразумевающую дополнение опиоидов или даже их замену анальгетиками других классов — нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), ингибиторами циклооксигеназы-2 (коксибами) и/или парацетамолом.

Парекоксиб — инъекционный коксиб длительного действия, который одобрен в более чем 80 странах мира для купирования послеоперационной боли. Поскольку парекоксиб является селективным ингибитором циклооксигеназы-2, он характеризуется меньшим риском кровотечений и желудочно-кишечных нежелательных явлений по сравнению с неселективными НПВП. Он также не связан с повышением риска осложнений со стороны центральной нервной системы.

Анализ, проведенный E. Diaz-Borjon и соавт. (2017), был посвящен оценке эффективности и опиоидсберегающего эффекта парекоксиба после больших ортопедических операций.

Методы

Авторы использовали данные масштабного международного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования, посвященного изучению безопасности и эффективности парекоксиба в лечении послеоперационной боли после различных хирургических вмешательств (N.A. Nussmeier et al., 2006). Для своего анализа они отобрали пациентов, которым была проведена серьезная ортопедическая операция.

Все участники указанного исследования в послеоперационном периоде были рандомизированы для получения парекоксиба (с последующим переводом на вальдекоксиб) или плацебо. Парекоксиб назначался по следующей схеме: в день операции — 40 мг внутривенно, затем по 20 мг каждые 12 ч внутривенно или внутримышечно в течение как минимум 3 дней. С такой же кратностью вводили плацебо. При недостаточном обезболивании пациентам основной и контрольной групп

была разрешена дополнительная анальгезия морфином сульфатом (парентерально в виде контролируемой пациентом анальгезии или болюсно по мере необходимости). Другое обезболивание не допускалось.

Исследователи оценивали такие параметры, как средняя интенсивность боли в течение суток на 2-й и 3-й день после операции (индекс SPI-24); влияние боли на функциональные показатели (общую активность, настроение, ходьбу, отношения с другими людьми и сон); суммарное количество потребленного морфина за 2-й и 3-й день; частота нежелательных явлений (НЯ), связанных с опиоидом, на 2-й и 3-й день (тошнота, рвота, слабость, сонливость, спутанность сознания, неспособность сосредоточиться, головокружение, зуд, затруднение мочеиспускания, запор); оценка качества обезболивания врачами и пациентами (по шкале от 1 до 4 баллов); частота НЯ, связанных с лечением.

Результаты

Количество пациентов, которым проводились большие ортопедические вмешательства, составило 139 для группы плацебо и 142 для группы парекоксиба (по 138 пациентов в каждой группе получили по меньшей мере по одной дозе исследуемого препарата или плацебо). Исходные характеристики были сходными между группами. Наиболее распространенными операциями были вмешательства на коленном и тазобедренном суставах (преимущественно тотальное эндопротезирование), а также шейном отделе позвоночника.

Парекоксиб продемонстрировал значительное более выраженное обезболивающее действие на 2-й и 3-й день после операции, при этом среднее значение индекса SPI-24 было на 22% ($p<0,001$) и 17% ($p=0,004$) соответственно меньше, чем в группе плацебо.

Лечение парекоксибом также обеспечило значительное уменьшение выраженности функциональных нарушений, обусловленных болью, по сравнению с группой плацебо — на 32% на 2-й день ($p<0,001$) и на 27% на 3-й день ($p=0,003$).

Пациентам в группе парекоксиба потребовалось на 28% меньше морфина через 24 ч ($p=0,008$) и на 33% меньше через 48 ч ($p<0,001$) по сравнению с группой плацебо. Одновременно с этим существенно сократился риск многих НЯ, характерных для опиоидов (слабость, сонливость, неспособность сосредоточиться, спутанность сознания, тошнота и рвота). Общий относительный риск (ОР) наличия хотя бы одного побочного эффекта морфина к 3-м суткам лечения у пациентов из группы парекоксиба снизился по сравнению с группой плацебо примерно на треть (ОР=0,71; $p<0,010$), риск наличия ≥ 2 симптомов — вдвое (ОР=0,55; $p<0,001$), ≥ 3 — в 3 раза (ОР=0,33; $p<0,001$).

Оценка эффективности обезболивания парекоксибом, как пациентами, так и врачами, была значительно выше, чем при использовании плацебо (оба $p<0,001$). Так, в группе парекоксиба оценили лечение как «отличное» 42% пациентов и 46% врачей, в то время как в группе плацебо — 21 и 19% соответственно. Частота неудовлетворенности анальгезией, напротив, была значительно выше в группе плацебо — 32 и 35% vs 13 и 8% в группе парекоксиба.

Общая частота НЯ, связанных с лечением, была сопоставима в обеих группах (плацебо — 55,8%, парекоксиб — 58,7%). Некоторые НЯ встречались немного чаще в группе парекоксиба (тошнота, рвота, зуд, бессонница, головокружение, головная

боль, усталость и нарушение сна). Не было зафиксировано ни одного случая серьезных сердечно-сосудистых и гастроинтестинальных осложнений, связанных с применявшимся лечением.

Обсуждение

Результаты этого анализа в целом согласуются с проведенными ранее плацебо-контролируемыми исследованиями парекоксиба при отдельных ортопедических вмешательствах. Например, существенное уменьшение выраженности послеоперационной боли обеспечивало применение парекоксиба у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного (T.P.Jr. Malan et al., 2003; E.R. Viscusi et al., 2008) и коленного суставов (Y. Zhu et al., 2014; R.C. Hubbard et al., 2003), а также различные вмешательства на позвоночнике (K. Jirattananphochai et al., 2008). Почти во всех этих исследованиях парекоксиб существенно уменьшал потребность в опиоидах по сравнению с плацебо.

В рассматриваемой в этой публикации исследовании не оценивалась выраженность боли во время движения, что особенно важно у пациентов после ортопедического хирургического вмешательства. Однако в других клинических испытаниях было установлено, что парекоксиб существенно уменьшает

болевые ощущения, связанные с движением (S.F. Barton et al., 2002; G.B. Bikhazi et al., 2004). Кроме того, еще одно плацебо-контролируемое исследование показало, что парекоксиб обеспечивает увеличение диапазона движений по сравнению с плацебо после тотального эндопротезирования коленного сустава (Y. Zhu et al., 2014).

В настоящее время руководство PROSPECT (Procedure Specific Postoperative Pain Management) рекомендует коксибы, такие как парекоксиб, в качестве средства выбора для послеоперационной анальгезии после тотального эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов.

Выводы

Согласно результатам проведенного анализа послеоперационное применение парекоксиба обеспечивает значительный анальгетический и опиоидсберегающий эффект после серьезных ортопедических вмешательств. Таким образом, он является хорошим вариантом для тех пациентов, у которых успех операции во многом зависит от ранней мобилизации и физической реабилитации.

По материалам E. Diaz-Borjon, A. Torres-Gomez, M. Noyes Essex et al. Parecoxib Provides Analgesic and Opioid-Sparing Effects Following Major Orthopedic Surgery: A Subset Analysis of a Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. Pain Ther. 2017 March 2.

Напечатано при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине

Реферативный перевод с англ.
Натали Мищенко

WUKDYN0317033

3

Представляємо
єдиний ін'єкційний
парекоксиб в Україні!

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:**
Анальгезія 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 гастродуоденальною 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 40 мг: в/в або 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 некроз, мультиформна еритема, гіперчутливість до сульфонамідів, ацетилсаліцилової кислоти, НПЗЗ. Бронхоспазм, кропив'янка, гострий риніт, поліп носа, порушення, активна печінкова хвороба, тяжкі порушення функцій печінки, запальні захворювання кишечника, застійна серцева недостатність, ХСН. Лікування болювого 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, ажитация, 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. Вазодилататори з іншими лікарськими засобами: Опиоїди: анальгетики можна застосовувати одночасно з парекоксибом. Одночасне застосування парекоксибу з іншими інгібіторами СУР34А/СУР2С9 може збільшувати АУС парекоксибу. Терапія пероральними антикоагулянтами потребує контролю протромбінового часу. НПЗЗ можуть послаблювати дію діуретиків та потенційних лікарських засобів. **Фармакологічні властивості:** парекоксиб натрію - протидія вальдекоксибу. Вальдекоксиб є селективним інгібітором ЦОГ-2. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Перед** використанням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на сайтах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційні посвідчення: № UA2286/01/02, UA/2525/01/01 від 17.10.2014

*НПЗЗ — нестероїдні протизапальні засоби. **дослідження на здорових добровільцях.

За додатковою інформацією звертайтеся у
Представництво «Файзер Ейч. Си. Пи. Корпорейшн» в Україні:
03026, м. Київ, вул. Азовська, 12, Будинок «Horizon Park»
Тел. (044) 291-40-50.

Династат
(парекоксиб для ін'єкцій)

Список літератури:
1. Malin TR, Corlett 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 general anesthesia. *Anesthesiology*. 2003;100:164-69. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Династат. Зареєстровано на сайті МОЗ України №10 від 09.08.2011. 3. Рандомізоване порівняння парекоксибу з морфіном у пацієнтів після гінекологічної лапаротомії. Nussmeier NA, et al. *Ann Surg*. 2006;243:1045-51. 4. Дослідження впливу парекоксибу на функції печінки, нирок та кровотворення. Parecoxib Sodium. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;43:1045-51. 5. Parecoxib Sodium. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;43:1045-51. 6. Parecoxib Sodium. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;43:1045-51.