

# Парекоксиб оказывает выраженное аналгезирующее 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 обезболевания, 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.**

В купировании умеренной и сильной боли эффективны опиоиды, однако они обуславливают значительное количество 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 более чем в 80 странах мира для купирования послеоперационной боли. Поскольку парекоксиб является селективным ингибитором циклооксигеназы-2, он характеризуется меньшим риском развития кровотечений и гастроинтестинальных нежелательных явлений по сравнению с неселективными НПВП. Его применение также не связано 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 боли после разных хирургических вмешательств (N.A. Nussmeier et al., 2006). Для анализа они отобрали пациентов, которым была проведена серьезная ортопедическая операция.

Все участники указанного исследования в послеоперационный период были рандомизированы для получения парекоксиба (с последующим переводом на вальдекоксиб) или плацебо. Парекоксиб назначали 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 морфина сульфатом (парентерально в виде контролируемой пациентом анальгезии или болюсно по мере необходимости). Другое обезбоживание 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 введением опиоидов, на 2-й и 3-й день (тошнота, рвота, слабость, сонливость, спутанность сознания, неспособность сосредоточиться, головокружение, зуд, затруднение мочеиспускания, запор); оценка качества обезбоживания врачами и пациентами (по шкале от 1 до 4 баллов); частота НЯ, связанных с лечением.

## Результаты

Количество пациентов с большими ортопедическими вмешательствами составило 139 в группе плацебо и 142 в группе 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 соответственно на 22% ( $p < 0,001$ ) и 17% ( $p = 0,004$ ) 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 развития многих НЯ, характерных для опиоидов (слабость, сонливость, неспособность сосредоточиться, спутанность сознания, тошнота и рвота). Общий относительный риск (ОР) развития  $\geq 1$  ( $OP = 0,71$ ;  $p < 0,01$ ),  $\geq 2$  ( $OP = 0,55$ ;  $p < 0,001$ ) и  $\geq 3$  ( $OP = 0,33$ ;  $p < 0,001$ ) опиоидассоциированных симптомов на 3-й день был значительно ниже в группе парекоксиба по сравнению с группой плацебо.

Оценка эффективности обезбоживания парекоксибом как пациентами, так и врачами была значительно выше, чем 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%).

## Обсуждение

Результаты этого анализа в целом согласуются с таковыми проведенных ранее плацебо-контролируемых исследований 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 рассматриваемом в этой публикации исследовании не оценивали 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.V. 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).

## 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.

Реферативный перевод с англ. **Натальи Мищенко**

Напечатано при поддержке Представительства «Пфайзер Экспорт Би. Ви.» в Украине

**Династат** ВВ/ВМ  
(парекоксиб натрію для ін'єкцій)

**Переконливий вибір терапії\*  
післяопераційного болю**



❖ Швидка (7-13 хвилин) та тривала (до 12 годин) потужна анальгетична дія<sup>1,5</sup>

❖ Суттєво знижує потребу застосування опіоїдів<sup>2</sup>

❖ Не впливає\*\* на час кровотечі та агрегацію тромбоцитів<sup>3</sup>

❖ Ризик виникнення виразок, ерозій ШКТ\*\*\* подібний плацебо<sup>4</sup>

\* КОРТКОТРИВАЛОГО; \*\* АБО МАЄ МІНІМАЛЬНИЙ ЕФЕКТ; \*\*\* ШКТ – ШЛУНКОВО-КИШКОВИЙ ТРАКТ

**ЛІТЕРАТУРА:** 1. T. P. MALAN, JR., S. GORDON, R. HUBBARD 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;100:454-60. 2. T. P. MALAN, G. MARSH, S.J. HAKKI. PARECOXIB SODIUM, A PARENTERAL CYCLOOXYGENASE 2 SELECTIVE INHIBITOR, IMPROVES MORPHINE ANALGESIA AND IS OPIOID-SPARING FOLLOWING TOTAL HIP ARTHROPLASTY. ANESTHESIOLOGY 2003; 98:950-6. 3. R. J. NOVECK, A. LAURENT, M. KUSS AT AL. PARECOXIB SODIUM DOES NOT IMPAIR PLATELET FUNCTION IN HEALTHY ELDERLY AND NON-ELDERLY INDIVIDUALS. TWO RANDOMISED, CONTROLLED TRIALS. CLIN DRUG INVEST 2001; 21 (7): 465-476. 4. R. R. STOLTZ, S.J. HARRIS, M. E. KUSS ET AL. UPPER GI MUCOSAL EFFECTS OF PARECOXIB SODIUM IN HEALTHY ELDERLY SUBJECTS. THE AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY. VOL. 97, NO. 1, 2002. 5. BIKHAZI GB, SNABES MC, BAIWA ZH, ET AL. A CLINICAL TRIAL DEMONSTRATES THE ANALGESIC ACTIVITY OF INTRAVENOUS PARECOXIB SODIUM COMPARED WITH KETOROLAC OR MORPHINE AFTER GYNECOLOGIC SURGERY WITH LAPAROTOMY. AM J OBSTET GYNECOL. 2004;191(4):1183-91

**ДИНАСТАТ** (парекоксиб), ліофілізат для розчину для ін'єкцій; по 10 флаконів з ліофілізатом у картонній коробці, або по 5 флаконів з ліофілізатом та 5 ампулами розчинною по 2 мл у картонній коробці.

**КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.**

**Показання:** короткотривале лікування післяопераційного болю у дорослих. Рішення щодо призначення селективного інгібітора ЦОГ-2 повинно базуватися на оцінці всіх індивідуальних факторів ризику пацієнта. **Спосіб застосування та дози:** рекомендована доза – 40 мг, що вводиться внутрішньовенно або внутримышечно, з подальшим введенням, якщо необхідно, 20 мг або 40 мг кожні 8-12 годин, але не перевищуючи дозу 80 мг/добу. Оскільки ризик розвитку серцево-судинних захворювань при застосуванні селективного інгібітора ЦОГ-2 може підвищуватися при збільшенні дози та тривалості лікування, необхідно проводити якнайкоротший курс терапії та застосовувати найнижчу ефективну добову дозу. Клинічний досвід лікування препаратом Династат протягом понад 3 днів обмежений. **Противопоказання:** гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин, що входять до складу препарату. Також алергічні реакції будь-якого типу на препарат в анамнезі, особливо шкірні реакції, зокрема синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, або встановлена гіперчутливість до сульфонамідів у пацієнтів. Активна пептична виразка або шлунково-кишкова кровотеча. Наявність у анамнезі бронхоспазму, гострого риніту, носових поліпів, ангіоневротичного набряку, кропив'янки або інших типів алергічних реакцій після застосування ацетилсалicyлової кислоти або нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи інгібітори ЦОГ-2. III триместр вагітності або годування груддю. Також печінкова недостатність (альбумін у сироватці крові < 25 г/л або показник за шкалою Чайлда-Пью  $\geq 10$ ). Запальні захворювання кишечника. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV). Лікування післяопераційного болю при проведенні операції аортокоронарного шунтування. Встановлена ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярна хвороба. **Побічні реакції:** нудота, фарингіт, альвеолярний остейт (суха лунка), післяопераційна анемія, гіпокаліємія, збудження, безсоння, гіпестезія, запаморочення, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, дихальна недостатність, біль у животі, блювання, запор, диспепсія, метеоризм, свербіж, гіпергідроз, біль у спині, олгурія, периферичні набряки, збільшення вмісту креатиніну у крові. **Особливості застосування:** оскільки імовірність виникнення побічних реакцій підвищується при застосуванні вищих доз парекоксибу, інших інгібіторів ЦОГ-2 та нестероїдних протизапальних препаратів, після підвищення дози пацієнти, які отримують лікування парекоксибом, повинні бути оглянутими і, якщо ефективність не збільшується, потрібно розглянути інші варіанти терапії. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** пацієнти, які отримують пероральні антикоагулянти, необхідно ретельно контролювати протромбінний час міжнародного нормалізованого відношення, особливо у перші кілька днів після початку терапії парекоксибом або зміни дози цього препарату. Прийняття протизапальних нестероїдних протизапальних препаратів, у тому числі інгібіторами ЦОГ-2, може зменшувати вплив інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністів ангіотензину-II, бета-блокаторів і діуретиків, що потребує обережності при одночасному застосуванні. **Фармакологічні властивості:** парекоксиб є пропрепаратом вальдекоксибу. Вальдекоксиб є селективним інгібітором циклооксигенази-2 у діапазоні клінічних доз. Циклооксигеназа відповідає за утворення простагландинів. **Категорія відпуску:** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційні посвідчення № UA/2286/01/02, UA/2525/01/01 від 05.07.19 р., затверджено Наказом МОЗУ № 1554.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ви.» в Україні: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12, Бізнес-Центр Тел. (044) 391-60-50. <https://www.pfizermed.com.ua>

PP-DYN-UKR-0022