

Династат в программе раннего восстановления онкологических пациентов после хирургических операций

Концепция раннего восстановления после хирургических операций (ERAS) была впервые предложена датским хирургом Henrik Kehlet в 1990-х гг. Она базируется на междисциплинарном, мультимодальном подходе к улучшению периоперационной помощи на всех этапах и подразумевает минимизацию реакции организма на неблагоприятное воздействие периоперационного стресса. Протокол ERAS включает мероприятия, направленные на поддержание ряда физиологических функций, раннюю мобилизацию, мультимодальную аналгезию, раннее начало перорального питания, и хорошо зарекомендовал себя во многих направлениях, включая колоректальную хирургию, урологию, гинекологию и маммологию [1].

Раннее восстановление после хирургической операции позволяет сократить длительность пребывания больного в стационаре, уменьшить количество послеоперационных осложнений, способствует быстрому улучшению качества жизни, а также позволяет минимизировать затраты на лечение (X. Liang et al., 2016).

Одним из ключевых моментов раннего восстановления после хирургических операций является мультимодальная аналгезия. Она подразумевает использование разных анальгетиков и методов обезболивания, воздействующих на центральную и периферическую нервную систему, что в совокупности обеспечивает лучший эффект в сравнении с применением отдельно взятых препаратов. В онкологической практике с этой целью широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), парацетамол, опиоидные анальгетики, габапентиноиды, кетамин и α 2-агонисты, а также методики регионарной анестезии [2].

Результаты нескольких перспективных исследований показали, что рациональное уменьшение введения опиоидов связано с более ранним восстановлением функции кишечника и более короткой продолжительностью пребывания в стационаре (J.C. Carmichael et al., 2017). Профилактику и лечение боли начинают в предоперационный период, учитывая механизмы формирования боли, продолжают во время операции и в послеоперационный период.

 **Использование НПВП** в мульти-модальном режиме анальгезии обеспечивает несколько преимуществ, включая противовоспалительное действие, улучшенную анальгезию. Кроме того, добавление НПВП на 20-30% уменьшает потребность в применении опиоидов у пациентов в послеоперационный период [3].

Хорошо известно, что опиоиды могут снижать моторику кишечника и приводить к продолжительной динамической кишечной непроходимости. После абдоминальных оперативных вмешательств формируется энтеральный молекулярный воспалительный ответ, который приводит к инфильтрации лейкоцитами мышц сегментов кишечника. Воспалительный процесс может нарушить местную нервно-мышечную функцию и активировать нейрогенные ингибирующие механизмы, что в совокупности приводит к снижению моторики кишечника. Благодаря противовоспалительному эффекту НПВП могут иметь дополнительное преимущество в сокращении продолжительности послеоперационного пареза кишечника. Несмотря на то что отсутствует консенсус в отношении точного режима приема НПВП, упреждающая аналгезия является более эффективной.

В настоящее время выбор делается в пользу ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ)-2 коксибов, которые характеризуются высокой эффективностью и безопасностью в перидо-перационный период. Одним из представител-ей ингибиторов ЦОГ-2 является парекоксиб – пролекарство, которое в организме метаболизируется до вальдекоксиба – веще-ства, проявляющего выраженную фармако-логическую активность. Вальдекоксиб инги-бирует ЦОГ-2, вследствие чего замедляется метаболизм арахидоновой кислоты и снижа-ется продукция простагландинов. Согласно рекомендациям по анализи при коллектонии в рамках протокола ERAS, в интраопе-рационный период следует внутривенно вво-дить парекоксиб в дозе 40 мг (Т. Phan и соавт., 2017). Парекоксиб обладает высокой анализе-тической активностью, а отсутствие анти-тромбоцитарного действия и влияния

на желудочно-кишечный тракт расширяет возможности его применения в онкологии. Кроме того, пареокиб позволяет уменьшить боль не только в покое, но и в движении, что создаст предпосылки к ранней мобилизации в послеоперационный период (G.B. Bikhazi et al., 2004).

В исследовании, проведенном L. Nong и соавт. (2013), оценивали эффективность и безопасность парекоксиба при его применении в сочетании с морфином у пациенток, которым выполняли хирургические вмешательства по поводу опухолей половых органов. 79 пациенток, подвергшихся резекции опухоли, были рандомизированы на 2 группы для внутривенного введения парекоксиба в дозе 40 мг (группа Р, n=40) за 30 мин до индукции анестезии, а затем 40 мг каждые 12 ч в течение 48 ч, или физиологического раствора в качестве контроля (группа С, n=40) в то же время. Все пациентки имели доступ к внутривенной контролируемой анальгезии морфином. У всех участниц исследования оценивали выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (от 0 до 10 баллов), суммарную потребность в морфине, удовлетворенность лечением и побочные эффекты через 2, 6, 12, 24 и 48 ч после операции. Использование парекоксиба в комбинации с пациент-контролируемой анальгезией морфином в послеоперационный период способствовало повышению эффективности анальгезии, уменьшению потребности в применении опиоидов и повышению удовлетворенности пациенток лечением после оперативного вмешательства [4].

Zhong-Guo Zhou и соавт. провели исследование по оценке эффективности парекоксиба у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, которым была выполнена трансартериальная химиоэмболизация (TACE) с октября 2014 по март 2015 г. Пациенты (n=242) были разделены на 2 группы. Участникам 1-й группы в послеоперационный период вводили парекосиб, 2-я группа — контрольная. В рамках исследования оценивали выраженность послеоперационной боли, рвоты, температуру тела, изменения функции печени, уровень физической активности, продолжительность пребывания в больнице, а также рост опухоли. В группе парекоксиба наблюдалась менее тяжелая послеоперационная лихорадка по сравнению с таковой в контрольной группе. Максимальная суточная температура тела в группах парекоксиба и контроля составляла 37,39 против 37,82 °C на 1-й день после операции ($P < 0,001$), 37,10 против 37,51 °C на 2-й день ($P < 0,001$) и 36,90 против 37,41 °C на 3-й день ($P < 0,001$) соответственно. В группе парекоксиба также отмечен более высокий уровень физической активности ($P < 0,05$) и более короткий период госпитализации (7,21 дня против 7,92 дня; $P=0,041$). Согласно результатам исследования, введение парекоксиба пациентам с гепатоцеллюлярной карциномой позволило эффективно снизить температуру тела, способствовало ускоренному послеоперационному восстановлению и сокращению пребывания в больнице после проведения TACE [5].

Как известно, неселективные НПВП, которые ингибируют ЦОГ-1 и -2, обуславливают различные нежелательные потенциально серьезные побочные эффекты. Селективные ингибиторы ЦОГ-2, такие как парекоксиб, были разработаны для снижения риска возникновения некоторых из этих побочных эффектов. В частности, преимуществом ингибиторов ЦОГ-2 является уменьшение риска изъязвления и желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с неселективными НПВП. Обобщенный анализ 28 рандомизированных исследований,

посвященных применению парекоксиба, показал, что гастроинтестинальные нежелательные явления возникали всего приблизительно у 0,2% пациентов, получавших парекоксиб.

В дополнение к низкой гастроинтестинальной токсичности риск других специфических нежелательных событий, обычно связанных с ингибированием ЦОГ, при использовании парекоксиба также был низок. Частота возникновения почечной недостаточности при введении парекоксиба и плацебо была сходной (1,0 и 0,9%). Частота артериальных (парекоксиб – 0,3%, плацебо – 0,2%) и венозных (парекоксиб – 0,2%, плацебо – 0,1%) сердечно-сосудистых эмболических и тромботических событий была сходной в обеих группах. Данные, полученные в ходе анализа, свидетельствуют о безопасности парекоксиба у пациентов с послеоперационной болью [6].

Таким образом, концепция раннего восстановления после хирургических операций позволяет минимизировать реакцию организма на стресс, вызванный оперативным вмешательством. Одним из ключевых принципов ERAS является проведение мультимодальной аналгезии, действие которой направлено на разные механизмы возникновения боли. Парексисиб, представитель класса ингибиторов ЦОГ-2, обладает высокой анагетической активностью, что позволяет уменьшить суммарные

дозы опиоидов. Кроме того, высокий профиль безопасности расширяет возможности его применения в онкологии.

Литература

1. Wahab T.A. et al. A Modified Enhanced Recovery after Surgery (ERAS): Use and surgical outcome in breast cancer patients. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2018; Jan; 06(03): 15-25.
2. Carmichael J.C. et al. Clinical practice guidelines for enhanced recovery after colon and rectal surgery from the american society of colon and rectal surgeons and society of American gastrointestinal and endoscopic surgeons. 2017; Aug; 60(8): 761-784.
3. Sawyer J. et al. Enhanced Recovery after Surgery Guideline: Perioperative Pain Management in Patients Having Elective Colorectal Surgery. Apr; 2013.
4. Nong L. et al. Effects of parecoxib on morphine analgesia after gynecology tumor operation: a randomized trial of parecoxib used in postsurgical pain management. 2013; Aug; 183(2): 821-826.
5. Zhong-Guo Zhou et al. Parecoxib prevents complications in hepatocellular carcinoma patients receiving hepatic transarterial chemoembolization: a prospective score-matched cohort study. *Oncotarget*. 2016; May 10; 7(19): 27938-27945.
6. Schug S.A. The safety profile of parecoxib for the treatment of postoperative pain: a pooled analysis of 28 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials and a review of over 10 years of postauthorization data. 2017; Oct 10; 10: 2451-2459.

Підготувала **Екатерина Марушко**

Напечатано при поддержке компании
«Пфайзер Экспорт Би.Ви.», действующей
через свое Представительство в Украине.

PP-DYN-UKR-0018



Представляємо
єдиний ін'єкційний
парексис 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^{3,4}

Перевершує традиційні НПЗП⁵ за гастродуоденальною безпекою^{6,8}

ДИНАСТАТ (парексис натрію), порошок для розчину для ін'єкцій по 40 мг в флаконі № 10.
Порошок призначений для приготування розчину для ін'єкцій по 40 мг у флаконі № 1. № 5 у комплекті з розчинником в ампулах.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання: Короткотривале лікування післяопераційного болю в дорослих. Рішення щодо призначення селективного інгібітора циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) має базуватися на оцінці всіх індивідуальних факторів ризику пацієнта. **Спосіб застосування та дози:** Рекомендована доза – 40 мг, що вводиться внутрішньовенно або внутрішньом'язово з попереднім введенням, якщо необхідно, не більше 40 мг кожні 6–12 год, але не перевищує дозу 80 мг/добу. **Протипоказання:** Гіперчутливість до окремих компонентів або до будь-якого компонента розчину. **Попередні тяжкі алергічні реакції** будь-якого типу на препарат в анамнезі; особливий ризик реакції: жовтяниця серця; тяжка дисфункція, токсична епідральна нервова, мультисистемна еритема або пацієнти із встановленою гіперчутливістю до сульфонамідів. **Активна печінкова вертала або шлунково-кишечна кровотеча.** Пацієнти, у яких спостерігалися ерозивна, гострий риніт, носові полипи, ангіоневротичний набряк, бронхіальна астма або інші інші алергічні реакції після застосування анальгетичних препаратів, жовтяниця серця. **Важливо!** Точка рівноваги недостатня (амбуланс у серцевому ритмі <25 б/х для пацієнта з шлунково-кишкою (Гіто 10)). Запальні захворювання кишечника. Застійна серцева недостатність (НПН-ВН). Лікування післяопераційного болю при проведенні операції застосування інтубації. Встановлена шлункова кровотеча серця, захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярна хвороба. **Важливо!** Ефективність застосування парексису дітям не встановлено, використання не рекомендовано. **Передозування:** Підвищується ризик поразки парексисом супроводжується розвитком побічних реакцій, що також стосується для немоніторингу пацієнтів. У випадку передозування пацієнтів слід проводити симптоматичне та підтримувальне лікування. **Побічні реакції:** Найчастіше побічною реакцією при застосуванні препарату Династат є нудота. Найтяжчі реакції спостерігалися частіше або рідко і включали серйозно-дуже рідкі, жовтяниця серця, мультисистемна еритема, бронхіальна астма, ангіоневротичний набряк, носові полипи, ангіоневротичний набряк, бронхіальна астма, ангіоневротичний набряк і інші інші реакції. **Специфічність застосування:** Окремі випадки виникнення побічних реакцій підвищують ризик застосування інших інгібіторів ЦОГ-2 та нестероїдних протизапальних препаратів, після подання дози пацієнта, які отримують лікування парексисом, мають бути отримані, а якщо ефективність не збільшується, потрібно розглянути інші варіанти терапії. **Більш детальну інформацію** про цю медичну інструкцію застосування препарату **Важливо!** з іншими лікарськими засобами. Окремі аналітики можна застосовувати одночасно з парексисом. Одночасне застосування парексису з іншими інгібіторами – СУРМІА (СУРМІА) може збільшувати АІС парексису. Тривале пероральне ангіотензивне лікування потребує моніторингу потривалого часу. **Нестероїдні протизапальні препарати** можуть погіршувати дію дуретиків та погіршувати лікування лікарських засобів. **Фармакологічна властивість:** Парексис натрію – профілім відноситься. Відноситься до селективного інгібітора ЦОГ-2. **Легкість вводу:** За рішенням. Після введення препарату необхідно ознайомитися з інструкцією застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначення для пошкодженої шкіри, серцево-легеневих та медичної техніки. **Регістраційне посвідчення** № UA226010102, UA226010101 від 03.11.2009, 17.10.14, 19.08.2015, 24.01.2018. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва «Інфарко Експорт Бі.В.» в Україні, 03680, м. Київ, вул. Аксаків, 12, Євросектор, Тел. (044) 391-65-00, <https://www.infarmco.com.ua>.

*НПЗП – нестероїдні протизапальні засоби; **застосування на здоров'я дорослих.

Династат ІН
(парексис для ін'єкцій)

За додатковою інформацією звертайтеся у
Представництво «Інфарко Експорт Бі.В.» в Україні.
Євросектор, м. Київ, вул. Аксаків, 12, Євросектор офіс-Партнер
Тел. (044) 391-65-00

Список літератури: 1. Mullan 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 general anesthesia. *Anesthesiology*. 2005;102: 654-660. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Династат. UA226010102. Наказом МОЗ від 17.10.2014 № 730. **Регістраційне посвідчення** № UA226010102, UA226010101 від 03.11.2009, 17.10.2014, 19.08.2015, 24.01.2018. **Регістраційне посвідчення** № UA226010101/UA226010102. **Заява на внесення Наказу МОЗ** № 527 від 19.08.2015. 3. Novotny R, Laurent A, Kazi M, et al. Parecoxib Sodium does not Impact Renal Function in Healthy Elderly and Non-Elderly Individuals. Two randomized, controlled trials. *On Drug Invest*. 2007;27(1):465-476. 4. Додатковий переклад окремих суб'єктів. **Порушення парексису.** *Парексисом.* *Біотехнологія*. 2009;27(1):465-476. 5. Sudoz Jans, et al. Upper GI mucosal effects of parecoxib sodium in healthy elderly subjects. *THE AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY*. 2002;297(1):46-71. 6. Harris, Sudoz Jans, et al. Parecoxib sodium demonstrates Q safety comparable to placebo in healthy subjects. *Journal of clinical gastroenterology*. 2004;38(7):575-580.