

# Клінічна ефективність декскетопрофену трометамолу при гострому болю

**Гострий біль визначається як короткий за часом прояву біль, причину якого легко ідентифікувати. Він може бути спричинений ушкодженням чи запаленням тканин організму внаслідок травми, хірургічного втручання, патофізіологічних подій тощо. Біль знижує якість життя, самопочуття та функціональність пацієнтів, що може призводити до проблем зі сном. Терапія гострого болю спрямована насамперед на лікування основного захворювання, зменшення запалення, регенерацію пошкоджених тканин. Метою огляду М. Hanna та J.Y. Moon була оцінка ефективності та переносимості декскетопрофену трометамолу при гострих больових станах на підставі якісних наукових даних. Пропонуємо до вашої уваги основні положення цього матеріалу з акцентом на ефективності препарату при гострому м'язово-скелетному ушкодженні, профілі безпеки та рекомендаціях із застосування й дозування. Статтю розміщено у виданні Current Medical Research and Opinion (2019; 35 (2): 189-202).**

Ушкодження або запалення тканин активує ноцицептори, а ноцицептивні стимули передаються у вигляді електричних імпульсів по висхідних больових шляхах у спинному мозку до центральної нервової системи, що призводить до відчуття болю. Пошкодження клітин викликає вивільнення медіаторів запалення, таких як цитокіни та простагландини, які знижують поріг активації ноцицепторів, що зумовлює посилення больової чутливості в місці ушкодження (Reddi, Cattan, 2014).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є одним із найчастіше використовуваних класів знеболювальних засобів (Conaghan, 2012). Вони діють шляхом інгібування ферментів групи циклооксигеназ (ЦОГ) і тим самим перешкоджають синтезу простагландинів, результатом чого є зменшення периферичної сенсibiliзації, болю та запалення (Herrero et al., 2003). Класичні (неселективні) НПЗП пригнічують обидві ізоформи ферменту ЦОГ. ЦОГ-1 наявна у багатьох тканинах і бере участь у гомеостатичних процесах у шлунково-кишкової, дихальної, серцево-судинної та ниркової системах.

Таким чином, інгібування ЦОГ-1 може спричинити негативні наслідки через блокаду фізіологічних функцій. На відміну від цього, ЦОГ-2 насамперед індукується медіаторами запалення, а її пригнічення меншою мірою впливає на синтез простагландинів, що беруть участь у гомеостазі.

Це стало поштовхом до розробки селективних інгібіторів ЦОГ-2, які забезпечують ефективність, подібну до такої традиційних неселективних НПЗП, але з меншою кількістю побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту (Herrero et al., 2003). Проте усі НПЗП, включно з інгібіторами ЦОГ-2, пов'язані з розвитком несприятливих явищ, зокрема серцево-судинного ризику різного ступеня (Conaghan, 2012).

Альтернативна стратегія поліпшення фармакологічного профілю інгібіторів ЦОГ базувалася на гіпотезі про те, що простагландини, які утворюються під дією ЦОГ-1 і ЦОГ-2, беруть участь у виникненні болю, та інгібування обох ізоферментів ЦОГ необхідне для забезпечення ефективного знеболення (Herrero et al., 2003). Ризик побічних ефектів можна знизити, зменшуючи дозу за рахунок збільшення активності та/або абсорбції лікарського засобу. Наприклад, були синтезовані модифіковані неселективні інгібітори ЦОГ, такі як похідні трометамінової солі. Декскетопрофену трометамол — один із таких препаратів.

Декскетопрофену трометамол — модифікований неселективний інгібітор ЦОГ. Декскетопрофен, S-енантіомер кетопрофену, проявляє більшу активність, ніж рацемічна сполука. Крім того, трометамінова сіль декскетопрофену (декскетопрофену трометамол) швидко всмоктується, і пікові концентрації у плазмі крові досягаються за короткий час. Це є потенційною перевагою при лікуванні пацієнтів із помірним та сильним болем. Клінічна практика показала, що декскетопрофену трометамол чинить ефективну знеболювальну дію зі швидким початком (Rodriguez et al., 2008).

## Ефект декскетопрофену трометамолу при гострому м'язово-скелетному ушкодженні

НПЗП здатні полегшувати біль у пацієнтів із гострим пошкодженням м'язів тканин та є одним із рекомендованих варіантів для осіб із гострим болем у попереку, які потребують застосування анальгетиків (Jones et al., 2015; Koes et al., 2010). Інгібітори ЦОГ-2 та інші НПЗП забезпечують зрівняний рівень знеболення при гострому ушкодженні м'язів тканин (Jones, Lamdin, 2010).

За даними двох рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) було виявлено, що однократне застосування декскетопрофену трометамолу перорально або парентерально забезпечувало таке ж полегшення болю, як при терапії диклофенаком в осіб із гострим м'язово-скелетним ушкодженням (Leman et al., 2003; Zippel, Wagenitz, 2007). У першому РКД взяли участь 122 пацієнти із гострими травмами нижніх кінцівок, які отримали одноразову дозу декскетопрофену трометамолу (25 мг) або диклофенаку (50 мг) перорально. Біль оцінювали з інтервалом у 15 хв протягом однієї години за допомогою 11-бальної шкали болю — об'єднаної візуальної аналогової шкали (ВАШ) та візуальної рейтингової шкали.

Середня оцінка болю знижувалася швидше у групі декскетопрофену трометамолу, ніж при застосуванні диклофенаку, при цьому середня різниця становила  $-0,53$  ( $p=0,026$ ) через 15 хв, збільшилася до  $-0,89$  ( $p=0,002$ ) через 45 хв та досягла  $-0,83$  ( $p=0,008$ ) через 60 хв. Однак загальна різниця між групами щодо середніх показників болю  $\geq 1$  бала суттєво не відрізнялася для двох методів лікування. У пацієнтів, які отримували декскетопрофену трометамол, імовірність зменшення болю на 1 або 2 бали у будь-якій часовій точці до однієї години була значно більшою, ніж у хворих, що використовували диклофенак, при цьому відношення шансів (ВШ) становило  $5,54$  (95% довірчий інтервал [ДІ]  $1,90-16,15$ ) для 1 бала і  $5,87$  (95% ДІ  $2,68-12,88$ ) для 2 балів.

У другому дослідженні 370 пацієнтів із гострим болем у попереку рандомізували для застосування декскетопрофену трометамолу в дозі 50 мг внутрішньом'язово або диклофенаку по 75 мг внутрішньом'язово двічі на добу протягом двох днів. Первинну кінцеву точку (сумарну різницю інтенсивності болю за ВАШ від вихідного рівня до 6 год, SAPID<sub>0-6</sub>) оцінювали після введення першої дози (Zippel, Wagenitz, 2007). Скореговані середні показники SAPID<sub>0-6</sub> становили  $117,3$  мм/год для декскетопрофену трометамолу порівняно з  $114,7$  мм/год для диклофенаку. Скореговане співвідношення середніх балів становило  $1,023$  із нижнім 95% ДІ  $0,81$ , що відповідало заданим критеріям неменшої ефективності декскетопрофену трометамолу ( $>0,8$ ). Крім того, між декскетопрофену трометамолом та диклофенаком не спостерігалось значущих відмінностей щодо середньої різниці максимальної інтенсивності болю порівняно з вихідним рівнем ( $31,9$  vs  $30,5$ ;  $p=0,528$ ) або часу для досягнення цього показника ( $3,6$  vs  $3,7$  год,  $p=0,496$ ).

## Профіль безпеки препарату

У межах когортного дослідження вивчали застосування декскетопрофену трометамолу при гострому болю легкого та помірного ступеня тяжкості в умовах первинної медичної допомоги ( $n=7337$ ). Частота побічних ефектів при лікуванні цим препаратом становила  $3,6\%$ , тобто була нижчою, ніж при застосуванні диклофенаку/ацеклофенаку, ібупрофену/дексібупрофену, напроксену та піроксикаму (Carne et al., 2009). Також дослідники визначили, що ризик розвитку несприятливих явищ із боку шлунково-кишкового тракту на тлі терапії декскетопрофену трометамолом суттєво не відрізнявся від такого для парацетамолу/метамізолу: скорегований відносний ризик (ВР) був  $1,30$ ; 95% ДІ  $0,77-2,19$ .

НПЗП та інгібітори ЦОГ-2 при тривалому застосуванні можуть різною мірою впливати на підвищення серцево-судинних та шлунково-кишкових ризиків. Існує загальна думка, що інгібування ЦОГ-2 при довгостроковому використанні призводить до підвищення серцево-судинної та зниження шлунково-кишкової токсичності, хоча докази не є очевидними. До того ж такі фактори, як тип препарату, селективність рецепторів, дозування, період напіввиведення та супутні лікарські засоби можуть відігравати свою роль у цьому процесі (Patrono et al., 2017; Pelletier et al., 2016).

Протягом останніх 10 років серцево-судинним ризикам, пов'язаним із лікуванням НПЗП, особливо селективними інгібіторами ЦОГ-2, та меншою мірою — неселективними НПЗП, приділяли значну увагу (Sondergaard et al., 2017).

К.В. Sondergaard et al. (2017) повідомили про підвищений ранній ризик позаликарняної зупинки серця при застосуванні неселективних НПЗП диклофенаку та ібупрофену, але при терапії інгібіторами ЦОГ-2 (рофекоксибом та целекоксибом) або напроксеном такого зв'язку не було. Подібним чином А. Arfe et al. (2016) виявили значне зростання ймовірності розвитку серцевої недостатності на тлі лікування дев'ятьма НПЗП, як-от кеторолак, еторикоксиб, індометацин, набуметон, рофекоксиб, піроксикам, диклофенак, ібупрофен та німесулід, але не целекоксибом, ацеклофенаком та кетопрофеном.

За результатами аналізу даних 92 163 госпіталізованих пацієнтів із серцевою недостатністю та 8 246 404 осіб контрольної групи, декскетопрофен був другим препаратом, що асоціювався з найнижчим ризиком (ВР  $0,86$ ; 95% ДІ  $0,41-1,81$ ).

Р. McGettigan та D. Henry (2013) також повідомили про стабільно вищий серцево-судинний ризик при застосуванні рофекоксибу, еторикоксибу, диклофенаку та найнижчий — для напроксену. Більшість експертів зазначили, що ці ризики потрібно враховувати при розгляді питання про подовження анальгетичної терапії.

## Рекомендації щодо застосування та дозування

У Європі декскетопрофену трометамол для перорального застосування схвалений для терапії болю легкого та помірного ступеня тяжкості (у парентеральній формі — помірного й сильного болю), коли пероральне приймання не є доцільним (Menarini Farmaceutica Internazionale SRL, 2015). Парентеральне введення декскетопрофену трометамолу можливе лише для короткочасного лікування — до двох днів.

Рекомендована доза декскетопрофену трометамолу в пероральній формі становить 25 мг кожні 8 год, максимальна загальна добова доза — 75 мг. Препарат слід застосовувати принаймні за 30 хв до їди. Рекомендована доза трометамолу декскетопрофену для парентерального введення становить 50 мг кожні 8-12 год (хоча можливе використання з інтервалом у 6 год), максимальна загальна добова доза — 150 мг. Лікарський засіб можна вводити внутрішньом'язово або у вигляді повільної внутрішньовенної інфузії (10-30 хв) / повільного внутрішньовенного болюсу ( $\geq 15$  с).

Показано, що розчин декскетопрофену трометамолу для ін'єкцій або концентрат для приготування розчину для інфузії сумісний при змішуванні у невеликих об'ємах (наприклад, у шприці) з ін'єкційними розчинами гепарину, лідокаїну, морфіну та теофіліну. Крім того, розчин декскетопрофену трометамолу для ін'єкцій або концентрат для приготування розчину для інфузії, розведений у 100 мл фізіологічного розчину або розчину глюкози, сумісний із такими лікарськими засобами, як дофамін, гепарин, гідроксизин, лідокаїн, морфін, петидин і теофілін (Menarini Farmaceutica Internazionale SRL, 2015).

У пацієнтів літнього віку пероральне приймання декскетопрофену трометамолу слід розпочинати з нижньої межі діапазону доз (загальна добова доза — 50 мг), однак при парентеральному введенні корегування дози не потрібне.

Дозування декскетопрофену трометамолу в обох формах слід зменшити до загальної добової дози 50 мг в осіб із легкою дисфункцією нирок та у пацієнтів із легким/помірним порушенням печінки. Не слід застосовувати лікарський засіб хворим на помірну/тяжку ниркову недостатність або тяжку печінкову недостатність (Menarini Farmaceutica Internazionale SRL, 2015).

Цей лікарський засіб не рекомендований для застосування у дітей. Декскетопрофену трометамол також протипоказаний хворим із шлунково-кишковою кровотечею / перфорацією / пептичною виразкою (або цими станами в анамнезі), диспепсією, кровотечами / порушенням згортання крові, хворобою Крона / виразковим колітом, тяжкою серцевою недостатністю, тяжкою дегідратацією, жінкам у третьому триместрі вагітності та пацієнтам із побічними реакціями при застосуванні інших НПЗП в анамнезі (як-от гіперчутливість, астма/бронхоспазм, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, фототоксичність). Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам з алергією в анамнезі та лише після ретельного обстеження — особам зі встановленими серцево-судинними захворюваннями. Не рекомендовано використовувати декскетопрофену трометамол одночасно з іншими НПЗП або антикоагулянтами, кортикостероїдами, літієм, метотрексатом, гідантоїнами або сульфонамідами (Menarini Farmaceutica Internazionale SRL, 2015).

## Висновки

Згідно з наявними даними, декскетопрофену трометамол забезпечує ефективне знеболення під час терапії гострого болю. Препарат демонструє швидкий початок дії, добре переноситься та безпечний при короткочасному лікуванні. Варто зауважити, що швидка анальгетична дія є важливою при гострих больових станах. Також необхідно зазначити, що для лікування такого стану, як гострий біль у попереку показано використовувати саме ін'єкційну форму декскетопрофену, наприклад препарат **Декепор** — ін'єкційний високоякісний декскетопрофен виробництва відомої європейської фармацевтичної компанії «КРКА» за доступною ціною. До того ж в осіб із гострим болем декскетопрофену трометамол чинить знеболювальний ефект, еквівалентний такому при застосуванні інгібіторів ЦОГ-2.

Підготувала **Олена Коробка**

# ДЕКЕНОР

декскетпрофен  
Розчин для ін'єкцій/інфузій 50 мг/2 мл



**Не дай болю  
відбитися  
на твоєму житті.**

**Коротка інструкція для застосування препарату Декенор.**

**Склад:** діюча речовина: декскетпрофен; 1 ампула (2 мл розчину) містить 50 мг декскетпрофену (у вигляді декскетпрофену трометамолу); Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій або інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти. Код АТХ M01A E17. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне, наприклад при післяопераційних болях, ниркових коликах та болю у попереку. **Противпоказання:** підвищена чутливість до декскетпрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату; якщо речовини аналогічної дії, наприклад ацетилсаліцилова кислота або інші НПЗЗ, провокують розвиток нападів астми, бронхоспазму, гострого риніту або спричиняють розвиток носових поліпів, появу кропив'янки або ангіоневротичного набряку; якщо були відомі фотоалергічні та фототоксичні реакції під час лікування кетопрофеном або фібратами; шлунково-кишкова кровотеча або перфорація в анамнезі, пов'язані із попередньою терапією НПЗЗ; активна фаза пептичної виразки/шлунково-кишкової кровотечі або шлунково-кишкова кровотеча, виразкова хвороба, перфорація в анамнезі; хронічна диспепсія; інші кровотечі в активній фазі або підвищена кровоточивість; хвороба Крона або виразковий коліт; тяжка серцева недостатність; порушення функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну  $\leq 59$  мл/хв); тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-Пью); при геморагічному діатезі та при інших порушеннях згортання крові; при тяжкому ступені зневоднення, спричиненому блюванням, діареєю або недостатнім споживанням рідини; III триместр вагітності та період годування; застосування з метою нейроаксіального (інтратекального або епідурального) введення через вміст етанолу. **Побічні реакції.** Часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) нудота, блювання; біль у місці ін'єкції, реакції у місці ін'єкції, у тому числі запалення, гематома, кровотеча. Нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) анемія, безсоння, головний біль, запаморочення, сонливість, нечіткість зору, артеріальна гіпотензія, приливи, біль у животі, диспепсія, діарея, запор, блювання з домішками крові, сухість у роті, дерматити, свербіж, висип, підвищене потовиділення, пропасниця, підвищена втомлюваність, болі, озноб; Рідко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ) набряк гортані, Гіперлікемія, гіполікемія, гіпертригліцеридемія, анорексія, Парестезія, Непритомність, Шум у вухах, Екстрасистолія, тахікардія, Артеріальна гіпертензія, тромбоемболія поверхневих вен, Брадикардія, Виразкова хвороба, кровотеча або перфорація, Гепатоцелюлярне ураження, Кропив'янка, акне, Ригідність м'язів, скутість у суглобах, м'язові судоми, біль у спині, Гостра ниркова недостатність, поліурія, ниркова коліка, кетонурія, протеїнурія, Порушення менструального циклу, порушення функції передміхурової залози, Тремтіння, периферичні набряки, Відхилення у печінкових пробах. **Спосіб застосування:** для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення. **Категорія відпуску.** За рецептом.

**Інформація призначена для професійного використання медичними та фармацевтичними працівниками**

**Виробник:** КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Адреса: Шмар'ска цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia. За додатковою інформацією звертайтеся: ТОВ «КРКА Україна», м.Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42, Тел.: +380 44 354-26-68, факс: +380 44 354-26-67, e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua

UA-2021-0037004, Ukraine



Наші високі технології та  
знання — запорука створення  
ефективних та безпечних  
препаратів високої якості