

Szelektív COX-2 inhibitor perioperatív alkalmazásának fájdalomcsillapító és funkcióképeséget helyreállító hatása térdízületi protézis beültetése után

Buvanendran A., Kroin J., Lubenow T. és mtsai JAMA 2003.290.2411-2418.

A postoperatív fájdalom egy sor élettani működésben okoz zavarokat és a műtéti kezelés végeredményét is hátrányosan befolyásolja.

A műtéti szövetsérülés aktiválja a COX-2 enzimet és az általa szintetizált prostaglandinok fokozzák a perifériás nociceptorok érzékenységet, sőt a centrális fájdalomérzékelés érzékenységének fokozásában is közreműködnek. Az elégtelen fájdalomcsillapítás rontja a teljes térdízületi arthroplastica (TKA) műtéti funkcionális eredményeit. A NSAID-kezelés már a műtét előtt elkezdve hatékonyan mérsékli fájdalmat Mindazonáltal, a műtéti vérvesztés fokozódásától tartva a műtéti kezelésre szoruló betegek esetében gyakran korlátozzák ezek alkalmazását. A szelektív COX-2 gátlók alig vagy egyáltalán nem befolyásolják a véralvadást.

A szerzők azt kívánták kideríteni, hogy vajon a TKA előtt elkezdett és a postoperatív időszakban is folytatott COX-2 kezelés csökkenti-e az opiátok dózisszükségletét, illetve javítja-e a műtéti kezelés végeredményét.

Módszerek

Kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálatba bevont beteget randomizáltan sorolták a rofecoxibbal vagy placebo-készítménnyel kezelt csoportokba. A rofecoxib-csoport tagjai a műtét előtt 24 órával, majd 1-2 órával 50 mg rofecoxibot vettek be szájon át. Az 1-5. postoperatív napokon úgyszintén 1×50 mg rofecoxibot szedtek naponta, majd a 6. naptól kezdve, további 8 napon keresztül 25 mg-ra csökkentették a napi adagot. A kontroll csoport ugyanezen időpontokban, illetve ideig placebo-készítményt szedett.

A műtött térd fájdalomosságát vizuális analóg skálával értékelték. A műtőben premedicatio után kombinált spinális-epidurális anaesthesiát alkalmaztak. A betegek felében meghatározták a liquor és plazma rofecoxibsintjét. A műtét befejezések után epidurális infúziót (fentanil + dupivakain) kötöttek be, melyhez a betegek szükség szerint bólusokat adagolva igyekeztek tartósan a 2-4 közötti VAS pontszámra megfelelő szintre csökkenteni a fájdalom intenzitását. (Áttöréssel járó fájdalom esetén 1-2 mg morphin kaptak iv.)

A fájdalomcsillapító hatás erősségét az epidurális infúzió bekötése után 1 órával, vizuális analóg skálával ellenőrizték, majd a postoperatív időszak első 24 órájában nyolcóránként. A 3-4 napos kórházi kezelés ideje alatt naponta kétszer határozták meg a VAS pontszámot. A hazabocsátást követő 2 héten a betegek ezt naponta egyszer végezték el.

Mindenekelőtt azt kívánták kideríteni, hogy szelektív COX-2 perioperatív adásával csökkenthető-e a TKA után az analgesia fenntartásához szükséges opiátok postoperatív dózisszükséglete. Másodlagos célkitűzésként azt is megvizsgálták, hogy a perioperatív rofecoxib-kezelés javítja-e a klinikai végeredményt és/vagy csökkenti-e a mellékhatások gyakoriságát.

A postoperatív émelygés és hányás gyakoriságát naponta, standardizált kérdőívvel mérték fel. Az ízületi mozgástartományt a térdízület aktív, illetve passzív behajlítása során tolerált szögértékkel mérték. Meghatározták a 90°-os aktív térdhajlítás eléréséhez szükséges napok számát. Értékelték az alvászavar erősségét a kórházi kezelés ideje alatt és a kórházi elbocsátás után. Mérték a vérplazma és a liquor rofecoxibsintjét és a haematológiai paramétereket. Meghatározták az intraoperatív vérvesztésüket és az esetleges transzfúzió-szükségletüket.

Eredmények

A vizsgálatba bevont 70 beteg közül 66 (94%) fejezte be értékelhetően a vizsgálatot; részarányuk azonos volt a két csoportban. A demográfiai jellemzők, a műtét időtartama, az intraoperatív haemodinamikai paraméterek, vagy a folyadékterápia adatai tekintetében nem volt különbség a két csoport között.

A kezelés hatékonysága A műtétet követő 42 órában mért összes epidurális gyógyszerfogyasztás a rofecoxibbal kezelt csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a placebo-csoportban (252,0±65,5 ml vs. 302,6±62,7 ml; p=0,003). A rofecoxibot szedő betegek szignifikánsan kevesebb opiát-bolust adtak be maguknak. Az első postoperatív napon jelentkező áttöréssel járó fájdalom csillapításához szükséges, átlagos morphindózis a rofecoxib-csoportban 2,5±4,3 mg, a placebo-csoportban 5,4±4,8 mg volt (p=0,02). A placebo-csoportba képest a rofecoxibot szedő betegek perorális opiát-dózisszükséglete is csökkent.

Fájdalompontszámok. A térdízület műtét előtti fájdalomossága nem különbözött a két csoportban. Az operált térdízületben érzett fájdalom VAS pontszáma rofecoxib-csoportban alacsonyabb volt, mint a placebo-csoportban.

Émelygés-hányás. A műtét utáni napon a rofecoxibot szedő betegeken ritkábban jelentkezett émelygés és hányás, mint a placebo csoportban.

Ízületi mozgástartomány. A térdízület mozgástartománya a műtét előtt nem különbözött a két csoportban. A hazabocsátás időpontjában és a műtét után 1 hónappal a rofecoxibot szedő betegek térdízületi mozgástartománya nagyobb volt a placebo-csoport tagjainál. A rofecoxib-

bal kezelt betegek térdízületének hajlíthatósága rövidebb idő alatt érte el a 90°-ot ($p=0,04$).

Alvászavar: A műtétet követő 3 éjszakán jelentkező alvászavar a rofecoxib-csoportban enyhébb volt, mint a placebo-csoportban.

A vérplazma és a liquor rofecoxibsintje. A liquor rofecoxibkoncentrációjának növekedésével párhuzamosan a műtétet követő 4 órás időszakban emelkedett a plazmaszint és csökkent az epidurális adott fájdalomcsillapító dózisszükséglete

Haematológiai adatok. A kezelés ideje alatt egyik csoportban sem csökkent a haemoglobinszint. Kezelést igénylő vérzéses szövödmény nem fordult elő.

A betegek elégedettsége. A rofecoxibot szedő betegek hazabocsátásukkor elégedettebbek voltak az anaesthesia és a fájdalomcsillapítás hatékonyságával; az átlagpontszám 4,3 (3,0-4,7) volt, a placebo csoportban regisztrált 3,3 (2,3-4,3) ponthoz képest ($p=0,03$). Ez a különbség 2 hét múlva ($p=0,03$) és 1 hónappal később is megmaradt ($p=0,03$).

Megbeszélés

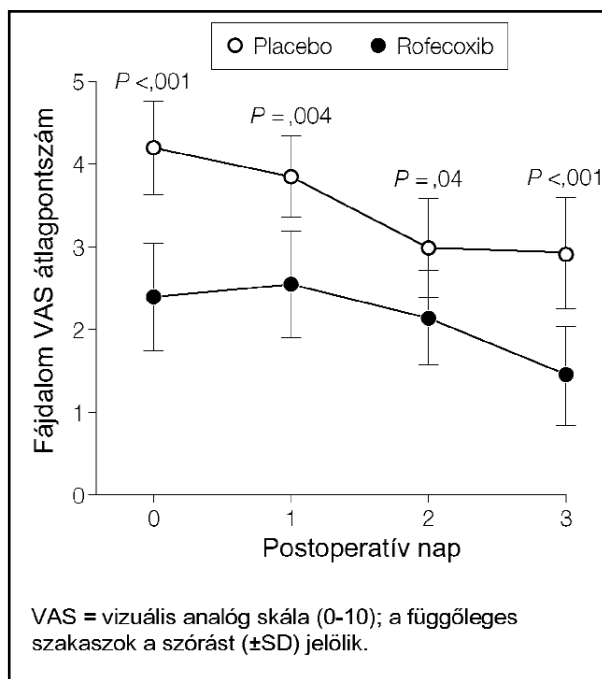
A randomizált vizsgálat legfontosabb megállapítása, hogy a műtét előtt elkezdett és a postoperatív időszakban is folytatott rofecoxib kezeléssel csökkenthető az opiátok dózisszükséglete és javíthatók a TKA klinikai eredményei. Feltételezhető, hogy a műtét előtt elkezdett COX-2 gátló kezelést a műtét után, sőt a rehabilitáció ideje alatt is folytatva sikerült fenntartani az orthopediai beavatkozás hatására aktiválódott gyulladáshoz és prostanoïdfüggő kórelletani mechanizmusok blokádját.

A betegek maguk állíthatják be a számukra elviselhető (2-4 VAS pontszámnak megfelelő) fájdalomintenzitást eredményező gyógyszeradagolást. A rofecoxibot szedők kevesebb parenterálisan, illetve szájon át adott opiátot fogyasztottak, ugyanakkor átlagos fájdalomintenzitáspontszámaik mind a kórházi kezelés ideje alatt, mind az után alacsonyabbak voltak. A rofecoxib-csoport tagjait kevésbé gyötörte postoperatív émelygés-hányás. Alvászavar is ritkább volt közöttük. Valószínű, hogy ebben a csökkent opiátszükséglet is közrejátszik.

A placebo-kezelésben részesülők a szokványos 73,2°-os térdízületi flexiót érték el hazabocsátásukig, míg a rofecoxib-csoportban már ekkor is 84,2° aktív hajlítás volt lehetséges. Valószínűleg az utóbbinak is köszönhető, hogy a rofecoxibot szedő betegek térdízületi funkciója 1 hónappal a műtét után közel teljessé vált (mozgástartomány >106°).

A szerzők elsőként számoltak be szájon át adott szelektív COX-2 gátló emberi liquorban mért koncentrációjáról. Legfontosabb megállapításunk, hogy a műtét elkezdesekor fennálló, elegendően magas rofecoxib plazmaszint esetén a korai postoperatív szakban alacsonyabb az epidurális analgeticum dózisszükséglete.

A vizsgálat eredményei alátámasztják a jelentős orthopediai beavatkozásokat követő postoperatív fájdalomcsillapítása és az opiátszükséglet csökkentése céljából al-



A postoperatív fájdalom intenzitásának változása a TKA utáni kórházi ápolás ideje alatt.

kalmazott perioperatív rofecoxib-kezelés megalapozottságát. A COX-2 gátló terápiát a TKA után, sőt a rehabilitáció ideje alatt is folytatva jelentősen javíthatók a kezelés eredményei. Többek között az ízületi mozgástartomány helyreállításához szükséges fizioterápia időtartamának rövidülésére lehet számítani.

Összefoglalás

A szerzők randomizált, placebo-kontrollos, kettősvak klinikai vizsgálatot végeztek 70 térdízületi protézissel kezelt, 40-70 éves betegen. A résztvevőket randomizálással sorolták a műtét előtt 24 órával és 1-2 órával, illetve a postoperatív időszak első 5 napján 50 mg/nap, majd további 8 napon keresztül 25 mg/nap rofecoxibbal, illetve placebo-készítménnyel kezelt csoportokba.

A rofecoxibbal kezelt betegcsoportban alacsonyabb volt a fájdalomcsillapítók, illetve a kórházi ápolás során adagolt opiátok dózisszükséglete, mint a placebo-csoportban ($p<0,05$). A fájdalomintenzitás VAS pontszáma is a rofecoxib-csoportban volt alacsonyabb — mind a kórházi ápolás ideje alatt, mind a hazabocsátás után 1 héttel. A rofecoxibbal kezelt betegek kisebb hányadán lépett fel postoperatív hányás valamint alvászavar. A térdízület behajlíthatósága is a rofecoxib-csoportban volt nagyobb, és rövidebb fizioterápia is elegendőnek bizonyult a műtött ízület mozgástartományának helyreállításához. A rofecoxibot szedő betegek mind a műtét érzéketlenséggel, mind a hazabocsátáskor tapasztalt fájdalomcsillapító hatással elégedettebbek voltak placebo-kezelésben részesülő társaiknál. A műtét (intra- és postoperatív) vérvesztés nem különbözött a két csoportban.

Forgács Sándor dr.