

Безпечність використання парекоксибу в лікуванні післяопераційного больового синдрому

Метааналіз 28 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень та результатів десятирічного досвіду використання

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) інгібують циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) – фермент, що регулює синтез простагландинів, які відповідають за виникнення болю та запалення [1, 2]. Внаслідок цього НПЗП широко використовуються для зменшення больового синдрому в післяопераційному періоді [3, 5].

Всмысл

Використання традиційних не-селективних НПЗП, які інгібують як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2, асоціюється з виникненням багатьох побічних ефектів, у тому числі з порушенням функцій тромбоцитів, посиленням післяопераційної кровотечі та збільшенням крововтрати [6]. Іншим ускладненням при використанні не-селективних НПЗП є подразнення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [7-9]. В той час як ЦОГ-1 наявна в різних частинах організму людини, включаючи шлунок, де вона відіграє важливу роль у захисті слизової оболонки, ЦОГ-2 переважно локалізується у місцях

запалення [2]. При використанні селективних інгібіторів ЦОГ-2 виникає такий же знеболювальний ефект, як і при застосуванні неселективних НПЗП, проте негативний вплив на органи ШКТ є мінімальним [5, 9-12]. Важливим для хірургічних хворих є те, що інгібітори ЦОГ-2 не впливають на агрегацію тромбоцитів, а їх використання є безпечнішим у прооперованих хворих, ніж використання неселективних НПЗП. Однак використання як селективних, так і неселективних НПЗП може призвести до розвитку ниркової недостатності або порушення функції нирок, виникнення серцево-судинних подій, різноманітних алергічних

реакцій та проявів гіперчутливості до препарату [15-21].

Селективний інгібітор ЦОГ-2 парекоксиб після парентерального введення перетворюється на валдекоксиб – активний метаболіт даного препарату. Використання парекоксибу схвалено у 80 країнах у якості аналгетика для зменшення післяопераційного болю. У деяких країнах використання цього препарату рекомендовано для лікування гострого болю [22, 23]. Парекоксиб можна використовувати у комбінації з опіатами для зменшення дози останніх. Дані про безпечність парекоксибу ґрунтуються на 10-річному терміні активного використання препарату в клінічній практиці.

Метою поточного дослідження був аналіз даних клінічних досліджень та інформації, отриманої з моменту реєстрації препарату, для визначення ймовірності розвитку тих побічних реакцій, які зазвичай пов'язані з використанням інгібіторів ЦОГ-2 та НПЗП у пацієнтів, які використовують парексис у післяопераційному періоді.

Методи дослідження

Було проаналізовано дані 28 рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних випробувань парекоксибу для лікування післяопераційного болю [24-41].

Дія препарату вивчалася при проведенні ортопедичних (n=11), стоматологічних (n=5), загальнохірургічних (n=1), гінекологічних (n=5), абдомінальних (n=1) та амбулаторних хірургічних (n=1) втручань, а також при виконанні аорто-коронарного шунтування (АКШ, n=2) та холецистектомії (n=2). У більшості досліджень критеріями виключення були: вік до 18 років; вагітність або активна лактація; недавня чи активна виразка ШКТ; наявність онкологічного захворювання; гіперчутливість до НПЗП або опіоїдів; нещодавнє зловживання алкоголем, анальгетиками або наркотичними речовинами та стан зневоднення організму. В усіх дослідженнях було заборонено використовувати певні ліки, особливо анальгетики, протягом певного періоду часу (зазвичай протягом 6-24 год) до застосування парекоксибу. Це не стосувалося випадків, коли вищезазначені препарати використовувалися як частина

протоколу лікування або рутинної премедикації.

Аналіз даних, отриманих з моменту реєстрації препарату

Крім аналізу клінічних досліджень було проведено огляд даних щодо безпечності парекоксибу згідно з повідомленнями, отриманими з моменту реєстрації препарату та початку його клінічного використання. Близько 69 567 300 стандартних одиниць парекоксибу було продано в усьому світі починаючи з I кварталу 2002 року до I кварталу 2014 року. Дані про безпеку були отримані з бази даних компанії Pfizer, яка фіксує та зберігає всі повідомлення про небажані реакції при використанні препарату. Хоча лікарі пов'язували лікування парекоксибом із виникненням певних побічних реакцій, провести пряме порівняння з плацебо виявилось неможливим. Крім того, пацієнти часто отримували й інші медикаменти, які могли сприяти виникненню побічних реакцій. Така ключова інформація, як вік, доза та тривалість лікування, часто була відсутня. Нарешті, супутні захворювання пацієнтів могли відігравати роль у виникненні побічних проявів. Тому важко пов'язувати використання парекоксибу з виникненням зазначених станів, включаючи летальні наслідки. Проте аналіз даних, отриманих із моменту реєстрації препарату, є корисним для виявлення будь-яких потенційно серйозних проблем, пов'язаних із безпекою використання парекоксибу, які могли бути не виявлені під час клінічних досліджень.

Результати

Загалом, у 28 рандомізованих контрольованих дослідженнях 3885 пацієнтів отримували плацебо та 5402 пацієнти отримували парексисиб. Найчастіше парексисиб отримували в дозі 40 мг (55% пацієнтів), 20 мг (17%) та 80 мг (12%). Зазвичай у клінічних випробуваннях парексисиб використовувався в дозі, яка рекомендована інструкцією до препарату (20 або 40 мг внутрішньом'язово або внутрішньовенно, за необхідності кожні 6-12 год, не перевищуючи добову дозу 80 мг, протягом 3-7 днів) [22, 23]. Дозу 1, 2 або 5 мг препарату одноразово отримували пацієнти з післяопераційним болем у стоматології.

Побічні реакції з боку ШКТ

Простагландини відіграють важливу роль у підтриманні цілісності

[illegible]

слизового шару ШКТ за рахунок участі в утворенні слизу, стимуляції продукції бікарбонатів, пригнічення утворення соляної кислоти та покращення кровообігу у слизовій оболонці [43]. ЦОГ-1 локалізується у слизовій оболонці ШКТ, тому використання неселективних НПЗП підвищує ризик розвитку виразок та кровотеч [7-9]. Натомість ЦОГ-2 відсутня у ШКТ, і тому використання селективних інгібіторів ЦОГ-2 є безпечнішим [13, 14]. Дійсно, ускладнення з боку ШКТ виникали у 0,2% випадків при використанні як парекоксибу, так і плацебо. Крім того, з початку клінічного застосування парекоксибу було зареєстровано лише 35 випадків ускладнень з боку ШКТ, у тому числі 4 летальних випадки.

Ниркова недостатність та порушення функції нирок

ЦОГ-1 та ЦОГ-2 присутні в різних структурах нирок і відіграють роль у регуляції багатьох процесів, включаючи контроль водно-електролітного балансу [10, 19, 44]. При використанні як селективних, так і неселективних НПЗП існує ризик розвитку ниркової недостатності або порушення функції нирок [10, 15, 19, 44]. Проте при використанні парекоксибу наведені ускладнення виявлялися з такою ж частотою, як і при використанні плацебо (у 1,0 і 0,9% відповідно). Після початку використання парекоксибу було зареєстровано 77 випадків порушення функції нирок (44 — повністю зворотних), з них 6 — летальних.

Серцево-судинні емболічні та тромботичні події

Серцево-судинні події виникали при використанні як неселективних, так і селективних НПЗП [9, 16, 20, 21]. Можливо, такі стани були спричинені підвищенням артеріального тиску, погіршенням функції нирок, зменшенням утворення простагліну, порушенням балансу простагліну та тромбоксану [45]. Частота серцево-судинних емболічних та тромботичних подій була низькою (<1%) у групах парекоксибу та плацебо. Ці результати відповідають даним попередніх метааналізів щодо безпечності використання парекоксибу у пацієнтів після оперативних втручань [46].

Більшість серцево-судинних ускладнень спостерігалися при тривалому використанні неселективних або селективних НПЗП. Низька частота серцево-судинних подій у даних клінічних досліджень може бути пов'язана з короткотривалістю випробувань та добрим контролем за використанням ін'єкційних форм парекоксибу.

Оскільки серцево-судинний ризик у пацієнтів після АКШ пов'язаний із унікальним і дуже динамічним протромботичним та запальним синдромом, то ефекти парекоксибу натрію у даних пацієнтів можуть не відображати дію цього засобу в інших хірургічних хворих. Механізми кардіоваскулярних тромбоемболічних подій в осіб після АКШ залишаються невідомими й можуть відрізнятися від механізму тих тромботичних подій, які виникають при

використанні НПЗП. Як результат, АКШ є протипоказанням до використання всіх НПЗП, у тому числі селективних інгібіторів ЦОГ-2. При використанні парекоксибу у пацієнтів з АКШ було зареєстровано 66 випадків небажаних ефектів, третина з яких мали летальний наслідок.

Реакції гіперчутливості

Реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк та алергічні реакції під час та після хірургічних втручань, можуть виникати з різних причин, у тому числі внаслідок застосування антибіотиків або анагетиків [17, 18].

Анафілактичні реакції виникали майже з однаковою частотою при використанні парекоксибу (у 8,7%) та плацебо (8,6%). При аналізі клінічних досліджень гіпотензія виникала у 2,6% пацієнтів при використанні парекоксибу та у 2,1% — при використанні плацебо. Більшість випадків гіпотензії були класифіковані як легкі чи середньої тяжкості. Лише у 0,2% пацієнтів обох груп виникала тяжка гіпотензія. Лише 32 підтверджених випадки гіпотензії було зафіксовано з моменту реєстрації препарату (23 з яких були зворотними), у тому числі 3 летальні випадки.

Ангіоневротичний набряк виникав із однаковою частотою у групі парекоксибу (у 2,5%) та групі плацебо (2,8%).

Такі ураження шкіри, як мультиформна еритема, ексfolіативний дерматит та синдром Стівенса — Джонсона, вважають Т-клітинно-опосередкованими реакціями сповільненого типу [47]. У клінічних дослідженнях не було зареєстровано жодного тяжкого ураження шкіри при використанні парекоксибу або плацебо. З моменту реєстрації препарату було зареєстровано 17 випадків тяжкого ураження шкіри. У більшості випадків реакції були зворотними (n=10). Також було повідомлено про 2 летальні випадки.

Маскування ознак запалення

У пацієнтів після оперативних втручань може виникнути запалення як реакція на вплив патогенних мікроорганізмів. НПЗП нормалізують температуру тіла, зменшують біль та набряк у місці запалення, що може призвести до затримки діагностики приєднання нової інфекції у місці травми чи післяопераційної рани. Проте інфекції хірургічної рани та іншої ділянки шкіри чи тканин виникали менш ніж у 0,1% пацієнтів обох груп. Так само, лише 18 підтверджених випадків були зареєстровані з моменту реєстрації парекоксибу, 8 з яких були зворотними. Летальними були 4 випадки.

Додатковий аналіз даних клінічних досліджень

Загалом, результати додаткового аналізу клінічних досліджень підтверджують дані первинного аналізу, який показав однакоvu частоту розвитку попередньо визначених негативних реакцій у групах парекоксибу та плацебо. При використанні парекоксибу замість плацебо зростала лише ймовірність виникнення ниркової недостатності чи порушення

функції нирок. При використанні парекоксибу порушення функції нирок виникало у 1,3% пацієнтів, а при використанні плацебо — у 0,6%. Випадки порушення функції нирок розподілили на 6 груп. У групі парекоксибу визначалася олігурія (n=33), порушення функції нирок (n=11), ниркова недостатність (n=7), гостра ниркова недостатність (n=2), анурія (n=1), надниркова недостатність (n=0). Серед цих 6 видів порушення функції нирок у групі парекоксибу зростала лише ймовірність виникнення олігурії (парекоксиб=0,8%, плацебо=0,4%).

У групі парекоксибу артеріальна гіпотензія виникала у 2,9% випадків, а у групі плацебо — у 2,1%. Але при порівнянні тяжкості гіпотензії різниця у двох групах була відсутня. У групі парекоксибу легка гіпотензія виявлялася у 1,5%, середньої тяжкості — у 1,2% та тяжка — у 0,2%. У групі плацебо легка гіпотензія була наявна у 1,1%, середньої тяжкості — у 0,9% та тяжка — у 0,2% випадків.

Обговорення отриманих даних

Неселективні НПЗП є ефективними в лікуванні болю та запалення, але їх використання пов'язане з великою кількістю небажаних та потенційно небезпечних ефектів. Такі селективні інгібітори ЦОГ-2, як парекоксиб, були спеціально розроблені для усунення цих негативних реакцій. Зокрема, перевагою використання цієї групи препаратів є менша ймовірність утворення виразок ШКТ та кровотеч, ніж при використанні неселективних НПЗП [12, 13]. За результатами 28 рандомізованих клінічних досліджень, специфічні ускладнення з боку ШКТ виникали лише у 0,2% осіб, які використовували парекоксиб, що підтверджує безпечність застосування даного препарату. Профіль його безпеки вигідно відрізняється від інших ін'єкційних неселективних НПЗП, таких як кеторолак, теносикам та декскетопрофен. Теносикам та декскетопрофен виявляють середню небезпеку щодо ураження органів ШКТ. Кеторолак, один із найбільш широко застосовуваних препаратів при післяопераційному болю, є найбільш небезпечним з усіх НПЗП щодо ймовірності ураження органів ШКТ [48-50]. Дійсно, дослідження, яке порівнювало дані препарати, показало, що парекоксиб є більш безпечним, ніж кеторолак відносно ураження органів ШКТ у здорових осіб похилого віку [51].

Ризик ускладнень, які традиційно асоціюються із селективними інгібіторами ЦОГ (порушення функції нирок, розвиток кардіоемболічних та тромботичних подій, поява реакцій гіперчутливості та маскування ознак запалення), є низьким при використанні парекоксибу. За даними додаткового аналізу клінічних досліджень, статистично значуща різниця між групами парекоксибу та плацебо очевидна лише щодо порушення функції нирок та розвитку гіпотензії. Проте серед усіх видів порушення функції нирок у групі парекоксибу частіше виникала олігурія. Такі небезпечні ускладнення, як анурія, ниркова недостатність та надниркова недостатність,

виникали з однаковою частотою в обох групах. Схожою була різниця при виникненні гіпотензії у досліджуваних групах. При цьому у групі парекоксибу частіше виникала гіпотенія легкого та середнього ступеня тяжкості, в той час як тяжка гіпотензія виникала з однаковою частотою в обох групах (у 0,2% випадків).

Ці висновки були підтверджені даними, отриманими після реєстрації препарату. Менше 100 повідомлень про небажані ефекти було отримано за 13 років використання парекоксибу, коли вже було продано майже 70 млн одиниць препарату. До того ж серед цих повідомлень переважали пацієнти, які одужали чи знаходилися на етапі одужання. Отже, як було зазначено у «методах дослідження», летальні випадки важко пов'язати саме з використанням парекоксибу.

Парекоксиб призначався протягом тривалого періоду кваліфікованим персоналом під ретельним контролем у лікарнях та хірургічних клініках, що, ймовірно, сприяло невеликій кількості побічних реакцій у пацієнтів. Це підкреслює необхідність використання препарату відповідно до інструкції, уникання призначення препарату тим особам, яким він протипоказаний. Парекоксиб має призначатися після ретельного огляду пацієнта та визначення факторів ризику. Ймовірність виникнення ускладнень з боку органів ШКТ мають пацієнти похилого віку; особи з серцево-судинними захворюваннями; пацієнти, які приймають ацетилсаліцилову кислоту; носії *Helicobacter pylori*; пацієнти, які мають або мали такі захворювання ШКТ, як виразки, кровотечі, диспепсія чи запальні процеси; пацієнти, які приймають НПЗП, кортикостероїди чи антикоагулянти. Однак поєднання факторів ризику кровотечі з призначенням парекоксибу не вивчалось в клінічних дослідженнях. Аналогічно, пацієнти з кліренсом креатиніну <30 мл/хв та пацієнти, схильні до затримки рідини, можуть мати більший ризик погіршення функцій нирок, тому в таких пацієнтів має використовуватися мінімальна ефективна доза. При цьому необхідно ретельно стежити за функціонуванням нирок.

Наведені дані показують, що ускладнення, асоційовані з використанням інгібіторів ЦОГ-2 та/або неселективних НПЗП при застосуванні парекоксибу, виникають рідко, що вказує на безпечність цього препарату у пацієнтів із післяопераційним больовим синдромом.

За матеріалами статті

Stephan A. Schug, Bruce Parsons, Chunming Li, Feng Xia. 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, Journal of Pain Research. — Schug S.A., et al., October 16, 2017.

Список літератури знаходиться в редакції.

Переклав з англ. **Валерій Палько**

Надруковано за підтримки Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні

PP-DYN-UKR-0016