

Систематический обзор декскетопрофена при острой и хронической боли

Рацемический кетопрофен используется в качестве обезболивающего и противовоспалительного средства и является одним из наиболее мощных ингибиторов синтеза простагландинов *in vitro*, но в то же время ассоциируется с более высоким риском тяжелых гастроинтестинальных кровотечений по сравнению с другими нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Анальгетический эффект кетопрофена проявляется под действием S(+)-энантиомера (декскетопрофена), а R(-)-энантиомер лишен этого свойства. В то же время R(-)-энантиомер обладает ульцерогенной активностью, по крайней мере, у животных. Следовательно, применение только декскетопрофена позволяет достичь анальгетического эффекта, эквивалентного таковому при использовании в 2 раза большей дозы рацемического кетопрофена, но с меньшим риском побочных эффектов. В исследовании Larote и соавт. (2004), проведенном в Испании, тяжелые гастроинтестинальные осложнения развивались значительно реже при лечении декскетопрофеном по сравнению с кетопрофеном. Перспективным подходом, имеющим теоретическое обоснование, считается также применение активного энантиомера в виде трометамоловой соли.

Большое значение имеет лекарственная форма, особенно при использовании трометамоловой соли с целью быстрой абсорбции. У здоровых добровольцев всасывание декскетопрофена из капсул, содержащих декскетопрофена трометамол, происходило аналогично таковому кетопрофена, в то время как степень абсорбции декскетопрофена в виде свободной кислоты была значительно ниже по сравнению с кетопрофеном. Декскетопрофена трометамол характеризовался наибольшей скоростью всасывания, наибольшей максимальной концентрацией в плазме и наиболее коротким периодом времени до ее достижения; скорость абсорбции кетопрофена была средней, а декскетопрофена в виде свободной кислоты – самой низкой. После приема повторных доз декскетопрофена трометамола фармакокинетические параметры были такими же, как и при назначении однократной дозы, что свидетельствует об отсутствии кумуляции препарата. Пища замедляет всасывание декскетопрофена, даже если он используется в виде трометамоловой соли.

Декскетопрофен* зарегистрирован в различных странах мира. Пероральная форма препарата была одобрена для применения в Европейском Союзе 13 февраля 1998 г., инъекционная – 25 октября 2002 г. Со времени завершения доклинических и клинических исследований (около 15 лет назад) декскетопрофен не был предметом изучения в обзорах. Поэтому мы поставили перед собой задачу систематизировать опубликованные и неопубликованные данные, полученные в рандомизированных клинических исследованиях декскетопрофена, с целью оценки имеющихся доказательств эффективности и безопасности препарата.

Преимущество систематических обзоров состоит в том, что они позволяют объединить результаты всех исследований по какой-либо теме – в данном случае рандомизированных двойных слепых сравнительных исследований

декскетопрофена при состояниях, сопровождающихся болью. Оценивая качество и достоверность исследований, можно отсеять те из них, которые с высокой вероятностью содержат ошибку в расчетах (в таких исследованиях, как правило, эффект терапии переоценивается). Объединение данных нескольких исследований снижает варибельность показателей эффективности (вследствие случайности) и делает более достоверной оценку безопасности.

Материал и методы

Поиск рандомизированных контролируемых исследований, в которых применялся декскетопрофен для лечения боли любой этиологии, проводили по базам данных PubMed и Cochrane Central

определяли с помощью Оксфордской шкалы достоверности анальгетического эффекта (OPVS). Для вычисления показателя NNT (количества больных, которым необходимо назначить лечение, чтобы у 1 пациента боль уменьшилась на $\geq 50\%$) использовали только исследования, которые были одновременно рандомизированными и двойными слепыми.

Эффективность лечения оценивали по общепринятым показателям:

- категориальной шкале облегчения боли («отсутствие», «незначительное», «среднее», «хорошее» и «полное»);
- категориальной шкале интенсивности боли («отсутствие», «легкая», «средняя», «сильная»);
- визуальной аналоговой шкале (ВАШ) облегчения боли;

- ВАШ интенсивности боли;
- категориальной глобальной шкале эффективности («низкая», «удовлетворительная», «хорошая», «очень хорошая», «отличная»).

Дополнительно оценивали частоту досрочного выхода из исследования (по любым причинам, вследствие низкой эффективности и неблагоприятных событий – НС) и НС (количество пациентов, у которых произошло по крайней мере одно НС; тяжелые НС; специфические НС).

Результаты

Всего было найдено 35 исследований декскетопрофена при острой и хронической боли, из них 32 имели ОМК $\geq 3/5$ и 30 – оценку по OPVS $\geq 9/16$ (табл. 1). В 10 исследованиях каждая группа терапии состояла не менее чем из 100 пациентов. В целом в исследованиях приняли участие 6380 больных, из них 3381 пациент получал декскетопрофен. Препарат чаще назначался перорально (4249 пациентов,

Таблица 1. Общие характеристики рандомизированных исследований, включенных в обзор

Состояние, сопровождающееся болью	Количество исследований				Количество пациентов		Декскетопрофен лучше плацебо/всего	Декскетопрофен как минимум не уступал другому анальгетику/всего
	всего	с ОМК $\geq 3/5$	с OPVS $\geq 9/16$	с размером групп ≥ 100	всего	получавших декскетопрофен		
Зубная боль	7	6	6	0	994	618	4/4	3/4
Послеоперационная боль	13	11	11	2	2185	1022	7/7	11/11
Почечная колика	3	3	3	3	838	526		3/3
Гинекологическая боль	2	2	1	1	350	200	1/1	2/2
Травма нижней конечности	1	1	1	0	122	65		1/1
Растяжение связок голеностопного сустава	1	1	1	1	209	106		1/1
Острая боль в костях при раке	1	1	1	0	115	57		1/1
Острая боль в нижней части спины	5	5	5	3	1267	635		5/5
Остеоартроз/ревматоидный артрит	2	2	2	0	300	152		2/2
Всего	35	32	31	10	6380	3381	12	29/30

до октября 2008 г. Стратегия поиска включала использование ключевых слов «декскетопрофен» и «рандомизированное исследование». Дополнительно проводили поиск в ссылках на источники литературы в найденных статьях и обзорах. Кроме того, изучались копии опубликованных и неопубликованных исследований (последние в виде отчетов клинических испытаний), изданные Menarini Group.

Для включения в систематический обзор исследование должно было быть как минимум рандомизированным, с использованием декскетопрофена (≥ 1 дозы, любой путь введения) и препарата сравнения для лечения взрослых пациентов с болью любой этиологии (≥ 10 пациентов в каждой группе).

После изучения абстрактов получали полнотекстовые версии потенциально полезных статей. Оценку методологического качества (ОМК) включенных исследований проводили с помощью 5-балльной Оксфордской шкалы качества, которая учитывает описание рандомизации, «слепого» метода и выбывания пациентов из исследования. Максимальная оценка составляет 5 баллов; исследования с оценкой < 2 баллов (1 балл за рандомизацию и 1 – за использование «слепого» метода) в обзор не включали. Достоверность результатов исследований

Таблица 2. Результаты исследований, в которых изучалась однократная доза декскетопрофена по сравнению с плацебо и кетопрофеном у пациентов с зубной и послеоперационной болью

Доза декскетопрофена, мг	Количество		Процент пациентов, у которых боль уменьшилась как минимум на 50%		Относительная польза (95% ДИ)	NNT (95% ДИ)	
	исследований	пациентов	декскетопрофен	плацебо			
Декскетопрофен по сравнению с плацебо							
Все исследования							
10/12,5	5	462	45	17	3,4 (2,2-5,6)	3,5 (2,7-4,9)	
20/25	5	455	50	17	3,9 (2,4-6,3)	3,0 (2,4-3,9)	
50	1	67	56	8	6,7 (1,7-26,0)	2,1 (1,5-3,5)	
Зубная боль							
10/12,5	3	261	47	13	3,5 (2,2-5,6)	3,0 (2,3-4,4)	
20/25	3	254	52	13	3,9 (2,4-6,3)	2,6 (2,0-3,5)	
50	1	67	56	8	6,7 (1,7-26,0)	2,1 (1,5-3,5)	
Послеоперационная боль							
10/12,5	2	201	43	21	2,1 (1,4-3,3)	4,4 (2,8-9,7)	
20/25	2	201	47	21	2,3 (1,5-3,6)	3,7 (2,5-7,0)	
Декскетопрофен по сравнению с кетопрофеном							
Доза декскетопрофена/кетопрофена, мг		Количество		Процент пациентов, у которых боль уменьшилась как минимум на 50%		Относительная польза (95% ДИ)	NNT (95% ДИ)
		исследований	пациентов	декскетопрофен	кетопрофен		
Все исследования							
12,5 vs 50		3	287	44	35	0,8 (0,5-1,2)	не вычисляли
25 vs 50		3	284	51	35	1,1 (0,7-1,5)	не вычисляли
50 vs 100		1	247	82	77	1,1 (0,9-1,2)	не вычисляли
25/50 vs 50/100		4	531	65	54	1,2 (1,1-1,4)	8,8 (5,1-33)

*В Украине зарегистрирован препарат Дексалгин® компании «Берлин-Хеми АГ (Менарини Групп)»

из них 2270 получали декскетопрофен), чем внутримышечно (в/м) или внутривенно (в/в; 2131 больной, из них 1111 получали декскетопрофен).

Результаты 16 исследований (46%) с участием 3253 пациентов (51%) ранее не публиковались или публиковались только в виде абстрактов (информация получена из отчетов клинических исследований). Все 16 исследований имели ОМК $\geq 3/5$ и оценку по OPVS $\geq 9/16$. В большинстве исследований препарат назначался на непродолжительное время при острых состояниях или недавно появившемся болевом синдроме. В 2 исследованиях изучалась эффективность терапии при хроническом заболевании, сопровождающемся болью (остеоартрозе).

Во всех 12 рандомизированных исследованиях, сравнивавших декскетопрофен с плацебо, исследуемый препарат в любых дозах статистически превосходил плацебо (табл. 1). В 30 исследованиях декскетопрофен сравнивали с другим активным препаратом; в 29 из них декскетопрофен проявлял как минимум такую же эффективность, как и препарат сравнения с доказанной анальгетической эффективностью.

Исследования одно- и многократных доз при зубной боли

В 7 рандомизированных исследованиях оценивали анальгетическую эффективность пероральной формы декскетопрофена у 994 пациентов на модели боли при экстракции третьего моляра, 618 из которых получали декскетопрофен. Одно исследование было опубликовано в виде абстракта; его данные получены из отчета клинического исследования. Шесть из 7 исследований были рандомизированными двойными слепыми с ОМК 4-5 баллов из 5 возможных и оценкой по OPVS $\geq 9/16$. Одно открытое исследование имело оценку 1/5.

В 3 исследованиях с высоким методологическим качеством использовались стандартные модели боли; интенсивность или облегчение боли через 4-6 ч после приема первой дозы оценивали у пациентов со средней и интенсивной болью. В этих исследованиях декскетопрофен в дозах 10 или 12,5 мг (рис. 1), 20 или 25 мг (рис. 2) и 50 мг был значительно эффективнее плацебо, при этом показатель NNT (облегчение боли по крайней мере на 50% в течение 6 ч по сравнению с плацебо) составлял 3,0 (2,3-4,4); 2,6 (2,0-3,5) и 2,1 (1,5-3,5) соответственно (табл. 2). В двух других исследованиях декскетопрофен в дозе 25 и 50 мг также достоверно превосходил плацебо.

На этапе оценки эффекта однократной дозы исследования, в котором изучали многократный прием препаратов, декскетопрофен 12,5 и 25 мг был значительно эффективнее дипирона 575 мг. В одном исследовании было установлено, что назначение декскетопрофена до или после операции характеризуется одинаковой эффективностью. Результаты исследования, в котором декскетопрофен 25 мг сравнивали с ибупрофеном 600 мг, трудно интерпретировать, так как в нем принимали участие пациенты с легкой болью, что, как известно, снижает чувствительность исследований по оценке боли.

Исследования одно- и многократных доз при послеоперационной боли

В 13 исследованиях оценивали анальгетическую эффективность декскетопрофена у 2135 пациентов с послеоперационной болью, 997 из которых получали декскетопрофен. Данные одного исследования, опубликованного в виде абстракта, были получены из отчета клинического исследования. Двенадцать из 13 исследований были рандомизированными двойными слепыми, 11 имели ОМК

$\geq 3/5$ и оценку по шкале OPVS $\geq 9/16$ (табл. 1). В 8 исследованиях (1212 пациентов) декскетопрофен назначали перорально, в 4 (923 участника) — в/м или в/в. В 8 исследованиях пациенты подвергались крупным ортопедическим операциям (в основном на коленном и тазобедренном суставах); в остальных выполнялись такие вмешательства, как артротомия, бурсэктомия, герниопластика, абдоминальная гистерэктомия и операции на органах брюшной полости.

В 2 исследованиях с высоким методологическим качеством использовались стандартные модели боли; интенсивность или облегчение боли через 4-6 ч после приема первой дозы оценивали у пациентов со средней и интенсивной болью. В этих исследованиях декскетопрофен в дозах 10 или 12,5 мг (рис. 1) и 20

или 25 мг (рис. 2) был значительно эффективнее плацебо, при этом показатель NNT (облегчение боли по крайней мере на 50% в течение 6 ч по сравнению с плацебо) составлял 4,4 (2,8-9,7) и 3,7 (2,5-7,0) соответственно (табл. 2). В 4 из 9 исследований с пероральным назначением терапии декскетопрофен сравнивали с плацебо; в трех исследованиях он был достоверно эффективнее плацебо не менее чем по одному показателю. В двух исследованиях декскетопрофен в дозе 50 мг статистически не превосходил плацебо.

В исследованиях с другими активными препаратами декскетопрофен 25 мг по эффективности соответствовал трамадолу 50 мг, диклофенаку 50 мг и комбинации парацетамол 500 мг + кодеин 22,5 мг. В 3 исследованиях декскетопрофен 25 мг

сравнивали с кетопрофеном 50 мг; в одном исследовании эффективность препаратов была сопоставимой, а в 2 других кетопрофен уступал декскетопрофену.

В 2 исследованиях использовали внутримышечное введение декскетопрофена в дозе 25 или 50 мг 2 раза в день; в 2 других исследованиях препарат назначался в дозе 50 мг в/в 2 или 3 раза в день. Междозовые интервалы составляли 6-8 и 12 ч в разных исследованиях. В 3 исследованиях с плацебо декскетопрофен во всех трех дозах был значительно эффективнее плацебо не менее чем по одному показателю. Во всех 4 исследованиях с активным препаратом сравнения декскетопрофен не уступал кетопрофену 100 мг, трамадолу 100 мг и диклофенаку 75 мг, 2 раза в день. По сравнению

Продолжение на стр. 54.

Будущее анальгетиков уже сегодня!

Дексалгин®

dexketoprofen trometamol

Истинное лечение острой боли

Быстрее...

Эффективнее...

Безопаснее...



№ UA92580/1/01 от 22.01.2009 до 22.01.2014



BERLIN-CHEMIE MENARINI

Систематический обзор декскетопрофена при острой и хронической боли

Продолжение. Начало на стр. 52.

с диклофенаком декскетопрофен обеспечивал более выраженное облегчение боли в период между 3-м и 8-м часом после назначения и позволял уменьшить дозу морфина.

Общие результаты исследований однократной дозы декскетопрофена при острой боли. Сравнение с кетопрофеном

В 3 исследованиях с экстракцией третьего моляра и 2 исследованиях послеоперационной боли суммарный показатель NNT декскетопрофена в дозах 12,5; 25 и 50 мг составил соответственно 3,5 (2,7-4,9); 3,0 (2,4-3,9) и 2,1 (1,5-3,5) без существенных различий между дозами 12,5 и 25 мг.

В 7 исследованиях декскетопрофен сравнивали с кетопрофеном (табл. 2). В большинстве из них процент пациентов с облегчением боли на $\geq 50\%$ был выше при назначении декскетопрофена, но различие не достигало статистической значимости. Однако достоверное различие в пользу декскетопрофена наблюдалось при сравнении 25 или

50 мг декскетопрофена vs 50 или 100 мг кетопрофена (т. е. в 2 раза большей дозе); показатель NNT составил 8,8 (5,1-33,0). Это означает, что на каждом 9 пациентах, получивших декскетопрофен 25 или 50 мг, будет приходиться на 1 пациента больше с облегчением боли на $\geq 50\%$, чем если бы тем же больным был назначен кетопрофен в дозе 50 или 100 мг.

Исследования однократной дозы при почечной колике

В 3 исследованиях с участием 838 пациентов (526 получали кетопрофен) изучали анальгетическую эффективность декскетопрофена 25 и 50 мг в/м или в/в. Все 3 исследования были рандомизированными двойными слепыми с ОМК $\geq 3/5$ и оценкой по OPVS $\geq 9/16$.

Ни в одном из исследований в качестве контроля не использовали плацебо и во всех изучали эффективность однократной дозы препарата в облегчении средней или интенсивной боли на протяжении 6 ч после введения. Декскетопрофен 25 и 50 мг в/м по эффективности соответствовал дипиرونу 2000 мг в/м; декскетопрофен 25 и 50 мг в/в – дипиرونу 2000 мг в/в; декскетопрофен 50 мг в/в – кетопрофену 100 мг в/в.

Исследования многократных доз при острой боли в нижней части спины

В 5 исследованиях оценивали краткосрочное (в среднем около 1 нед) использование декскетопрофена при острой боли в нижней части спины. Все исследования были рандомизированными двойными

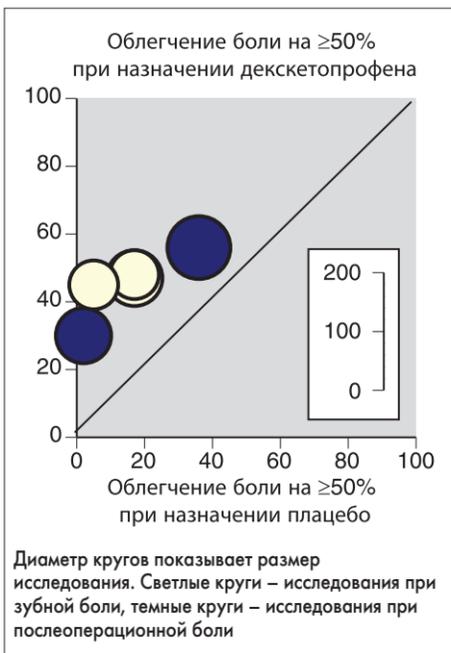


Рис. 1. График Л'Аббе, изображающий отдельные исследования декскетопрофена 10/12,5 мг по сравнению с плацебо при зубной и послеоперационной боли

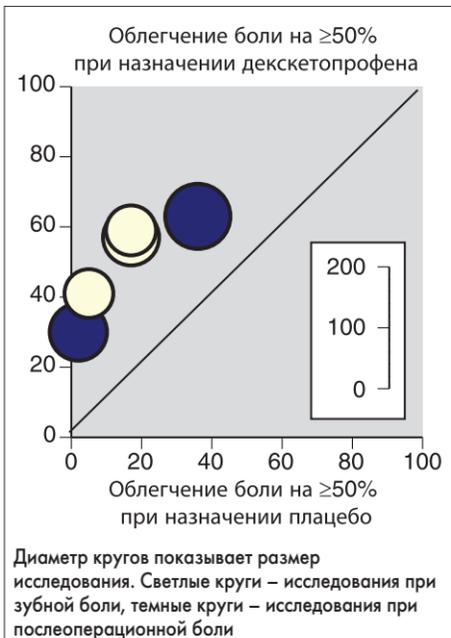


Рис. 2. График Л'Аббе, изображающий отдельные исследования декскетопрофена 20/25 мг по сравнению с плацебо при зубной и послеоперационной боли

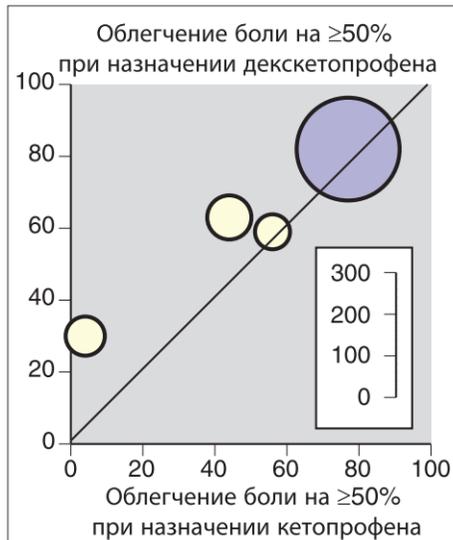


Рис. 3. График Л'Аббе, изображающий отдельные исследования декскетопрофена по сравнению с двойной дозой кетопрофена при зубной и послеоперационной боли

слепыми с ОМК $\geq 3/5$ и оценкой по OPVS $\geq 9/16$. В одном более краткосрочном исследовании декскетопрофен 50 мг в/м 2 раза в день сравнивали с диклофенаком 75 мг примерно у 400 больных. В 4 исследованиях с пероральным приемом препаратов у пациентов с острой болью в нижней части спины (средней или интенсивной) декскетопрофен 25 мг 3 раза в день по эффективности соответствовал диклофенаку 150 мг/сут, трамадолу 150 мг/сут и комбинации парацетамол 800 мг + декстропрокси-фен 60 мг/сут.

Препарат	Зубная и послеоперационная боль		Другая острая боль, артрит, боль в спине	
	Количество пациентов	Отмена терапии вследствие НС, %	Количество пациентов	Отмена терапии вследствие НС, %
Плацебо	236	2,5	-	-
Декскетопрофен	652	1,8	844	3,2
Кетопрофен	301	1,3	152	7,9
Диклофенак	80	0,0	272	3,7
Трамадол	72	1,4	247	9,7
Парацетамол + опиоид	100	0,0	167	1,2

Исследования одно- и многократных доз при других состояниях, сопровождающихся острой болью

В 5 исследованиях изучали анальгетическую эффективность декскетопрофена при других состояниях, сопровождающихся острой болью (в целом 796 пациентов, из них 428 получали декскетопрофен, как правило, в дозе 25 мг). Все исследования были рандомизированными двойными слепыми с ОМК $\geq 3/5$ и оценкой по OPVS $\geq 9/16$. Контроль плацебо использовался только в одном исследовании, в котором оценивали эффективность декскетопрофена 12,5 и 25 мг по сравнению с кетопрофеном 50 мг у 52 женщин с дисменореей; все три группы активной терапии показали достоверно лучшие результаты по сравнению с плацебо, однако между собой не различались.

Декскетопрофен 25 мг перорально был эффективнее, чем инъекционное введение мепивакаина в шейку матки, что выразилось в значительном снижении интенсивности боли в пределах 30-120 мин после гистероскопии, а также превосходил по эффективности диклофенак 50 мг у пациентов с травмой нижней конечности через 15-60 мин после назначения. У пациентов с растяжением связок голеностопного сустава, получавших лечение на протяжении 4 дней, декскетопрофен 25 мг 3 раза в день обеспечивал такой же анальгетический эффект, как и комбинация парацетамол 500 мг + кодеин 60 мг. У онкологических больных со средней и интенсивной болью, которые за 15 дней до включения в исследование не получали опиоидов и НПВП, эффективность декскетопрофена 25 мг соответствовала таковой кеторолака 10 мг на протяжении 7-дневной терапии.

Исследования многократных доз при артрите

В 2 исследованиях декскетопрофен 25 мг 3 раза в день сравнивали с кетопрофеном 150 мг/сут и диклофенаком 150 мг/сут у пациентов с верифицированным артритом. Оба исследования были рандомизированными двойными слепыми с ОМК и оценкой по OPVS не менее чем 3/5 и 9/16 соответственно. Препараты назначались во время обострений после отмены ранее принимаемой терапии. На протяжении 2- или 3-недельного периода лечения различия между декскетопрофеном и диклофенаком в указанных дозах отсутствовали, однако декскетопрофен 75 мг/сут был значительно эффективнее кетопрофена 150 мг/сут.

Общее сравнение декскетопрофена с кетопрофеном

Большинство сравнительных исследований декскетопрофена и кетопрофена

проводились у пациентов с зубной и послеоперационной болью. Кроме того, в 3 исследованиях сравнение осуществляли при других патологических состояниях. У пациентов с почечной коликой внутривенное назначение декскетопрофена 50 мг и кетопрофена 100 мг характеризовалось одинаковой эффективностью. В двух исследованиях с пероральным приемом препаратов декскетопрофен в дозах 12,5 и 25 мг по эффективности соответствовал кетопрофену 50 мг. В исследовании с участием пациентов с артритом декскетопрофен 25 мг оказался значительно эффективнее кетопрофена 50 мг.

Неблагоприятные события

Частота НС в целом была низкой. Из-за существенных различий в длительности терапии (от приема однократной дозы до 3 нед), путей введения, используемых доз, препаратах сравнения и т. д. чувствительный анализ НС провести не представлялось возможным. Однако учитывая, что отмена терапии вследствие НС является значимым событием, мы попытались изучить частоту досрочного прекращения лечения по этой причине в исследованиях, участники которых получили как минимум 2 дозы декскетопрофена. Наиболее вероятно, что частота отмены терапии вследствие НС зависит от количества принятых доз, что видно из различий между краткосрочными исследованиями (обычно менее 2 дней; при зубной и послеоперационной боли) и более длительными наблюдениями (2 дня и больше; при других острых состояниях, сопровождающихся болью, боли в нижней части спины, артрите) (табл. 3).

Выбор исследований с применением не менее чем 2 доз основан на том, что после приема однократной дозы препарата досрочный выход пациента из исследования невозможен в принципе, так как дальнейшее лечение не проводится.

Частота отмены терапии вследствие НС у пациентов, получавших декскетопрофен, была низкой – около 2% и ниже при зубной и послеоперационной боли и несколько выше в исследованиях с большей продолжительностью. По этому показателю декскетопрофен в целом не отличался от других активных препаратов, однако малое количество НС не позволяет сделать однозначный вывод в этом отношении.

Тяжелых НС, в частности случаев массивных гастроинтестинальных кровотечений, инфаркта миокарда и смерти, не наблюдалось ни в одном исследовании.

Обсуждение

Настоящий обзор включил 34 рандомизированных исследований декскетопрофена с высоким методологическим

качеством, благодаря чему вероятность получения ошибочных результатов практически исключается. С целью полного анализа в обзор включали все рандомизированные исследования, однако для вычисления показателя NNT использовали данные только исследований с более высоким качеством (рандомизированных и одновременно двойных слепых). Почти половина исследований (в них участвовали 51% пациентов) ранее не публиковались в полном объеме; таким образом, данный обзор удвоил имеющуюся доказательную базу эффективности декскетопрофена.

Большинство исследований соответствовали критериям методологического качества и оценки по OPVS. Продолжительность 2 исследований с участием больных с артритом была значительно короче общепринятой (в настоящее время – 6–12 нед). Исследования, как правило, были относительно небольшими: по различным группам терапии распределяли в среднем 190 пациентов. Этого количества достаточно для получения статистически значимых результатов относительно направленности эффектов терапии, однако недостаточно для достоверной оценки их выраженности. Группы по 100 человек и более использовались в 10 исследованиях.

Небольшой размер и малая продолжительность исследований ограничивают значение полученных результатов для клинической практики. Эти исследования четко указывают, что декскетопрофен является эффективным анальгетиком, однако не содержит информации о том, как его лучше всего использовать при конкретных состояниях, сопровождающихся болью.

Метаанализ всех исследований, включенных в обзор, невозможен из-за различий в патологических состояниях, дозах и пути введения декскетопрофена,

длительности терапии и используемых показателях эффективности. Тем не менее во всех 12 исследованиях с контролем плацебо декскетопрофен был значительно эффективнее плацебо, а в 29 из 30 исследований – как минимум не уступал другому препарату с известной анальгетической активностью (табл. 1).

Ситуацией, где метаанализ возможен, является назначение однократной дозы перорально при зубной и хирургической боли. Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о наличии дозозависимого ответа, при этом показатель NNT ниже (т. е. лучше) при использовании более высоких доз.

Наиболее достоверные данные сравнительной эффективности декскетопрофена и других активных препаратов получены в исследованиях с применением модели зубной боли, так как в них принимали участие пациенты с одинаковыми характеристиками, использовались одни и те же проверенные методы и конечные точки. Показатель NNT декскетопрофена по сравнению с плацебо для облегчения боли на $\geq 50\%$ на протяжении 4–6 ч составлял 2,6, что сравнимо с ибупрофеном 200–600 мг (NNT 2,2–2,8) и диклофенаком 50 мг (NNT 2,1) и лучше, чем у парацетамола 1000 мг (NNT 3,7). Небольшое число участников в исследованиях с этими препаратами не позволяет провести более детальное сравнение, однако можно утверждать, что декскетопрофен, назначаемый перорально в дозе 25 мг, является эффективным обезболивающим препаратом согласно современным стандартам. Систематические обзоры исследований однократных доз других анальгетиков практически не проводились, вследствие чего неправомерно сравнивать длительность обезболивающего эффекта (например, по таким показателям, как среднее время до повторного назначения препарата

и процент пациентов, нуждающихся в нем в определенный промежуток времени), хотя эта дополнительная информация, безусловно, оказалась бы полезной для клинической практики.

Накопленные к настоящему времени доказательства свидетельствуют о том, что анальгетическая эффективность декскетопрофена эквивалентна таковой кетопрофена в удвоенной дозе. В ряде исследований с использованием однократной дозы при острой боли декскетопрофен обеспечивал более выраженный обезболивающий эффект по сравнению с кетопрофеном в удвоенной дозе (рис. 3, табл. 2), а в остальных исследованиях не уступал ему.

Нами был выполнен описательный анализ частоты отмены терапии вследствие развития НС в исследованиях, участники которых получили не менее чем 2 дозы декскетопрофена (метаанализ побочных эффектов был неправомерен из-за существенных различий между исследованиями). Как видно из таблицы 3, частота отмены терапии повышалась с увеличением длительности лечения, что является вполне ожидаемым. На основании имеющихся данных можно заключить, что частота отмены декскетопрофена вследствие НС была не выше, чем при использовании других эффективных анальгетиков.

Небольшая продолжительность лечения не позволяет оценивать тяжелые НС, такие как массивные гастроинтестинальные кровотечения и кардиоваскулярные события, равно как и смертность. В рандомизированных исследованиях у пациентов с артритом частота тяжелых гастроинтестинальных кровотечений и кардиоваскулярных событий составляла около 1% в год. Длительность исследований с декскетопрофеном составляла всего 3 нед при артрите и менее 1 нед при большинстве других

патологических состояний. При такой продолжительности терапии развития тяжелых НС можно ожидать только у 1 пациента из 5 тыс. Кроме того, большинство участников исследований, включенных в обзор, были значительно моложе больных с артритом и, следовательно, имели более низкий риск НС, (т. е. потенциальный риск даже ниже, чем 1 на 5 тыс.). Однако отсутствие тяжелых НС не следует расценивать как отсутствие риска их развития, так как количество, тип и продолжительность исследований не позволяют прийти к такому заключению.

Выводы

Настоящий обзор удвоил доказательную базу анальгетической эффективности декскетопрофена. Однократная доза препарата характеризовалась выраженным обезболивающим эффектом при зубной и послеоперационной боли, при этом показатель NNT для облегчения боли на $\geq 50\%$ на протяжении 4–6 ч по сравнению с плацебо не отличался от других эффективных анальгетиков. В 29 из 30 исследований декскетопрофен был, по крайней мере, настолько же эффективным, как и другие анальгетики. Частота отмены терапии вследствие развития НС была одинаково низкой для декскетопрофена и препаратов сравнения. Оценка безопасности исследуемых препаратов в отношении тяжелых НС, таких как гастроинтестинальные кровотечения и кардиоваскулярные события, не проводилась с учетом незначительной продолжительности лечения.

Статья напечатана в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

BMC Clinical Pharmacology 2008; 8: 11