



Внутривенное и внутримышечное применение парекоксиба при острой послеоперационной боли у взрослых

Острая боль возникает в результате повреждения тканей, как правило, в результате травмы или хирургического вмешательства. Причиной острой послеоперационной боли является воспаление поврежденных тканей. На сегодняшний день купирование боли и воспаления – наиболее важный компонент ухода за пациентами после хирургического вмешательства. Адекватное послеоперационное обезболивание позволяет улучшить психологический и физиологический статус пациента, обеспечивает более раннюю безболезненную активизацию, способствует восстановлению нормального режима питания и приводит к снижению частоты послеоперационных осложнений. Ниже приведены результаты одного из обзоров Кокрановского сотрудничества, в которых суммированы данные по относительной эффективности одного из препаратов, широко применяющегося для купирования послеоперационной боли – парекоксиба.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее часто назначаемыми лекарственными средствами для купирования легкой и умеренной боли. Они убедительно продемонстрировали высокую эффективность в лечении острой боли (Moore, 2003).

Поскольку НПВП в отличие от опиатов не приводят к угнетению дыхания и моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), они являются оптимальным выбором после небольших операций, а также позволяют сократить дозу опиоидов после обширных хирургических вмешательств (Grahame-Smith, 2002).

Механизм действия НПВП заключается в обратимом ингибировании циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, отвечающего за синтез простагландинов и тромбоксана A2. Простагландины обеспечивают барьерную функцию слизистой оболочки желудка, регулирование почечного кровотока и тонуса сосудов.

Кроме того, простагландины играют важную роль в развитии воспалительного процесса, а также повышают чувствительность ноцицепторов к различным стимулам. Тем не менее относительно мало известно о механизмах действия препаратов этого класса, помимо их способности ингибировать ЦОГ-зависимое образование простаноидов.

Так, известно о существовании, по крайней мере, двух изоформ ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Изофермент ЦОГ-1 вырабатывается в организме непрерывно и отвечает за физиологические реакции, такие как гастропротекция и гемостаз. ЦОГ-2 принимает участие в развитии воспалительной реакции, появлении боли и лихорадки. Следовательно, ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает развитие анальгетического и противовоспалительного эффектов, а подавление ЦОГ-1 сопряжено с развитием нежелательных явлений. Данная гипотеза привела к созданию селективных ингибиторов ЦОГ-2, таких как целекоксиб, парекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб. Эти препараты имеют анальгетическую эффективность, сопоставимую с традиционными НПВП, но при этом ассоциируются с более низким риском побочных эффектов со стороны ЖКТ. В то же время остается открытым вопрос повышения вероятности тромбообразования при использовании некоторых селективных ингибиторов ЦОГ-2 и повышения риска кардиальных и церебральных нарушений. Например, селективный ингибитор ЦОГ-2 рофекоксиб был отозван с рынка в связи с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, связанных с действием препарата. По этой же причине в некоторых странах был выведен с рынка лумиракоксиб.

Наиболее распространенным путем применения НПВП для послеоперационного обезболивания является пероральный. В том случае если пациент не в состоянии проглотить таблетку, например в периоперационном периоде, предпочтительным является парентеральное введение (внутримышечно, внутривенно, интратекально). Внутримышечные инъекции

некоторых НПВП могут быть болезненными (например, диклофенак, кетопрофен и кеторолак). Диклофенак и кеторолак можно вводить внутривенно, но кеторолак противопоказан пациентам, которые получают гепарин, а также лицам с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений (язва в анамнезе) или с почечной недостаточностью.

Парекоксиб

Первым специфическим ингибитором ЦОГ-2, предназначенным для парентерального введения, стал парекоксиб. Парекоксиб представляет собой пролекарство, которое в условиях *in vivo* быстро гидролизуется в активную форму – вальдекоксиб.

Клинические испытания продемонстрировали эффективность парекоксиба в лечении послеоперационной боли в челюстно-лицевой, абдоминальной хирургии и ортопедии.

Ряд исследований, проведенных с парекоксибом, продемонстрировал отсутствие клинически значимого воздействия препарата на функцию тромбоцитов и слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ (Graff, 2007; Harris, 2004; Noveck, 2001; Stoltz, 2002). В результате парекоксиб натрия был утвержден во многих европейских странах как препарат выбора для лечения послеоперационной боли.

Безопасность терапии парекоксибом на сегодняшний день хорошо изучена. В 2002 г. поднимался вопрос о риске развития серьезных аллергических реакций при приеме парекоксиба, поскольку такие случаи были отмечены при использовании его активного метаболита вальдекоксиба (анафилактический шок, отек Квинке, токсический эпидермальный некролиз). В результате проведенных исследований в 2005

г. вальдекоксиб был выведен с рынка, а парекоксиб сегодня не рекомендуется пациентам с гиперчувствительностью к сульфаниламидам в анамнезе из-за риска развития тяжелых побочных эффектов. Но в целом вероятность серьезных кожных реакций на фоне применения коксибов является достаточно низкой. Мониторинг побочных эффектов показал, что риск серьезных кожных реакций при использовании любого из коксибов составляет около 0,008% (Layton, 2006).

Возможность применения парекоксиба с целью послеоперационного обезболивания была тщательно изучена в клинических исследованиях. В опубликованном ранее систематическом обзоре, в котором оценивали доказательства эффективности парекоксиба для лечения послеоперационной боли (четыре рандомизированных контролируемых испытания с участием 620 пациентов), была продемонстрирована высокая эффективность препарата (Vagden, 2003). С тех пор было проведено несколько новых исследований, результаты которых были включены в обновленный обзор.

Методы и результаты систематического обзора

В этом обзоре была проведена оценка клинической эффективности однократной дозы парекоксиба, вводимого внутривенно или внутримышечно с целью купирования острой послеоперационной боли, а также его влияния на потребность в дополнительном назначении других анальгетиков и безопасности терапии.

Поиск исследований проводили в базах данных Cochrane CENTRAL, MEDLINE и EMBASE до ноября 2008 г. В обзор включали рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования,

в которых парекоксиб сравнивали с плацебо при применении с целью купирования острой послеоперационной боли у взрослых.

Оценку методологического качества исследований и полученных результатов проводили два автора независимо друг от друга. Для определения доли участников в группах парекоксиба и плацебо, которые достигли снижения выраженности боли не менее чем на 50% в течение 6 ч, использовали такой показатель, как площадь под кривой выраженности боли в течение заданного промежутка времени. Показатель NNT (количество пациентов, которых необходимо пролечить для получения клинического эффекта у одного больного) был рассчитан с использованием 95% доверительного интервала (ДИ). Кроме того, оценивали долю участников, нуждающихся в дополнительной обезболивании в определенный период, а также длительность применения дополнительной аналгезии. Была собрана информация о неблагоприятных событиях и случаях выбывания из исследований.

В метаанализ были включены семь исследований (1446 участников). Не было отмечено достоверных различий эффективности обезболивания в зависимости от способа введения парекоксиба (внутривенно или внутримышечно).

Показатель NNT (количество пациентов, которых необходимо было пролечить для достижения снижения боли на 50% и более в течение 6 ч у одного человека) составил 3,1 (2,4 до 4,5), 2,4 (от 2,1 до 2,8) и 1,8 (от 1,5 до 2,3) при назначении парекоксиба в дозах 10, 20 и 40 мг соответственно (рис. 1, 2).

На фоне применения парекоксиба достоверно меньше пациентов нуждалось в дополнительной аналгезии в течение первых 24 ч после оперативного вмешательства по сравнению с плацебо.

Обсуждение результатов

В общей сложности 320 пациентов получили одну дозу парекоксиба 20 мг и 278 пациентов – 40 мг, что примерно в два раза больше по сравнению с предыдущим систематическим обзором (Barden, 2003). Это позволяет говорить о более высокой надежности результатов, хотя они практически идентичны полученным ранее. В то

Исследование в подгруппах	Парекоксиб 20мг		Плацебо		Частота	Относительный риск (95% ДИ)
	События	Всего	События	Всего		
1.1.1 Внутримышечное введение						
Daniels 2001	30	51	1	26	4,5%	15,29(2,21; 105,96]
Mehlich 2004	29	50	2	50	6,8%	14,50(3,65; 57,53]
Промежуточный результат (95% ДИ)	101		76		11,3%	14,82 [4,77; 46,06]
Общее к-во событий	59		3			
Гетерогенность: $\chi^2 = 0,00$; $df = 1$ ($P = 0,96$); $I^2 = 0\%$						
Тест на общую эффективность: $Z = 4,66$ ($P < 0,00001$)						
1.1.2 Внутривенное введение						
Barton 2002	18	38	5	39	16,7%	3,69(1,53; 8,95]
Bikhazi 2004	21	38	14	44	44,0%	1,74(1,03; 2,92]
Daniels 2001	29	50	1	25	4,5%	14,50(2,09; 100,38]
Mehlich 2003	28	50	0	50	1,7%	57,00 (3,58; 908,68]
Rasmussen 2002	14	43	6	37	21,9%	2,01 (0,86; 4,69]
Промежуточный результат (95% ДИ)	219		195		88,7%	3,88 [2,61; 5,75]
Общее к-во событий	110		26			
Гетерогенность: $\chi^2 = 16,93$; $df = 4$ ($P = 0,002$); $I^2 = 76\%$						
Тест на общую эффективность: $Z = 6,72$ ($P < 0,00001$)						
Всего (95% ДИ)	320		271		100%	5,11[3,51; 7,43]
Общее к-во событий	169		29			
Гетерогенность: $\chi^2 = 29,26$; $df = 6$ ($P < 0,0001$); $I^2 = 79\%$						
Тест на общую эффективность: $Z = 8,53$ ($P < 0,00001$)						
Тест на различия в подгруппах: не применим						

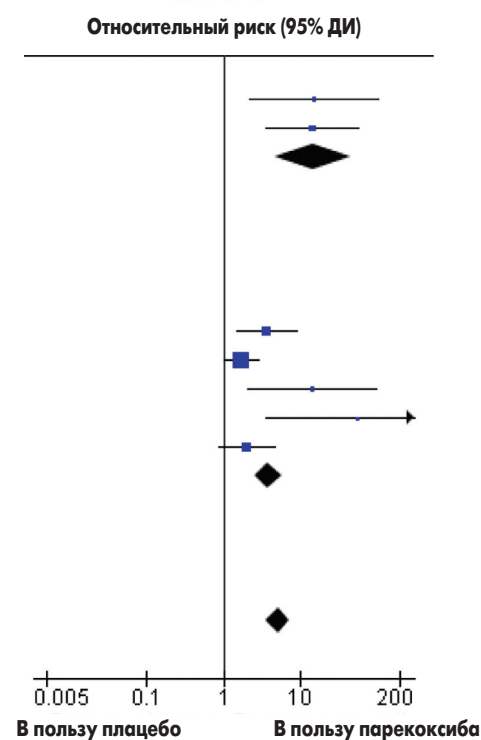


Рис. 1. Результаты метаанализа, посвященного сравнению парекоксиба 20 мг и плацебо (пациенты, достигшие снижения боли на 50%)

