ZU_2014_Hirurg_3.qxd 04.11.2014 12:42 Page 27

W. Wei, T. Zhao и Y. Li

Эффективность и безопасность парекоксиба натрия при острой послеоперационной боли: метаанализ

Острая послеоперационная боль – это одно из проявлений воспаления, вызванного повреждением тканей. Купирование послеоперационной боли и воспаления считается ключевым компонентом периоперационного ведения пациентов. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются для лечения послеоперационной боли. НПВП ингибируют различные формы циклооксигеназы (ЦОГ), принимающей участие в синтезе простагландинов и таким образом уменьшают выраженность боли и воспаления. Подавление ЦОГ – основной механизм как эффективности, так и токсичности НПВП. Установлено наличие как минимум двух изоформ данного фермента – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Традиционные НПВП ингибируют обе изоформы ЦОГ, в то время как специфические ингибиторы влияют только на активность ЦОГ-2. Главным мотивом для разработки специфических ингибиторов ЦОГ-2 было сохранение противовоспалительных и аналгетических эффектов НПВП с одновременным устранением негативного влияния на гомеостатические функции ЦОГ-1 и слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Чтобы считаться достойной альтернативой для пациентов, нуждающихся в назначении НПВП в послеоперационном периоде, селективные ингибиторы ЦОГ-2 помимо улучшенного профиля безопасности должны обладать аналгетической эффективностью, сопоставимой с традиционными НПВП. Следует учитывать и тот факт, что несмотря на достаточно успешное применение пероральных НПВП в послеоперационном периоде, многие пациенты после хирургического вмешательства не могут принимать пероральные препараты и/или нуждаются в более быстром обезболивании, поэтому у них предпочтителен парентеральный путь введения аналгетиков. Парекоксиб – селективный ингибитор ЦОГ-2, который может быть применен в виде внутривенных и внутримышечных инъекций для лечения послеоперационной боли.

Парекоксиб является пролекарством, которое in vivo быстро гидролизируется в активную форму – вальдекоксиб. Клинические исследования показали, что парекоксиб эффективно купирует послеоперационную боль при челюстно-лицевых, ортопедических вмешательствах и после абдоминальной гистерэктомии. Другие исследования продемонстрировали отсутствие достоверного влияния парекоксиба на функцию тромбоцитов и слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ. В результате парекоксиб натрия был одобрен в европейских странах для лечения послеоперационной боли.

В течение многих лет в Европе, согласно сообщениям литературы, для купирования острой послеоперационной боли применяется комбинация контролируемой пациентом аналгезии (КПА) и селективного ингибитора ЦОГ-2 парекоксиба. Однако эффективность и безопасность такой комбинации ранее не были хорошо изучены. Для оценки эффективности и безопасности комбинации КПА и парекоксиба в послеоперационном периоде был выполнен метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

Материалы и методы

Источники и стратегия поиска

Поиск подходящих исследований проводили в базах данных PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, EBSCO, Springer, Ovid и Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI) с января 1999 по январь 2013 года. В дополнение к этому был выполнен ручной поиск в материалах тематических конференций и списках литературы релевантных статей.

Были использованы следующие поисковые запросы: «парекоксиб натрия», «ингибитор ЦОГ-2» и «РКИ». Язык публикаций не ограничивался английским.

Отбор исследований для включения в метаанализ

Два исследователя независимо друг от друга осуществляли поиск и отбор релевантных исследований. Для включения в метаанализ исследования должны были соответствовать таким критериям:

- дизайн РКИ;
- отсутствие статистически значимых отличий в исходных характеристиках групп пациентов;
- вмешательства: а) группа лечения – комбинация КПА и парекоксиб натрия внутривенно в дозе 40+20/40 мг 2 раза в день; б) группа контроля – КПА + такой же объем физиологического раствора;
- конечные точки: а) уменьшение выраженности боли через 24, 48 и 72 ч после первой внутривенной инъекции 40 мг парекоксиба, оцениваемое в соответствии с критериями PGESM по 4-балльной шкале (0 – отсутствие уменьшения боли, 1 – незначительное или умеренное, 2 – достаточное, 3 – полное купирование; показатели 1 и 2 балла рассматривались как неэффективное вмешательство, 3 и 4 балла – как эффективное); б) частота побочных эффектов опиатов (угнетение дыхания, зуд, лихорадка, головная боль, тошнота и рвота).

Критериями исключения служили: однократная инъекция парекоксиба натрия до КПА; отсутствие комбинации КПА с парекоксибом натрия после хирургического вмешательства.

Результаты

Характеристика исследований

По заданным поисковым запросам была найдена 121 статья. Из них отобраны 7 исследований, соответствующих критериям включения в метаанализ, с участием в общей сложности 1939 пациентов (1207 – в группе лечения и 732 – в группе контроля).

Оценка методологического качества исследований

По шкале Jadad все исследования были оценены как имеющие хорошее методологическое качество (уровень B).

Сравнение эффективности

Оценка выраженности боли через 24 ч после введения стартовой дозы парекоксиба натрия

Данные анализа PGESM через 24 ч после вмешательства представлены в двух исследованиях (n=166). Не отмечено достоверной гетерогенности этих исследований (для оценки частоты случаев эффективного купирования боли: χ^2=0,46, p=0,50, I^2=0%; неэффективного: χ^2=0,15, p=0,70, I^2=0%). Частота случаев эффективного и неэффективного купирования боли достоверно отличалась между группами лечения и контроля (ОР 1,41, 95% ДИ 1,13-1,75; p=0,002 и ОР 0,43, 95% ДИ 0,26-0,72; p=0,001 соответственно) (рис. 1).

Оценка выраженности боли через 48 ч после стартовой дозы парекоксиба натрия

В трех исследованиях (n=868) были представлены данные анализа PGESM через 48 ч после вмешательства. Не отмечено достоверной гетерогенности исследований (эффективно: χ^2=1,73, p=0,42, I^2= 0%; неэффективно: χ^2= 0,47, p=0,79, I^2= 0%). Частота случаев успешного и неуспешного купирования боли достоверно отличалась между группами лечения и контроля (ОР 1,25, 95% ДИ 1,15-1,35; p<0,00001 и ОР 0,44, 95% ДИ 0,34-0,57; p<0,00001 соответственно) (рис. 2).

Оценка выраженности боли через 72 ч после стартовой дозы парекоксиба

В двух исследованиях (n=748) представлены данные анализа PGESM через 72 ч после вмешательства. Не отмечено достоверной гетерогенности этих исследований (эффективно: χ^2=1,71, p=0,19, I^2=41,4%; неэффективно: χ^2=1,79, p=0,18, I^2=44,2%). Частота случаев успешного и неуспешного купирования боли достоверно отличалась между группами лечения и контроля (ОР 1,30, 95% ДИ 1,21-1,40, p<0,00001 и ОР 0,33, 95% ДИ 0,23-0,48, p<0,00001 соответственно) (рис. 3).

Сравнение безопасности

Не отмечено достоверной гетерогенности включенных в анализ исследований (угнетение дыхания: χ^2=0,08, p=0,77, I^2=0%; зуд: χ^2=0,05, p=0,82, I^2=0%; лихорадка: χ^2=5,39, p=0,25, I^2=25,8%; головная боль: χ^2=2,84, p=0,42, I^2=0%; тошнота и рвота: χ^2=0,40, p=0,82, I^2=0%).

Данные по частоте угнетения дыхания, зуда и головной боли представлены в двух (n=454), двух (n=437) и четырех исследованиях (n=1171) соответственно. Частота угнетения дыхания, зуда и головной боли достоверно не отличалась в группах лечения и контроля (ОР 0,84, 95% ДИ 0,38-1,83, p=0,66; ОР 0,91, 95% ДИ 0,54-1,52, p=0,71 и ОР 0,77, 95% ДИ 0,47-1,28, p=0,32 соответственно; рис. 4).

Обсуждение

НПВП обеспечивают аналгетический эффект главным образом за счет подавления ЦОГ. Парекоксиб на животных моделях и у людей продемонстрировал противовоспалительные, аналгетические и жаропонижающие свойства, обусловленные подавлением синтеза простаноидов преимущественно за счет ингибирования ЦОГ-2.

Хотя ингибирование ЦОГ на периферии признано в качестве основного механизма действия парекоксиба, экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о потенциальной роли ингибирования ЦОГ в центральной нервной системе, что оказывает антиноцицептивный эффект и уменьшает гиперсенситизацию. Таким образом, парекоксиб имеет двойной механизм аналгетического действия.

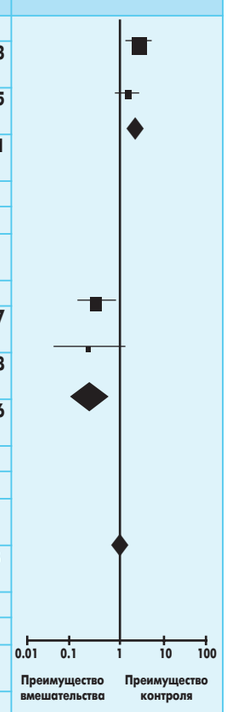
Мультимодальная аналгезия, подразумевающая назначение опиоидов, включая морфин, совместно с ненаркотическими аналгетиками широко используется в клинической практике для уменьшения ассоциированных с опиатами нежелательных явлений (послеоперационная тошнота и рвота, сонливость, угнетение дыхания, дисфункция ЖКТ и мочевого пузыря). Этот метод основан на том, что разные механизмы действия морфина и ненаркотических аналгетиков позволяют добиться достаточного обезболивания при применении более низкой дозы морфина и, следовательно, более низкой частоты связанных с опиатами нежелательных явлений.

Данный метаанализ был посвящен оценке эффективности и безопасности комбинации КПА с парекоксибом натрия в сравнении с только КПА при острой послеоперационной боли. Результаты этого метаанализа показали, что эффективность сочетания КПА с парекоксибом превосходит таковую только КПА. Через 24, 48 и 72 ч после внутривенного введения первой дозы парекоксиба 40 мг частота случаев эффективного купирования боли была достоверно выше, а неэффективного – ниже по сравнению с группой контроля. В дополнение к этому комбинация КПА с парекоксибом достоверно сокращала частоту послеоперационной лихорадки, тошноты и рвоты, хотя и не оказывала статистически значимого влияния на частоту угнетения дыхания, зуда и головной боли. Частота послеоперационных кровотечений, задержки мочи, гастроинтестинальных язв, ТЭЛА, массивных кровотечений и кардиоваскулярных

Продолжение на стр. 28.

Рис. 1. Метаанализ эффективности комбинации парекоксиба натрия с КПА по сравнению с только КПА в отношении уменьшения выраженности боли через 24 ч после операции

Подгрупповой анализ	Группа лечения: Случаи	Группа лечения: Всего	Группа контроля: Случаи	Группа контроля: Всего	частота	ОР
эффективно						
Hubbard 2003	53	67	34	63	42,3%	1,47 (от 1,13 до 1,9)
Tang 2002	15	18	12	18	14,5%	1,25 (от 0,85 до 1,84)
Промежуточный результат (95% ДИ)		85		81	56,7%	1,41 (от 1,31 до 1,75)
Всего случаев	68		46			
Гетерогенность	χ^2=0,46; df=1 (p=0,50); I^2=0					
Обобщенная оценка эффекта	Z=3,1 (p=0,002)					
неэффективно						
Hubbard 2003	14	67	29	63	36%	0,45 (от 0,27 до 0,78)
Tang 2002	2	18	6	18	7,2%	0,33 (от 0,08 до 1,44)
Промежуточный результат (95% ДИ)		85		81	43,3%	0,43 (от 0,26 до 0,72)
Всего случаев	16		35			
Гетерогенность	χ^2=0,15; df=1 (p=0,7); I^2=0					
Обобщенная оценка эффекта	Z=3,24 (p=0,001)					
Всего		170		162	100%	0,99 (от 0,8 до 1,21)
Всего событий	84		81			
Гетерогенность	χ^2=20,5; df=3 (p=0,0001); I^2=85%					
Обобщенная оценка эффекта	Z=0,12 (p=0,91)					
Различия между подгруппами	χ^2=17,66; df=1 (p <0,0001); I^2=94,3%					



ZU_2014_Hirurg_3.qxd 04.11.2014 12:42 Page 28

W. Wei, T. Zhao и Y. Li

Эффективность и безопасность парекоксиба натрия при острой послеоперационной боли: метаанализ

Продолжение. Начало на стр. 27.

событий во всех исследованиях, включенных в метаанализ, была крайне низкой, что подтвердило улучшенный профиль безопасности парекоксиба натрия.

Предыдущие исследования показали снижение суточной дозы морфина при добавлении ингибиторов ЦОГ-2 к КПА после операции, но без выраженного повышения эффективности аналгезии. В то же время результаты данного метаанализа продемонстрировали, что добавление парекоксиба натрия может также повышать качество обезболивания. Однако для подтверждения этого эффекта необходимы дальнейшие исследования.

Следует принять во внимание некоторые ограничения, которые могли повлиять на результаты метаанализа. Во-первых, надежность сделанных выводов зависит от качества включенных в метаанализ исследований. Хорошо спланированное РКИ требует глубокого понимания процесса рандомизации, поскольку это позволяет получить более надежные результаты. Однако ни одно из включенных в анализ исследований не раскрыло в достаточной мере процедуру сокрытия распределения пациентов по группам. Все исследования получили оценку B по шкале Jadad. Во-вторых, метаанализ включал относительно небольшое количество РКИ, поэтому авторы признают, что это может повышать вероятность ошибки выборки второго порядка. В-третьих, на постоянство результатов могли повлиять некоторые различия, касающиеся времени назначения, доз и длительности применения препаратов, различные хирургические вмешательства и исходный уровень выраженности боли у пациентов.

Рис. 2. Метаанализ эффективности комбинации парекоксиба натрия с КПА по сравнению с только КПА в отношении уменьшения выраженности боли через 48 ч после операции

	Группа лечения		Группа контроля			ОР
Подгруппы	Случаи	Всего	Случаи	Всего	частота	
эффективно						
Jirarattanaphochai 2008	54	60	42	60	9,9%	1,29 (от 1,07 до 1,55)
Michael 2007	163	211	120	203	28,7%	1,31 (от 1,14 до 1,5)
Viscusi 2008	146	165	118	157	28,4%	1,18 (от 1,06 до 1,31
Промежуточный результат (95% ДИ)		436		420	67%	1,25 (от 1,15 до 1,35)
Всего случаев	363		280			
Гетерогенность	χ^2=1,73; df=2 (p=0,42); I^2=0					
Обобщенная оценка эффекта	Z=5,53 (p<0,00001)					
неэффективно						
Jirarattanaphochai 2008	6	60	18	60	4,2%	0,33 (от 0,14 до 0,78)
Michael 2007	38	211	81	203	19,4%	0,45 (от 0,32 до 0,63)
Viscusi 2008	19	165	39	157	9,4%	0,46 (от 0,28 до 0,77)
Промежуточный результат (95% ДИ)		436		420	33%	0,44 (от 0,34 до 0,57)
Всего случаев	63		138			
Гетерогенность	χ^2=0,47; df=2 (p=0,79); I^2=0					
Обобщенная оценка эффекта	Z=6,08 (p<0,001)					
Всего		872		840	100%	0,98 (от 0,9 до 1,07)
Всего событий	426		418			
Гетерогенность	χ^2=72,08; df=5 (p<0,00001); I^2=93%					
Обобщенная оценка эффекта	Z=0,43 (p=0,67)					
Различия между подгруппами	χ^2=54,88; df=1 (p<0,0001); I^2=98,2%					

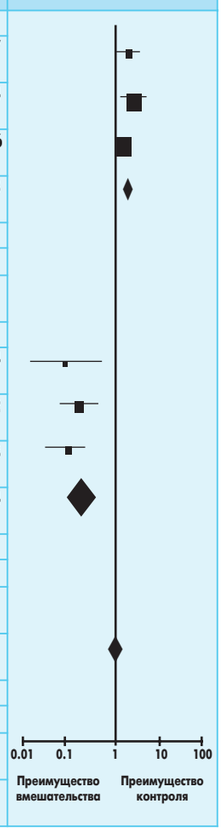


Рис. 3. Метаанализ эффективности комбинации парекоксиба натрия с КПА по сравнению с только КПА в отношении уменьшения выраженности боли через 72 ч после операции

	Группа лечения		Группа контроля			ОР
Подгруппы	Случаи	Всего	Случаи	Всего	частота	
эффективно						
Michael 2007	192	211	136	203	39,3%	1,36 (от 1,22 до 1,51)
Viscusi 2008	143	157	114	154	72%	1,23 (от 1,1 до 1,37)
Промежуточный результат (95% ДИ)		368		357	72%	1,3 (от 1,21 до 1,4)
Всего случаев	335		250			
Гетерогенность	c^2=1,71; df=1 (p=0,19); I^2=41%					
Обобщенная оценка эффекта	Z=6,85 (p<0,00001)					
неэффективно						
Michael 2007	19	211	67	203	19,4%	0,27(от 0,1 до 0,44)
Viscusi 2008	14	157	30	154	8,6%	0,46 (от 0,25 до 0,83)
Промежуточный результат (95% ДИ)		368		357	28%	0,33 (от 0,23 до 0,48)
Всего случаев	33		97			
Гетерогенность	c^2=1,79; df=1 (p=0,18); I^2=44%					
Обобщенная оценка эффекта	Z=5,93 (p<0,00001)					
Всего		736		714	100%	1,03 (от 0,95 до 1,12)
Всего событий	368		347			
Гетерогенность	c^2=75,29; df=3 (p<0,00001); I^2=96%					
Обобщенная оценка эффекта	Z=0,66 (p=0,51)					
Различия между подгруппами	c^2=51,58; df=1 (p<0,00001); I^2=98,1%					

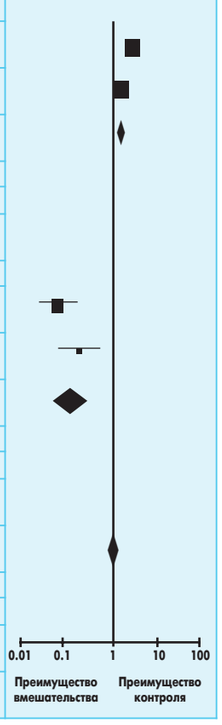
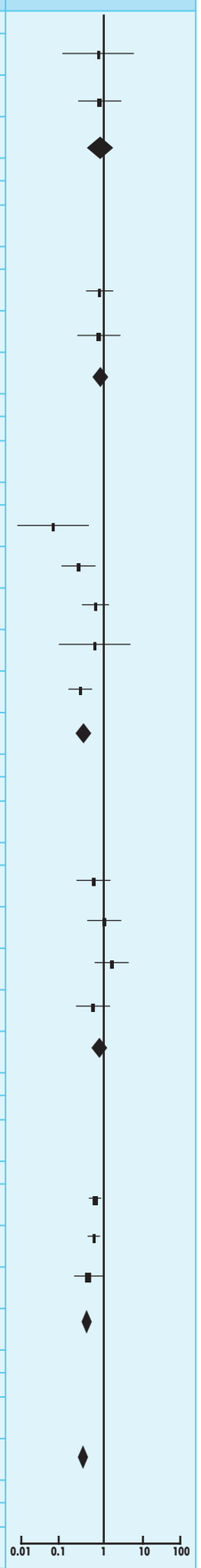


Рис. 4. Метаанализ частоты нежелательных явлений при применении комбинации парекоксиба натрия с КПА или только КПА после операции

	Группа лечения		Группа контроля			ОР
Подгрупповой анализ	Случаи	Всего	Случаи	Всего	частота	
Угнетение дыхания						
Jirarattanaphochai 2008	2	60	3	60	1,1%	0,67 (от 0,12 до 3,85)
Viscusi 2008	9	161	10	159	3,5%	0,89 (от 0,37 до 2,13)
Промежуточный результат (95% ДИ)		121		219	4,6%	0,84 (от 0,38 до 1,83)
Всего случаев	11		13			
Гетерогенность	χ^2=0,08; df=1 (p=0,77); I^2=0					
Обобщенная оценка эффекта	Z=0,44 (p=0,66)					
Зуд						
Apfelbaum 2008	18	152	19	151	6,7%	0,94 (от 0,27 до 0,78)
Malan 2002	2	18	6	18	2,7%	0,82 (от 0,3 до 2,24)
Промежуточный результат (95% ДИ)		85		81	43,3%	0,91 (от 0,54 до 1,52)
Всего случаев	24		27			
Гетерогенность	χ^2=0,05; df=1 (p=0,82); I^2=0					
Обобщенная оценка эффекта	Z=0,37 (p=0,71)					
Лихорадка						
Hubbard 2003	1	67	12	63	4,3%	0,08 (от 0,0 до 0,59)
Malan 2003	3	64	16	70	5,4%	0,32 (от 0,06 до 0,67)
Michael 2007	9	211	14	201	5%	0,61 (от 0,26 до 1,38)
Tang 2002	2	18	3	18	1,1%	0,67 (от 0,13 до 3,53)
Viscusi 2008	9	161	25	159	8,8%	0,36 (от 0,17 до 0,74)
Промежуточный результат (95% ДИ)		521		511	24,6%	0,34 (от 0,22 до 0,53)
Всего событий	24		70			
Гетерогенность	χ^2=5,39; df=4 (p=0,25); I^2=26%					
Обобщенная оценка эффекта	Z=4,72 (p<0,0001)					
Головная боль						
Apfelbaum 2008	6	152	11	151	3,9%	0,54 (от 0,21 до 1,43)
Jirarattanaphochai 2008	6	60	6	60	2,1%	1 (от 0,34 до 2,93)
Michael 2007	9	211	6	201	2,2%	1,43 (от 0,52 до 3,94)
Viscusi 2008	5	161	10	159	3,5	0,49 (от 0,17 до 1,41)
Промежуточный результат (95% ДИ)		584		571	11,7%	0,77 (от 0,4 до 1,28)
Всего событий	26		33			
Гетерогенность	χ^2=2,84; df=3 (p=0,42); I^2=0%					
Обобщенная оценка эффекта	Z=1 (p=0,32)					
Тошнота и рвота						
Apfelbaum 2008	33	152	52	151	18,3%	0,63 (от 0,43 до 0,92)
Hubbard 2003	34	63	50	67	17%	0,72 (от 0,55 до 0,94)
Malan 2003	28	64	43	70	14,4%	0,71 (от 0,51 до 0,99)
Промежуточный результат (95% ДИ)		279		288	49,7%	0,69 (0,57 до 0,83)
Всего событий	95		145			
Гетерогенность	χ^2=0,4; df=2 (p=0,82); I^2=0%					
Обобщенная оценка эффекта	Z=3,9 (p<0,0001)					
Всего (95% ДИ)		1821		1810	100%	0,69 (от 0,57 до 0,83
Всего событий	180		288			
Гетерогенность	χ^2=17,25; df=15 (p=0,82); I^2=13%					
Обобщенная оценка эффекта	Z=5,54 (p<0,00001)					
Различия между подгруппами	χ^2=10,79; df=4 (p=0,03); I^2=62,9%					



Выводы

Несмотря на некоторые ограничения, данный метаанализ позволил сделать вывод о том, что парекоксиб натрия является эффективным и достаточно безопасным средством для купирования острой послеоперационной боли. Необходимы дальнейшие РКИ высокого методологического качества для оценки долгосрочных эффектов парекоксиба при острой послеоперационной боли.

Сокращенный перевод с англ.
Вячеслава Килимчука

Exp Ther Med. Aug 2013; 6 (2): 525-531.

Напечатано при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.

WUKDYN0214008