

# Парекоксиб для купирования острой послеоперационной боли у взрослых: эффективность и безопасность с позиции доказательной медицины

**Адекватное обезболивание является одним из важнейших компонентов ведения пациентов в периоперационном периоде, поскольку позволяет не только улучшить психологическое состояние больного, но и обеспечивает более раннюю активизацию и снижение частоты послеоперационных осложнений. Традиционное применение опиоидов, вводимых по требованию, как правило, не обеспечивает достаточного уровня анальгезии и сопровождается известными побочными эффектами (депрессия сознания, парез кишечника, задержка мочеиспускания, тошнота и рвота). Не стоит забывать и об организационных моментах, сопровождающих назначение терапии опиоидами. Вероятно, опиоиды не могут быть препаратами выбора для послеоперационного обезболивания в активно развивающихся стационарах «одного дня» и совершенно не вписываются в современную концепцию «комфортной» анестезии и анальгезии.**

## Место селективных ингибиторов ЦОГ-2 в схемах периоперационного обезболивания

Одним из основных современных принципов периоперационного обезболивания является мультимодальность, то есть одновременное назначение двух или более препаратов и/или методов анальгезии с разными механизмами действия в целях повышения ее эффективности и безопасности. Так, в клиническом руководстве Американского общества анестезиологов (ASA) по лечению острой боли, последнее обновление которого было опубликовано в 2012 г., подчеркивается: «Всякий раз, когда это возможно, анестезиологи должны использовать мультимодальные схемы управления болевым синдромом. Если нет противопоказаний, пациенты должны получать через определенные временные промежутки (режим around-the-clock) коксибы, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или парацетамол».

В основе механизма действия НПВП лежит блокада синтеза простагландинов посредством ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ), катализирующего превращение арахидоновой кислоты, образующейся при деструкции клеточных мембран (в том числе при операционном вмешательстве) в простагландин H<sub>2</sub> — предшественник остальных простагландинов, простаглицина и тромбосана A<sub>2</sub>. В развитых странах НПВП являются препаратами «первой линии» при лечении послеоперационной боли малой и средней интенсивности. Опиоиды рекомендуются как средство выбора для мультимодальной терапии сильной боли. Длительный опыт применения НПВП продемонстрировал возможность отказа от опиоидов в послеоперационный период после малоинвазивных лапароскопических вмешательств и значительный опиоидсберегающий эффект в «большой» хирургии.

В то же время использование «традиционных» НПВП может привести к развитию нежелательных эффектов, главными из которых являются гастропатии, нарушения свертываемости крови в связи с тромбоцитопатией, нефропатии. Побочные эффекты инициируются тем же механизмом, что и лечебные — блокадой ЦОГ и торможением продукции простеноидов. Существует несколько изоформ ЦОГ, наиболее значимыми из которых являются ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Причем ЦОГ-1 контролируют физиологические процессы, такие как гастропротекция, гемостаз, регуляция почечного кровотока и прочее, в то время как ЦОГ-2 принимают участие в воспалительном каскаде, отвечая за появление боли и повышение температуры тела. Таким образом, ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает анальгетический и противовоспалительный эффект, а подавление ЦОГ-1 ассоциируется с развитием нежелательных явлений.

В зависимости от влияния на изоформы ЦОГ НПВП подразделяются на неселективные ингибиторы ЦОГ (традиционные) и селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы). Селективные ингибиторы ЦОГ-2, в отличие от традиционных, ассоциируются с более низким риском нежелательных побочных явлений. Однако большинство из них выпускается в виде пероральных лекарственных форм, что значительно ограничивает их применение в раннем послеоперационном периоде. Первым селективным ингибитором ЦОГ-2, предназначенным для парентерального введения в послеоперационном периоде, стал Династат (парекоксиб компании Pfizer).

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

Династат представляет собой пролекарство, которое в условиях *in vivo* быстро гидролизуется в активную форму — вальдекоксиб. Но от вальдекоксиба для перорального применения парекоксиб отличается более благоприятным профилем безопасности (очень редко вызывает серьезные кожные реакции, и при этом ни одна из них не была фатальной). На основании анализа данных по безопасности, полученных для парекоксиба, комитет Европейского агентства по лекарственным препаратам (ЕМА) заключил, что преимущества такого лечения превосходят связанный с ним риск.

Преимущества Династата не ограничиваются только парентеральным путем введения. Он также характеризуется быстрым наступлением анальгезирующего эффекта (через 7-14 мин после внутривенного или

внутримышечного введения) и его значительной длительностью (7-24 ч и дольше, в зависимости от дозы), благодаря чему для адекватного обезболивания достаточно 1-2 инъекций в течение суток.

## Эффективность и безопасность парекоксиба с позиции доказательной медицины: результаты Кокрановского обзора

Клинические исследования продемонстрировали эффективность парекоксиба в лечении послеоперационной боли в челюстно-лицевой, абдоминальной хирургии и ортопедии. В представленном обзоре Кокрановского сотрудничества (R. Lloyd et al., 2011) оценивалась клиническая эффективность одной дозы парекоксиба при внутривенном или внутримышечном введении с целью купирования острой послеоперационной боли, а также его влияние на потребность в дополнительном назначении других анальгетиков и безопасность терапии.

Поиск исследований проводили в базах данных Cochrane CENTRAL, MEDLINE и EMBASE до сентября 2011 г. Включению в обзор подлежали двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, в которых сравнивали эффективность и безопасность парекоксиба с плацебо при купировании острой послеоперационной боли у взрослых.

Критериям включения соответствовали семь исследований, с участием в общей сложности 1446 пациентов. Парекоксиб в дозе 20 мг однократно получили 320 участников исследований, 40 мг — 278 больных. Первичной конечной точкой было количество пациентов, достигших снижения выраженности боли не менее чем на 50% в течение 6 ч.

Как показал метаанализ, все дозы Династата продемонстрировали статистически и клинически значимые различия по показателю NNT (number needed to treat) для предупреждения экстренного обезболивания по сравнению с плацебо.

Количество больных, получивших Династат в дозах от 1 до 10 мг, было достаточно небольшим, а доверительный интервал широким, поэтому результаты, которых удалось достичь в этих подгруппах, необходимо интерпретировать с осторожностью. Достоверных различий по влиянию на показатель NNT между дозами препарата 20 и 40 мг не было, хотя с увеличением дозы наблюдалась тенденция к повышению эффективности.

Поскольку для анализа анальгетической эффективности различных препаратов в обзорах Кокрановского сотрудничества использованы единые методы и подходы, это позволяет оценить показатель NNT для одной дозы парекоксиба и других анальгетиков соответственно. Так, результаты проведенного сравнительного анализа Династата и препаратов для перорального и внутримышечного применения (ввиду отсутствия данных о внутривенном применении других анальгетиков для купирования послеоперационной

боли) показал, что Династат в дозе 20-50 мг более эффективен, чем:

морфин в дозе 10 мг в/м (NNT 2,9; от 2,6 до 3,6; Smith, 2000), кеторолак 30 мг в/м (NNT 3,4; от 2,5 до 4,9; Smith, 2000), аспирин 600-650 мг (NNT 4,4; от 4,0 до 4,9; Oldman, 1999) и парацетамол 600-650 мг (NNT 4,6; от 3,9 до 5,5; Toms, 2008).

Важно также отметить, что применение Династата достоверно снижало потребность в дополнительной анальгезии по сравнению с плацебо. По этой вторичной конечной точке доза 40 мг оказалась более эффективной, чем 20 мг. Среднее время до применения дополнительной анальгезии в целом было больше для Династата 40 мг, чем для Династата 20 мг и плацебо. Так, средний период времени до применения дополнительной анальгезии составил 1,5 ч для плацебо, 3,1 ч — для парекоксиба 10 мг, 6,9 ч — для парекоксиба 20 мг и 10,6 ч — парекоксиба 40 мг.

Анализ не продемонстрировал существенного влияния выбора пути введения парекоксиба (внутривенно или внутримышечно) на относительную эффективность или NNT.

Что касается безопасности терапии, то в целом не было обнаружено достоверных различий между Династатом и плацебо по количеству пациентов, у которых развилось какое-либо нежелательное явление в течение нескольких часов непосредственно после приема однократной дозы препарата. Нежелательные явления, наблюдавшиеся и в группе парекоксиба, и в группе плацебо (тошнота, рвота, сонливость), вероятно, были связаны с применением анестезии или самим хирургическим вмешательством. В подавляющем большинстве случаев они были легкими или умеренно выраженными.

Важно отметить, что ни в одном из исследований не было отмечено каких-либо клинически значимых изменений в показателях лабораторных анализов, физикального обследования или жизненно важных функций.

Таким образом, Династат показал себя как эффективный анальгетик для купирования послеоперационной боли с низкой частотой нежелательных явлений при однократном приеме. В дозе 20-40 мг он обеспечивает эффективную анальгезию у 50-60% больных со среднетяжелой или интенсивной послеоперационной болью после различных видов хирургических вмешательств по сравнению с 15% в группе плацебо. Парекоксиб хорошо переносится пациентами, нежелательные явления на фоне его применения в подавляющем большинстве случаев являются легкими или умеренно выраженными и их частота в целом сопоставима с плацебо. У пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту или гепарин, Династат может быть препаратом выбора для послеоперационного обезболивания.

Подготовил Вячеслав Килимчук

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