Внутривенное или внутримышечное применение парекоксиба при острой послеоперационной боли у взрослых

Купирование послеоперационной боли и воспаления – важный компонент ухода за пациентами после хирургического вмешательства.
Парекоксиб – первый ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) для парентерального применения. Он имеет определенные преимущества перед пероральными аналгетиками у пациентов с тошнотой и рвотой или затруднением глотания, что нередко наблюдается в раннем послеоперационном периоде.
Этот обзор Кокрановского сотрудничества посвящен оценке влияния однократной дозы внутривенного или внутримышечного парекоксиба на выраженность острой послеоперационной боли, потребность в дополнительных аналгетиках и частоту нежелательных явлений.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Клиницисты традиционно применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) для купирования легкой и умеренной боли. Это наиболее часто назначаемые аналгетики в мире, убедительно продемонстрировавшие эффективность в лечении острой боли (Moore, 2003). В отличие от опиатов НПВП не угнетают дыхание и не нарушают моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поэтому считаются оптимальным выбором для купирования боли после малоинвазивных и амбулаторных операций, а также позволяют уменьшить дозу опиатов после больших хирургических вмешательств (Grahame-Smith, 2002).

Механизм действия НПВП заключается в обратимом ингибировании ЦОГ – фермента, обеспечивающего продукцию простагландинов и тромбоксана А2 (FitzGerald, 2001). В настоящее время известны как минимум две активные изоформы ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Предполагается, что ЦОГ-1 отвечает за физиологические функции, такие как гастропротекция и гемостаз, а ЦОГ-2 принимает участие в патофизиологических реакциях, включающих воспаление, боль и лихорадку. Эта гипотеза привела к созданию селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов). Они характеризуются сопоставимой с традиционными НПВП аналгетической эффективностью, но при этом в терапевтических дозах не обладают антитромбоцитарным действием и могут ассоциироваться с более низкой частотой гастроинтестинальных побочных эффектов. Однако опасения относительно кардиоваскулярной безопасности при длительном применении стали причиной того, что рофекоксиб, а в некоторых странах – и лумиракоксиб были отозваны с рынка.

Чаще всего для послеоперационной аналгезии применяют пероральные препараты. Но в тех случаях, когда пациент не в состоянии проглотить таблетку, например непосредственно после операции, предпочтительным является парентеральное введение (внутримышечное, внутривенное, интратекальное). Некоторые НПВП можно вводить внутримышечно (например, диклофенак, кетопрофен и кеторолак), но такие инъекции могут быть болезненными. Диклофенак и кеторолак также можно вводить внутривенно, однако кеторолак противопоказан пациентам, получающим гепарин, при повышенном риске желудочно-кишечных кровотечений и почечной недостаточности.

Парекоксиб

Парекоксиб стал первым ингибитором ЦОГ-2 для парентерального введения. Клинические исследования продемонстрировали эффективность парекоксиба в лечении послеоперационной боли в оперативной стоматологии, ортопедической и абдоминальной хирургии. В то же время в исследованиях не было обнаружено клинически значимого воздействия парекоксиба на функцию тромбоцитов и слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ (Graff, 2007; Harris, 2004; Noveck, 2001; Stoltz, 2002). В результате парекоксиб натрия был утвержден в Европе как препарат для лечения послеоперационной боли.

В опубликованном ранее систематическом обзоре, в котором оценивали эффективность парекоксиба в лечении послеоперационной боли по данным четырех рандомизированных контролируемых исследований (620 пациентов), был сделан вывод о высокой аналгетической эффективности препарата (Barden, 2003). Однако с того времени было проведено еще несколько новых исследований, результаты которых могут дополнить имеющуюся доказательную базу и более точно оценить преимущества и риски, связанные с применением препарата.

Материалы и методы

Поиск исследований проводили в базах данных Cochrane CENTRAL, MEDLINE и EMBASE в ноябре 2008 г.

Включению в обзор подлежали рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, в которых парекоксиб сравнивали с плацебо в лечении острой послеоперационной боли у взрослых.

В исследованиях, соответствовавших критериям включения, принимали участие взрослые пациенты (в возрасте 15 лет и старше) с установленной послеоперационной болью от умеренной до выраженной интенсивности после операций, проведенных в формате «хирургии одного дня» или в условиях стационара. Для исследований с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) боль расценивали как умеренно интенсивную при показателе ВАШ более 30 мм.

Два автора независимо друг от друга оценивали методологическое качество отобранных исследований и полученные в них результаты.

В качестве первичной конечной точки было выбрано количество пациентов с уменьшением выраженности боли как минимум наполовину. Для определения доли пациентов с уменьшением выраженности боли не менее чем на 50% в течение 6 ч в группах парекоксиба и плацебо использовали такой показатель, как площадь под кривой выраженности боли в течение заданного промежутка времени. Затем был рассчитан показатель NNT (number needed to treat to benefit) – количество пациентов, которых необходимо пролечить для достижения клинического эффекта у одного больного (с использованием 95% доверительного интервала – ДИ).

В качестве вторичных конечных точек были приняты:

– потребность в дополнительном обезболивании (доля пациентов, нуждающихся в дополнительном обезболивании, и продолжительность периода до появления такой потребности);
– нежелательные явления (НЯ):
• любые НЯ;
• любые серьезные НЯ;
• выбывание из исследования в связи с НЯ.
– выбывание из исследования по разным причинам, за исключением недостаточной эффективности и НЯ.

Результаты

В целом в исследованиях по изучению парекоксиба за анализируемый период приняли участие 1915 пациентов. Но в обновленный обзор включили 1446 участников (только тех, которые получали парекоксиб перентерально). Учитывая то, что парекоксиб в других странах представлен как в различных дозировках, так и в различных формах (пероральной, парентеральной), общее количество пациентов в зависимости от полученной дозы приведено в таблице 1.

Таблица 1. Количество пациентов, включенных в анализ, в зависимости от дозировки парекоксиба

Дозировка парекоксиба	Количество пациентов, получавших парекоксиб	Количество пациентов, получавших плацебо
1 мг	102	100
2 мг	101	100
5 мг	102	100
10 мг	100	100
20 мг	320	271
40 мг	278	241

Из таблицы видно, что 320 пациентов получили одну дозу парекоксиба 20 мг и 278 человек – 40 мг. Это примерно в два раза больше по сравнению с предыдущим систематическим обзором (Barden, 2003), что позволяет получить более надежные результаты (хотя они оказались практически идентичны полученным ранее).

На фоне приема всех доз парекоксиба отмечена достоверная разница в NNT по сравнению с плацебо (табл. 2).

Таблица 2. Количество пациентов с уменьшением выраженности боли как минимум на 50% в течение 6 ч

Доза	Количество исследований	Количество участников	Количество пациентов с уменьшением выраженности боли на 50% в группе парекоксиба, %	Количество пациентов с уменьшением выраженности боли на 50% в группе плацебо, %	RB (95% ДИ)	NNT (95% ДИ)
1 мг	2	202	12	3	4,9 (1,3-18)	10 (5,9-37)
2 мг	2	201	16	3	6,6 (1,8-24)	7,2 (4,6-17)
5 мг	2	202	30	3	12,0 (3,4-42)	3,7 (2,7-5,6)
10 мг	2	200	35	3	14,0 (3,9-49)	3,1 (2,4-4,5)
20 мг	6	591	53	11	5,1 (3,5-7,4)	2,4 (2,1-2,8)
40 мг	5	519	63	17	3,9 (2,9-5,3)	2,2 (1,9-2,6)

Достоверных различий в эффективности доз 20 и 40 мг по показателю NNT не было установлено, хотя имела место тенденция к зависимости эффекта от дозы.

Эффективность внутривенного и внутримышечного введения парекоксиба сравнили для доз 20 и 40 мг.

• Пять исследований включили 414 участников, получавших парекоксиб 20 мг внутривенно (Barton, 2002; Bikhazi, 2004; Daniels, 2001; Mehlisch, 2003; Rasmussen, 2002). Относительная польза (relative benefit, RB) по уменьшению выраженности боли минимум на 50% в течение 6 ч составила 2,9 (95% ДИ от 2,6 до 5,8), а NNT – 2,7 (от 2,2 до 3,5). Два исследования с участием 177 пациентов, получавших парекоксиб 20 мг внутримышечно (Daniels, 2001; Mehlisch, 2004), показали RB 15 (от 4,8 до 46) и NNT 1,8 (от 1,5 до 2,3).

• Четыре исследования с участием 311 пациентов, получавших парекоксиб 40 мг внутривенно (Barton, 2002; Bikhazi, 2004; Daniels, 2001; Rasmussen, 2002) продемонстрировали RB 3,5 (от 2,4 до 5,2) и NNT 2,4 (от 1,9 до 3,1). Два исследования с участием 208 пациентов, получавших парекоксиб 40 мг внутримышечно (Daniels, 2001; Malan, 2005), показали RB 4,6 (от 2,7 до 7,7) и NNT 2,0 (1,6 до 2,5).

Таким образом, NNT был ниже (лучше) для внутримышечного введения, но 95% ДИ указывает на

Продолжение на стр. 6.

Внутривенное или внутримышечное применение парекоксиба при острой послеоперационной боли у взрослых

Продолжение. Начало на стр. 5.

отсутствие достоверной разницы. Не было отмечено достоверных различий в эффективности между различными способами введения (внутривенно или внутримышечно) и разными дозами парекоксиба.

В группе парекоксиба достоверно меньшее количество пациентов нуждались в дополнительной аналгезии в течение первых 24 ч после операции по сравнению с группой плацебо. В этом отношении доза парекоксиба 40 мг оказалась достоверно лучше 20 мг. Так, в группе парекоксиба 20 мг 81% пациентов нуждались в дополнительной аналгезии в течение 24 ч (по сравнению с 94% в группе плацебо), а показатель NNT для предупреждения одного случая приема дополнительных аналгетиков составил, соответственно, 7,5 (95% ДИ от 5,3 до 12,8). В группе парекоксиба 40 мг в дополнительной аналгезии в течение 24 ч нуждались 66% пациентов (по сравнению с 96% в группе плацебо), а показатель NNT для предупреждения одного случая приема дополнительных аналгетиков составил 3,3 (от 2,6 до 4,5). Разница между дозировками была статистически значимой ($p<0,0007$).

Средняя продолжительность периода до применения дополнительной аналгезии составила 1,5 ч для плацебо, 3,1 ч – для парекоксиба 10 мг, 6,9 ч – для парекоксиба 20 мг и 10,6 ч – для парекоксиба 40 мг.

Частота нежелательных явлений достоверно не отличалась между группами парекоксиба и плацебо (примерно 54% во всех группах). Они были, как правило, легкими и умеренными и редко приводили к выбыванию пациентов из исследования. Серьезных нежелательных явлений не зафиксировано ни в одной из групп. Зависимости частоты НЯ от дозы не наблюдалось.

Обсуждение

Поскольку в подобных обзорах, посвященных другим препаратам, используют такие же методы, можно провести косвенное сравнение парекоксиба с другими аналгетиками по показателю NNT (только для перорального и внутримышечного применения, поскольку данные в отношении эффективности других внутривенных препаратов отсутствуют). Аналгетическая эффективность однократной дозы парекоксиба (от 20 до 50 мг) оказалась сопоставима с эффективностью однократных доз таких препаратов: рофекоксиб 50 мг (NNT 2,2; от 1,9 до 2,4; Barden, 2005), целекоксиб 400 мг (NNT 2,5; от 2,2 до 2,9; Derry, 2008), диклофенак 100 мг (NNT 2,3; от 2,0 до 2,5; Derry, 2009), напроксен 500 мг (NNT 2,7; от 2,3 до 3,3; Derry, 2009). Аналгетики с более низкой эффективностью, чем у парекоксиба: морфин 10 мг внутримышечно (NNT 2,9; от 2,6 до 3,6), кеторолак 30 мг внутримышечно (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).

В группе парекоксиба достоверно меньшее количество пациентов нуждались в дополнительной аналгезии по сравнению с группой плацебо. Средний период времени до применения дополнительной аналгезии существенно варьировал в разных исследованиях, особенно в группах активной терапии, однако в целом он было значительно больше для парекоксиба, чем для плацебо, и больше для парекоксиба 40 мг по сравнению с парекоксибом 20 мг. Более продолжительное действие является важным преимуществом аналгетика, поскольку в послеоперационном периоде могут возникнуть затруднения с приемом препаратов из-за тошноты и/или зависимости пациента от других лиц.

Не было обнаружено достоверных отличий между парекоксибом и плацебо по количеству пациентов с любыми нежелательными явлениями в течение нескольких часов после приема однократной дозы препарата (примерно 54% в обеих группах). Большинство нежелательных явлений были легкими или умеренными по интенсивности и, вероятно, были связаны с применением анестезии или самим хирургическим вмешательством (тошнота, рвота, сонливость). Важно отметить, что ни в одном из исследований не сообщалось о каких-либо клинически значимых изменениях в результатах лабораторных анализов, физикального обследования или показателях жизненно важных функций.

Выводы

Парекоксиб – эффективный аналгетик для купирования послеоперационной боли с низкой частотой нежелательных явлений при однократном приеме. Однократная доза парекоксиба 20 или 40 мг обеспечивает эффективную аналгезию у 50-60% пациентов с умеренной и интенсивной послеоперационной болью после различных хирургических вмешательств по сравнению с 15% в группе плацебо. У каждого второго пациента, получавшего парекоксиб в дозе 20 или 40 мг, отмечалось уменьшение выраженности послеоперационной боли как минимум на 50% в течение 6 ч. При применении более высокой дозы препарата длительность аналгезии была выше (10,6 ч для 40 мг vs 6,9 ч для 20 мг), а потребность в дополнительной аналгезии в течение 24 ч – ниже (66 vs 81%). Частота нежелательных явлений была сопоставима в группах парекоксиба и плацебо, причем в подавляющем большинстве случаев они были легкими или умеренно выраженными.

Список литературы находится в редакции.

Lloyd R., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. Intravenous or intramuscular parecoxib for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD004771. WUKDYN0215011

Сокращенный перевод с англ. ***Натальи Мищенко***

Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»? .....

Назовите три лучших материала номера .....

1. .....

2. .....

3. .....

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах? .....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть? .....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Хірургія, ортопедія, травматологія»? .....

На какую тему? .....

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации? .....

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України», 03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Фамилия, имя, отчество .....

.....

.....

Специальность, место работы .....

.....

Индекс .....

город.....

село.....

район ..... область.....

улица ..... дом .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом. .....

раб. .....

моб. .....

E-mail: .....

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись _____