

Дайджест

Частота развития гастродуоденальных язв у здоровых лиц, получающих целекоксиб и локсопрофен

По сравнению с неселективными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) применение селективного ингибитора циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) целекоксиба снижает риск симптомных гастроинтестинальных событий. В Японии широко используется локсопрофен – неселективный НПВП, производное пропионовой кислоты. Целью настоящего исследования было подтвердить превосходство целекоксиба над локсопрофеном в отношении частоты гастродуоденальных язв (ГДЯ), выявленных с помощью эндоскопии.

В ходе многоцентрового исследования мужчин и женщин в возрасте 40-74 лет stratифицировали на основании статуса Helicobacter pylori и затем рандомизировали для получения целекоксиба 100 мг 2 раза в сутки, локсопрофена 60 мг 3 раза в сутки или плацебо в соотношении 2:1:1. Первичной конечной точкой была частота ГДЯ после 2 нед лечения.

Участие приняли 190 пациентов (средний возраст 57 лет, 70% женщин); завершили исследование 186 человек. Частота ГДЯ составила 1,4% (1/74), 27,5% (21/76) и 2,7% (1/27) в группах целекоксиба, локсопрофена и плацебо соответственно. Разница между целекоксибом и локсопрофеном была статистически значимой ($p < 0,0001$) в пользу целекоксиба. Побочные реакции развились у 34,2% (26/76), 51,3% (39/76) и 21,6% (8/37) пациентов, получавших целекоксиб, локсопрофен и плацебо соответственно, при этом чаще всего выявлялся эрозивный гастрит (10,5 vs 36,8 vs 8,1% соответственно). Тяжелые побочные реакции не развивались.

Таким образом, у здоровых добровольцев целекоксиб, принимаемый в дозе 100 мг 2 раза в сутки, в отношении частоты ГДЯ значительно превосходит локсопрофен 60 мг 3 раза в сутки.

Sakamoto C., Kawai T., Nakamura S., Tabira J. Incidence of gastroduodenal ulcers in healthy subjects on celecoxib or loxoprofen: A randomized, placebo-controlled, double-blind 2-week trial in Japan. Gastroenterology. Conference: Digestive Disease Week, DDW 2011 Chicago, IL United States.

Целекоксиб улучшает отдаленные исходы имплантации покрытого стента при коронарном атеросклерозе

В исследовании COREA-TAXUS (влияние целекоксиба на рестеноз после коронарной ангиопластики стентом TAXUS) целекоксиб уменьшал позднюю потерю просвета артерии и частоту коронарных неблагоприятных событий при наблюдении около 6 мес. Целью нового анализа было оценить отдаленные результаты краткосрочной вспомогательной терапии целекоксибом после имплантации стента, покрытого паклитаксолом.

В исследовании COREA-TAXUS 274 пациента были рандомизированы для получения или непополнения целекоксиба (400 мг перед стентированием и затем 200 мг 2 раза в сутки на протяжении 6 мес после вмешательства). Успешная имплантация стента, покрытого паклитаксолом, была осуществлена у 271 больного. Все пациенты принимали ацетилсалициловую кислоту (100 мг/сут ежедневно постоянно) и клопидогрель (75 мг/сут не менее 6 мес).

Из 271 пациента двухлетнее клиническое наблюдение завершили 267 больных (98,5%). Как и в первые 6 мес после вмешательства, частота неблагоприятных коронарных событий на протяжении продленного периода наблюдения (6 мес – 2 года) была значительно ниже в группе целекоксиба (1,6 vs 4,3% в контрольной группе; $p = 0,003$). Польза от лечения целекоксибом не уменьшалась вследствие повышенного риска инфаркта миокарда или коронарной смерти (1,5 vs 1,4% после 2 лет наблюдения).

Таким образом, преимущества вспомогательной терапии целекоксибом, назначаемой на 6 мес после установки покрытого паклитаксолом стента, сохраняются на протяжении не менее двух лет после вмешательства.

Chung J.W., Yang H.M., Park K.W. et al. Long-term outcome of adjunctive celecoxib treatment after paclitaxel-eluting stent implantation for the complex coronary lesions: two-year clinical follow-up of COREA-TAXUS trial. Circulation: Cardiovascular Interventions. 2010; 3(3): 243-248.

У пациентов с ишемической болезнью сердца парацетамол повышает артериальное давление

Традиционные НПВП ассоциируются с повышенным риском острых сердечно-сосудистых событий, поэтому многие клинические руководства в качестве анальгетика первой линии рассматривают парацетамол на основании его предположительно более высокой кардиоваскулярной безопасности. Тем не менее крупные проспективные исследования, в которых бы изучалась кардиоваскулярная безопасность парацетамола, в частности у пациентов с повышенным кардиоваскулярным риском, не проводились.

Целью исследования швейцарских ученых было оценить безопасность парацетамола у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). В данном рандомизированном контролируемом перекрестном исследовании 33 пациента с ИБС на фоне стандартной кардиоваскулярной терапии получали парацетамол (1 г 4 раза в сутки) в течение 2 нед. Исходно и после каждого периода терапии определяли амбулаторное артериальное давление, частоту сердечных сокращений, эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую вазодилатацию, функцию тромбоцитов и эндотелиальных клеток-предшественников, а также маркеры ренин-ангиотензиновой системы, воспаления и окислительного стресса.

Лечение парацетамолом сопровождалось значительным повышением среднего систолического (с 122±11,9 до 125±12,0 мм рт. ст.; $p = 0,02$ по сравнению с плацебо) и диастолического артериального давления (с 73,2±6,9 до 75,4±7,9; $p = 0,02$ по сравнению с плацебо). В то же время частота сердечных сокращений, эндотелиальная функция, функция тромбоцитов и эндотелиальных клеток-предшественников не изменились.

Как отмечают авторы, в настоящем исследовании впервые было продемонстрировано, что у пациентов с ИБС парацетамол вызывает значительное повышение амбулаторного артериального давления. Таким образом, к назначению парацетамола следует подходить с такой же осторожностью, как и к использованию традиционных НПВП.

Sudano I., Flammer A.J., Periat D et al. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. Circulation. 2010; 122: 1789-1796.

Эффективность и безопасность целекоксиба в лечении ревматоидного артрита и остеоартроза в Японии

Гастроинтестинальные расстройства – довольно частые побочные эффекты НПВП. Одним из НПВП, широко используемых в Восточной Азии, является локсопрофен. Селективный ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб появился в Японии в 2007 г.

В 2011 г. было осуществлено сравнение результатов 12 клинических исследований, проводившихся в Японии, с данными аналогичных исследований в западных странах, опубликованных после 2000 г. Результаты показали, что у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартрозом анальгетическая эффективность целекоксиба не отличалась

от таковой локсопрофена, однако тяжелые гастроинтестинальные побочные эффекты, включая симптомные кровотечения, при лечении целекоксибом встречались значительно реже ($p = 0,039$). Этот вывод полностью соответствовал данным, полученным в странах Запада. У пациентов, принимавших целекоксиб ($n = 2398$), частота тяжелых кардиоваскулярных событий составила 0,1%, что статистически не отличалось от соответствующего показателя для локсопрофена (0,3%; $p = 0,3404$) и плацебо (0,2%); эти данные также согласовались с результатами западных исследований.

Таким образом, анальгетическая эффективность целекоксиба, который использовался для лечения ревматоидного артрита, остеоартроза и боли в нижней части спины, была сравнима с таковой локсопрофена, однако целекоксиб показал себя как значительно более безопасный препарат в отношении гастроинтестинальных побочных эффектов, часто вызываемых неселективными НПВП.

Sakamoto C., Soen S. Efficacy and safety of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis in Japan Digestion. 2011; 83(1-2): 108-123.

У пациентов с ранней стадией шизофрении целекоксиб усиливает действие амисульприда

В недавних исследованиях были получены данные, указывающие на роль воспаления в патогенезе шизофрении. Тем не менее общая терапевтическая польза от приема противовоспалительных препаратов, в частности ингибиторов ЦОГ-2, у пациентов с шизофренией все еще является предметом дискуссий. Высказывались предположения, что терапия ингибиторами ЦОГ-2 может влиять на течение ранних стадий заболевания. На основании этой гипотезы было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, целью которого было изучить эффективность целекоксиба, назначаемого в дополнение к амисульприду, в лечении пациентов с первым проявлением шизофрении.

Пациентов с шизофренией ($n = 49$) случайным образом разделили на две группы для ежедневного получения амисульприда (200-1000 мг) и целекоксиба (400 мг) или амисульприда (200-1000 мг) и плацебо. Критерием включения был диагноз шизофрении, установленный в течение последних двух лет по критериям DSM-IV. Исследование продолжалось 6 мес. Каждую неделю проводилось обследование с применением шкалы позитивных и негативных симптомов (PANSS) и шкалы общего клинического впечатления (CGI).

По сравнению с группой лечения амисульпридом и плацебо у пациентов, получавших амисульприд и целекоксиб, отмечались значительно лучшие результаты (негативные симптомы PANSS: $p = 0,03$; глобальная оценка PANSS: $p = 0,05$; PANSS всего: $p = 0,02$). Кроме того, на фоне лечения с применением целекоксиба были продемонстрированы достоверно лучшие результаты по шкале CGI ($p < 0,001$).

В своих выводах авторы исследования отметили, что включение целекоксиба в схему лечения пациентов с ранней стадией шизофрении позволяет получить значительно более выраженный терапевтический эффект по сравнению с плацебо. Также в настоящем исследовании впервые было установлено, что целекоксиб уменьшает негативные симптомы шизофрении.

Muller N., Krause D., Dehning S. et al. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. Schizophrenia Research 2010; 121 (1-3): 118-124.

Целекоксиб снижает риск развития альвеолярного остейта после экстракции зуба

Целью исследования было изучить применение селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба для контроля боли у пациентов после хирургической экстракции нижнечелюстного моляра.

Рандомизированное плацебо-контролируемое проспективное клиническое исследование продолжалось на протяжении 8 мес. Участников случайным образом распределяли для получения целекоксиба 200 мг, ибупрофена 400 мг или плацебо (лактозу) за 1 ч до операции. После вмешательства каждому пациенту назначали амоксициллин 3 раза в сутки в течение 7 дней.

Результаты показали, что у 13% больных, получавших ибупрофен, отмечалась сильная боль на протяжении 2-3 дней после операции. Во всех случаях был диагностирован альвеолярный остейт. Статистический анализ подтвердил, что в группе ибупрофена частота развития этого осложнения была значительно выше, чем в группах целекоксиба ($p \leq 0,05$) и плацебо ($p \leq 0,05$).

Таким образом, в этом исследовании впервые было продемонстрировано, что применение целекоксиба обеспечивает значительное снижение риска возникновения альвеолярного остейта как осложнения экстракции зуба.

Al-Sukhun J., Penttila H. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib and alveolar osteitis. Journal of the Irish Dental Association. 2011; 57 (1): 50-53.

Целекоксиб уменьшает повреждение почек на экспериментальной модели цисплатининдуцированной нефротоксичности

Цисплатин – эффективный антинеопластический препарат, широко используемый в лечении различных опухолей. Одним из значимых побочных эффектов цисплатина, ограничивающим его клиническое применение, является нефротоксичность. Недавно было установлено, что большая роль в развитии цисплатининдуцированной нефротоксичности принадлежит воспалительным механизмам. Следовательно, целекоксиб как противовоспалительный препарат может оказывать нефропротекторный эффект при данном типе поражения почек.

Чтобы проверить эту гипотезу, было проведено исследование, в ходе которого экспериментальным животным вводили интраперитонеально цисплатин 7 мг/кг и/или целекоксиб 30 мг/кг 1 раз в сутки 5 дней.

Нефротоксичность проявлялась биохимическим повышением уровней креатинина сыворотки и азота мочевины крови, протеинурией и повышением относительной массы почек. Кроме того, наблюдались выраженное снижение сывороточного уровня альбумина и активизация перекисного окисления липидов в почках (на последнюю указывали повышение концентрации малонового альдегида и истощение запасов глутатиона). Назначение целекоксиба с цисплатином значительно ослабляло цисплатининдуцированные изменения показателей почечной функции и маркеров окислительного стресса, что было подтверждено по данным гистопатологического исследования.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что целекоксиб является перспективным нефропротектором, предотвращающим развитие цисплатининдуцированной нефротоксичности.

Suddek G.M., El-Kenawi A.E., Abdel-Aziz A., El-Kashef H.A. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, attenuates renal injury in a rat model of Cisplatin-induced nephrotoxicity.

Статья печатается при поддержке представительства

Файзер Эйч Си Пи Корпорейшн в Украине.

Подготовил **Алексей Терещенко**