

УДК 615.276.065

# Целебрекс – новая эра в лечении нестероидными противовоспалительными препаратами

О.Н. Крючкова, И.А. Вильцанюк

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь*

**Ключевые слова:** целебрекс, НПВП, классификация, осложнения

**Н**естероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее назначаемыми препаратами в мире, благодаря их анальгетическому противовоспалительному и жаропонижающему эффектам. Результаты маркетинговых исследований свидетельствуют о том, что более 30 млн. человек принимают НПВП ежедневно, около 10% населения земного шара принимает НПВП регулярно, каждый год выписывается около 500 млн. рецептов на эту группу препаратов, а рост применения НПВП связан с доступностью безрецептурных препаратов, назначением аспирина для профилактики тромбозов, а также старением населения планеты [3]. Особенности приобретения населением определённых лекарственных средств также отражают существующий спрос на НПВП не-

зависимо от возраста и типа семьи (Табл. 1).

Наряду с высокой популярностью и клинической эффективностью НПВП в полный рост встаёт проблема побочных действий этой группы препаратов, которая имеет такие же масштабы, как и частота их применения. Механизм как терапевтического, так и токсического действия НПВП обусловлен угнетением циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента в запуске арахидонового каскада с синтезом противовоспалительных (ЦОГ-2) и физиологических (ЦОГ-1) простагландинов [4]. На основании патогенетической характеристики построена современная классификация НПВП, согласно которой выделяют [2, 3]:

1. Селективные ингибиторы ЦОГ-1 – низкие дозы аспирина.
2. Неселективные ингибиторы

ЦОГ – большинство известных НПВП.

3. Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 – мелоксикам, нимесулид.

4. Специфические ингибиторы ЦОГ-2 – целекоксиб, рофекоксид.

Открытие двух изоформ ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), играющих различную роль в регуляции синтеза простагландинов, создало теоретические предпосылки для разработки нового типа НПВП, обладающих высокоспецифическими свойствами в ингибировании ЦОГ-2. Благодаря этому, на протяжении последнего десятилетия, в клиническую практику внедрён препарат относящийся к этой группе – целекоксиб [4, 8], представленный на фармацевтическом рынке Украины *ЦЕЛЕБРЕКСОМ*, оригинальным препаратом фирмы Pfizer. Первые результа-

Структура приобретаемых лекарственных средств различными семьями [3]

Тип семьи	Предпочтительные фармакологические группы	Удельный вес группы (%)
Все семьи	Ненаркотические анальгетики и жаропонижающие средства	24,3
	Сердечно-сосудистые средства	10,5
	Средства, регулирующие метаболические процессы	9,4
Семьи, имеющие несовершеннолетних детей	Ненаркотические анальгетики и жаропонижающие средства	21
	Химиотерапевтические средства	16,8
	Средства, применяемые для лечения желудочно-кишечного тракта	14,3

ты, достигнутые при его применении, вселили оптимизм и надежду на новые перспективы в фармакотерапии НПВП [1, 6].

Все побочные эффекты НПВП можно условно разделить на редко возникающие и традиционные. Традиционными побочными эффектами принято считать [2]:

- Желудочно-кишечные (диспепсия, язвы, кровотечения/перфорации).
- Кардио-ренальные (артериальная гипертензия, периферические отёки).
- Тромбоцитарные (нарушение агрегации, повышение риска кровотечения).
- Гепатоцеллюлярные повреждения (повреждения печеночных клеток).
- Почечные (снижение клубочковой фильтрации, интерстициальный нефрит).

Среди осложнений фармакотерапии, вызванных современными НПВП, выделяется большая группа редко возникающих как серьёзных так и несерiousных побочных действий [2]:

1. Острый отёк лёгких (салицилаты в токсических дозах).
2. Идиосинкратический пневмонит (напроксен, ибупрофен, сулиндак, фенилбутазон).
3. Стоматит (большинство НПВП).
4. Сиаладенит (фенилбутазон).
5. Лихорадка (ибупрофен).
6. Лекарственная волчанка (фенилбутазон, ибупрофен).
7. Кардит (фенилбутазон).

8. Васкулит (фенилбутазон, индометацин, напроксен).

9. Кардиоваскулярные (цереброваскулярные) побочные реакции (целекоксиб, рофекоксиб, мелоксикам).

10. Панкреатит (сулиндак).

11. Острый проктит (мефенамовая кислота, ацетилсалициловая кислота).

12. Асептический менингит (ибупрофен, другие НПВП). Наиболее часто у больных с системной красной волчанкой.

13. Медиастенальная лимфоаденопатия (сулиндак).

14. Истинная эритроцитарная аплазия (фенилбутазон, индометацин, фенпрофен).

15. Нейтрофилопения (большинство НПВП).

16. Гемолитическая анемия (мефенамовая кислота, ибупрофен, напроксен).

17. Кожные проявления — фотосенсибилизация, мультиформная эритема, крапивница, токсический эпидермальный некролиз (большинство НПВП, особенно пироксикам).

Доказанными факторами риска, приводящими к развитию побочных действий НПВП являются [3]:

- √ Возраст (старше 65 лет);
- √ Наличие патологии желудочно-кишечного тракта в анамнезе (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечное кровотечение);
- √ Приём высоких доз НПВП или одновременный приём не-

скольких НПВП;

√ Одновременное использование других НПВП;

√ Длительное (свыше 3 мес.) применение НПВП;

√ Терапия антикоагулянтами и антиагрегантами.

Вероятные факторы риска:

√ Наличие ревматоидного артрита;

√ Женский пол;

√ Курение;

√ Приём алкоголя;

√ Инфицирование хеликобактерной инфекцией.

Гастроинтестинальная токсичность НПВП занимает первое место среди всех побочных действий этой группы препаратов и значительно ограничивает терапевтические возможности. Частота возникновения НПВП-гастропатий, по результатам ряда перекрестных исследований, достигала 30%, а уровень частоты тяжёлых осложнений (кровотечение, перфорация) составил 1-2% [7]. Согласно полученным данным, развитие гастродуоденальных язв и их осложнений снижается на 50% одинаково эффективно как при назначении мизопростол, так и специфических ингибиторов ЦОГ-2, в частности целекоксиба [8]. Кроме того, назначение большинства неселективных НПВП увеличивает интестинальную проницаемость на протяжении 12 часов, что приводит к воспалению тонкого кишечника на протяжении 10 дней [6]. К отдаленным осложнениям такого воспаления относятся кровотечения из тонкого

кишечника и потеря белка, которые приводят к железодефицитной анемии и гипоальбуминемии, соответственно. Кроме того, одни НПВП могут приводить к стриктурам тонкого кишечника, а другие – к перфорациям [5]. Частота этих серьезных побочных эффектов до недавнего времени была неизвестна, но повторный анализ таких фундаментальных исследований как CLASS и VIGOR, в которых сравнивалась гастроинтестинальная безопасность селективных ЦОГ-2 ингибиторов с обычными НПВП, показал, что относительное преобладание тяжелых осложнений со стороны желудка и тонкого кишечника составило 40% (селективные ЦОГ-2) и 60% при введении обычных НПВП (разница статистически достоверна) [8]. В исследовании MUCOSA 95 из 242 (39%) гастроинтестинальных событий имели происхождение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и 147 (61%) из нижних отделов пищеварительного канала [1]. Также оценивали толерантность к лечению диклофенаком в комбинации с ингибиторами протонной помпы по сравнению с специфическим ингибитором ЦОГ-2 целекоксибом в группе пациентов с очень высоким риском гастроинтестинального кровотечения, 30% серьезных гастроинтестинальных событий (при применении обычных НПВП) локализовались дистальнее желудка, с летальными исходами в результате множественных перфораций тонкого кишечника [6]. Было отмечено, что серьезные интестинальные события (кровотечения из тонкого кишечника) возникают также часто, как и желудочные кровотечения. Диагноз НПВП-энтеропатии базируется на методах, которые позволяют определить проницаемость тонкого кишечника и оценке маркеров воспаления в кале. Ни один из этих методов не является специфическим в определении НПВП-энтеропатии, поэтому большинство случаев медикамен-

тозного поражения тонкого кишечника не диагностируются.

Наиболее специфичным методом, позволяющим оценить состояние не только верхних, но и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, является капсульная энтероскопия [6]. Оценка гастроинтестинальных повреждений на фоне приёма НПВП проведена при сравнении безопасности целебрекса, плацебо и комбинации напроксена с ингибитором протонной помпы. Частота поражений тонкого кишечника при приёме комбинированного лечения существенно выше, чем при лечении целебрексом и плацебо. Оригинальное исследование с использованием капсульной энтероскопии («камера в капсуле») подтвердило высокую гастроинтестинальную безопасность целебрекса, который считается вершиной эволюции НПВП терапевтического профиля.

Если гастроэнтерологическая безопасность коксибов не вызывает никаких сомнений, то данные по поводу кардиоваскулярной безопасности долгое время оставались противоречивыми [1, 5]. Спектр побочного действия неселективных НПВП включает кардио-ренальные побочные эффекты, которые характеризуются повышением артериального давления, как у лиц имеющих нормальные показатели, так и при изначально повышенном артериальном давлении. Селективные ЦОГ-2 ингибиторы способствуют развитию периферических отёков также как и неселективные НПВП. Кроме того, у больных с контролируемой гипертензией при назначении ЦОГ-2 селективных ингибиторов необходим мониторинг артериального давления и контроль за развитием отёков, также, как и при лечении неселективными НПВП. При оценке сердечно-сосудистых событий, было обращено внимание на возможность развития тромбоэмболических осложнений при лечении селективными и неселективными НПВП.

Многоцентровое исследование CLASS показало, что при приёме селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба инфаркт миокарда развивался у 0,2% больных, а при использовании неселективного ингибитора – в 0,3% случаев [8]. Оценка частоты развития инсульта составила 0,1% и 0,3% соответственно. Многоцентровое исследование VIGOR, в котором сравнивался селективный рофекоксиб и напроксен, показало, что инсульт развивался с той же частотой, как и в предыдущем исследовании. Инфаркт миокарда реже регистрировался в группе напроксена (0,1%), в сравнении с рофекоксибом (0,5%) [1]. В 2002 г. обсуждалась взаимосвязь кардиопротективного эффекта у леченных напроксеном, и напротив, тромботического у рофекоксиба [3]. Современные данные не подтверждают кардиопротективного действия напроксена. Кроме того, приём некоторых неселективных НПВП (диклофенак, мелоксикам и др.) сопровождается достоверным повышением кардиоваскулярного риска [2].

Однако, поиск новых показаний к применению НПВП, особенно селективных ингибиторов ЦОГ-2, в онкологии предполагает повышение дозы и длительности приёма препарата, что способствует повышению риска развития побочных эффектов для целебрекса. Так в 2004г. были прекращены два крупных исследования с целекоксибом в онкологии и одного по предотвращению болезни Альцгеймера.

В исследовании APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) использовалась доза целебрекса в 400-800 мг в сутки. Количество пациентов участвовавших в исследовании – 2000 (1300 принимавших целекоксиб, а остальные - плацебо). Длительность приёма составила 2,8-3,1 года. Исследование было приостановлено по рекомендации института рака. Сердечно-сосудистый риск в группе целекоксиба 400 мг

в сутки в 2,5 раза превышает риск в группе плацебо, при использовании 800 мг в сутки — в 3,4 раза общее количество сердечно-сосудистых событий было невелико, но статистически достоверно по группам.

Предотвращение болезни Альцгеймера с использованием целебрекса изучалось в исследовании ADAPT (Alzheimer's disease Antiinflammatory Prevention Trial). Назначался целебрекс в дозе 200мг два раза в сутки у пациентов старше 70 лет (2400 человек), длительностью до 3-х лет. В группы сравнения вошли пациенты принимавшие целебрекс, напроксен и плацебо. Повышения сердечно-сосудистого риска в группе целебрекса в сравнении с плацебо не зарегистрировано. В группе напроксена риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных явлений существенно повышается в сравнении с плацебо.

В исследовании по предотвращению семейных аденоматозных полипов с целебрексом PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyposis) участвовало 1500 пациентов (950 — группа целебрекса, остальные — плацебо) получавших препарат в дозе 400 мг в сутки на протяжении 32 месяцев (до 3 лет). Риск сердечно-сосудистых осложнений в группе целекоксиба в сравнении с плацебо не зарегистрирован. Исследование прекращено по рекомендации института рака.

Подавляющее число данных по действию целебрекса на кардиоваскулярную систему благоприятны. Согласно с результатами проведённых исследования FDA (2005г.) были сформулированы следующие положения:

- FDA подтвердила важную роль ЦОГ-2 ингибиторов как терапевтической альтернативы пациентам с артритами;

- В инструкции к ЦОГ-2 ингибиторам, будут внесены необходимые изменения, ограничивающие их приём у пациентов с сер-

дечно-сосудистыми заболеваниями;

- Решение о назначении препаратов принимает врач, базируясь на результатах оценки сердечно-сосудистого и кардиоваскулярного риска у конкретного пациента;

- Остаётся много нерешённых вопросов относительно сердечно-сосудистого риска вследствие применения более распространённых препаратов — старых неселективных НПВП.

Результаты оригинального исследования «камера в капсуле» свидетельствуют о недостаточной эффективности применяемых с профилактическими целями ингибиторов протонной помпы, которые не обеспечивают адекватной профилактики поражений тонкого кишечника при применении неселективных НПВП [6]. Поэтому, пути решения этой проблемы заключаются не в комплексном назначении антисекреторных средств при длительном лечении НПВП, а в применении специфических ингибиторов ЦОГ-2, например целебрекса, который влияет на все патогенетические особенности медикаментозных поражений верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта.

Преимущества ЦОГ-2 ингибиторов, и в частности целебрекса, неоспоримы. Уменьшение токсических воздействий на желудочно-кишечный тракт, отсутствие влияния на свёртываемость крови, снижение пролиферации полипов толстого кишечника, возможность комплексного применения с аспирином для кардиопротекции, эффективный контроль боли, терапия мигрени и лихорадки, головной боли, артритов и воспаления прежде всего обеспечивают право пациента на адекватное лечение.

## Литература

1. Багрий А.Э. Нестероидные противовоспалительные препараты

в ревматологии и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний // Укр. Ревм. Журн. — 2004. - №4(18). — с. 17-21.

2. Дзяк Г.В. Нестероидные противовоспалительные препараты и поражения органов-мишеней. - В кн.: *Материалы Украинской ревматологической школы.* - К.: «Книга», 2003. - С. 37-49.

3. Насонов Е.Л. «Стандартные» НПВП и ЦОГ-2 ингибиторы: достоинства и недостатки // *Материалы научно-практической конференции «Новое в диагностике и лечении ревматических заболеваний».* — Москва, 2002. — с. 22-30.

4. Тенденции отбора больных и частота желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимающих мелоксикам, коксибы и более старые неспецифические нестероидные противовоспалительные препараты / T.M. MacDonald, S.V. Marant, J.L. Goldstein et al. // *Gut.* — 2003. — Vol. 52. — P. 1265-1270.

5. Laine L., Connors L.G., Reicin A. et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use // *Gastroenterology.* — 2003. — Vol. 124. — P. 288-292.

6. Maiden L., Thjodleifsson B., Theodors A., Gonzalez J., Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 128. — P. 1172-1178.

7. Scarpignato C., Bjarnason I., Bretagne J-F, de Pourville G. et al. Towards a gastrointestinal safer anti-inflammatory therapy // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 12. — P. 180-215.

8. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The CLASS study // *JAMA.* — 2000. — Vol. 284. — P. 1247-1255.

***Целебрекс – нова ера в лікуванні нестероїдними протизапальними препаратами***

О.М. Крючкова, І.О. Вільцанюк

В статті приведені дані, отримані під час ряду міжнародних досліджень, присвячених вивченню безпеки та ефективності специфічного інгібітора ЦОГ-2 – це-лекоксиба.

***Celebrex - a new era in nonsteroidal anti-inflammatory drugs treatment***

O.N. Kryuchkova, I.A. Viltanyuk

Article presents data of the international studies, that were carry out for evaluation of the safety and efficiency of the specific inhibitor COX-2 - celecoxib.