

ЦЕЛЕБРЕКС В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ У БОЛЬНЫХ С ФАКТОРАМИ РИСКА РАЗВИТИЯ ГАСТРОПАТИИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, Е.Л. Насонов
Кафедра ревматологии ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Резюме

Приведены литературные сведения о безопасности ЦОГ-2 селективных НПВП в отношении ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, в том числе и результаты Российского клинико-эндоскопического исследования эффективности и переносимости целебрекса при ОА. Целебрекс назначался больным, имеющим факторы риска развития побочных реакций со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. Приведены результаты многомесячного лечения проспективно наблюдающихся групп больных с ОА (170 чел) и РА (75 чел). Показано, что при высокой эффективности целебрекса - около 90% "ответчиков", препарат хорошо переносится независимо от возраста, длительности лечения и суточной дозы. При ЭГДС-контроле язвообразование отмечено у 4% больных ОА, имеющих отягощенный язвенный анамнез, и у 2,4% больных РА.

Ключевые слова: целебрекс, ревматоидный артрит, остеоартроз, факторы риска осложнений

Заболевания суставов и позвоночника - наиболее частая причина обращения к врачу во всем мире [1]. Увеличение продолжительности жизни населения, улучшение питания, научно-технический прогресс привели к увеличению числа лиц, страдающих дегенеративными заболеваниями опорно-двигательного аппарата, и росту потребности в обезболивающей и противовоспалительной терапии. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) - наиболее часто употребляемые средства для облегчения боли, уменьшения явлений воспаления, лечения простудных и лихорадочных состояний. НПВП широко используются во многих областях медицины (травматология, гинекология, хирургия, заболевания ЛОР-органов и др.), где они применяются обычно в течение короткого периода - дни, недели. Больные с ревматическими заболеваниями нередко вынуждены принимать НПВП длительно - месяцы и даже годы. Естественно, что вопросы безопасности такой терапии не могут не волновать врача. Известный факт, что механизм действия "классических" НПВП - подавление синтеза обеих изоформ циклооксигеназы (ЦОГ), предполагает, что эти препараты при наличии противовоспалительного, анальгетического и жаропонижающего эффекта не могут не вызывать побочных реакций [2]. При поступлении НПВП в организм они в наибольшей концентрации скапливаются в зоне воспаления, в тканях почек, печени, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), костном мозге, бронхах. Именно в этих органах наиболее часто проявляются побочные эффекты НПВП. Кроме того, классические НПВП нарушают агрегацию тромбоцитов, способствуя повышенной кровоточивости. Наиболее частыми нежелательными реакциями НПВП являются повреждение слизистой верхних отделов ЖКТ (у 30% больных, получающих НПВП) [4], хотя могут развиваться и поражение пищевода, энтеропатии, коллопатии. Особую тревогу врачей должен вызывать тот факт, что у 50-80% больных отсутствуют симптомы изъязвления слизистой желудка в связи с хорошим анальгетическим эффектом этих препаратов (рис.1) [5,6]. "Классические" НПВП облигатно повреждают интерстиций почек: из-

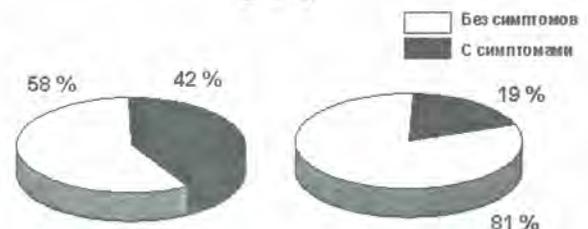
вестно, что у больных ревматоидным артритом (РА), принимающих НПВП в течение многих лет, по данным патологоанатомических исследований интерстициальный нефрит обнаруживается до 100% случаев. Поражение почек приводит и к развитию артериальной гипертензии, появлению периферических отеков. Гепатотоксичность НПВП также хорошо известна, особенно часто она связана с приемом диклофенака.

Сложность лечения больных с патологией опорно-двигательного аппарата заключается еще и в том, что это преимущественно лица пожилого возраста, что само по себе является фактором риска развития непереносимости НПВП со стороны ЖКТ (рис. 2) [7], сердечно-сосудистой системы. У этой категории пациентов обычно имеются сопутствующие заболевания внутренних органов и потребность в сочетанном применении препаратов для их лечения, что также является фактором риска непереносимости НПВП. Наконец, у пациентов с заболеваниями суставов переносимость НПВП хуже, чем в общей популяции [8].

Открытие 2-х изоформ ЦОГ, выяснение их физиологической роли и места в развитии патологических процессов привело к появлению препаратов с преимущественным, либо со специфическим подавлением ЦОГ-2, участвующей

Рисунок 1

ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ ЖКТ*, СВЯЗАННЫЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ НПВП, (У БОЛЬШИНСТВА БОЛЬНЫХ ПРОТЕКАЮТ БЕССИМПТОМНО)
[5 и 6]



* Кровотечение, перфорация, обструкция пилорического отверстия желудка.

Рисунок 2

ЧАСТОТА ЯЗВООБРАЗОВАНИЯ (ЭГДС) ЧЕРЕЗ 24 НЕДЕЛИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЦЕЛЕБРЕКСОМ И НЕСЕЛЕКТИВНЫМИ НПВП В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ (%) [7]
 Целебрекс - 50 мг - 233; 100 мг - 482; 200 мг - 1036; 400 мг - 197 больных

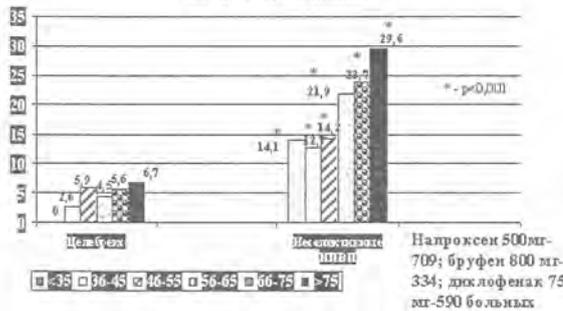
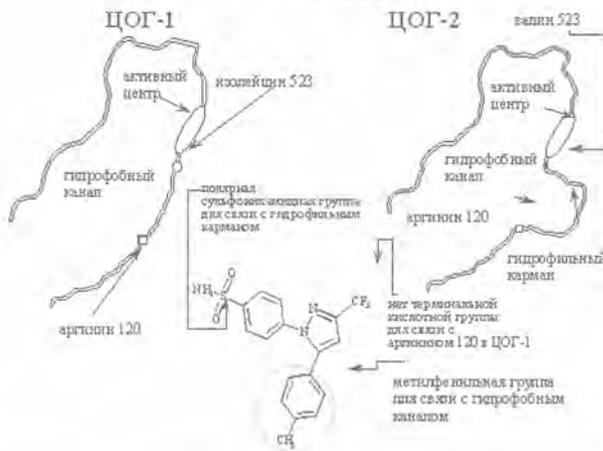


Рисунок 3

СТРУКТУРА И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЦЕЛЕБРЕКСА



в формировании воспаления. Препарат целебрекс, относящийся к классу коксибов, благодаря своей химической структуре (рис. 3) связывается с гидрофильным и гидрофобным карманами ЦОГ-2. Эффективность целебрекса оценена во многих международных многоцентровых контролируемых исследованиях, показавших сопоставимую эффективность этого препарата с "классическими" НПВП при остеоартрозе (ОА) и РА [9]. Данные зарубежных авторов и Российского клинко-эндоскопического исследования продемонстрировали преимущества целебрекса перед "классическими" НПВП как препарата, не отличающегося от плацебо по частоте язвообразования [10,11,12,13] (рис. 4). Последние годы внимание врачей было привлечено к проблеме сердечно-сосудистой безопасности средств, избирательно подавляющих ЦОГ-2. Отсутствие у ингибиторов ЦОГ-2 влияния на агрегацию тромбоцитов (рис. 5) поставило вопрос об их возможной "тромбогенной" опасности [14]. Однако данные зарубежных исследований, проведенных в последние годы, показали, что частота развития артериальной гипертензии, отечного синдрома, риск развития острых сосудистых катастроф (инфаркта миокарда, инсульта) при назначении целебрекса не отличается от плацебо (рис. 6, таблица) [15,16].

Данные о хорошей переносимости целебрекса, независимо от возраста больных и наличия сопутствующих заболеваний, дали нам основание для выбора именно этого препарата при лечении пациентов, имеющих отягощенный анамнез, в первую очередь, со стороны ЖКТ. Представляемые нами в этом сообщении данные не являются результатом контролируемого исследования. Они суммируют за-

фиксированные на этапах многомесячного лечения показатели, отражающие эффективность и переносимость целебрекса при лечении 170 больных ОА и 75 больных РА. Длительность применения целебрекса составила от 3 до 14 мес у больных ОА и от 3 до 24 мес у больных РА. Возраст больных ОА был от 49 до 77 лет и РА - от 34 до 78 лет. Среди больных с ОА у 53% в анамнезе были НПВП-индуцированные язвы или эрозии ЖКТ и еще у 32% - плохая переносимость НПВП (гастралгии, гепатопатия, головная боль, отеки, подъемы АД). У 16% больных в анамнезе была язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, у 73% - артериальная гипертензия и у 24% - ИБС. У всех больных РА в прошлом отмечалась плохая переносимость НПВП (язвы у 14%, эрозивный гастрит - у 41% больных, гастралгии более чем у 60% больных, отеки, подъемы АД). То есть, данная группа больных представляла большие сложности при проведении противовоспалительной терапии. Дозы целебрекса у больных с гонартрозом и узелковым артрозом

Рисунок 4

ЧАСТОТА ОБРАЗОВАНИЯ ЯЗВ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫМИ СУТОЧНЫМИ ДОЗАМИ ЦЕЛЕБРЕКСА ПО СРАВНЕНИЮ С 100 МГ/СУТКИ НАПРОКСЕНА БОЛЬНЫХ ОА И РА [10]



составляли 200 мг/сут и у больных с коксартрозом 200-300 мг/сут. У больных РА суточная доза варьировала от 300 до 600 мг/сут. Эффект лечения при ОА оценивали по уровню боли в покое и при движении с использованием визуальной аналоговой 10 сантиметровой шкалы (ВАШ), по динамике индексов Лекена и WOMAC. При уменьшении оцениваемых параметров на 50% и более в сочетании с исчезновением припухлости суставов мы определяли очень хороший эффект, при уменьшении параметров на 35-50% и при купировании признаков синовита - хороший эффект, при сохранении припухлости и уменьшении параметров менее чем на 35% эффект препарата оценивался как удовлетворительный. Результаты лечения целебрексом больных ОА представлены на рис. 7. Как видно из рисунка, количество больных с положительным ответом составило 92% по мне-

Рисунок 5

ДЕЙСТВИЕ НПВП И ЦОГ-2 ИНГИБИТОРОВ НА СИНТЕЗ ТхА₂ и РСІ₂



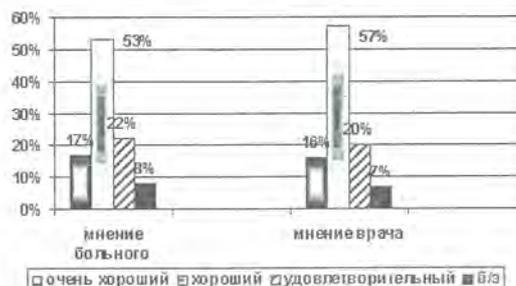
Рис. 6

СЛУЧАИ АГ ПРИ ИСПЫТАНИИ ЦЕЛЕБРЕКСА [15]



Рис. 7

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЦЕЛЕБРЕКСОМ БОЛЬНЫХ ОА



нию пациента и 93% - по мнению врача. Эффект целебрекса развивался в течение первых 1-2 недель лечения, далее несколько нарастал примерно в течение 3-х месяцев и сохранялся весь период применения препарата. У больных РА сроки развития эффекта (регистрировалась боль по ВАШ, продолжительность утренней скованности, суставной индекс Ritchie, число болезненных и воспаленных суставов, индекс припухлости) были такими же, как и при ОА, при недостаточном эффекте в течение первых 2 недель суточная доза постепенно увеличивалась по 100-200 мг каждые 7-10 дней и у большинства больных составила 400-600 мг/сут. При этом 71% больных отдали предпочтение целебрексу по сравнению с принимаемыми ими ранее "классическими НПВП" (у большинства больных это был диклофенак 150-200 мг/сут), 19% больных отдали предпочтение "классическим" НПВП и 10% больных затруднились ответить на этот вопрос. Сроки лечения целебрексом у каждого конкретного больного в большей степени определялись материальными

продолжить прием целебрекса. Подъемы АД и необходимость временно увеличивать дозу антигипертензивных препаратов были у 5 больных. В одном случае имело место учащение приступов мерцательной аритмии, у 1 больной после психоэмоционального стресса развился острый инфаркт миокарда. У 3 пациентов на этапах лечения отмечались тошнота и гастралгии, проходившие самостоятельно без специального лечения. Среди больных РА 25 реакций непереносимости зафиксированы у 9 больных (12%). У 6 имели место гастралгии (следует отметить, что 5 из них получали в качестве базисного препарата метотрексат и 1 больная - сульфасалазин, так что точно связать гастралгии с приемом целебрекса не представляется возможным). В одном случае была кожная сыпь с зудом, в 4 - отмечены повышение уровня АД и необходимость коррекции дозы антигипертензивных средств. У 4-х больных на различных сроках приема целебрекса имел место непродолжительный период метеоризма (по 3-9 дней). При ЭГДС-контроле, который осуществлялся каждые 6 месяцев лечения у 64 больных ОА и 57 больных РА, язва желудка была выявлена у 4% пациентов ОА, у 2,4% больных РА. Подчеркнем, что это произошло в группах больных с высоким риском развития поражения ЖКТ, учитывая их анамнез. На этапах лечения у 16% больных ОА и у 16% больных РА появлялись от 4 до 8 эрозий в слизистой желудка; у 16% больных ОА и 11% больных РА произошла их эпителизация без применения противоязвенной терапии.

Таблица

АССОЦИАЦИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА С НПВП [16]

НПВП	Относительный риск ИМ
Без лечения	1
Напроксен	1,18
Ибупрофен	0,59
Диклофенак	1,76
Пироксикам	0,79
Целебрекс	0,7

Таким образом, результаты многочисленных контролируемых зарубежных и отечественных исследований, а также наш опыт длительного лечения большой группы больных ОА и РА позволяет заключить, что:

ми возможностями, чем непереносимостью. У 16 больных ОА при многомесячном лечении у было зарегистрировано 29 побочных реакций (9,4%). Самым частым побочным действием целебрекса была кожная сыпь с зудом - у 7 больных, причем у 4 это стало причиной отмены препарата. В остальных случаях назначение антигистаминных препаратов либо разделение суточной дозы 200 мг на 2 приема позволяли уменьшить или купировать кожную реакцию и

1. Целебрекс является высокоэффективным противовоспалительным средством в лечении больных с хроническими воспалительными и дегенеративными заболеваниями суставов.

2. Большой диапазон доз (от 100 до 600 мг/сут) позволяет подобрать индивидуальную максимально эффективную суточную дозу целебрекса.

3. Целебрекс отличается достаточно хорошей переносимостью даже у больных с высоким риском развития повреждения слизистой ЖКТ и с факторами риска сердечно-сосудистой патологии. Переносимость целебрекса не ухудшается при увеличении суточной дозы препарата и удлинении сроков непрерывного применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams P.F., G.E Hendershot M.A. Marano. Current Estimates from the National Health Interview Survey 1996. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat. 10 (2000), 1999.
2. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature (New Biol.), 1971, 231, 232-235
3. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине). М., "Анко", 2000, 143 стр
4. Singh G., Diadhopoulus G. Epidemiology of NSAID'S-induced gastroduodenal complication J. Rheumatol., 1999, 26 suppl., 18-24
5. Armstrong C.P., Blower A.L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complication of peptic ulceration. Gut, 1987, 28, 527-532
6. Singh G., Ramey D.R., Morfield D. et.al. Gastrointestinal tract complications on nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. Arch. Intern. Med., 1996, 156, 1530-1536
7. Goldstein J., Boers M., Van Ingen H. et. al. Endoscopic gastroduodenal ulcers and age: increased incidence with traditional NSAIDs but non with Celecoxib. Abstr. accepted to: United European Gastroenterology Week (UEGW); Geneva, Oct. 19-24, 2002.
8. Janssen M., Dijkmans B., van der Sluijs F.A. Upper gastrointestinal complaints and complication in chronic rheumatic patients in comparison with other chronic diseases. Br.J.Rheum., 1992., 31, 747-752.
9. Насонов Е.Л. Ингибиторы циклооксигеназы 2: современная концепция. Тер. архив, 1999, 11, 54-57.
10. Bensen W.G., Zhao S.Z., Burke T.A. et.al. Upper gastrointestinal tolerability of Celecoxib, a COX-2 specific inhibitor, compared to naproxen and placebo. J. Rheum., 2000, 27, 1876-1883
11. Feldman M., McMahon A.T. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? Ann. Intern. Med., 2000, 132,134-139
12. Е.С. Цветкова, Л.И. Алексеева, Р.М. Балабанова и др. Эффективность и переносимость целебрекса при остеоартрозе (данные Российского исследования), Тер. архив., 2001, 5, 61-63
13. А.Е. Каратеев . Гастродуоденальная переносимость целекоксиба (целебрекса) у больных остеоартрозом: эндоскопическая оценка. Тер. архив, 2001, 5, 63-64.
14. Epstein M., Safar M. Cardiovascular and renal effects of COX-2 specific inhibitors: emerging pathophysiological and clinical perspectives. J. Hypert., 2002, 20 (suppl. 6), 1-2
15. Whelton A., Fort J.G., Puma J.A. et.al. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial. Am. J. Ther., 2001, 9, 85-95
16. Solomon D.H., Glynn R., Levin R., Adams K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute Myocardial Infarction. Arch. Int. Med., 2002, 162, 1067-1074.

Поступила 19.01.04

Abstract

N.V. Chichasova, G.R. Imametdinova, E.L. Nassonov

Celebrex in treatment of joint diseases in patients with risk factors of gastropathy and cardiovascular disorders development.

Literature digest is presented concerning to gastrointestinal and cardiovascular safety of selective COX-2 inhibitors including results of Russian clinico-endoscopic study of celebrex efficacy and tolerability in osteoarthritis (OA). Celebrex was administered to the pts with risk factors of gastrointestinal and cardiovascular adverse events development. Results of longstanding treatment of pts with OA and rheumatoid arthritis (RA) which were prospectively followed up are presented. Celebrex was shown to have high efficacy (about 90% responders) and good tolerability independently on age, duration of treatment and daily dose. Esophagogastroduodenoscopy revealed ulcer development in 4% pts with OA with history of ulcer and in 2,4% pts with RA.

Key words: celebrex, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, risk factors of complications