

УДК: 616. 72-002.77-085.2

ЦЕЛЕБРЕКС - ПЕРВЫЙ СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИНГИБИТОР ЦОГ-2: НОВЫЕ ДАННЫЕ

Е.Л.Насонов

Кафедра ревматологии ММА им. И.М. Сеченова

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу самых распространенных лекарственных средств, применяемых в клинической практике в течение последних 30 лет [4]. Их чрезвычайно высокая популярность определяется тем, что они трудно заменимы при многих заболеваниях, сопровождающихся воспалением, болями и лихорадкой. В то же время использование НПВП ассоциируется с развитием широкого спектра побочных эффектов, наиболее часто связанных с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нарушением функции почек и агрегации тромбоцитов, повышением артериального давления и др. Важно, что лица старших возрастных групп принимают НПВП примерно в 4 раза чаще, чем молодые. При этом риск развития побочных эффектов особенно высок именно у лиц пожилого и старческого возраста, которые страдают разнообразными сопутствующими заболеваниями и вынуждены принимать (наряду с НПВП) большое число других лекарственных средств. Так, например, по некоторым оценкам более 10 млн. в США человек принимают НПВП и препараты, увеличивающие риск побочных эффектов НПВП, в том числе примерно 6-10 млн. - непрямые антикоагулянты, 1 млн. - метотрексат и 1 из 5 пациентов старше 35 лет - низкие дозы аспирина для профилактики сосудистых тромботических осложнений.

Одним из наиболее существенных достижений фармакологии и клинической медицины последнего десятилетия явилась разработка и внедрение в клиническую практику нового класса НПВП, так называемых **коксибов**, которые определяются также как "специфические ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-2" [1,12,16]. Следует напомнить, что ЦОГ-2 является "индуцируемым" изоферментом, регулирующим продукцию простагландинов (ПГ), которые играют фундаментальную роль в развитии воспаления, лихорадочной реакции и

чувствительности болевых рецепторов. В то же время "конститутивный" изофермент ЦОГ-1 ответственен за образование ПГ, принимающих участие в физиологической регуляции функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек, тромбоцитов и сосудистого эндотелия [7]. Согласно оригинальной концепции J. Vane все положительные и отрицательные свойства "стандартных" НПВП связаны с тем, что они не селективно ингибируют активность обоих изоферментов (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Было постулировано, что "селективные" ингибиторы ЦОГ-2 должны иметь существенные преимущества перед стандартными НПВП, а именно сохранять все положительные (противовоспалительные, жаропонижающие и анальгетические) свойства НПВП, но не вызывать побочных эффектов, большинство из которых связано с ингибированием ЦОГ-1. [22].

Первым **коксибом** специфически ингибирующим ЦОГ-2, внедренным в клиническую практику, является препарат **Целебрекс** (Celebrex) (SC-58635, Celecoxib, Pharmacia/Upjohn, Pfizer) [17]. Данные, касающиеся исто-

Таблица 1.
Симптоматические гастроэнтерологические
побочные эффекты целебрекса и НПВП (%)

Побочные эффекты	Целебрекс (n=3987)	НПВП (n=3981)
Всего	31,4	36,8*
Диспепсия	14,4	16,1*
Боли в животе	9,7	13,1*
Диарея	9,4	9,8
Тошнота	6,9	9,3*
Запор	1,7	5,9*
Отмена	8,7	10,7*

Примечание: * p<0,05

рии открытия, фармакологии, клинической эффективности и безопасности целебрекса детально рассмотрены в наших предыдущих публикациях [2,3] и в обзорах других авторов [9,

12, 14]. Поэтому в данной статье будут обобщены только результаты недавно проведенных исследований, подтверждающие представления о высокой эффективности и безопасности целебрекса.

В многоцентровом, рандомизированном двойном слепом плацебо - контролируемом 12-недельном исследовании, в которое вошло 1003 пациента, страдающих остеоартрозом коленного сустава, изучали эффективность целебрекса (50, 100 и 200 мг 2 раза в день) в сравнении с напроксеном (500 мг 2 раза в день) и плацебо [6]. Установлено, что лечение целебрексом ассоциировалось с быстрой (в течение 2-х дней) положительной динамикой большинства стандартных показателей, которые используются для оценки анальгетической активности НПВП (общая оценка эффекта врачом и больным, индекс WOMAC, индекс тяжести) у больных остеоартрозом по сравнению с плацебо. Эффект достигал максимума к концу второй недели, сохранялся в течение 12 недель терапии. Примечательно, что все дозы целебрекса были более эффективны, чем плацебо, хотя анальгетическое действие низкой (50 мг 2 раза в день) дозы препарата было менее выражено, чем высоких доз. В то же время существенных различий по анальгетической активности между дозами целебрекса 100 и 200 мг 2 раза в день не отмечено.

Большой интерес представляет 6-месячное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, проведенное в 132 ревматологических центрах практически всех регионов мира (за исключением США и России), в котором сравнивали эффективность и безопасность целебрекса 200 мг 2 раза в день и диклофенака 75 мг 2 раза в день у 695 пациентов ревматоидным артритом (РА) [8]. У 212 больных, леченных целебрексом и 218 пациентов, леченных диклофенаком в динамике было проведено эндоскопическое исследование. Было показано, что оба препарата обладают одинаковой клинической эффективностью, но частота выявляемых при эндоскопии гастродуоденальных язв была достоверно (в 4 раза) ниже у больных, принимавших це-

лебрекс (4%), чем диклофенак (15%) ($p < 0.001$). Кроме того, частота симптоматических побочных эффектов (боли в животе, диарея, диспепсия), потребовавших прерывания лечения также была достоверно (в 3 раза) выше в группе, принимавшей диклофенак (16%) по сравнению с целебрексом, (6%) ($p < 0,001$). В целом улуч-

Таблица 2.
Тяжелые гастроэнтерологические побочные эффекты на фоне лечения целебрексом и другими НПВП (%)

Эффекты	Целебрекс	НПВП	P
Осложнения			
Все пациенты	0,75	1,5	0,09
Не принимающие аспирин	0,5	1,25	0,037
Принимающие аспирин	2,0	2,25	0,92
Осложнения и язвы			
Все пациенты	2,15	3,5	0,02
Не принимающие аспирин	1,5	2,85	0,02
Принимающие аспирин	4,75	6,0	0,49

шение у больных РА на фоне лечения целебрексом наблюдалось также часто и было выражено в такой же степени, как и при лечении диклофенаком и другими НПВП [15]. Что касается переносимости, то 4-х процентная частота гастродуоденальных язв, выявляемых на фоне лечения целебрексом соответствует час-

Таблица 3.
Частота печеночных и почечных побочных эффектов целебрекса и НПВП (%)

Побочные эффекты	Целебрекс n=3987	НПВП n=3981
Печеночные		
Всего	0,6	2,3*
Увеличение АСТ	0,6	2,2*
Увеличение АЛТ	0,5	1,8*
Прерывание лечения	<0,1	1,2
Почечные		
Всего	5,0	6,6*
Периферические отеки	2,8	3,5
Гипертензия	1,7	2,3*
Увеличение креатинина	0,7	1,2*
Прерывание лечения	1,1	1,0

тоте этих осложнений на фоне лечения плацебо (1,7-4,3%) [5, 13].

Близкие результаты, касающиеся как эффективности, так и переносимости целебрекса при РА получены в широкомасштабном многоцентровом плацебо - контролируемом

двойном слепом 12 недельном исследовании, выполненном в США [21]. В исследование было включено 1149 пациентов, которые были рандомизированы на несколько групп, получавших целебрекс (100, 200 или 400 мг 2 раза в день), напроксен (500 мг 2 раза в день) или плацебо. Если по клинической эффективности достоверных различий между целебрексом (все дозы) и напроксеном выявлено не было, то

нак (150 мг/сут). Анализ полученных результатов продемонстрировал достоверное снижение частоты симптоматических (табл. 1) и тяжелых гастроэнтерологических побочных эффектов (эндоскопически выявляемые язвы) и осложнений (перфоративные язвы, обструкция, кровотечения) (табл. 2) на фоне лечения целебрексом по сравнению с другими НПВП. Последнее было особенно заметно в группе пациентов, не принимающих низкие дозы аспирина. Обращает на себя внимание крайне низкая частота печеночных и почечных побочных эффектов на фоне лечения целебрексом, которые нередко являются причиной прерывания (табл. 3). Общая частота прерывания лечения в связи с неэффективностью или развитием побочных эффектов была достоверно ниже у больных, принимавших целебрекс, по сравнению с другими НПВП (табл. 4).

Таблица 4.
Частота прерывания лечения
на фоне приема целебрекса и НПВП (%)

	Целебрекс	НПВП
Не эффективность	12,5	14,5*
Побочные эффекты	13,5	21,0*

Примечание: * $p < 0.05$ по сравнению с целебрексом

переносимость целебрекса была достоверно выше, чем напроксена. Так, например, частота эндоскопически выявляемых гастродуоденальных язв в группе плацебо составила 4%, в то время как на фоне приема целебрекса в зависимости от дозы, соответствовала 6%, 4% и 6% ($p > 0.05$ во всех случаях). На фоне приема напроксена частота гастродуоденальных язв была достоверно выше (26%), чем в группах, принимавших целебрекс и плацебо ($p < 0.001$ во всех случаях).

Результаты недавнего исследования CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) подтвердили очень высокую безопасность целебрекса [11]. В это 13 - месячное мно-

Учитывая, что целебрекс не ингибирует тромбоцитарную ЦОГ-1 и, следовательно, (в отличие от стандартных НПВП) не влияет на агрегацию тромбоцитов [10], до последнего времени широко обсуждался вопрос о том, не приведет ли прием этого препарата к нарастанию частоты сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инсульт), ранее описанных у больных, принимавших другой специфический ингибитор ЦОГ-2 – рофекоксиб. Однако, анализ базы данных, включавшей более 13 тысяч пациентов, леченных целебрексом и результатов исследования CLASS (табл. 5), не выявил какого-либо увеличения частоты этих осложнений как у больных остеоартрозом, так и РА [11, 19].

Таблица 5.
Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне лечения целебрексом и НПВП (%).

Эффекты	Целебрекс	НПВП
Все пациенты		
Инфаркт миокарда	0,3	0,3
Инсульт	0,1	0,3
Не принимающие аспирин		
Инфаркт миокарда	<0,1	0,1
Инсульт	<0,1	0,2

гоцентровое, рандомизированное двойное слепое проспективное исследование было включено 8000 пациентов остеоартрозом и РА, которые в зависимости от типа лечения были разделены на несколько групп: целебрекс (800 мг/сут), ибупрофен (2400 мг/сут) или диклофе-

Принципиально важное значение имеет анализ результатов, касающихся применения целебрекса в течение первых 6 месяцев после регистрации в США по данным системы регистрации побочных эффектов лекарственных препаратов MedWatch Комитета по контролю за лекарственными препаратами (FDA) [20]. За этот период в целом было зарегистрировано 78 связанных с приемом препарата гастроэнтерологических побочных эффектов на 7806664 пациентах в год, что составило всего 0.01% на 100 пациентов в год. Целебрекс проявляет чрезвычайно высокую безопасность, сопоставимую с таковой у больных, не принимающих НПВП вообще, поэтому во всем мире препарат продолжают прини-

мать более 285 миллионов пациентов в день.

Предварительный анализ продемонстрировал фармакоэкономические преимущества целебрекса по сравнению со стандартными НПВП в группах риска развития НПВП индуцированных тяжелых осложнений со стороны ЖКТ с учетом затрат на их профилактику с использованием мизопростола или омепразола [18]. Например, у больных РА, не имеющих риска НПВП - гастропатии, частота этих осложнений составляет 0,4%. Если предположить, что целебрекс снижает частоту этого ослож-

нения на 50%, то предотвращение одного осложнения будет наблюдаться только у одного из каждых 500 пациентов. В то же время у больных пожилого возраста, имеющих 5% риск НПВП - индуцированных осложнений, лечение целебрексом может предотвратить их развитие у одного из каждых 40 пациентов.

Таким образом, внедрение в клиническую практику целебрекса несомненно можно рассматривать как одно из важных достижений фармакотерапии ревматических заболеваний последнего десятилетия.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Насонов Е.Л., Цветкова Е.С., Тов Н.Л. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: новые перспективы лечения заболеваний человека. Тер. Архив, 1998, 5, 8-14.
2. Насонов Е.Л. Целекоксиб - первый специфический ингибитор циклооксигеназы 2. Русский медицинский журнал, 1999, 12, 580-585.
3. Насонов Е.Л. Специфические ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-2, решенные и нерешенные проблемы. Клин. фармакология и терапия, 2000, 1, 57-64.
4. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты. (Перспективы применения в медицине), Москва, 2000, 262.
5. Akdamar K., Ertan A., Agarwal N.M., et al. Upper gastrointestinal endoscopy in normal asymptomatic volunteers. Gastrointest. Endoscopy, 1986, 32, 78-80.
6. Bensen W.G., Fiechter J.J., McMiller J.I., et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib. A cyclooxygenase-2 inhibitors: a randomized controlled trial. Mayo Clin. Proc., 1999, 74, 1095-1105.
7. DuBois R.N., Abramson S.B., Crofford L., et al. Cyclooxygenase in biology and medicine. FASEB J., 1998, 12, 1063-1073.
8. Emery P., Zeidler H., Kvien T.K., et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomized double-blind comparison. Lancet, 1999, 354, 2106-2111.
9. Feldman M., McMachon 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, 134-143.
10. Geis G.S., Fitzgerald G.A., Karim A., et al. A comparative study of platelet function in subjects receiving either celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, or ibuprofen, a nonspecific inhibitor of cyclooxygenase. XV European League Against Rheumatism (EULAR) Congress, Nice, June 2000 (abst.).
11. Goldstein J., Whelton A., Faich G. Celecoxib safety and tolerability profile: GI and beyond, with perspectives on celecoxib cardiovascular effects. Satellite Symposium at the XV European League Against Rheumatism (EULAR) Congress, Nice, June 2000.
12. Hawkey C.J. COX-2 inhibitors. Lancet, 1999, 353, 307-314.
13. Ihmaki T., Varis K., Siurala M. Morphological, functional and immunological state of the gastric mucosa in gastric carcinoma families. Scand. J. Gastroenterol., 1979, 14, 801-812.
14. Kaplan-Machlis B., Klostermeyer B.S. The cyclooxygenase-2 inhibitors: safety and effectiveness. Ann. Pharmacotherapy, 1999, 33, 979-988.
15. Kolondy A.L. Two double blind trials of diclofenac sodium with aspirin and with naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 1988, 15, 1205-1211.
16. Lipsky P.E., Abramson S.B., Crofford L., et al. The classification of cyclooxygenase inhibitors. J. Rheumatol., 1998, 25, 2298-2302.
17. Needleman P., Isacson P.C. The discovery and function of COX-2. J. Rheumatol., 1997, 24, 6-7.
18. Peterson W.L., Cryer B. COX-1-Sparing NSAIDs - is the enthusiasm justified? JAMA, 1999, 282, 1961-1963.
19. Singh G. Celecoxib use in patients: the spectrum and everyday experience. Satellite Symposium at the XV European League Against Rheumatism (EULAR) Congress, Nice, June 2000.
20. Singh G., Ramey D.R., Triadafilopoulos Experience with selective COX-2 inhibitors: safety profile in over 780000 patient years of use. XV European League Against Rheumatism (EULAR) Congress, Nice, June 2000 (abst.).
21. Simon L.S., Weaver A.L., Graham D.Y., et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. JAMA, 1999, 282, 1921-1928.
22. Vane J. Towards a better aspirin. Nature, 1994, 367, 215-216.