

воздействовать как на собственно опухолевую ткань, так и на нервные окончания, окружающие ее.

Одним из эффективных остеотропных радиофармпрепаратов лечебного назначения является самарий-оксабиформ-¹⁵³Sm, созданный в Институте биофизики МЗ РФ (г.Москва) и производимый в филиале НИФХИ им. Л.Я.Карпова (г.Обнинск). Препарат успешно прошел клинические испытания в МРНЦ РАМН (г.Обнинск). Радионуклид ¹⁵³Sm имеет период полураспада 46,2 часа, испускает бета-частицы с энергией 650 КэВ, 720 КэВ и 820 КэВ с выходами 20%, 40% и 40% соответственно, что достаточно для локального лучевого воздействия на очаги поражения, гамма-кванты с энергией - 69,7 и 106 КэВ и выходами 5,4% и 28% соответственно, что дает возможность регистрировать накопление и распределение препарата при помощи гамма-камеры.

Клинические испытания, проведенные в МРНЦ РАМН, показали, что препарат активно накапливается не только в метастатической ткани, но и в очагах костной деструкции при ревматических заболеваниях.

Были пролечены 7 больных ревматоидным артритом и 2 остеоартрозом с выраженными артралгиями и значительной (более 10 лет) длительностью заболевания. Самарий-оксабиформ-¹⁵³Sm вводили внутривенно капельно из расче-

та 0,5 mКи на 1 кг веса тела. Было выявлено, что у всех больных через сутки препарат интенсивно фиксировался в костной ткани, преимущественно в пораженных суставах (до 6% от счета всего тела). Накопление препарата в патологически измененных суставах было в 4 - 5 раз выше, чем в здоровых. 30-40% от введенной активности в течение первых суток было выделено с мочой. У 5 пациентов в течение первой недели наблюдалось небольшое усиление артралгий, что можно объяснить локальной лучевой реакцией в очагах накопления. Незначительные токсические реакции (тошнота) проявились у 3 больных. В дальнейшем (через 7-10 дней) у 7 больных ревматоидным артритом было отмечено ослабление болевого синдрома, которое носило стойкий характер (у 2 пациентов - более 6 месяцев), что позволило им существенно снизить дозировки противовоспалительных препаратов. У 2 больных остеоартрозом клинический эффект практически отсутствовал.

Таким образом, радионуклидная терапия самарием-оксабиформом-¹⁵³Sm является перспективным методом лечения больных ревматическими заболеваниями с выраженным болевым синдромом. Кроме того, диффузное облучение плоских костей (красного костного мозга) может оказывать мягкое лечебное миелосупрессивное воздействие, что должно стать предметом более детального изучения.

ЦЕЛЕБРЕКС - СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИНГИБИТОР ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее часто назначаемых лекарственных средств. Основными показаниями для их применения являются воспалительные процессы различного генеза, боль и лихорадочные состояния, а также профилактика тромбозов (аспирин). Поэтому НПВП широко используются не только в ревматологии, но и в кардиологии, неврологии, онкологии и других областях медицины. Особое внимание уделяется проблеме безопасного применения НПВП, поскольку даже кратковременный прием небольших доз может привести к развитию побочных явлений, прежде всего гастроэнтерологических. Хотя частота тяжелых, тре-

бующих длительной госпитализации или потенциально смертельных поражений желудочно-кишечного тракта (желудочные кровотечения и язвы) невысока и составляет 1-2% у пациентов, получающих НПВП в течение 3 месяцев, широкое применение НПВП делает эту проблему чрезвычайно актуальной для современной медицины.

Механизм действия НПВП связан с подавлением синтеза циклооксигеназы (ЦОГ) - фермента, обеспечивающего метаболизм арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов (ПГ) - важнейших медиаторов воспаления.

Наиболее существенным достижением

фармакологии последних лет стало открытие двух изоформ ЦОГ: структурного фермента ЦОГ-1, обеспечивающего синтез ПГ, регулирующих физиологическую активность клеток, и ЦОГ-2, принимающего участие в синтезе ПГ, вовлеченных в процессы воспаления и клеточной пролиферации. Расшифровка механизмов ЦОГ-зависимой регуляции биосинтеза ПГ позволила обосновать положение о том, что положительные терапевтические эффекты НПВП связаны с их способностью ингибировать ЦОГ-2, а наиболее часто встречающиеся побочные эффекты - с подавлением активности ЦОГ-1. Расшифровка трехмерной пространственной структуры ЦОГ-1 и ЦОГ-2, кинетики взаимодействия НПВП с активными центрами этих ферментов послужили основой для разработки новых лекарственных средств - специфических ингибиторов ЦОГ-2.

Специфическим ингибитором ЦОГ-2, введенным в клиническую практику, является препарат целебрекс (SC-58635, Celecoxib), по химической структуре представляющий собой 4-[5-(метилфенил)-3-(трифлюоралметил)-1H-пиразол-4-ил] бензилсульфонамид. Целебрекс разрешен к клиническому применению для лечения остеоартроза и ревматоидного артрита в 25 странах мира, в том числе в России. Этот препарат соответствует всем критериям ЦОГ-2 специфического НПВП - селективно ингибирует ЦОГ-2 *in vitro* и *in vivo*, проявляет противовоспалительную и анальгетическую активность у человека; доза препарата, необходимая для подавления синтеза ПГ в желудке и нарушения агрегации тромбоцитов *in vivo*, во много раз выше терапевтической.

Целебрекс метаболизируется в печени (>90%) с последующей билиарной экскрецией.

Метаболизм целебрекса осуществляется главным образом цитохромом P450CYP2C9. Основные метаболиты, обнаруживаемые в крови, не обладают заметным ингибирующим действием на ЦОГ-1 или ЦОГ-2.

При нормальном применении биодоступность препарата составляет 75%. Прием пищи увеличивает (на 7-20%), а антацидов снижает (на 25%) биодоступность, что не оказывает влияние на клиническую эффективность препарата.

Рекомендуемая доза для больных остеоартрозом и ревматоидным артритом составляет 200 мг, при необходимости дозу можно увеличить до 400 мг (по 200 мг 2 раза в день). Эффективность и переносимость целебрекса у лиц мо-

ложе 18 лет не изучались.

При гиперчувствительности к сульфонидам и при наличии астмы, крапивницы и других реакций аллергического типа после приема аспирина и НПВП целебрекс противопоказан.

У лиц пожилого возраста и у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью клинически значимых изменений фармакокинетики целебрекса не отмечено, как и повышение печеночных ферментов.

У пожилых больных с массой тела ниже средней (50 кг) лечение целебрексом следует начинать с минимальной рекомендуемой дозы.

В процессе динамического (3-6 мес) эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ у больных ОА и РА установлено, что частота образования язв в желудке и 12-перстной кишке у больных, принимавших целебрекс, не отличается от плацебо и существенно ниже, чем при приеме напроксена и диклофенака. При анализе переносимости целебрекса больными пожилого возраста (старше 65 лет) установлено, что на фоне его приема боли в животе возникали в 2 раза реже (4%), чем при приеме других НПВП (9,2%).

Изменения биохимических параметров, отражающих состояние функции почек и печени, реже отмечались при приеме целебрекса. Назначение целебрекса не вызывало обострения аспирина-чувствительной бронхиальной астмы и усиления сердечной недостаточности.

Среди неблагоприятных явлений, отмеченных при анализе контролируемых клинических испытаний целебрекса, отмечались (с частотой более 1%) боли в животе, диарея, диспепсия, головная боль, бессонница, фарингит, ринит, кожная зудящая сыпь, периферические отеки.

В Институте ревматологии РАМН проведено открытое проспективное 12-недельное изучение эффективности и переносимости целебрекса у 90 пациентов остеоартрозом (ОА) крупных суставов. В анализируемой группе преобладали женщины (83 больных) среднего возраста (57,9 г.) с длительностью ОА 9,3 г. В исследование не включались пациенты с обострением язвенной болезни желудка и/или 12-перстной кишки, болезнью Крона, язвенным колитом, злокачественными новообразованиями, клиническими признаками патологии печени и почек, симптомами астмы, обусловленной приемом НПВП.

Из сопутствующих болезней в анализируемой нами группе отмечены артериальная гипертензия (43%), ИБС (13%), хронические заболева-

ния желудочно-кишечного тракта (8%), сахарный диабет II типа (2%) и др.

Эффективность целебрекса, назначаемого на протяжении всего периода лечения в дозе 200 мг/день, оценивалась каждые четыре недели. Анализировались такие параметры, как боль в суставах при ходьбе и в покое, выраженность утренней скованности и степень нарушения функции суставов. Все показатели оценивались количественно - в мм по визуальной аналоговой шкале.

Общая оценка лечения проводилась раздельно больным и врачом по следующим градациям: очень хорошая, хорошая, удовлетворительная, без эффекта и ухудшение. Оценивалась переносимость целебрекса с учетом динамики лабораторных показателей и результатов эзофагогастродуоденоскопии (до и после лечения, у 70% больных).

В результате проведенного лечения установлена анальгетическая и противовоспалительная эффективность целебрекса, проявившаяся достоверным ($p < 0,001$) уменьшением всех анализируемых параметров.

Особое внимание было обращено на частоту и характер побочных реакций, возникших

на фоне приема целебрекса. У 13,2% пациентов лечение было прекращено: у 4,4% больных из-за появления симптомов гастропатии и в 8,8% случаев в связи с развитием аллергических реакций (крапивница, отек Квинке).

Общая оценка переносимости целебрекса (по мнению пациентов, завершивших полный курс лечения) охарактеризована в основном как отличная (45,7%) и хорошая (51,4%). В процессе терапии отрицательной динамики лабораторных показателей не зарегистрировано.

Существенно, что в процессе 12-недельного лечения целебрексом (по данным ЭГДС) ни в одном случае не отмечено возникновения (или обострения) язв желудка и/или 12-перстной кишки.

Общая оценка эффективности целебрекса, проведенная через 3 месяца от начала лечения, была высокой: по мнению врачей, состояние 98% больных расценено как значительное улучшение и улучшение. Пять пациентов прекратили лечение через 4 недели в связи с отсутствием эффекта.

Таким образом, внедрение в клиническую практику целебрекса открывает новые перспективы в лечении остеоартроза.

РАПТЕН® РАПИД (RAPTEN RAPID)

Регистрационный номер 010760 от 13.01.99
Nemofarm АО, Югославия

РАПТЕН РАПИД - диклофенак калия - нестероидный противовоспалительный препарат, который посредством ингибции фермента циклооксигеназы препятствует синтезу циклических метаболитов арахидоновой кислоты, являющихся мощными медиаторами воспаления и боли. При воспалении, возникающем после травм или операций, РАПТЕН РАПИД уменьшает боль и воспалительный отек. Препарат обладает антиагрегантным действием.

РАПТЕН РАПИД является эффективным анальгетиком, обладающим выраженными противовоспалительными свойствами. Уже через 10 минут после приема РАПТЕН РАПИД обнаруживается в крови и ингибирует высвобождение медиаторов воспаления, что приводит к быстрому обезболиванию.

РАПТЕН РАПИД после приема внутрь проникает в синовиальную жидкость. Мета-

болизируется с образованием неактивных метаболитов (глюкуроновых и сульфатных конъюгатов). Более 50% от принятой дозы препарата выводится с мочой в течение первых 4 часов, 30-35% дозы выводится с желчью в виде метаболитов.

Основные показания для назначения РАПТЕНА РАПИД:

- Боли при обострении хронических ревматологических заболеваний (не более 14 дней подряд);
- Болевой синдром и воспаление после травм и небольших оперативных вмешательств или удаления зубов.
- Первичная дисменорея
- Аднекситы
- Головная боль
- Зубная боль

При сочетании РАПТЕНА РАПИД с диклофенаком ретард противовоспалительный