

О.Б. Яременко

Национальный медицинский университет, Киев

Ключевые слова:

специфические ингибиторы циклооксигеназы-2, гастродуоденальная токсичность, целекоксиб.

ЦЕЛЕКОКСИБ — ПЕРВЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ВЫСОКОСПЕЦИФИЧНЫХ ИНГИБИТОРОВ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2

Резюме. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — основа лечения заболеваний суставов, таких, как остеоартроз (ОА) и ревматоидный артрит (РА). Однако вследствие применения этих средств могут развиваться тяжелые, а порой и угрожающие жизни побочные эффекты. Успехам в повышении безопасности противовоспалительной терапии способствовало открытие двух изоферментов циклооксигеназы (ЦОГ) — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Оба изофермента образуют простагландины, поддерживающие физиологические функции, но образование провоспалительных простагландинов катализируется ЦОГ-2. Угнетение ЦОГ-2 обеспечивает противовоспалительное и обезболивающее действие НПВП, но при одновременной ингибиции ЦОГ-1 угнетаются такие простагландинзависимые механизмы, как защита слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и агрегация тромбоцитов. Этим угнетением обусловлены гастродуоденальная токсичность и возникновение кровотечений, что характерно при использовании этих лекарственных средств. Благодаря полученным результатам возникла гипотеза, согласно которой лекарственные средства, селективно угнетающие ЦОГ-2, будут оказывать противовоспалительное и обезболивающее действие, но не будут влиять на ЦОГ-1, вследствие чего удастся избежать побочных действий со стороны пищеварительного тракта и тромбоцитов. Целекоксиб — первый специфический ингибитор ЦОГ-2, разрешенный для применения в лечении ОА и РА. Целекоксиб проявляет эффективность, сравнимую с лечебным действием напроксена, ибупрофена и диклофенака. Он хорошо переносится и профиль его побочных эффектов подобен таковому плацебо. При сравнении целекоксиба с традиционными НПВП выявляют достоверно более низкую частоту развития пептических язв, выявляемых эндоскопически, и отсутствие влияния на активность тромбоцитов.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее широко применяемыми лекарственными средствами при лечении воспалительных и невоспалительных артропатий, скелетно-мышечных повреждений и болевых синдромов различного генеза (Misoprostol for co-prescription with NSAIDs, 1990; Richardson C., Emery P., 1995). Только в США более 13 млн человек ежедневно принимают эти препараты, а соответствующие затраты составляют свыше 1 млрд долларов в год (McCarthy D., 1998). Во всем мире по меньшей мере 30 млн человек регулярно применяют НПВП (Brooks P., 2001). Это число, вероятно, будет увеличиваться по мере старения популяции и естественного увеличения распространенности повреждений опорно-двигательного аппарата и других состояний, требующих терапии НПВП.

Основной проблемой, ограничивающей применение НПВП, является гастроинтестинальная ток-

сичность. Прием этих препаратов ассоциируется с развитием «малых» симптомов со стороны пищеварительного тракта (тошнота, изжога, боль в животе, диарея) и более серьезных осложнений — повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (пептические язвы, кровотечения, перфорации) (Langman M.J. et al., 1994; Laine L., 1996). Результаты большинства исследований свидетельствуют, что при регулярном приеме НПВП диспепсический синдром наблюдается не менее чем у 30% пациентов, а пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки эндоскопически выявляют у 15–30% больных (Laine L., 1996; Brooks P., 2001). При этом наблюдается плохая корреляция между повреждениями слизистой оболочки и диспепсическими симптомами (Wolfe M.M. et al., 1999). Побочные эффекты не только ухудшают качество жизни больного, приводят к дополнительным госпитализациям и даже к смерти, но также значительно повышают стоимость лечения.

По подсчетам A.L. Blower и соавторов (1997), в Великобритании ежегодно около 22% всех неотложных госпитализаций по поводу повреждений в области верхних отделов желудочно-кишечного тракта обусловлены приемом НПВП. Приблизительно 2230 смертных случаев в госпиталях и еще 330 внегоспитальных смертей обусловлены применением этих препаратов. Недавнее исследование (Tramer M.R. et al., 2000) продемонстрировало, что в среднем один из 1220 больных, принимающих внутрь НПВП в течение 2 мес и более, умирает вследствие осложнений со стороны пищеварительного тракта. В США в общей структуре смертности на НПВП-индуцированные гастропатии приходится 0,2% (около 16 500 смертей ежегодно), а обусловленные этой патологией расходы составляют 0,8–1,6 млрд долларов в год (Lanza F.L., 1998; Wolfe M.M. et al., 1999). Даже ацетилсалициловая кислота (АСК), в низких дозах широко используемая при сердечно-сосудистых заболеваниях с лечебной и профилактической целью, повышает риск развития пептической язвы в 2–4 раза, в связи с чем стоимость и польза профилактического применения АСК у каждого пациента должны быть тщательно взвешены (Scheiman J., 2001).

Стратегия противодействия побочным эффектам со стороны пищеварительного тракта вследствие применения НПВП обычно включает сопутствующее назначение блокаторов гистамин₂-рецепторов, синтетических аналогов простагландина (PGE), блокаторов протонного насоса, сукральфата. Такое лечение способно предупредить дуоденальные изъязвления, однако частота формирования пептических язв желудка может быть снижена только путем применения аналога PGE₂ – мизопростол (Silverstein F.E. et al., 1995). Назначение мизопростол существенно повышает стоимость лечения; кроме того, побочные эффекты, в первую очередь диарея, ограничивают его использование у некоторых больных. Для повышения безопасности терапии используют также растворимые в кишечнике НПВП в форме таблеток, ректальные свечи, лекарственные формы для наружного применения, комбинированные препараты типа артротек (диклофенак с мизопростолом). Однако такие меры не позволяют радикально улучшить переносимость лечения.

Механизмы действия НПВП. Принципиально иной подход к решению данной проблемы базируется на современных представлениях о механизмах действия НПВП и патогенезе воспаления. Терапевтическая эффективность НПВП обусловлена угнетением активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ) (Smith W.L., Marnett L.J., 1991; Marnett L., 1992). Этот фермент катализирует синтез циклических эндопероксидов из арахидоновой кислоты. Сначала арахидоновая кислота превращается в PGG₂ вследствие циклооксигеназной активности ЦОГ, а затем из PGG₂ в результате пероксидазной активности ЦОГ образуется PGH₂. Наконец, PGH₂ конвертируется различными, специфичными для каждой ткани ферментами в простаноиды – PG и тромбоксан (TX), которые

обладают широким спектром физиологических функций (табл. 1) (Campbell W.B., Halushka P.V., 1996). Особого внимания заслуживает цитопротекторный эффект PG в отношении слизистой оболочки желудка, а

Таблица 1

Физиологические функции простагландинов

Функция	Простагландины
Расслабление гладких мышц кровеносных сосудов	PGE ₂ , PGF _{2α} , PGI ₂
Стимуляция агрегации тромбоцитов	TXA ₂
Угнетение агрегации тромбоцитов	PGI ₂
Расслабление гладких мышц бронхов	PGE ₂ , PGI ₂
Сокращение гладких мышц бронхов	PGF _{2α}
Повышение почечного кровотока	PGE ₂ , PGI ₂
Защита слизистой оболочки желудка	PGE ₂ , PGI ₂
Сокращение гладких мышц матки	PGE ₂ , PGF _{2α}
Расслабление гладких мышц матки	PGI ₂

также их влияние на функцию почек и тромбоцитов. Гастродуоденальная цитопротекция осуществляется путем уменьшения секреции соляной кислоты, стимуляции секреции слизи, увеличения секреции бикарбонатов (повышение градиента pH слизистой оболочки) и фосфолипидов (увеличение гидрофобности поверхностного слоя), стимуляции пролиферации клеток и реэпителизации, поддержания нормальной микроциркуляции в слизистой оболочке (Soll A.H. et al., 1991; Scarpignato C., 1995). Кроме этих важных физиологических функций, простаноиды участвуют в развитии воспалительного процесса (Barrier C.H., Hirschowitz B.I., 1989). Как показали результаты исследований, они могут обуславливать многие симптомы воспаления, в частности боль, отек и гиперемию (Vane J.R., Botting R.M., 1994; Portanova J. et al., 1996). Именно блокадой этого сектора действия PG и TX и обусловлен противовоспалительный эффект НПВП.

Гипотеза ЦОГ-1 – ЦОГ-2. Долгие годы считалось, что существует только одна разновидность ЦОГ, а образование PG регулируется лишь наличием субстрата – арахидоновой кислоты. В начале 90-х годов XX ст. было идентифицировано две разновидности фермента – ЦОГ-1 и ЦОГ-2, которые кодируются различными генами (Hawkey C.J., 1999). Оба гена ЦОГ очень схожи, как и оба изофермента, имеющие практически идентичные трехмерные структуры. Активные центры двух ЦОГ отличаются только по одному аминокислотному остатку (Picot D. et al., 1994; Kurumball R.G. et al., 1999). Так называемая конститутивная ЦОГ-1 присутствует в активной форме практически во всех органах и тканях, в том числе в пищеварительном тракте, почках и тромбоцитах, и ответственна за опосредование рутинных физиологических функций (Meade E.A. et al., 1993; Smith T.J., 1998; Warner T.D. et al., 1999). Напротив, ЦОГ-2 (индуцибельная) в норме обнаруживается в небольших количествах преимущественно в головном мозге (Yamagata K. et al., 1993) и почках (Komhoff M. et al., 1997), но ее экспрессия резко повышается (в 10–80 раз) при развитии воспалительного процесса. Медиаторы воспаления, в том числе фактор некроза опухоли и интерлейкины, увеличивают экспрессию ЦОГ-2 в активированных синовиальных клетках, хондроцитах, макрофагах, полиморфноядерных лейкоцитах, эндотелиальных

клетках, гладкомышечных клетках сосудов (Lee S.H. et al., 1992; Crofford L.J. et al., 1994; Masferrer J.L. et al., 1994; Seibert K., Masferrer J.L., 1994; Berenbaum F. et al., 1996; Vadas P. et al., 1996). Локализация и способы активации ЦОГ-2 указывают на роль этого фермента в синтезе простаноидов, ответственных за такие патологические процессы, как воспаление, лихорадка и боль. Данные о том, что глюкокортикостероиды (ГКС) уменьшают экспрессию ЦОГ-2 дополнительно подтверждают гипотезу о том, что этот изофермент является индуцируемым в условиях воспаления (O'Banion M.K. et al., 1992; Famaey J.P., 1997). При этом ГКС не оказывают какого-либо влияния на ЦОГ-1. Некоторые характеристики двух изоферментов ЦОГ представлены в табл. 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика ЦОГ-1 и ЦОГ-2

Параметр	ЦОГ-1	ЦОГ-2
Регуляция	Общая	Местная
Выраженность активации	В 2-4 раза	В 10 и более раз
Тканевая экспрессия	Тромбоциты, эндотелиоциты, желудок, почки и др.	Активированные хондроциты, синовиоциты, моноциты, фибробласты и др., а также ЦНС, почки, предстательная железа
Биологическая роль	Синтез PG, регулирующих физиологию пищеварительного тракта, почек, крови и сосудов	Синтез PG, участвующих в развитии воспаления, контроле клеточного деления
Влияние ГКС	Отсутствует	Выраженное угнетение
Влияние традиционных НПВП	Угнетение	Угнетение

Многочисленные исследования *in vitro* и *ex vivo* подтвердили, что традиционные НПВП (диклофенак, индометацин, ибупрофен, напроксен, пироксикам и др.) ингибируют обе изоформы ЦОГ (Meade E.A. et al., 1993; Kargman S. et al., 1996; Berg J. et al., 1997; Miralpeix M. et al., 1997). Считают, что терапевтическая активность НПВП обусловлена главным образом угнетением ЦОГ-2, в то время как токсические эффекты, в том числе поражения пищеварительного тракта - угнетением ЦОГ-1 (Cryer B., 1998; Hawkey C.J., 1999). Это дало основания полагать, что селективная ингибция ЦОГ-2 должна обеспечивать сравнимый с неселективными препаратами клинический результат при лечении воспаления и боли, но сопровождаться значительным уменьшением количества ассоциированных с ингибцией ЦОГ-1 гастропатий, антитромбоцитарных эффектов и других осложнений.

Исследования по проверке этой гипотезы способствовали созданию нового препарата - специфического ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба (ЦЕЛЕБРЕКС™). Целекоксиб входит в подкласс «Коксибы» из М1А класса по принятой ВОЗ классификации лекарств. Выделение этих препаратов в отдельную группу обусловлено двумя причинами: во-первых, другие преимущественные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид, этодолак, набуметон) были синтезированы до появления гипотезы ЦОГ-2-селективности, и их способность более выражено по сравнению с ЦОГ-1 снижать активность ЦОГ-2 обнаружилась в процессе тестирования всех имевшихся к началу 90-х годов НПВП; во-вторых, в исследованиях *in vitro* коксибы проявляют гораздо бо-

лее высокую избирательность в отношении блокады ЦОГ-2. Так, широко применяемый для оценки селективности НПВП показатель - отношение IC_{50} ЦОГ-2/ IC_{50} ЦОГ-1 (IC_{50} - концентрация препарата, обеспечивающая снижение активности фермента на 50%) - составляет для целекоксиба $<0,001$, а для мелоксикама - $0,07-0,3$ (Kaplan-Machlis B., Klostermeyer B.S., 1999). Эти данные, а также результаты других многочисленных исследований *in vitro*, *ex vitro* и *ex vivo* свидетельствуют, что целекоксиб является высокоспецифичным ингибитором ЦОГ-2 и в широком диапазоне концентраций, в том числе превышающих терапевтические, практически не оказывает влияния на активность ЦОГ-1 (Penning T.D. et al., 1997; Simon L.S. et al., 1998; Isakson P.C. et al., 1999). Для окончательной оценки этого препарата как специфического ингибитора ЦОГ-2 (следовательно, имеющего лучший профиль безопасности) были проведены тщательные клинические исследования, в которых, помимо лечебного эффекта, оценивали степень гастроинтестинальной токсичности и влияние на функцию тромбоцитов, что является краеугольным камнем фармакологической концепции ЦОГ-2 - специфичности.

Эффективность целекоксиба была изучена при лечении симптомов остеоартрита/остеоартроза (ОА) коленного сустава и бедра более чем у 5 тыс. больных в плацебо-контролируемых и сравнительных исследованиях длительностью до 12 нед (Geis G.S. et al., 1999; Zhao S.Z. et al., 1999; Bensen W.G. et al., 1999; Williams G.W. et al., 2000). Лечение целекоксибом способствовало уменьшению боли, скованности, улучшению клинического индекса остеоартрита WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) и функционального состояния больных. При этом эффективность целекоксиба и напроксена была сопоставимой во всех временных точках (Bensen W.G. et al., 1999; Goldstein J.L. et al., 2001). В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании с двойным слепым контролем пациентам с ОА коленного сустава ($n=600$) назначали целекоксиб (100 мг 2 раза в сутки), диклофенак (50 мг 3 раза в сутки) либо плацебо (McKenna F. et al., 2001). Оценка основных показателей эффективности (визуальная аналоговая шкала боли, индекс WOMAC) свидетельствовала о том, что терапия как диклофенаком, так и целекоксибом способствовала значительному, статистически достоверному улучшению состояния больных по сравнению с терапией плацебо без значимых различий между двумя препаратами. У больных, леченных диклофенаком, достоверно чаще наблюдались побочные эффекты со стороны пищеварительного тракта, по сравнению с плацебо, значительно чаще повышался уровень печеночных трансаминаз, креатинина и снижалась концентрация гемоглобина, чего не наблюдалось у больных, леченных целекоксибом.

У более чем 2 тыс. вовлеченных в контролируемые исследования больных РА целекоксиб продемонстрировал способность достоверно уменьшать по сравнению с плацебо количество болезненных и отежных суставов; он превосходил плацебо по положительной динамике индекса ответа на лечение

ACR 20 (ACR - American College of Rheumatology), лабораторних і функціональних параметрів (Simon L.S. et al., 1999; Emery P. et al., 1999). Направленість і вираженість змін була такою ж, як і у больних, отримавших середньотерапевтичні дози напроксену і диклофенаку.

Таким образом, целекоксиб является эффективным НПВП при лечении РА и ОА. По выраженности терапевтического действия он не уступает диклофенаку, напроксену и ибупрофену.

Недавно закончившееся исследование (Dougados M. et al., 2001) подтвердило также высокую эффективность целекоксиба (100 мг 2 раза в сутки), сопоставимую с таковой кетопрофена (100 мг 2 раза в сутки), при лечении больных с анкилозирующим спондилитом.

Безопасность лечения целекоксибом. Опубликованные в литературе данные свидетельствуют о том, что целекоксиб имеет значительно лучший профиль переносимости и безопасности, чем неселективные НПВП, и по побочным действиям сравним с плацебо (Simon L.S. et al., 1998; Simon L.S. et al., 1999; Silverstein E.F. et al., 2000; Goldstein J.L. et al., 2000; Bensen W.G. et al., 2000; McKenna F. et al., 2001). Среди побочных действий чаще всего отмечают головную боль, диарею, ринит, тошноту, синусит, диспепсию и боль в животе. Частота развития пептических язв при применении целекоксиба и плацебо существенно не отличалась. Она не повышалась при повышении дозы препарата до 400 мг 2 раза в сутки и была в 3–4 раза более низкой, чем при приеме неспецифических ингибиторов ЦОГ. Так, эндоскопический контроль после 12 нед лечения больных РА и ОА целекоксибом в широком диапазоне доз выявлял пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки в 2,7–5,9% случаев, в то время как при лечении напроксеном (500 мг 2 раза в сутки) – в 16,2–17,6%, ибупрофеном (800 мг 3 раза в сутки) – в 23,3% случаев.

При сравнении гастродуоденальной токсичности целекоксиба (200 мг 2 раза в день; n=270) и напроксена (500 мг 2 раза в день; n=267) с трехкратным эндоскопическим контролем (через 4, 8 и 12 нед терапии) также подтверждена лучшая переносимость ЦЕЛЕБРЕКСА у больнх РА и ОА (Goldstein J.L. et al., 2001). Частота образования пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки через 4 нед терапии целекоксибом и напроксеном составила соответственно 4 и 19% (p<0,001), 2 и 14% еще через 4 нед (p<0,001) и 2 и 10% к окончанию исследования (p<0,001). Кумулятивная частота образования язв за период лечения составила 9% у больнх, лечившихся целекоксибом, и 41% – напроксеном. У пациентов, принимавших целекоксиб, образование пептических язв чаще всего было обусловлено инфицированием *Helicobacter pylori*, одновременным применением АСК и наличием пептической язвы в анамнезе. Целекоксиб значительно реже вызывал образование пептических язв как в желудке, так и в двенадцатиперстной кишке.

По данным обобщенного анализа 14 рандомизированных контролируемых исследований, ежегод-

ная частота развития осложнений пептических язв у больнх, получавших целекоксиб, составила 0,2% (Goldstein J.L. et al., 2000). Примечательно, что эта цифра не отличается от общей частоты осложнений пептических язв, наблюдаемых у больнх, не получающих НПВП или АСК, – 0,1–0,4% (Macdonald T.M. et al., 1997; Gutthann S.P. et al., 1997; Rodriguez L.A.G. et al., 1998). Среди 5285 пациентов, получавших целекоксиб в суточной дозе 200 мг или больше, в контролируемых клинических исследованиях на протяжении 1–6 мес (в большинстве случаев в течение 3 мес) только в 2 случаях (0,04%) наблюдали выраженное кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Наиболее крупномасштабное рандомизированное исследование гастроинтестинальной токсичности целекоксиба по сравнению с другими НПВП в течение 6-месячного непрерывного лечения было проведено в 1998–2000 гг. (исследование CLASS), включавшее 8039 больнх РА и ОА (Silverstein E.F. et al., 2000). Его особенностью было применение целекоксиба в дозе (800 мг/сут), в 2 и 4 раза превышающей максимальные терапевтические дозы для РА и ОА соответственно, в то время как препараты сравнения назначали в рекомендуемых среднетерапевтических дозах – 2400 мг/сут ибупрофена и 150 мг диклофенака. Столь значительное превышение дозы целекоксиба не приводило к изменению профиля побочных эффектов, наблюдаемых при применении препарата в более низких дозах. У больнх, не получавших одновременно с целекоксибом АСК, частота возникновения осложнений пептической язвы и сочетания осложнений с симптоматическими язвами верхних отделов желудочно-кишечного тракта при применении целекоксиба была достоверно ниже по сравнению с применением НПВП: соответственно 0,44% против 1,27% и 1,4% против 2,91%. В общей когорте больнх, включавшей и получавшей АСК пациентов, различия были менее выраженными, что подтверждает ульцерогенность АСК даже в низких дозах и свидетельствует о нежелательности его одновременного применения с целекоксибом. У больнх, лечившихся целекоксибом, была более низкой частота развития случаев диспепсических симптомов и обусловленного этим прекращения приема препарата, а также достоверно меньшее число случаев снижения гемоглобина и/или гематокрита. Кроме того, наблюдалась более низкая токсичность в отношении почек: достоверно реже развивались отеки и артериальная гипертензия.

В одной из недавних работ проанализированы результаты III стадии клинических испытаний эффективности и безопасности целекоксиба по сравнению с другими НПВП (напроксен, диклофенак, ибупрофен) при длительности терапии не менее 12 нед (8 исследований) (Burke T.A. et al., 2001). Кумулятивная частота (по кривым Kaplan-Meier) развития гастроинтестинального дискомфорта за 6 мес составила: для НПВП – 14,54%, для целекоксиба – 9,4% (p<0,01); частота развития симптоматических язв: для НПВП – 6,28%, для целеко-

ксиба - 1,74% и для плацебо - 1,58%; частота появления анемии: для НПВП - 1,09%, для целекоксиба - 0,3% и для плацебо - 0,33%.

В ходе клинических исследований установлено, что целекоксиб даже в дозах, намного превышающих максимальные терапевтические (разовая - до 800 мг, суточная - 1200 мг) не подавлял ЦОГ-1-опосредованную агрегацию тромбоцитов (Mengle-Gaw L. et al., 1997; Leese P.T. et al., 2000). В то же время напроксен, ибупрофен и диклофенак в терапевтических дозах вызывали статистически значимое угнетение агрегации. Соответственно, неселективные НПВП достоверно увеличивали время кровотечения, в отличие от целекоксиба.

Приведенные данные о значительно более низкой гастроинтестинальной токсичности целекоксиба по сравнению с традиционными НПВП и отсутствию влияния на функцию тромбоцитов клинически подтверждают полученные в лабораторных условиях сведения о высокой специфичности ингибирующего действия этого препарата на ЦОГ-2, отсутствию его влияния на изофермент ЦОГ-1, ответственный за развитие побочных эффектов при применении НПВП.

Рекомендуемые дозы целекоксиба (ЦЕЛЕБРЕКСА) для лечения ОА - 200 мг один раз в сутки, эффективные дозы для лечения РА несколько выше - по 200 мг 1-2 раза в сутки. Повышение суточной дозы более 400 мг не сопровождается усилением терапевтического эффекта.

С клинической точки зрения важно отметить, что в отличие от других НПВП целекоксиб не оказывает влияния на фармакокинетику метотрексата, а также не взаимодействует с непрямими антикоагулянтами (варфарином) и глибенкламидом (Karim A. et al., 1998).

Таким образом, целекоксиб является первым представителем нового поколения НПВП - специфичных ингибиторов ЦОГ-2 - и разрешен к применению для лечения РА и ОА. Препарат демонстрирует достаточно высокую клиническую эффективность, сопоставимую с лечебным действием традиционных НПВП - диклофенака, напроксена, ибупрофена. Целекоксиб хорошо переносится, частота и профиль его побочных эффектов существенно не отличаются от таковых плацебо. По сравнению с неспецифическими НПВП он в несколько раз реже вызывает изъязвления в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и не влияет на функцию тромбоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

Barrier C.H., Hirschowitz B.I. (1989) Controversies in the detection and management of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced side effects of the upper gastrointestinal tract. *Arthritis Rheum.*, 32(7): 926-932.

Bensen W.G., Fiechtner J.J., McMillen J.J. et al. (1999) Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin. Proc.*, 74: 1095-1105.

Bensen W.G., Zhao S.Z., Burke T.A. et al. (2000) Upper gastrointestinal tolerability of celecoxib, a COX-2 specific inhibitor, compared to naproxen and placebo. *J. Rheumatol.*, 27: 1876-1883.

Berenbaum F., Jacques C., Thomas G. et al. (1996) Synergistic effect of interleukin-1 β and tumor necrosis factor α on PGE₂ production by articular chondrocytes does not involve PLA₂ stimulation. *Exp. Cell. Res.*, 222: 379-384.

Berg J., Christoph T., Widema M., Bodenteich A. (1997) Isoenzyme specific cyclooxygenase inhibitors: a whole cell assay system using the human erythroleukemic cell line HEL and the human monocytic cell line mono mac 6. *J. Pharmacol. Toxicol. Meth.*, 37: 179-186.

Blower A.L., Brooks A., Fenn G.C. et al. (1997) Emergency admission for upper gastrointestinal disease and their relation to NSAID use. *Aliment. Pharmacol. Therap.*, 11: 283-291.

Brooks P. (2001) Non-selective NSAID gastrointestinal toxicity - impact for patients and the medical establishment. *Ann. Rheum. Dis.*, 60(Suppl. 1): WED0003.

Burke T.A., Zabinski R.A., Pettitt D. et al. (2001) Estimation of treatment results of arthritis with application NSAIDs, NSAIDs in a combination with gastroprotective agents, or celecoxib. *Pharmacoeconomics.*, 19(Suppl. 1): 33-47.

Campbell W.B., Halushka P.V. (1996) Lipid-derived autacoids: eicosanoids and platelet-activating factor. In: Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B. et al. (Eds.) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill, New York, p. 601-616.

Crofford L.J., Wilder R.L., Ristimaki A.P. et al. (1994) Cyclooxygenase-1 and -2 expression in rheumatoid synovial tissues: effects of interleukin-1 β , phorbol ester and corticosteroids. *J. Clin. Invest.*, 93: 1095-1101.

Cryer B. (1998) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal disease. *Sliesenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management*. Feldman M., Scharschmidt B.E., Sliesenger M.H. (Eds.). Philadelphia, W.B. Saunders, Vol. 1, p. 343-357.

Dougados M., Behier J.M., Jolchine I. et al. (2001) Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum.*, 44(1): 180-185.

Emery P., Zeidler H., Kvien T.K. et al. (1999) Celecoxib versus versidolofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet*, 354: 2106-2111.

Famaey J.P. (1997) In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: an overview. *Inflamm. Res.*, 46: 437-446.

Geis G.S., Hubbard R.C., Yu S., Zhao W. (1999) Efficacy and tolerability of celecoxib a comparison of once-daily vs twice daily dosing. *Arthritis Rheum.*, 42(Suppl. 9): S144.

Goldstein J.L., Correa P., Zhao W.W. et al. (2001) Reduction of gastroduodenal ulcers frequency with specific inhibitor cyclooxygenase-2 celecoxib by the patient with arthritis: comparison with naproxen. *Am. J. Gastroenterol.*, 96: 1019-1027

Goldstein J.L., Silverstein F.E., Agrawal N.M. et al. (2000) Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am. J. Gastroenterol.*, 95: 1681-1690.

Gutthann S.P., Garcia R.L., Raiford D.S. (1997) Individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology*, 8: 18-24.

Hawkey C.J. (1999) COX-2 inhibitors. *Lancet*, 353: 307-314.

Isakson P.C., Verburg K.M., Maziasz C. et al. (1999) Selective inhibitors of COX-2: new therapeutic agents. *Gastroenterol.*, 112: 169-177.

Kaplan-Machlis B., Klostermeyer B.S. (1999) The cyclooxygenase-2 inhibitors: safety and effectiveness. *Ann. Pharmacother.*, 33(9): 979-988.

Kargman S., Wong E., Greig G.M. et al. (1996) Mechanism of selective inhibition of human prostaglandin G/H synthase-1 and -2 in intact cells. *Biochem. Pharmacol.*, 52: 1113-1125.

Karim A., Tolbert D., Piergies A. et al. (1998) Celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, lacks significant drug-drug interactions with methotrexate or warfarin. *Arthritis Rheum.*, 41(Suppl.): S315.

Komhoff M., Grone H.J., Klem T. et al. (1997) Localization of cyclooxygenase-1 and -2 in adult and fetal human kidney: implication for renal function. *Am. J. Physiol.*, 272: F460-F468.

Kurumball R.G., Stevens A.M., J.K. et al. (1999) Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature*, 384: 644-648.

Laine L. (1996) Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointest. Endosc. Clin. North. Am.*, 6: 489-504.

Langman M.J., Well J., Wainwright P. et al. (1994) Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 343: 1075–1078.

Lanza F.L. (1998) A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am. J. Gastroenterol.*, 93(11): 2037–2046.

Lee S.H., Soyoola E., Chanmugam P. et al. (1992) Selective expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *J. Biol. Chem.*, 267(36): 25934–25938.

Leese P.T., Hubbard R.C., Karim A. et al. (2000) Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. *J. Clin. Pharmacol.*, 40: 124–132.

Macdonald T.M., Morant S.V., Robinson G.C. et al. (1997) Association of upper gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *Br. Med. J.*, 315: 1333–1337.

Marnett L. (1992) Aspirin and the potential role for prostaglandins in colon cancer. *Cancer Res.*, 52: 5575–5589.

Masferrer J.L., Zweifel B.S., Manning P.T. et al. (1994) Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is anti-inflammatory and nonulcerogenic. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91: 3228–3232.

McCarthy D. (1998) Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastrointestinal toxicity: definitions and epidemiology. *Am. J. Med.*, 105(Suppl. 3A): 35–95.

McKenna F., Borenstein D., Wendt H. et al. (2001) Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee: a placebo-controlled, randomised, double-blind comparison. *Scand. J. Rheumatol.*, 30: 11–18.

Meade E.A., Smith W.L., DeWitt D.L. (1993) Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isoenzymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Biol. Chem.*, 268: 6610–6614.

Mengle-Gaw L., Hubbard R.C., Karim A. (1997) A study of the platelet effects of SC-58635, a novel COX-2 selective inhibitor. *Arthritis Rheum.*, 40(Suppl.): S93, 374A.

Miralpeix M., Camacho M., Lopez-Belmonte J. et al. (1997) Selective induction of cyclooxygenase-2 activity in the permanent human endothelial cell line HUV-EC-C: biochemical and pharmacological characterization. *Br. J. Pharmacol.*, 121: 171–180.

Misoprostol for co-prescription with NSAIDs (1990) *Drug Ther. Bull.*, 28(7): 25–26.

O'Banion M.K., Winn V., Young D.A. (1992) cDNA cloning and functional activity of a glucocorticoid-regulated inflammatory cyclooxygenase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89: 4888–4892.

Penning T.D., Talley J.J., Bertenshaw S.R. et al. (1997) Synthesis and biologic evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of SC-58635 (celecoxib). *J. Med. Chem.*, 40: 1347–1363.

Picot D., Loll P.J., Caravito R.M. (1994) The x-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H₂ synthase-1. *Nature*, 367: 243–249.

Portanova J., Zhang Y., Anderson C.D. et al. (1996) Selective neutralization of prostaglandin E₂ blocks inflammation, hyperalgesia and IL-6 production in vivo. *J. Exp. Med.*, 184: 883–891.

Richardson C., Emery P. (1995) New therapies for rheumatoid arthritis. *Br. J. Clin. Pract.*, 49: 135–159.

Rodriguez L.A.G., Cattaruzzi C., Troncon M.G., Agostinis L. (1998) Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch. Intern. Med.*, 158: 33–39.

Scarpignato C. (1995) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: how do they damage gastroduodenal mucosa. *Dig. Dis.*, 13: 9–39.

Scheiman J. (2001) Gastrointestinal safety and tolerability of coxibs. *Ann. Rheum. Dis.*, 60(Suppl. 1): WED0005.

Seibert K., Masferrer J.L. (1994) Role of inducible cyclooxygenase (COX-2) in inflammation. *Receptor*, 4(1): 17–23.

Silverstein E.F., Faich G., Goldstein J.L. et al. (2000) Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *J. A. M. A.*, 284: 1247–1255.

Silverstein E.F., Graham D.Y., Senior J.R. et al. (1995) Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 123: 241–249.

Simon L.S., Lanza F.L., Lipsky P.E. et al. (1998) Preliminary study of the safety and efficacy of SC 58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. *Arthritis Rheum.*, 41: 1591–1602.

Simon L.S., Weaver A.L., Graham D.Y. et al. (1999) Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *J. A. M. A.*, 282: 1921–1928.

Smith T.J. (1998) Cyclooxygenases as the principal targets for the action of NSAIDs. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 24: 501–523.

Smith W.L., Marnett L.J. (1991) Prostaglandin endoperoxide synthase: structure and catalysis. *Biochim. Biophys. Acta*, 1083(1): 1–17.

Soll A.H., Weinstein W.M., Kurata J. et al. (1991) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann. Intern. Med.*, 114: 307–319.

Tramer M.R., Moore R.A., Reynolds J.M., McQuay H.J. (2000) Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: A new model applied to chronic NSAID use. *Pain*, 85: 169–182.

Vadas P., Stefanski E., Wloch M. et al. (1996) Secretory non-pancreatic phospholipase A₂ and cyclooxygenase-2 expression by tracheobronchial smooth muscle cells. *Eur. J. Biochem.*, 235: 557–563.

Vane J.R., Botting R.M. (1994) Biological properties of cyclooxygenase products. Lipid mediators. Academic Press Ltd., London, p. 61–97.

Warner T.D., Giuliano F., Vojnovic I. et al. (1999) Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full *in vitro* analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 96: 7563–7568.

Williams G.W., Ettinger R.E., Ruderman E.M. et al. (2000) Treatment of osteoarthritis with a once-daily dosing regimen of celecoxib: a randomized, controlled trial. *J. Clin. Rheumatol.*, 6: 65–74.

Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Singh G. (1999) Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.*, 340: 1888–1899.

Yamagata K., Andreasson K.I., Kaufmann W.E. et al. (1993) Expression of a mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons: regulation by synaptic activity and glucocorticoids. *Neuron*, 11(2): 371–386.

Zhao S.Z., McMillen J.I., Markenson J.A. et al. (1999) Evaluation of the functional status aspects of health-related quality of life of patients with osteoarthritis treated with celecoxib. *Pharmacother.*, 19: 1269–1278.

ЦЕЛЕКОКСИБ — ПЕРШИЙ ПРЕДСТАВНИК ВИСОКОСПЕЦИФІЧНИХ ІНГІБІТОРІВ ЦИКЛООКСИГЕНАЗИ-2

О.Б. Яременко

Резюме. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є основою лікування захворювань суглобів, таких, як остеоартроз (ОА) і ревматоїдний артрит (РА). Проте внаслідок застосування цих препаратів можуть розвиватися тяжкі, інколи такі, що загрожують життю, побічні ефекти. Успіхам у підвищенні безпеки протизапальної терапії сприяло відкриття двох ізоферментів циклооксигенази (ЦОГ) ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Обидва ізоферменти утворюють простагландини, які підтримують фізіологічні функції, однак утворення прозапальних простагландинів каталізується ЦОГ-2. Пригнічення ЦОГ-2 забезпечує протизапальну та знеболювальну дію НПЗП, однак при одночасній інгібіції ЦОГ-1 пригнічуються і такі простагландинзалежні механізми, як захист слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки і агрегація тромбоцитів. Цим пригніченням зумовлені гастроудоденальна токсичність та виник-

нення кровотеч, що є характерним для застосування цих лікарських засобів. Завдяки отриманим результатам виникла гіпотеза, згідно з якою лікарські засоби, які селективно пригнічують ЦОГ-2, виявлятимуть протизапальну та знеболювальну дію, але не впливатимуть на ЦОГ-1, унаслідок чого можна уникнути побічних дій з боку травного тракту і тромбоцитів. Целекоксиб – перший специфічний інгібітор ЦОГ-2, який дозволено застосовувати для лікування ОА та РА. Целекоксиб виявляє ефективність, подібну до лікувальної дії напроксену, ібупрофену і диклофенаку. Він добре переноситься і має профіль побічних ефектів, подібний до плацебо. При порівнянні целекоксибу з неселективними НПЗП виявляють достовірно нижчу частоту виникнення пептичних виразок, що виявляються ендоскопічно, відсутність впливу на активність тромбоцитів.

Ключові слова: специфічні інгібітори циклооксигенази-2, гастродуоденальна токсичність, целекоксиб.

CELECOXIB THE FIRST SPECIMEN OF HIGH-SPECIFIC CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITORS

O.B. Yaremenko

Summary. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a mainstay in the treatment of joints diseases such as osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA). However, these agents can result in severe and occasionally life-threatening adverse effects. Progress toward safer anti-inflammatory therapy was aided by the discovery that*

cyclooxygenase (COX) exist as two isozymes, COX-1 and COX-2. Both isozymes form prostaglandins that support physiologic functions, however, the formation of proinflammatory prostaglandins is catalyzed by COX-2. Inhibition of COX-2 accounts for the anti-inflammatory and analgesic action of NSAIDs; however, concurrent inhibition of COX-1 inhibits prostaglandin-dependent mechanisms such as gastroduodenal mucosal defense and platelet aggregation. This inhibition is the basis of the gastroduodenal toxicity and bleeding characteristic of these drugs. These findings led to the hypothesis that agents that selectively inhibit COX-2 would possess anti-inflammatory and analgesic action but would spare COX-1, thereby avoiding adverse effect in the gastrointestinal tract and platelets. Celecoxib is the first specific COX-2 inhibitor to be approved for the treatment of OA and RA. Celecoxib exhibited similar efficacy when compared with naproxen, ibuprofen and diclofenac. It is well tolerated, with an adverse effect profile similar to placebo. When compared with nonselective NSAIDs, celecoxib is characterized with a significantly lower incidence of endoscopic ulcers and has no effect on platelet activity.

Key words: cyclooxygenase-2 specific inhibitors, gastrointestinal toxicity, celecoxib.

Адрес для переписки:

Яременко Олег Борисович
01030, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
Национальный медицинский университет
им. А.А. Богомольца, кафедра госпитальной
терапии № 1

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Показники системного запального процесу у хворих на атеросклероз коронарних і периферичних судин

Erren M., Reinecke H., Junker R., Fobker M., Schulte H., Schurek J.O., Kropf J., Kerber S., Breithardt G., Assmann G., Cullen P. (1999) Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 19(10): 2353–2363.

З метою вивчення залежності характеру та величини підвищення концентрації маркерів запального процесу у плазмі крові від місця та ступеня поширення атеросклерозу обстежено 147 хворих шляхом виконання напівкількісної коронароангіографії. Вимірювали вміст реактивних фаз: С-реактивного білка (С-РБ); протизапального цитокіну: інтерлейкіну-6 (ІЛ-6); активної та запальної фракції протизапального цитокіну: трансформуючого фактора росту- β (b-ТФР); маркера активації макрофагів - неоптерину і маркера інфікування - прокальцитоніну. У

62 хворих діагностовано атеросклероз (АС) або коронарний атеросклероз (КАС) чи АС периферичних артерій (АСПА). У 57 хворих на КАС, але без АСПА виявлено підвищені середні рівні концентрацій С-РБ (0,4 vs 0,2 мг/дл; $p=0,004$) та ІЛ-6 (3,8 vs 1,6 нг/мл; $p=0,007$) та знижені активного b-ТФР (57 vs 100 мг/мл; $p=0,038$). Виявлено позитивну для С-РБ, ІЛ-6 та неоптерину і негативну для активного b-ТФР кореляцію зі ступенем КАС. У 15 хворих на КАС+ПААС концентрації ІЛ-6 (12 vs 4 нг/мл; $p=0,002$), неоптерину (14 vs 11 мг/мл; $p=0,006$) і загального b-ТФР (11834 vs 6417 нг/л; $p=0,001$) були вищими порівняно з хворими на КАС. При багатоваріантному аналізі (з урахуванням віку, статі хворих, вмісту холестерину ЛПВЩ, фібриногену) ці кореляції зникли. Отже, підвищені концентрації С-РБ, ІЛ-6, b-ТФР, неоптерину і прокальцитоніну в плазмі крові складають картину запального процесу за давнього АС і корелюють зі ступенем тяжкості перебігу захворювання, але не мають більшої діагностичної цінності порівняно з відомими факторами ризику.