

А.П. Викторов

Государственный
фармакологический центр
МЗ Украины, Киев**БЕЗОПАСНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ
НЕСТЕРОИДНЫХ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ПРЕПАРАТОВ: МЕЖДУ СЦИЛЛОЙ
И ХАРИБДОЙ?****Ключевые слова:** побочная реакция нестероидных противовоспалительных препаратов, селективные ингибиторы ЦОГ-2, мелоксикам, нимесулид, целекоксиб.**Резюме.** Изложены основные проблемы, связанные с побочным действием современных нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых в ревматологии. Дана сравнительная оценка безопасности препаратов — селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к большой фармакологической группе, в которую входит более 70 лекарственных средств (ЛС) различной химической структуры, оказывающих преимущественно противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие, широко применяемых в современной медицинской практике (Коваленко В.Н. и соавт., 1995; Насонов Е.Л. и соавт., 1996; Дзяк Г.В. и соавт., 1999; Коваленко В.Н. и соавт., 2002) (табл. 1).

Таблица 1
Классификация НПВП по химической структуре (Зупанец И.А. и соавт., 2002), дополнена и адаптирована к условиям фармацевтического рынка Украины

I. Производные кислот	
Арилкарбоновые кислоты	
Производные салициловой кислоты (салицилаты) Ацетилсалициловая кислота (АСК) Дифлунисал	Производные антралиновой кислоты (фенамины) Мефенамовая кислота Нифлумовая кислота
Арилалкановые кислоты	
Арилуксусная кислота Диклофенак Ацеклофенак Кеторолак	Производные арилпропионовой кислоты Ибупрофен Флубипрофен Кетопрофен Напроксен Тиапрофеновая кислота Фенопрофен
Производные индол/инденуксусной кислоты Индо метацин Сулиндак Этодолак	
Эноликовая кислота	
Производные пиразолона Фенилбутазон Метамизол Протифеназон	Оксикамы Пироксикам Мелоксикам
II. Разные производные	
Нимесулид — сульфонамиды Колхицин — алкалоиды	Целекоксиб, Рофекоксиб — бензилсульфонамиды Набутетон — нафтолы
III. Комбинированные препараты	
Диклофенак + мизопростол Фенилбутазон + дексаметазон АСК + сукральфат Диклофенак + парацетамол	

По данным ВОЗ около 20% населения нашей планеты регулярно принимают НПВП (Дзяк Г.В. и соавт., 1999). У 70–80% пациентов их высокая эффективность при различных заболеваниях не вызывает сомнений. Согласно информации консалтинговой компании «Decision Resources, Inc», мировой объем продаж этих ЛС, применяемых только при остеоартрите, составил в 2001 г. 1,6 млрд долл. США, по прогнозам на 2008 г. он достигнет 4 млрд долл. США (Гордиенко С.М., 2001), а доля терапии НПВП и хондропротекторами при этом заболевании составляет 15% всех затрат на лечение в целом.

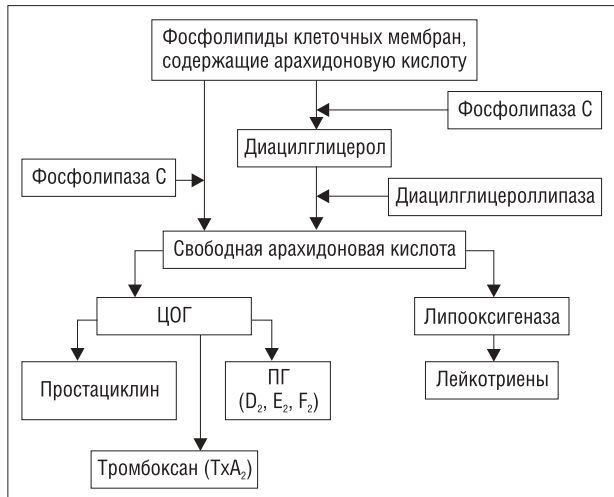
Известно, что развитие патологических процессов в организме вследствие применения НПВП обусловлено такими механизмами их действия, как:

- угнетение синтеза простагландинов (ПГ) ингибированием циклооксигеназного (ЦОГ) и липооксигеназного пути обмена;
- подавление фагоцитоза, а также снижение активности и продукции свободных радикалов;
- ингибирование продукции и высвобождения протеаз;
- непосредственное влияние на обмен веществ в хряще.

Ведущим звеном механизма действия НПВП является угнетение синтеза ПГ, обусловленное снижением активности ЦОГ — ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты (схема 1). Продукты метаболизма последней — ПГ и лейкотриены — являются медиаторами воспаления. Молекулы арахидоновой кислоты образуются при высвобождении из клеточной мембраны фосфолипидов и метаболизируются под действием либо ЦОГ, либо липооксигеназы.

Открытие J. Vane (1971; 1995) двух форм ЦОГ (простагландинсинтетазы) — ЦОГ-1 и ЦОГ-2 — изменили представление о механизме действия НПВП. Установлено, что именно ЦОГ-2 регулирует синтез ПГ, индуцированных различными воспалительными стимулами, в то время как активность ЦОГ-1 определяет продукцию ПГ, участвующих в

Схема 1. Метаболизм арахидоновой кислоты



нормальных физиологических клеточных реакциях, не связанных с развитием воспаления.

Некоторые НПВП в равной степени ингибируют как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, другие — в 10–30 раз сильнее подавляют ЦОГ-1, чем ЦОГ-2. Последнее стало причиной нового подхода к классификации этих ЛС (табл. 2).

Таблица 2
Классификация НПВП по их способности в терапевтических дозах избирательно блокировать ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (Зупанец И.А. и соавт., 2002)

Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Специфические ингибиторы ЦОГ-2
АСК (в низких дозах)	Большинство современных НПВП	Нимесулид Мелоксикам	Целекоксиб Рофекоксиб

Выявлена зависимость между отношением и степенью ингибции НПВП изоферментов ЦОГ и их побочными реакциями. Частота развития побочных реакций при применении различных НПВП составляет от 23 до 63% (Яременко О.Б., Тер-Вартаньян С.Х., 2000; Дзяк Г.В. и соавт., 1999). Профиль токсичности, как свидетельствуют результаты исследования SPALA с участием 18 400 человек, включает разнообразные по клиническим проявлениям и степени выраженности поражения органов и систем (рис. 1).

Для сильных ингибиторов ЦОГ-1 характерны частые побочные реакции, развивающиеся вследствие длительного применения НПВП (схема 2).

Известно, что ПГЕ₂ и ПП₁ оказывают протекторное действие на слизистую оболочку желудка, что обусловлено их способностью снижать желудочную секрецию соляной кислоты и увеличивать синтез цитопротекторных веществ. Эрозивные изменения слизистой оболочки желудка и тонкого кишечника, а в ряде случаев появление пептических язв, перфораций и кровотечений, сопровождающихся диспепсией, болью в эпигастриальной области, тошнотой, у 34–46% пациентов обусловлены изменением ЦОГ-1. Длительный прием НПВП вызывает бессимптомные энтеропатии с последующим развитием железодефицитной анемии и гипоальбуминемии (Дзяк Г.В. и соавт., 1999).

К образованию эрозий и пептических язв приводит подавление НПВП синтеза ПГ слизистой

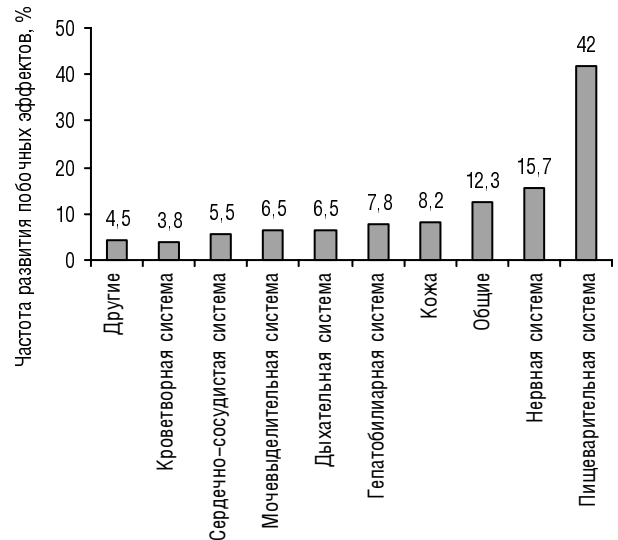
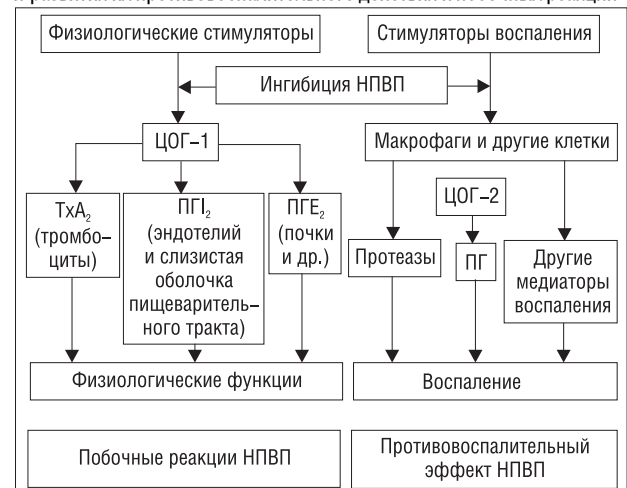


Рис. 1. Профиль токсичности НПВП (Дзяк Г.В. и соавт., 1999). Исследование SPALA. Распределение 5038 побочных реакций по органам и системам

Схема 2. Взаимосвязь влияния НПВП на регуляцию ПГ ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и развития их противовоспалительного действия и побочных реакций



оболочки пищеварительного тракта, что обуславливает снижение секреции слизи и бикарбонатов, ухудшение кровотока в слизистой оболочке пищеварительного тракта. Высокий риск возникновения пептической язвы отмечается при продолжительной терапии НПВП, максимальный риск отмечают в 1-й месяц приема препарата. Снижение риска в дальнейшем, по-видимому, объясняется адаптационными механизмами, благодаря которым слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки приобретает способность противостоять повреждающему действию НПВП.

ПГ также играют важную роль в регуляции клубочковой фильтрации, секреции ренина и поддержании водно-электролитного баланса. Ингибция ПГ может обуславливать различные нарушения функции почек, особенно у людей с сопутствующей почечной патологией (табл. 3).

Другим циклооксигеназным продуктом является тромбосан (ТхА₂), ингибция синтеза которого НПВП нарушает агрегацию тромбоцитов и вызывает кровотечение (см. рис. 1, 3).

Таблица 3
Ренальная токсичность, обусловленная приемом НПВП

Токсичность	Частота
Повышенный уровень креатинина в сыворотке крови	Часто
Задержка натрия и воды в организме	Задержка воды — в некоторой степени почти у всех пациентов
Гиперкалиемия	Клинически выраженный отек — около 5%
Острая почечная недостаточность	Редко
Острый и хронический интерстициальный нефрит	Редко
Папиллярный некроз	Очень редко

Наконец, снижение активности ЦОГ может потенцировать переключение метаболизма арахидоновой кислоты на липоксигеназный путь (см. схему 1), обуславливая гиперпродукцию лейкотриенов (ЛТ). Именно этим объясняют развитие у незначительного количества больных, получающих НПВП, бронхоспазма и других побочных реакций гиперчувствительности немедленного типа.

Побочные реакции НПВП включают следующие осложнения фармакотерапии, которые требуют постоянного внимания врача и пациента (Дзяк Г.В. и соавт., 1999):

1. Осложнения со стороны пищеварительного тракта

- Симптомы поражения верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта (>10%). Клиническая симптоматика не коррелирует с развитием кровотечения;

- эрозии и пептические язвы желудка (>10%);
- поражение толстого и тонкого кишечника (5–10%).

Данные осложнения являются причиной скрытой потери крови и развития железодефицитной анемии.

2. Ототоксичность (5–10%)

Салицилаты, дифлунисал; редко при приеме других НПВП.

3. Реакции гиперчувствительности (1–4%)

Бронхиальная астма и крапивница, редко коллаген.

4. Кожные проявления (5–10%)

Зуд, неспецифическая сыпь, могут быть не связаны с приемом НПВП.

5. Гепатотоксичность (1–4%)

Обычно умеренное бессимптомное повышение уровня печеночных ферментов.

6. Неврологические симптомы (1–4%)

Обычно индометацин.

7. Нефротоксичность

Ингибция ПГ (1–4%).

Редко выявляют в группах низкого риска; часто — у больных с отеками, почечной недостаточностью, гиперкалиемией.

Идиосинкразия (<1%).

Интерстициальный нефрит, нефротический синдром, наиболее часто обусловленные приемом индометацина и фенпрофена.

Наиболее серьезными осложнениями являются развитие пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки, перфорация, кровотечения и

другие осложнения со стороны пищеварительного тракта (Коваленко В.Н. и соавт., 1995; Дзяк Г.В. и соавт., 1999; Викторов А.П., 2002). Причем у больных ревматическими заболеваниями указанные серьезные побочные реакции выявляют значительно чаще, чем в общей популяции: при ревматоидном артрите — у каждого 13 из 1000 пациентов; при остеоартрите — у каждого 7,3 из 1000. При проведении в США и Канаде на протяжении 20 лет исследования в системе ARAMIS (Артрит, ревматизм, возрастная медицинская информационная система) проведено мониторингирование более чем 17 000 пациентов в 17 клинических центрах. Исследователи установили, что госпитализация больных ревматоидным артритом вследствие развития только НПВП-зависимых гастроинтестинальных побочных реакций составляла 26 000 случаев в год и 80 000 случаев в год среди всех пациентов, принимавших НПВП. Летальность отмечена в 2600 случаях в год и соответственно в 8000 случаях среди пациентов, принимавших НПВП вообще (Distel M. et al., 1996). Среди серьезных побочных реакций отмечены образование кровоточащих пептических язв, гепатотоксичность, способность задерживать Na⁺, временное повышение содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Абсолютная частота тяжелых, требующих длительной госпитализации, или потенциально смертельных поражений пищеварительного тракта (желудочные кровотечения и перфоративные язвы) у больных, получавших НПВП, относительно невысока (1–4% в год) (Дзяк Г.В. и соавт., 1999; Викторов А.П., 2002).

Динамика поступления информации (спонтанные сообщения в 1995–2001 гг.) о побочных реакциях применения НПВП в Украине свидетельствует также о наметившейся тенденции к повышению их выявляемости (рис. 2).

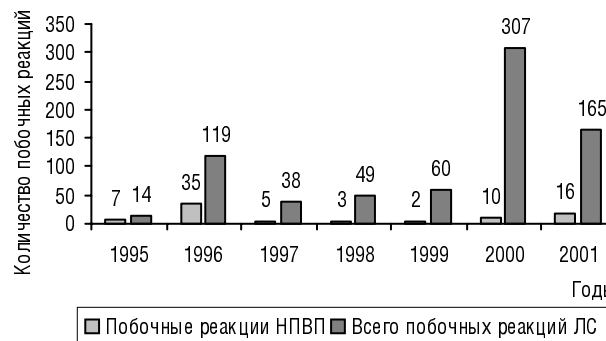


Рис. 2. Динамика случаев побочных реакций НПВП, применяемых в ревматологии, по отношению к общему количеству зарегистрированных побочных реакций ЛС в 1995–2001 гг. (по данным отдела фармакологического надзора ГФЦ МЗ Украины)

В структуре всех случаев побочных реакций противоревматических ЛС, побочные реакции, обусловленные приемом НПВП, составили в эти годы около 85% как при монотерапии, так и в комплексной терапии, доминировали гастроинтестинальные поражения (рис. 3).

Среди осложнений терапии, обусловленных приемом современных НПВП, выделяют большую

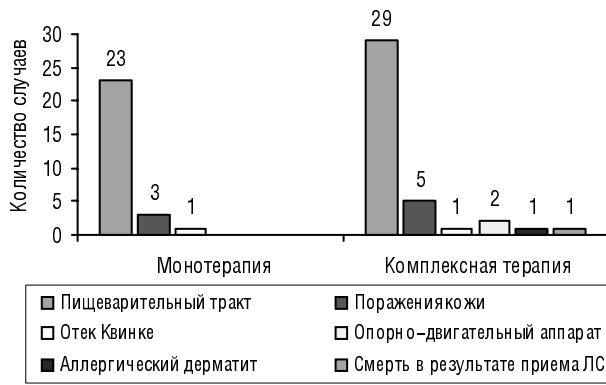


Рис. 3. Структура основных системных поражений при моно- и комплексной терапии в случаях побочных реакций ЛС, применяемых в ревматологии (по данным Отдела фармакологического надзора ГФЦ МЗ Украины, 1995–2001 гг.)

группу редко возникающих как серьезных, так и несерьезных побочных реакций (Дзяк Г.В. и соавт., 1999). К ним относятся:

1. Острый отек легких (салицилаты в токсических дозах).
2. Идиосинкратический пневмонит (напроксен, ибупрофен, сулиндак, фенилбутазон).
3. Стоматит (большинство НПВП).
4. Сиаладенит (фенилбутазон и др.).
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. Гепатоцеллюлярные повреждения (диклофенак, сулиндак, ибупрофен, нимесулид).
12. Острый проктит (мефенамовая кислота, АСК).
13. Асептический менингит (ибупрофен и реже другие НПВП), наиболее часто — у больных системной красной волчанкой (СКВ).
14. Медиастинальная лимфаденопатия (сулиндак).
15. Истинная эритроцитарная аплазия (фенилбутазон, индометацин, фенпрофен).
16. Тромбоцитопения (большинство НПВП).
17. Нейтрофилопения (большинство НПВП).
18. Гемолитическая анемия (мефенамовая кислота, ибупрофен, напроксен).
19. Кожные проявления — фотосенсибилизация, мультиформная эритема, крапивница, токсический эпидермальный некролиз (большинство НПВП, особенно пироксикам).

Триггерными механизмами возникновения как часто, так и редко выявляемых побочных реакций НПВП, являются разные причины. В первую очередь необходимо обратить внимание на факторы, обуславливающие повышение риска развития побочных реакций при терапии НПВП:

1. **Доказанные факторы риска:**
 - возраст (старше 65 лет);

- наличие патологии пищеварительного тракта в анамнезе (пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения);
- прием НПВП в высоких дозах или одновременный прием нескольких НПВП;
- одновременное применение других НПВП;
- одновременное использование глюкокортикостероидов;
- длительное (более 3 мес) применение НПВП;
- комплексная терапия с применением антикоагулянтов и антиагрегантов.

2. Вероятные факторы риска:

- наличие ревматоидного артрита;
- женский пол;
- табакокурение;
- употребление алкоголя;
- инфицирование *Helicobacter pylori*.

В связи с вышеуказанными многочисленными проявлениями побочных реакций «традиционная» номенклатура НПВП в последние годы несколько сузилась. Во многих странах запрещен безрецептурный отпуск метамизола натрия, а в некоторых странах он изъят из номенклатуры ЛС. АСК разрешена к продаже во многих странах только в том случае, если упаковка снабжена инструкцией, содержащей предостережения о высокой гастротоксичности и возможных смертельных случаях вследствие синдрома Рея, возникающего у детей, принимавших это ЛС при гриппе и других острых респираторных заболеваниях. Парацетамол — препарат с оптимальным профилем безопасности — рекомендуется преимущественно как эффективное жаропонижающее средство, так как его анальгезирующая активность как монопрепарата весьма умеренна, а противовоспалительная — практически отсутствует. Применение парацетамола в максимальных дозах с целью адекватного обезболивания нередко обуславливает токсические поражения печени и почек или возникновение аллергии. В табл. 4 представлены варианты побочных реакций наиболее широко используемых НПВП и анальгетиков (Гордиенко С.М., 2001).

Таблица 4
Возможные побочные реакции некоторых основных НПВП и анальгетиков

Активное вещество	Наиболее клинически значимые побочные реакции
Парацетамол	Токсические поражения печени (при приеме >12 г), аллергия
АСК	Нарушения пищеварения, торможение агрегации тромбоцитов
Метамизол натрия	Агранулоцитоз, гиперчувствительность
Ибупрофен ретард	Кожные реакции, нарушения пищеварения
Напроксен	Кожные реакции, нарушения пищеварения, альвеолит; усталость
Индометацин	Выраженная гастротоксичность, катаболизм хряща
Диклофенак	Гепатотоксичность

Высокая эффективность НПВП, применяемых в различных областях клинической медицины, обусловила необходимость активного поиска и разработки новых представителей этой группы ЛС, проявляющих, в частности, высокую противорев-

матическую активность по сравнению с уже известными препаратами и отличающихся более низкой частотой развития побочных эффектов.

Открытие двух изоформ ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), играющих различные роли в регуляции синтеза ПГ, создало теоретические предпосылки для разработки нового типа НПВП, способных селективно ингибировать ЦОГ-2. В последнее десятилетие, в первую очередь, в клинической ревматологии применяют некоторые препараты этой группы (мелоксикам, нимесулид, целекоксиб) (табл. 5).

Показанием к применению селективных ингибиторов ЦОГ-2 являются большинство ревматологических заболеваний (схема 3).

Первые успехи, достигнутые в клиническом применении селективных ингибиторов ЦОГ-2, вселили оптимизм и надежду относительно перспектив лечения пациентов с ревматическими заболеваниями (табл. 6).

Так, в многочисленных сравнительных клинических исследованиях была оценена не только клиническая эффективность мелоксикама по сравнению с остальными НПВП, но и его переносимость и частота развития побочных эффектов. В многоцентровом двойном слепом исследовании Meloxicam Large International Study Safety Assessment (MELISSA), которое проводили в течение 4 нед в 27 странах мира с участием 9323 пациентов, установлено, что по уменьшению выраженности боли

и объективных признаков поражения суставов и по улучшению состояния пациентов мелоксикам соответствует диклофенаку, однако их переносимость отличалась. Выявлено, что частота развития побочных реакций со стороны пищеварительного тракта при применении диклофенака (19%) достоверно выше, чем при лечении мелоксикамом (13%). Необходимость прервать лечение возникла у 3,02% пациентов, принимавших мелоксикам, и у 6,14% больных, принимавших диклофенак (Distel M. et al., 1996; Шуба Н.М., 2002).

Следует учитывать и степень тяжести возникших побочных реакций: у 3 больных, принимавших диклофенак, определены симптомы сердечной недостаточности, у 4 — почечной и печеночной недостаточности (повышение уровня креатинина, мочевины, аланиновой и аспарагиновой трансминаз). В группе пациентов, принимавших мелоксикам, подобные осложнения не выявлены. Эти результаты соизмеримы с данными лабораторных исследований активности печени, полученными в ходе масштабного исследования SELECT, посвященного сравнительной эффективности и переносимости мелоксикама и пироксикама (Шуба Н.М., 2002).

Не менее важным параметром сравнительной характеристики эффективности является необходимость госпитализации из-за возникших желудочно-кишечных кровотечений и перфораций. При приеме мелоксикама такая потребность возникла

Таблица 5

Фармакологические эффекты некоторых основных современных НПВП

НПВП	Противовоспалительный	Анальгезирующий	Жаропонижающий	Хондропротекторный
Мелоксикам	■	■	■	■
Нимесулид	■	■	■	■
Целекоксиб	■	■	■	■
АСК	■	■	■	■
Диклофенак	■	■	■	■
Ибупрофен	■	■	■	■

Схема 3. Показания к применению селективных ингибиторов ЦОГ-2 у пациентов с ревматическими заболеваниями (Коваленко В.Н. и соавт., 2002)

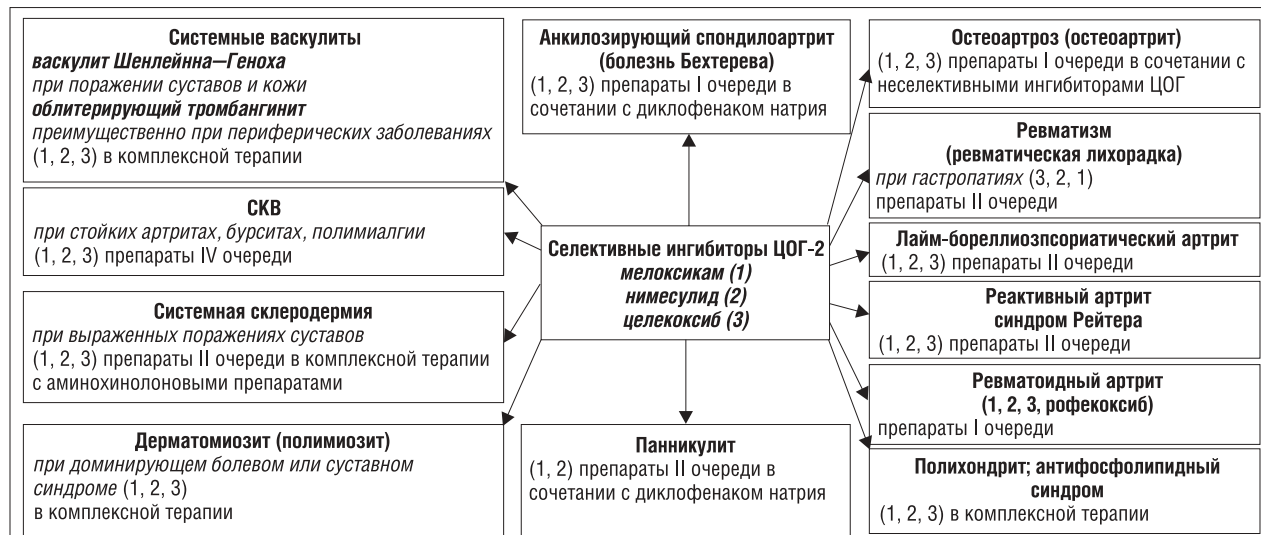


Таблица 6
Перспективы применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 в медицинской практике (Викторов А.П., 2002)

Область клинического применения	Фармакотерапевтический эффект
Заболевания суставов	Мощный хондропротекторный эффект у больных с остеоартритами
Заболевания почек	Ренопротекторный и противовоспалительный эффект. Безопасность в отношении функции почек требует дальнейшего изучения
Заболевания пищеварительного тракта	ЦОГ-2-зависимая регуляция синтеза ПГ способствует образованию хлоридов и жидкости — защите кишечника от бактерий при кишечных инфекциях; обостряет воспаление при колитах; замедляет репарацию экспериментальной язвы
Заболевания нервной системы	Нейропротекторная активность; замедление прогрессирования болезни Альцгеймера
Злокачественная опухоль	Результаты 8 эпидемиологических исследований свидетельствуют о снижении частоты развития рака толстого кишечника на 40–50%; уменьшении размера аденомы предстательной железы, снижении риска развития злокачественных новообразований пищеварительного тракта; снижении риска развития рака молочной железы

в 3 (0,06%) случаях, а при приеме диклофенака — в 11 (0,23%) случаях. Следует особо подчеркнуть, что пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки при приеме мелоксикама возникали в 3 раза реже, чем при лечении диклофенаком и не сопровождались желудочно-кишечным кровотечением и/или перфорацией, то есть не носили угрожающего жизни характера (Espinosa L. et al., 1993; Шуба Н.М., 2002).

Таким образом, уже к концу 90-х годов XX века появилось достаточно веских доводов в пользу назначения мелоксикама при разных ревматических заболеваниях как эффективного и безопасного ЛС по сравнению с другими НПВП (табл. 7). Мелоксикам превосходит неселективные НПВП в отношении гастроинтестинальной переносимости; частота серьезной гастроинтестинальной токсичности у селективных ингибиторов ЦОГ-2 является низкой и дозозависимой; мелоксикам сопоставим с другими селективными ингибиторами ЦОГ-2 — целекоксибом и рофекоксибом — в отношении гастроинтестинальной переносимости и безопасности, а также общей безопасности (Насонов Е.Л. и соавт., 1996; Шуба Н.М., 2002).

Первым специфическим ингибитором ЦОГ-2, внедренным в клиническую практику, явился целекоксиб. Целекоксиб в настоящее время разрешен к применению для лечения больных остеоартри-

том и ревматоидным артритом в 25 странах мира (Насонов Е.Л., 2001). Следует отметить, что результаты исследований целекоксиба фактически и послужили первым убедительным подтверждением гипотезы о том, что именно подавление ЦОГ-2 позволяет контролировать развитие простагландинзависимого воспаления и боли.

На VII Российском Национальном конгрессе «Человек и лекарство» во время симпозиума «Ингибиторы ЦОГ-2 в клинической практике» (Москва, 2002) в докладе академика РАМН В.А. Насоновой были представлены данные, полученные в мире, в частности в России, об эффективности и безопасности препарата целекоксиб. Отмечено, что исследование этого препарата проведено с участием более 14 000 пациентов с ревматоидным артритом и остеоартрозом. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что целекоксиб по эффективности не уступает «стандартным» НПВП (диклофенак, ибупрофен, напроксен), а по гастроинтестинальной безопасности. Этот вывод основывается на данных клинических и эндоскопических исследований (более чем 4000 пациентов проведена серия эндоскопических исследований). Внедрение целекоксиба в клиническую практику явилось одним из наиболее значительных достижений фармакологии за последние годы ушедшего столетия, позволившее существенно повысить безопасность лечения пациентов с воспалительными заболеваниями различной природы, в первую очередь ревматическими.

Профессор Е.С. Цветкова и соавторы (2000) ознакомили участников указанного конгресса с обобщенными данными, полученными в результате пострегистрационных испытаний целекоксиба в группе больных остеоартрозом, проведенных в отделении Института ревматологии РАМН, на кафедре ревматологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова и в других медицинских учреждениях Москвы. Проведенный анализ в целом подтвердил результаты международных исследований, выявивших высокую эффективность и безопасность препарата при этом заболевании.

Однако эйфория от первых успехов, связанных с применением целекоксиба была несколько омрачена (Насонов Е.Л., 2001; Шуба Н.М., 2002). В 2001 г., согласно оценке FDA (США), результаты клинического испытания CLASS целекоксиб (табл. 8) не выявили статистического превосход-

Таблица 7
Частота побочных реакций (%) на фоне лечения мелоксикамом, другими НПВП или плацебо у 6129 больных (Насонов Е.Л. и соавт., 1996)

Побочная реакция	Препарат					Плацебо n=481
	Мелоксикам		Пироксикам	Диклофенак	Напроксен	
	7,5 мг n=893	15 мг n=3282	20 мг n=906	100 мг n=324	750-1000 мг n=243	
Общая частота	43,0	45,2	43,8	56,2	60,5	23,1
Пищеварительный тракт	16,7	18,2	19,9	26,2	36,2	7,3
Центральная нервная система	7,6	7,4	6,6	6,8	7,8	4,6
Увеличение печеночных ферментов	5,8	7,3	6,3	15,7	9,1	6,7
Кожа	6,4	6,2	4,3	4,0	8,2	1,7
Легкие	6,0	7,2	3,6	5,6	6,2	0,4
Мочеполовая система	4,3	5,1	4,9	3,1	4,9	0,8
Увеличение креатинина	0,4	0,4	0,9	0,3	0,4	0,2

Таблица 8
Результаты сравнительной оценки побочных реакций цефекоксиба и других НПВП

Показатели исследования, %	Цефекоксиб	Диклофенак	Ибупрофен
	400 мг n=3987	75 мг n=1996	800 мг n=1985
Выход пациентов из исследования	40	43	46
Всего побочных реакций	81,8	82,9	79,5
Побочные реакции	45,6	55,0	46,2
Диспепсия	16,5	19,5	16,5
Серьезные побочные реакции	11,6	10,3	10,6
Инфаркт миокарда	0,8	0,4	0,8
Желудочно-кишечные кровотечения	0,3	0,2	<0,1

ства над диклофенаком и ибупрофеном в отношении первичных точек безопасности в исследовании — CSUGIES (Clinical Significant Upper GI Events — клинические значительные гастроинтестинальные явления).

На протяжении ряда лет в Украине накапливается опыт применения еще одного, получившего международное признание, представителя этой группы НПВП — нимесулида. Так, В.Н. Коваленко, Л.Б. Шолохова (2000) проанализировали эффективность селективного ингибитора ЦОГ-2 нимесулида в лечении пациентов с остеоартрозом. Для оценки эффективности использовали индекс тяжести Лекена; визуальную шкалу боли; суставной, болевой и воспалительный индексы Ritchi; объем движения в суставах; оценку эффективности лечения по 4-балльной шкале. К 5–15-му дням лечения нимесулидом удалось достичь значительного уменьшения выраженности болевого и воспалительного синдромов, улучшение функции пораженных суставов. Исследователи отметили хорошую переносимость нимесулида. Все больные, включенные в исследование, завершили лечение.

Отечественный опыт применения препарата Нимулид (нимесулид) у больных остеоартрозом показал его преимущества, важным среди которых является наличие двух лекарственных форм выпуска — таблетки и гель. Их комбинированное назначение повышает эффективность препарата и снижает дозы применения. Как отмечают А.К. Галицкая и соавторы (2001), нимесумид — препарат с большим профилем безопасности по сравнению с другими НПВП, так как он не влияет на физиологический синтез ПГ (регулируемый ЦОГ-1) в желудке и почках, а значит, оказывает менее выраженное отрицательное действие на пищеварительный тракт и почки. Одним из путей снижения риска НПВП-обусловленной гастропатии является местное применение препаратов данной группы, которые наиболее эффективны при моно- и олигоартрозе и могут применяться в качестве монотерапии, а также в сочетании с другими ЛС. При оценке эффективности и безопасности нимесулида у 25 больных с псориатическим артритом и у 17 — с реактивным артритом уrogenной этиологии О.Б. Яременко, С.Х. Тер-Вартанян (2000) отметили, что после 10 дней фармакотерапии положительная динамика субъективных и объективных суставных индексов зарегистрирована у 60–84% больных с

псориатическим и у 41,2–76,5% — с реактивным артритом. Показатели лабораторных исследований активности воспаления снижались соответственно у 60 и 64,7% пациентов. Побочный эффект (гастралгия) отмечен у одной пациентки, ранее лечившейся по поводу пептической язвы двенадцатиперстной кишки, что потребовало назначения антацидов и блокаторов H₂-рецепторов. Через 3 дня после применения этих ЛС болевой синдром был устранен. При этом лечение нимесулидом не прерывали. В остальных случаях переносимость препарата была хорошей, побочных реакций не отмечено. По данным биохимических исследований крови и анализа мочи токсического влияния нимесулида на печень и почки не выявлено. Таким образом, нимесулид, как и многие другие НПВП, в частности представители ингибиторов ЦОГ-2, вызывает гепатотоксическую побочную реакцию (табл. 9), что повышает риск его применения у пациентов с заболеваниями или даже нарушениями функции печени (Викторов А.П., 2002).

Таблица 9

Побочное действие НПВП на печень

Побочное действие		
Лекарственные гепатиты	Недоказанные гепатиты	Повышение активности печеночных энзимов
Нимесулид* Диклофенак Напроксен АСК Ибупрофен Пироксикам	Дифлунисал Индометацин	Нимесулид Диклофенак Ибупрофен Толфенамовая кислота Индометацин Кетопрофен АСК Фенилбутазон Мефенамовая кислота Мелоксикам Напроксен Оксифенбутазон Пироксикам Сулиндак Тиапрофеновая кислота

* Перечни ЛС расположены по убывающей в отношении частоты развития побочных реакций.

Относительно незначительный период медицинского применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 не позволяет, в отличие от уже «проверенных временем» НПВП, накопить достаточное количество информации для получения наиболее достоверных данных о безопасности этих ЛС. Известно, что согласно современным критериям присутствия ЛС на рынке не менее 15 лет (массового производства и массового медицинского применения ЛС) дает достоверную информацию о его побочных эффектах.

Так, например, информация о гепатотоксичности терапии нимесулидом получена в Италии (1997), Испании (1998), Дании (Van Steenberg W. et al., 1999); Германии (1999), Израиле (Schattner A. et al., 2000); Литве (2002), Финляндии (2002), Франции (2002) (Kshirsagar N. et al., 2002) и других странах. Последнее привело к принятию в этих странах регуляторных решений о временном ограничении применения препарата.

Согласно данным швейцарских исследователей (Merlani G. и соавт., 2001), установлена причинно-следственная связь между длительным (от

17 до 180 дней) приемом нимесулида и случаями (13) развившихся преимущественно у женщин (84%) в возрасте 62 лет осложнений со стороны печени (желтуха — 90%), без вторичных признаков эозинофилии. Как отмечают авторы анализа отчетов о серьезных побочных реакциях, обусловленных приемом гепатотоксичных препаратов, зарегистрированных ВОЗ, соотношение побочных реакций со стороны печени и общего числа опубликованных побочных реакций на один НПВП было наибольшим при приеме нимесулида (табл. 10).

Таблица 10
Сравнительная характеристика гепатотоксичных и других побочных реакций ряда НПВП (Merlani G. et al., 2001)

НПВП	Зарегистрированные побочные реакции		Сравнение ЛС с ибупрофеном (95% CI)
	Гепатотоксичные	другие	
Нимесулид	42	555	6,4 (4,6; 9,0)
Сулиндак	473	9961	4,0 (3,5; 4,7)
Диклофенак	1152	31 394	3,1 (2,7; 3,6)
Ибупрофен	295	25 111	1,0

Как сообщают G. Merlani и соавторы (2001), в настоящее время известно о 597 зарегистрированных случаях токсичности нимесулида, 42% из которых относятся к гепатотоксичности. Если допустить, что общее число отчетов приблизительно отображает относительную частоту назначения, то соотношение гепатотоксичности, обусловленной нимесулидом, и гепатотоксичности, вызванной ибупрофеном, равняется 6,4. Это означает, что у пациентов, которые принимали нимесулид, вероятность развития осложнений со стороны печени в 6,4 раза выше, чем у тех, кто принимал ибупрофен. Согласно статистике, вероятность повреждения печени вследствие приема нимесулида выше, чем сулиндака и диклофенака — НПВП, известных своими гепатотоксическими побочными реакциями. Однако эти данные следует использовать с осторожностью, так как они основываются на добровольно представленных отчетах и могут быть подвержены влиянию других факторов (например, предвзятому отношению врачей).

Механизм развития осложнений со стороны печени вследствие приема нимесулида неизвестен. Однако можно предположить, что активный метаболит нимесулида в печени (особенно 4-оксидный нимесулид) приводит к гепатоцеллюлярным повреждениям, вероятно, в центрлобулярных зонах, где наиболее высокая активность фермента цитохрома P450. В настоящее время считается также, что существует генетическая предрасположенность, которая может способствовать выработке «аномальных» продуктов обмена веществ, что вызывает токсичность или провоцирует развитие иммунологических реакций путем формирования аддуктов с комплексом цитохрома P450. Последние захватываются лимфоцитами В и преобразуются в неоантигены. Предполагается, что нимесулид обуславливает наиболее опасную отрицательную реакцию со стороны печени по сравнению с другими НПВП, поэтому гепатотоксичность является главным фактором риска, связанным с приемом этого ЛС.

В последние годы внимание исследователей привлекает еще одно проявление побочных реакций селективных ингибиторов ЦОГ-2 — их сердечно-сосудистые осложнения (табл. 11), которые по негативным последствиям, вероятно, не уступают гастроинтестинальным (Викторов А.П., 2002).

Таблица 11
Отчеты за 1998–2000 гг. о вероятных побочных реакциях селективных ингибиторов ЦОГ-2 (Викторов А.П., 2002)

Показатель	Мелоксикам	Рофекоксиб	Целекоксиб
Дата внедрения на рынок	09.1996	06.1999	10.1999
Страна	Великобритания	Великобритания	Австралия
Период получения отчетов, мес	21	13	6
Назначения, млн	≈ 1	0,557	—
Количество отчетов	773	1 120	919
Смертность	5	5 гастроинтестинальных реакций + 6 сердечно-сосудистых реакций	—
Гастроинтестинальные реакции	≈ 317 (41%)	554 (49,5%)	Исследования продолжаются
Сердечно-сосудистые реакции	Не установлено	177 (15,8%)	Не установлено

Недавно проведенный метаанализ дает основание полагать, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 может приводить к повышению частоты сердечно-сосудистых побочных реакций (Vu D. et al., 2002). В отличие от угнетения образования тромбоцитов ингибиторами ЦОГ-1, ингибиторам ЦОГ-2 это не свойственно. Было высказано предположение, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 уменьшают образование вазодилаторных и антиагрегационных простагландинов и таким образом могут негативно влиять на гемостатический баланс, что обуславливает развитие протромботического состояния, а последнее может привести к увеличению образования сердечно-сосудистых тромбов (Belton O. et al., 2000). Однако до настоящего времени не установлено, являются ли сердечно-сосудистые побочные реакции общими для всех ингибиторов ЦОГ-2. Существуют разные мнения относительно методологии и интерпретации метаанализа. Анализ информации, полученной на основе спонтанных сообщений базы данных ВОЗ, дает основания полагать, что риск неблагоприятных сердечно-сосудистых и ренальных реакций (сердечная недостаточность, артериальная гипертензия), обусловленных применением рофекоксиба, может быть значительно выше, чем в случае применения целекоксиба и других НПВП (диклофенак и ибупрофен). Анализ сообщений о спонтанных неблагоприятных реакциях имеет много ограничений, которые необходимо принимать во внимание.

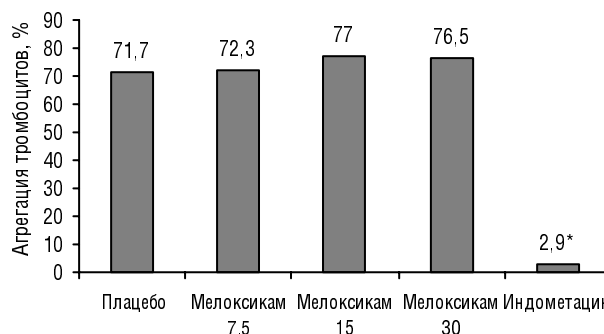
Данные о предполагаемых сердечно-сосудистых/цереброваскулярных побочных реакциях, возникающих при приеме рофекоксиба, целекоксиба и мелоксикама, которые поступили в Министерство здравоохранения Канады на 12 октября 2001 г., представлены в табл. 12 (Belton O. et al., 2000; McMorran M., Morawiecka I., 2000; Mucherjee D. et al., 2001; Zhao C.Z. et al., 2001; Vu D. et al., 2002).

Согласно информации о предполагаемых сердечно-сосудистых/цереброваскулярных нарушениях

со смертельным исходом 7 из них — на целекосиб и 9 — на рофекоксиб. У большинства этих пациентов в анамнезе есть указания на многочисленные побочные реакции, отмеченные в процессе заболевания или при приеме сопутствующих ЛС. Типы предполагаемых кардиоваскулярных/цереброваскулярных побочных реакций (табл. 13) определены на основе спонтанных сообщений, поступивших при проведении посмаркетинговых исследований, в которых обычно не оценивают риск, связанный с назначением препаратов.

При анализе связи кардиоваскулярных реакций с приемом ингибиторов ЦОГ-2 следует учитывать несколько факторов: анамнез, распространенность кардиоваскулярных заболеваний среди групп населения, которым назначают ЛС, и сопутствующее применение ЛС, способных вызвать кардиоваскулярную реакцию, взаимодействие ЛС. Поскольку некоторые пациенты с кардиоваскулярными заболеваниями получают антикоагулянтную терапию (варфарин), необходима осторожность при одновременном приеме ингибиторов ЦОГ-2 для предупреждения геморрагических осложнений, как, например, случаи цереброваскулярных кровотечений. Из 7 летальных случаев с кардиоваскулярными реакциями, связанных с приемом целекосиба, отмечены 2 случая церебрального кровотечения у пациентов, которые одновременно принимали вар-

фарин. Возможны фармакокинетические взаимодействия между целекосибом или мелоксикамом с варфарином, поскольку у этих ЛС одинаковый метаболизм. Влияние мелоксикама на агрегацию тромбоцитов установлено (рис. 4).



* $p < 0,05$ по отношению к плацебо.

Рис. 4. Влияние мелоксикама на агрегацию тромбоцитов (Викторов А.П., 2002)

Рофекоксиб, который метаболизируется в основном цитозольными ферментами, а не изоферментами цитохрома Р450, может иметь иной механизм взаимодействия с варфарином.

Необходимы дальнейшие исследования для обоснованной оценки возможного кардиоваскулярного риска в случаях приема ингибиторов ЦОГ-2. В настоящее время следует соблюдать ос-

Таблица 12
Данные сообщений, поступивших в Министерство здравоохранения Канады о подозреваемых кардиоваскулярных/цереброваскулярных побочных реакциях, обусловленных приемом селективных ингибиторов ЦОГ-2 (1994-2000)*

Показатель	Целекоксиб	Рофекоксиб	Мелоксикам
Дата маркетингового исследования в Канаде	19 апреля 1999 г.	8 ноября 1999 г.	26 сентября 2000 г.
Общее количество сообщений о побочных реакциях	528	348	28
Количество сообщений о предполагаемых кардиоваскулярных/цереброваскулярных побочных реакциях**	70***	68#	2§
Кардиоваскулярное заболевание в анамнезе	42	36	—
Отсутствие кардиоваскулярного заболевания в анамнезе	21	22	1
Анамнез неизвестен	7	10	1

Примечание. * — эти данные не могут быть использованы для определения числа случаев побочных реакций, поскольку не учитывали ни количество пациентов, ни период, в течение которого препарат находился на рынке; ** — не были включены сообщения о боли в груди в связи с неуточненным диагнозом; *** — возраст 4–96 лет, средний — 66 лет (в 3 случаях возраст неизвестен); 38 женщин, 31 мужчина (в 1 случае пол не указан); # — возраст 36–90 лет, средний — 68,5 года (в 10 случаях возраст неизвестен); 39 женщин, 25 мужчин (в 4 случаях пол не указан); § — возраст 53 и 55 лет, 2 женщины.

Таблица 13
Анализ сообщений, поступивших в Министерство здравоохранения Канады, о типах подозреваемых кардиоваскулярных/цереброваскулярных побочных реакций, обусловленных приемом селективных ингибиторов ЦОГ-2 (1994-2000)* (Belton O. et al., 2000; McMorran M., Morawiecka I., 2000; Mucherjee D. et al., 2001; Zhao C.Z. et al., 2001; Vu D. et al., 2002)

Тип реакции	Целекоксиб	Рофекоксиб	Мелоксикам
Артериальная гипертензия	20	21	1
Застойная сердечная недостаточность	7	17	—
Инфаркт миокарда**	8	9	1
Стенокардия	—	2	—
Нарушение сердечного ритма***	24	20	—
Цереброваскулярные явления, обусловленные кровотечением или по неизвестной причине#	9	9	—
Цереброваскулярные явления с тромбами	1	—	—
Тромбоз эмболические явления§	8	—	—
Перикардиальный выпот	1	—	—
Эндокардит	1	—	—
Разрыв аневризмы аорты	1	—	—
Васкулит	3	—	—

Примечание. * — представлены данные о побочных реакциях, где каждое сообщение могло информировать о более чем одном проявлении побочных реакций. Эти данные не могут быть использованы для определения количества случаев побочных реакций, поскольку не учитывались ни количество пациентов, ни период, в течение которого препарат был представлен на рынке; ** — включает ишемию миокарда; *** — включает остановки сердца, сердечную аритмию, фибрилляцию предсердий, фибрилляцию желудочков, блокаду сердца, синдром слабости синусового узла, тахикардию, желудочковую тахикардию, сильное сердцебиение, брадикардию; # — включает цереброваскулярный инсульт, острое и транзиторное ишемическое нарушение кровообращения; § — включает эмболию ветвей легочной артерии, тромбоз вен на руках, эмболию конечностей, периферическую ишемию.

торожность при назначении этих препаратов пациентам с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений гемостаза, рекомендовать им немедленно сообщать врачу о появлении любых симптомов застойной сердечной недостаточности (одышка, отечность нижних конечностей, усталость и пр.), о боли в груди или артериальной гипертензии. Как считают авторы, необходимо тщательно сопоставлять преимущества и риск использования селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Авторы считают, что выбор препарата для лечения больных ревматологического профиля исходя из критерия польза/риск нередко приводит врача-ревматолога к необходимости разрешения дилеммы, стоявшей перед героями древнегреческих мифов, как проплыть между ужасными чудовищами Сциллой и Харибдой, чтобы решить главную задачу — обеспечить адекватное качество жизни пациента?

Тезис о том, что нет абсолютно безопасных ЛС справедлив применительно и к самым новейшим НПВП, а с учетом того, что эти препараты больные принимают в течение длительного периода и в достаточно высоких дозах, его справедливость не вызывает сомнений.

Поэтому при выборе НПВП, в том числе и селективных ингибиторов ЦОГ-2, для лечения различных ревматических заболеваний врач обязан учитывать множество факторов, влияющих на эффективность и безопасность терапии (табл. 14).

Таблица 14
Факторы, влияющие на выбор НПВП (Дзяк Г.В. и соавт., 1999)

Со стороны препарата	Со стороны пациента
Эффективность	Индивидуальная чувствительность
Толерантность	Основные заболевания
Безопасность	Возраст
Удобство дозирования	Сопутствующие заболевания
Форма выпуска	Переносимость других ЛС
Цена	

Так, к ведущим критериям, которые следует учитывать при выборе НПВП, в том числе и селективных ингибиторов ЦОГ-2, при остеоартрозе, необходимо отнести отсутствие негативного влияния на метаболизм суставного хряща; эффективное и безопасное взаимодействие с другими ЛС (пациенты с остеоартрозом чаще люди пожилого возраста, «обремененные» рядом сопутствующих заболеваний: артериальной гипертензией, сахарным диабетом, пептической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); минимальный риск развития побочных эффектов (с возрастом изменяются многие показатели активности обмена веществ: уменьшается масса печени, снижается скорость фильтрации в клубочках почек, замедляется кровоток, увеличивается масса тела и пр.).

Таким образом, современные селективные ингибиторы ЦОГ-2 по своей эффективности не уступают, а по безопасности — превосходят ранее известные НПВП, применяемые в ревматологии. Каждый из этих препаратов обладает преимуществами и недостатками, которые необходимо учитывать при выборе их для определенных групп больных. Развитие побочных реакций в результате приме-

нения данных ЛС зависит от множества факторов со стороны организма пациента, характеристики ЛС, влияния окружающей среды и др., а также и от случайностей или закономерностей в период их разработки, внедрения в медицинскую практику, уровня наших знаний о природе ревматизма, развития фармакотерапии. Основными в настоящее время являются также факторы:

- различия в химической структуре современных селективных ингибиторов ЦОГ-2;
- относительно незначительный для каждого из них «период пребывания» на фармацевтическом рынке, не позволяющий в полном объеме раскрыть как их фармакотерапевтический потенциал, так и негативные свойства;
- наличие у каждого из них своего «фармакотерапевтического коридора», обуславливающего адекватность назначения конкретным больным.

Исходя из вышесказанного, мы с оптимизмом можем оценивать перспективы лечения пациентов с ревматическими болезнями. Хорошо известно, что ПГЕ₂ и ПГ₁ оказывают протекторное действие на слизистую оболочку желудка, что обусловлено их способностью снижать желудочную секрецию соляной кислоты и увеличивать синтез цитопротекторных веществ. Эрозивные изменения слизистой оболочки желудка и тонкого кишечника, а в ряде случаев развитие пептических язв, перфораций и кровотечения, сопровождающихся диспепсией, болью в эпигастриальной области, тошнотой, у 34–46% пациентов связаны с изменением ЦОГ-1. Длительный прием НПВП обуславливает бессимптомные энтеропатии с последующим развитием железодефицитной анемии и гипоальбуминемии.

ЛИТЕРАТУРА

- Викторов А.П.** (2002) Побочное действие антиревматических лекарственных средств и целесообразность применения некоторых из них. В кн.: Материалы украинской ревматологической школы. Четвертая хвиля, Киев, с. 65–83.
- Галицкая А.К., Гармиш Е.А., Шолохова Л.Б.** (2001) Использование различных лекарственных форм ингибиторов ЦОГ-2 в лечении больных остеоартритом. Укр. ревматол. журн., 1: 35–37.
- Гордиенко С.М.** (2001) Нимулид — новые надежды противовоспалительной терапии. Укр. ревматол. журн., 2(4): 18–22.
- Дзяк Г.В.** (2002) Новые направления и перспективы противовоспалительной терапии в ревматологии. В кн.: Материалы украинской ревматологической школы. Четвертая хвиля, Киев, с. 24–41.
- Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Е.И.** (1999) Нестероидные противовоспалительные препараты. Морион, Киев, 122 с.
- Зупанець І.А., Коваленко В.М., Дзяк Г.В. та ін.** (2002) Рациональне застосування нестероїдних протизапальних препаратів при лікуванні захворювань суглобів. Метод. рекомендації. Київ—Харків, 23 с.
- Коваленко В.Н. и др.** (2002) Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. Киев, 215 с.
- Коваленко В.Н., Викторов А.П., Ангелуца П.А. и др.** (1995) Клиническая фармакология и фармакотерапия в ревматологии. Киев, 540 с.
- Коваленко В.Н., Шолохова Л.Б.** (2000) Эффективность селективных ингибиторов ЦОГ-2 при лечении больных с остеоартрозом. Укр. ревматол. журн., 1: 37–40.
- Насонов Е.Л.** (2001) Целебрекс — доказанная эффективность и безопасность (новые данные). Провизор, 23: 42–44.
- Насонов Е.Л., Цветкова Е.С., Балабанова Р.М. и др.** (1996) Новые аспекты противовоспалительной терапии ревматических болезней: терапевтические предпосылки и клиническое применение мелоксикама. Клин. медицина, 4: 1–5.

Насонова В.А. (2000) Итоги работы VII Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». Фармакотерапия болезней и суставов. В кн.: Труды VII Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, с. 625.

Цветкова Е.С. (2000) Итоги работы VII Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». Фармакотерапия болезней и суставов. В кн.: Труды VII Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, с. 628.

Шуба Н.М. (2002) Результаты многоцентровых исследований, клиническая эффективность новых противовоспалительных средств. В кн.: Материалы украинской ревматологической школы. Четвертая хвиля, Киев, с. 154–165.

Яременко О.Б., Тер-Вартаньян С.Х. (2000) Селективный ингибитор ЦОГ-2 Месулид в лечении псориазического и реактивного артритов. Укр. ревматол. журн., 2(2): 31–33.

Belton O., Byrne D., Kearney D. et al. (2000) Cyclooxygenase-1 and -2-dependent prostacyclin formation in patients with atherosclerosis. *Circulation*, 102: 840–845.

Distel M., Mueller C., Bluhmki E., Fries J. (1996) Safety of moxamicam: a global analysis of clinical trials. *Br. J. Pharm.*, 35(Suppl. 1): 68–77.

Espinosa L., Lipani J., Wallin B. (1993) Perforations, ulcers and bleeds in a large, randomized, multicenter trial of namubeton compared with diclofenac, ibuprofen, naproxen and piroxicam. *Rev. Esp. Reumatol.*, 20(Suppl. 1): 324.

Kshirsagar N., Gogtay N.J., More B. et al. (2002) Adverse Events Monitoring with Nimesulide: results of an in Hospital ADR Monitoring System with a Regulatory decision making. In: Abstracts of National Center Meeting, Oct. 14–16, Amsterdam. WHO, p. 14.

McMorrان M., Morawiecka I. (2000) Celecoxib (Celebrex): 1 year later. *CMAJ*, 162(7): 1044–1046, 1048–1050.

Merlani G., Fox M., Ochen H.P., Cathomas G., Rullak-Ublick G.A. (2001) Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide. *Clin. Pharmacol.*, 57: 321–326.

Mucherjee D., Nissen S.E., Topol E.J. (2001) Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*, 286(6): 954–959.

Schattnr A., Sokolovskaya N., Cohen J. (2000) Fatal hepatitis and renal failure during treatment with nimesulide. *J. Intern. Med.*, 247(1): 153–155.

Van Steenberg W., Peeters P., De Bont J. et al. (1999) Nimesulide — induced acute hepatitis: evidence from six cases. *J. Hepatol.*, 29: 135–141.

Vane J.R. (1971) Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin — like drugs. *Nature*, 231: 235–237.

Vane J.R. (1995) NSAID's. COX-2 inhibitions and the gut. *Lancet*, 346: 1105–1106.

Vu D., Murty M., McMorrان M. (2002) Selective COX-2 inhibitors: suspected cardiovascular/cerebrovascular adverse reaction. *Canad. Adverse Reaction Newsletter*, 12(Issue 2): 1–4.

Zhao C.Z., Reynolds M.W., Lefkowitz J., Whelton A., Arellando F.M. (2001) A comparison renal related adverse drug reaction between rofecoxib and celecoxib, based on the World Health Organization. *Uppsala Monitoring Centre Safety Database. Clin. Therapeutics*, 23(9): 1478–1491.

БЕЗПЕКА СУЧАСНИХ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ: МІЖ СЦИЛЛОЮ ТА ХАРИБДОЮ?

О.П. Вікторов

Резюме. Викладені основні проблеми, пов'язані з побічною дією сучасних нестероїдних протизапальних препаратів, які застосовуються в ревматології. Наведена порівняльна оцінка безпеки препаратів — селективних інгібіторів ЦОГ-2.

Ключові слова: побічна реакція нестероїдних протизапальних препаратів, селективні інгібітори ЦОГ-2, мелоксикам, німесулід, целекоксиб.

SAFETY OF MODERN NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: BETWEEN SCYLLA AND CHARYBDIS

A.P. Victorov

Summary. The major problems concerning adverse drug effects of modern nonsteroidal anti-inflammatory drugs used in rheumatology are discussed. The comparative assessment of the safety of the selective COX-2 inhibitors is presented.

Key words: adverse drug reaction, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, selective COX-2 inhibitors, meloxicam, nimesulide, celecoxib.

Адрес для переписки:

Вікторов Алексей Павлович
03065, Киев, просп. Комарова, 3
Государственный фармакологический центр
МЗ Украины

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Клинический результат лечения 29 больных ревматоидным артритом путем истощения пула В-лимфоцитов

Leandro M.J., Edwards J.C., Cambridge G. (2002) *Clinical outcome in 29 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. Ann. Rheum. Dis.*, 61(10): 883–888.

Лечение 5 различными комбинациями ритуксимаба (РТ), циклофосфамида (ЦФ) и/или преднизолона (ПР) в высоких дозах в открытом исследовании принимали 29 больных с ревматоидным артритом (РА): I когорта: РТ — 1400 мг/м², ЦФ — 750 мг 2 раза в сутки в сочетании с ПР; II когорта: РТ — 300–700 мг/м², ЦФ в сочетании с ПР; III когорта: РТ — 600–700 мг/м², ЦФ — 750 мг 2 раза в сутки в сочетании с ПР; IV когорта: РТ — 1200 мг/м², ЦФ — 750 мг 2 раза в сутки без ПР; V когорта: РТ — 500 мг/м², ЦФ — 750 мг 2 раза в сутки в сочетании с ПР. В качестве первичных критериев эф-

фективности выбраны критерии Американского колледжа ревматологов (ACR) через 6 мес лечения. Также определяли степень активности болезни и В-цитопению. В результате лечения никаких серьезных побочных реакций не наблюдали. Улучшение по ACR через 6 мес отмечали: I когорта: ACR70 — 3, ACR50 — 2; II когорта: ACR20 — 1, ACR0 — 3; III когорта: ACR70 — 6, ACR50 — 2, ACR20 — 2; IV когорта: ACR70 — 2, ACR50 — 2, ACR20 — 1, ACR0 — 1; V когорта: ACR0 — 4 пациента. Таким образом, истощение пула В-лимфоцитов при РА ассоциируется со значительным улучшением и удовлетворительной переносимостью при применении РТ в дозах 600 мг/м² и выше и ЦФ. Полученные данные могут служить основой для дизайна исследований лечения, направленного на В-клетки, включая контролируемые исследования II фазы, проводимые в настоящее время.