

УДК 616-002.77-085.276

ЗАСТОСУВАННЯ КОКСИБІВ – НОВИХ СПЕЦИФІЧНИХ ІНГІБІТОРІВ ЦИКЛООКСИГЕНАЗИ-2 У РЕВМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Джус М.Б.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Ключові слова: гастропатії, нестероїдні протизапальні препарати, целекоксиб (целебрекс).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) належать до лікарських засобів, які найчастіше використовують в клінічній практиці як лікарі-ревматологи, так і інші спеціалісти [2, 5]. Проте поряд з високою клінічною ефективністю сучасні НПЗП мають певні недоліки, зумовлені їх побічними реакціями. Нерідко пацієнти неконтрольовано застосовують ці препарати як знеболювальні та жарознижувальні засоби. Деякі чинники сприяють підвищенню ризику виникнення побічних ефектів НПЗП [1]: це вік старше 65 років, перенесені захворювання кишечника в анамнезі, використання НПЗП у високих дозах або одночасно кількох НПЗП чи глюкокортикоїдів, тривале (понад 3 міс) застосування НПЗП, призначення антикоагулянтів та антиагрегантів. Основними побічними реакціями при застосуванні НПЗП є:

1. Порушення функції кишечника (понад 10% спостережень).
2. Ототоксичність (5–10%).
3. Гіперчутливість (1–4%).
4. Шкірні симптоми (1–4%).
5. Порушення функції печінки (1–4%).
6. Неврологічні симптоми (1–4%).
7. Нефротоксичність (1–4%).

Найчастішими і найнебезпечнішими побічними ефектами, характерними для всіх НПЗП, вважають ураження кишечника – гастропатію [20]. Так, пошкодження кишечника, спричинене застосуванням НПЗП, в США спостерігають майже у 70000 госпіталізованих щорічно. Мета-аналіз узагальнених даних свідчить, що в осіб, які використовують НПЗП, ризик виникнення побічних реакцій кишечника у 3 рази більший, ніж в осіб, які не застосовують НПЗП. Вартість медичної допомоги в США таким пацієнтам становить 3,9 млрд доларів щорічно. Щороку в США вмирають близько 7600 хворих внаслідок НПЗП-гастропатій. НПЗП-залежна гастропатія проявляється:

1. Диспепсією, розладами травлення, блюванням (у 30–40% спостережень);
2. Гастроезофагеальним рефлюксом.
3. Ерозіями шлунка.

4. Пептичною виразкою (у 10–20%).
5. Шлунково-кишковою кровотечею і перфорацією кишки (у 2–5%).
6. Виразками тонкої і товстої кишки.
7. Діареєю (особливо при одночасному застосуванні меклофенамату).

Тому в останні роки особливу увагу звернено на розробку препаратів нового покоління, що зберігають такі позитивні якості сучасних НПЗП, як висока протизапальна, аналгетична та жарознижувальна активність, проте є менш токсичні [25]. Найважливішим і одним з найбільш вивчених механізмів дії цих лікарських засобів є їх вплив як інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ) – основного ферменту метаболізму арахідонової кислоти, що гальмує утворення простагландинів (ПГ)-E2, а відтак, і запального процесу. Продукти метаболізму арахідонової кислоти – ПГ та лейкотрієни – є медіаторами запалення. Молекули арахідонової кислоти утворюються при звільненні з клітинної мембрани фосфоліпідів і метаболізуються під дією або ЦОГ, або ліпооксигенази. Хоча основний механізм дії НПЗП, пов'язаний з інгібіцією активності ЦОГ, був розшифрований біля 30 років тому, особливо великий прогрес у цій галузі досягнутий на початку 90-х років ХХ ст., завдяки відкриттю двох ізоформ ЦОГ. Встановлено, що в організмі одночасно існують дві ізоформи ферменту ЦОГ – ЦОГ-1 та ЦОГ-2. ЦОГ-1 (конститутивний, який існує в нормі) контролює утворення ПГ, які регулюють функцію тромбоцитів і кровообіг у нирках, а також захищають слизову оболонку травного каналу; ЦОГ-2 (індукований) – утворюється під час запальної реакції і бере участь у синтезі ПГ, які в цих умовах відіграють роль медіаторів запалення. Отже, протизапальний ефект НПЗП пов'язаний з блокадою ЦОГ-2, тоді як побічні реакції – з пригніченням активності ЦОГ-1. Проте не всі ефекти НПЗП можна пояснити їх здатністю інгібувати активність ЦОГ і порушувати синтез ПГ. Р. М. Brooks [5] запропонував такі точки прикладення НПЗП:

- синтез ПГ (всі НПЗП)
- синтез лейкотрієнів (суліндак, меклофенак,

диклофенак)

- утворення супероксидних радикалів (індометацин, піроксикам)
- звільнення лізосомальних ферментів
- активація клітинних мембран
- агрегація нейтрофільних гранулоцитів, їх адгезія і дегрануляція (саліцилати, індометацин)
- синтез цитокінів
- вплив на метаболізм хряща (саліцилати, піроксикам, ібупрофен).

НПЗП ризняться один від одного активністю протизапальної дії. Так, відомо, що протизапальний ефект НПЗП реалізується шляхом:

- зменшення проникності капілярів
- стабілізації лізосом, які перешкоджають виходу в цитоплазму лізосомальних протеолітичних ферментів, що справляють пошкодуючий вплив на будь-які тканинні компоненти
- гальмування утворення макроергічних сполук (перш за все АТФ) у процесі окисного і гліколітичного фосфорилування
- гальмування синтезу або інактивації медіаторів запалення
- модифікації субстратів запалення
- цитостатичної дії, що зумовлює гальмування проліферативної фази запалення і зменшення вираженості постзапального склеротичного процесу.

Під час вивчення фармакологічних властивостей сучасних НПЗП доведено, що всі препарати інгібують обидві ізоформи ЦОГ, хоча неоднаковою мірою [24]. При порівнянні результатів експериментальних (інгібіція ЦОГ *in vitro*) і клініко-епідеміологічних (вивчення частоти НПЗП-залежної гастропатії) досліджень було встановлено, що НПЗП, які сильніше подавляють активність ЦОГ-1 (аспірин, індометацин, піроксикам), частіше спричиняють ураження кишечника, ніж препарати, які проявляють еквівалентну інгібуючу активність (диклофенак, ібупрофен та ін.) і, особливо, більш селективні щодо ЦОГ-2 (моваліс та ін.) [28, 31]. Ці матеріали, а також розшифрування тривимірної просторової структури ЦОГ-1 і ЦОГ-2, кінетики взаємодії НПЗП з активними центрами цих ферментів, стали основою для розробки нових лікарських засобів, які селективно подавляють активність саме ЦОГ-2 [3, 12]. Встановлено, що ЦОГ-2 відрізняється від ЦОГ-1 наявністю додаткової бічної гідрофільної "порожнини", яка сформувалася внаслідок заміни великої молекули ізoleyцину в ЦОГ-1 на невелику молекулу валіну в ЦОГ-2. Хімічна структура деяких синтезованих в останні роки НПЗП, більш селективних щодо ЦОГ-2 *in vitro*, відрізняється від структури "існуючих" НПЗП наявністю ригідного бокового ланцюга, здатного проникати всередину бічної "порожнини" ЦОГ-2,

що і зумовлює більш виражене пригнічення активності саме цього ізоферменту. Зважаючи на потреби клініцистів, вчені-фармакологи синтезували перші специфічні інгібітори ЦОГ-2 – целекоксиб та рофекоксиб, які за фармакологічними властивостями не поступались протизапальній активності диклофенаку, проте навіть за підвищення дози *in vitro* у 20 – 100 разів не спричиняли побічних реакцій кишечника [22, 23]. Поява так званих "коксибів" – специфічних інгібіторів ЦОГ-2 зумовила перегляд та створення нової класифікації НПЗП залежно від їх впливу на ізоферменти ЦОГ [21]. Наводимо сучасну класифікацію НПЗП, запропоновану Р.Е. Lipsky та співавторами [19].

Неселективні інгібітори ЦОГ-1 та ЦОГ-2

- диклофенак
- ібупрофен
- суліндак

Селективні інгібітори ЦОГ-2

- німесулід
- мелоксикам
- Специфічні інгібітори ЦОГ-2
- целекоксиб (celebrex)
- рофекоксиб (Vioxx)

Першим специфічним інгібітором ЦОГ-2, впровадженим у клінічну практику, був препарат целебрекс (celebrex) (SC-58635, Celecoxib), який за хімічною структурою є 4-[5-(метилфеніл)-3-(трифлюололметил)-1Н-піразоліл]бензилсульфонамід [26]. Целебрекс зареєстрований як препарат для клінічного використання при лікуванні остеоартриту (ОА) і ревматоїдного артрити (РА) в США та деяких інших країнах, в тому числі в Україні.

Результати експериментальних досліджень SC-58635 фактично були першим вірогідним підтвердженням гіпотези про те, що саме інгібіція ЦОГ-2, при відсутності пригнічення ЦОГ-1, дозволяє контролювати розвиток ПГ-залежного запалення та болю [4, 27]. Під час експериментальних досліджень *in vivo* було встановлено, що введення SC-58635 шуром з ад'ювантним артритом на 80–85% зменшує вираженість запального набряку та гіпералгезії. Це еквівалентно ефекту повної терапевтичної дози неселективного інгібітора ЦОГ-1 і ЦОГ-2 – індометацину і дещо поступається такому дексаметазону, який блокує ЦОГ-2 на рівні експресії іРНК цього ізоферменту [4, 16, 27]. У досліджах *in vitro* показано, що залежно від методу тестування, препарат в 10–3000 разів ефективніше блокує ЦОГ-2, ніж ЦОГ-1, і є значно кращим, ніж існуючі НПЗП [11]. *In vivo* 50% інгібіція ЦОГ-1-залежного синтезу ПГ у шлунку відбувається при концентрації препарату понад 200 мг/кг, тоді як для повного пригнічення ЦОГ-2-залежного синтезу ПГ у зоні запалення достатньо 0,2 мг/кг. Ця унікальна властивість препарату пов'язана з особливостями його хімічної структури

ри. Вважають, що бічна полярна сульфонамідна група проникає в активний центр ЦОГ-2, розташований всередині специфічної гідрофільної бічної "порожнини" і в неконкурентно залежний від часу спосіб інгібує його активність. Навпаки, інша частина молекули міститься в гідрофобному центральному каналі ЦОГ-1, але слабо взаємодіє з його активною ділянкою, не викликаючи значного пригнічення активності цього ізоферменту [11].

Целебрекс погано розчиняється у воді, що створює певні труднощі під час синтезу лікарської форми для парентерального введення. Майже 90% препарату метаболізується в печінці. При цьому утворюються інертні метаболіти, які не проявляють інгібуючої активності щодо ЦОГ-1 або ЦОГ-2. При введенні всередину біодоступність препарату становить 75%. Вживання їжі збільшує (на 7–20%), а антацидів знижує (на 25%) біодоступність, проте це не впливає на клінічну ефективність препарату. Білково-зв'язуюча здатність препарату дуже висока (97%). При призначенні препарату по 200 мг 2 рази на добу Стах становить 1500 нг/мл, що значно вище очікуваного терапевтичного рівня (300 нг/мл). З огляду на період намівведення (10–12 год), препарат можна призначати в дозі 200 мг 1 раз на день, принаймні при ОА. Важливо, що у пацієнтів похилого віку та хворих з помірно вираженою печінковою недостатністю не спостерігали суттєвих змін фармакокінетики целебрексу.

Під час вивчення взаємодії препарату з іншими лікарськими засобами було доведено, що застосування метотрексату, варфарину, фенітоїну, толбутаміду не має значного впливу на фармакокінетику целебрексу. Солі літію, пароксетин і особливо флюконазол (інгібітор СYP2C9) збільшують період напівжиття препарату в плазмі. Незважаючи на відсутність взаємодії з непрямими антикоагулянтами (варфарин), у хворих, які застосовують обидва препарати, треба здійснювати моніторинг зсідання крові та титрувати дозу антикоагулянта.

В клінічних дослідженнях доведено, що ефективна доза препарату у хворих на ОА становить 100–400 мг/добу, на РА – 200–800 мг/добу [30].

Тривалі (6–12 міс) подвійні сліпі плацебо-контрольовані та порівняльні (з іншими НПЗП) клінічні дослідження ефективності й безпеки застосування целебрексу проведені у більш ніж в 11000 хворих на ОА (з переважним ураженням колінного та кульшового суглобів) і РА, причому 35% з них були віком понад 65 років [6, 8, 9, 10, 14, 15, 29].

Целебрекс (400 мг) за ефективністю подібний до таких препаратів, як напроксен (500 мг 2 рази на добу) і диклофенак (75 мг 2 рази на добу), і достовірно кращий від плацебо за впливом на такі параметри, як якість життя і фізична активність пацієнтів [13, 32].

Велику увагу було звернено на безпеку застосування целекоксибу під час клінічних досліджень, яка оцінена на великому клінічному матеріалі (майже 4700 хворих), в тому числі з використанням серійного ендоскопічного дослідження шлунка. Результати, отримані при обстеженні здорових добровольців, показали, що вираженість ендоскопічних змін слизової оболонки шлунка при застосуванні целебрексу в дозі 100–200 мг/добу протягом 7 діб така ж сама, як і при використанні плацебо, і значно менша, ніж при призначенні напроксену (500 мг 2 рази на добу) [18]. При тривалому (3–6 міс) динамічному ендоскопічному дослідженні хворих на ОА і РА встановлено, що частота утворення виразок у шлунку і дванадцятипалій кишці у хворих, яким призначали целебрекс, не відрізняється від такої при застосуванні плацебо і значно нижча, ніж при використанні напроксену та диклофенаку.

На відміну від інших НПЗП (ібупрофен, диклофенак, напроксен, аспірин), при призначенні целебрексу добровольцям (навіть у дозі, що в 6 разів перевищувала терапевтичну) не виявлені порушення агрегації тромбоцитів (ЦОГ-1-залежний феномен) і пригнічення синтезу тромбосану. Ці дані свідчать про безпечність застосування нового НПЗП і корелюють з даними аналізу результатів клінічних досліджень про вірогідне зниження частоти виникнення кровотечі у хворих, яким призначали целекоксиб, порівняно з такою при використанні інших НПЗП. Отже, впровадження в практику целекоксибу дозволяє майже у 8 разів знизити частоту ураження кишечника. Побічні реакції при застосуванні целекоксибу, виявляли у 7,1% пацієнтів, тобто з такою ж частотою, як і при призначенні плацебо, але рідше, ніж при використанні інших НПЗП. Важливо, що частота побічних реакцій не підвищується при збільшенні дози препарату.

Призначення целебрексу не спричиняє загострення аспірин-чутливої бронхіальної астми, серцевої недостатності, появу периферичних набряків.

В останні роки інтенсивно вивчають значення ЦОГ-2-залежного синтезу ПГ і гіперекспресії самої ЦОГ-2 у виникненні численних патологічних станів, не пов'язаних безпосередньо з запаленням, а саме: злоякісних новоутворень, ураження центральної нервової системи, серцево-судинної системи, порушення кісткового метаболізму та ін. [7].

Отже, з появою нової групи НПЗП – коксидів – перед лікарями відкриваються не лише можливості більш безпечного лікування запальних ревматичних захворювань, а й з'являються перспективи їх подальшого дослідження при профілактиці злоякісних новоутворень та захворювань серцево-судинної системи. Створення специфічних інгібіторів ЦОГ-2 є одним з найважливіших досягнень фармакології та в цілому клінічної медицини кінця ХХ ст.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Джус М.Б. Реактивні артрити. — Львів: Галицька видавнича спілка, 2001. — 175 с.
2. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических заболеваний. — М.: М—СИТИ, 1996. — 345 с.
3. Насонов Е.Л., Цветкова Е.С., Тов Н.Л. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: новые перспективы лечения заболеваний человека // Терапевт. архив. — 1998. — №5. — С.8—14.
4. Anderson G.D., Hauser S.D., Bremer M.E. et al. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 reverses inflammation and expression of COX-2 and IL-6 in rat adjuvant arthritis // J.Clin.Invest. — 1996. — V.97. — P.2672—2679.
5. Brooks P.M., R.O. Day. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: differences and similarities // New Engl. J. Med. — 1991. — V.324. — P.1716—1725.
6. Celebrex data sheet. Searle, 1999.
7. DuBois R.N., Abramson S.B., Crofford L. et al. Cyclooxygenase in biology and medicine // FASEB J. — 1998. — V.12. — P.1063—1073.
8. Geis G.S. Update on clinical developments with celecoxib, a new specific COX-2 inhibitor: what can we expect // Scand. J. Rheumatol. — 1999. — V.28, suppl. 109. — P.31—37.
9. Geis G.S., Hubbard R., Callison D., Yu S., Zhao W. Safety and efficacy of celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 1998. — P.41, suppl. — P.364.
10. Geis G.S., Steed H., Morant S., Naudin R., Hubbard R. Efficacy and safety of celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 1998. — V.41, suppl. — P.316.
11. Gierse J.K., Hauser S.D., Creely D.P. et al. Expression and selective inhibition of the constitutive and inducible forms of human cyclooxygenase // Biochem. J. — 1995. — V.305. — P.479—484.
12. Hawkey C.J. COX-2 inhibitors // Lancet. — 1999. — V.353. — P.307—314.
13. Hubbard R.C., Mehkisch D.R. et al. SC-58635, a highly selective inhibitor of COX-2, is an effective analgesic in acute post surgical pain model // J. Invest. Med. — 1996. — V.44. — P.293A.
14. Hubbard R.C., Koepfer R., Yu S.S. et al. Pilot study of SC-58635, a COX-2, selective inhibitor, in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 1997. — V.40, suppl. 9. — P.125.
15. Hubbard R.C., Geis G.S., Woods E., Yu S., Zhao W. Efficacy, tolerability and safety of celecoxib, a specific COX-2 inhibitor in osteoarthritis // Arthritis Rheum. — 1998. — V.41. — P.196.
16. Isakson P., Zweifel B., Masferrer J. et al. Specific COX-2 inhibitors: from bench to bedside. In: Vane J., Botting J., eds. Selective COX-2 inhibitors: pharmacology, clinical effects and therapeutic potential // London: Willam Harvey Press. — 1997. — P.127—133.
17. Kawamori T., Rao C.V., Seibert K., Reddy B.S. Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis // Cancer Res. — 1998. — V.58. — P.409—412.
18. Lipsky P.E., Abramson S.B., Crofford L. et al. The Classification of C Lanza F.L., Gallison D.A., Hubbard R.S., et al. A pilot study of the gastroduodenal effects of SC-58635, a COX-2-selective inhibitor // Arthritis Rheum. — 1997. — V.40, suppl. 9. — P.372 abstr.
19. Masferrer J.L., Zweifel B.S., Seibert K., Needleman P. Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice // J. Clin. Invest. — 1990. — V.86. — P.1375—1379.
20. MacDonald T.M., Morant S.V., Robinson G.C. et al. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study // Brit. Med. J. — 1997. — V.315. — P.1333—1337.
21. Mehlich D.R., Hubbard R.C. et al. Analgesic efficacy and plasma levels of highly selective inhibitor of COX-2 (SC-58635) in patients with post-surgical dental pain // Clin. Pharmacol. Ther. — 1997. — V.61. — P.195.
22. Needleman P., Isacson P.C. The discovery and function of COX-2. J. Rheumatol. — 1997. — V.24. — P.6—7.
23. Pairet M., van Ryn J., Mauz A. et al. Differential inhibition of COX-1 and COX-2 by NSAID: a summary of results obtained using various test systems. In: Selective COX-2 inhibitors. Pharmacology, Clinical effects and therapeutic potential // J. Vane, J. Botting eds. — 1997. Kluwer Academic Publisher. — P.27—46.
24. Penn E. Building a better aspirin // Science. — 1998. — V.280. — P.1191—1192.
25. Penning T.D., Talley J.J., Bertenshaw S.R. et al. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of SC-58636 (celecoxib) // J. Med. Chem. — 1997. — V.40. — P.1347—1365.
26. Seibert K., Zhang Y., Leathy K. et al. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain // Proc. Natl. Acad. Sci USA. — 1994. — V.91. — P.12013—12017.
27. Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy // Am. J. Med. — 1998. — V.108 (1B). — P.31S—38S.
28. Simon L.S., Lanza F.L., Lipsky P.E. et al. 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, a study of gastrointestinal and platelet effects // Arthritis Rheum. — 1998. — V.41. — P.1591—1602.
29. Vane J. Towards a better aspirin // Nature. — 1994. — V.367. — P.215—216.
30. Wolfe M., Lichtenstein D.R., Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // New Engl. J. Med. — 1999. — V.24. — P.1888—1899.
31. Zhao S.Z., Hatoum H.T., Hubbard A.C. et al. Effect of celecoxib, a novel COX-2 inhibitor, on health-related quality of life of patients with osteoarthritis of the knee // Arthritis Rheum. — 1997. — V.40. — P.88.

ПРИМЕНЕНИЕ КОКСИБОВ – НОВЫХ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ИНГИБИТОРОВ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2 В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Джус М.Б.

Приведен краткий обзор литературы, посвященной применению новых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПЗП). Автор приводит новую классификацию НПЗП и характеристику нового препарата – ингибитора циклооксигеназы (ЦОГ)-2 – целекоксиба (целебрекса), который активно внедряется в ревматологическую практику. Описаны химические и фармакологические особенности препарата, эффективность его применения при остеоартрите и ревматоидном артрите, менее выраженные неблагоприятные влияния на кишечник по сравнению с таковыми существующих НПЗП. Разработка специфических ингибиторов ЦОГ-2 – одно из важных достижений фармакологии и клинической медицины в целом конца XX в.

COXIBS – NEW SPECIFIC CYCLOOXIGENASE-2 INHIBITORS APPLICATION IN RHEUMATOLOGICAL PRACTICE

Dzhus M.

The short literature review of side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) was made. Author paid attention to the new classification of these drugs and to the new NSAID – specific cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor – celecoxib (celebrex), which recently appeared in rheumatological practice. Chemical and pharmacological peculiarities of celecoxib are described with special attention to the influence on gastro-intestinal tract and comparison with other NSAID. As conclusion – creation of specific COX-2 inhibitors is one of the biggest achievements in pharmacology and general in rheumatology of XX century.