

# Разумный выбор при боли и воспалении: рассматриваем целекоксиб

Воспаление является неотъемлемой составляющей любого патологического процесса, развивающегося в организме человека. Патогенез важнейших заболеваний человека, например, таких как деструкция тканей сустава при хронической ревматологической патологии, тесно связан с локальной и системной воспалительной реакцией, которая сопровождается выбросом биологически активных веществ, активацией иммунокомпетентных клеток и пролиферацией мезенхимальной ткани [1–3].

В связи с этим подавление воспаления и тесно связанных с ним процессов клеточной пролиферации и неоангиогенеза является важнейшим элементом патогенетической терапии.

Наряду с другими лекарственными средствами традиционно и наиболее часто применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые позволяют эффективно купировать боль – самое тяжелое проявление патологии опорно-двигательного аппарата, а также оказывают противовоспалительное действие.

Основной фармакологический эффект всех НПВП связан с блокадой фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), которая активно синтезируется в очагах повреждения клетками воспалительного ответа и отвечает за синтез простагландинов (ПГ), являющихся прямыми медиаторами воспаления и боли [4, 5]. «Традиционные» (неселективные) НПВП блокируют работу не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1, а это, к сожалению, приводит к ограничению их применения опасностью развития серьезных нежелательных эффектов. Основной проблемой, которая возникает при длительном использовании средних и высоких терапевтических доз любых неселективных НПВП (а именно при этом режиме можно достичь не только обезболивающего, но именно противовоспалительного эффекта), является риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердца, почек, что связано с их специфическим негативным действием на защитный потенциал слизистой оболочки [6]. В связи с этим единственной группой НПВП, которые могут применяться для длительной противовоспалительной терапии, являются лишь высокоселективные ЦОГ-2 ингибиторы (коксибы) – класс препаратов, специально созданный для снижения риска серьезных ЖКТ-осложнений.

ЦОГ-2 экспрессируется в эндотелиальных клетках, в обычных условиях встречается в незначительных количествах в головном мозге, почках, костях, репродуктивных органах у женщин, однако ее уровень резко возрастает при развитии воспаления. ЦОГ-2 регулирует синтез ПГ, которые определяют развитие боли, воспаления, лихорадки, и использование НПВП, подавляющих эффект ЦОГ-2, способствует ингибированию воспалительной реакции. Помимо этого, некоторые препараты (высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2) подавляют и синтез провоспалительных цитокинов [7, 8].

Ярким представителем коксибов на российском фармакологическом рынке является целекоксиб. Высокий уровень га-

строинтестинальной безопасности этого препарата по сравнению с другими НПВП, используемыми в нашей стране, не вызывает сомнений. Эффективность и хороший профиль безопасности данного препарата подтверждены практически во всех клинических ситуациях как данными рандомизированных контролируемых исследований, так и мировым опытом длительного использования целекоксиба в реальной клинической практике [9].

## Эффективность целекоксиба в уменьшении боли и воспаления

Исследований, в которых оценивалось бы противовоспалительное действие НПВП, немного, однако именно подавлением системного воспаления объясняют эффективность этих препаратов при ревматических заболеваниях, превосходящую применение высоких доз парацетамола и «мягких» опиоидов [10–12]. Следует также отметить, что НПВП – это эффективное средство, которое влияет на развитие ангиогенеза – ЦОГ-2-зависимого процесса, ответственного за хронизацию суставного воспаления [13].

К настоящему времени опубликованы отдельные работы, показавшие возможность благоприятного влияния целекоксиба на прогрессирование таких ревматических заболеваний, как

Рис. 1. Экспрессия ЦОГ-2, измеренная методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени

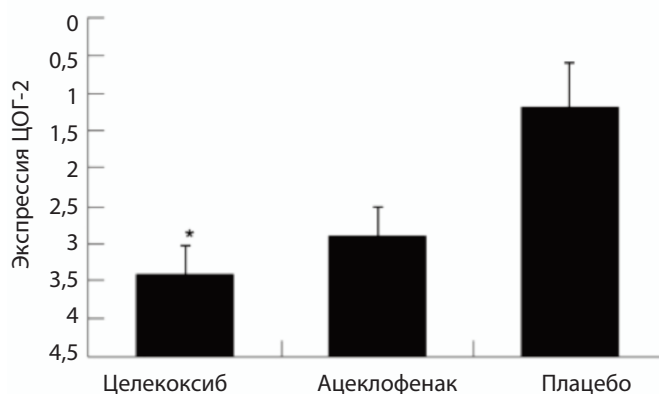


Рис. 2. Целекоксиб уменьшает уровень ИЛ-6 в синовиальной жидкости [16].

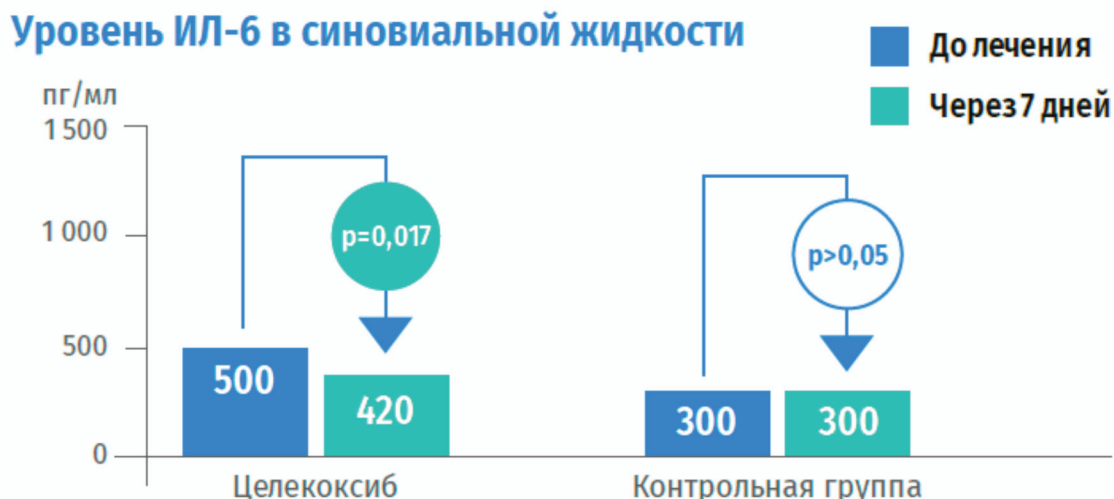
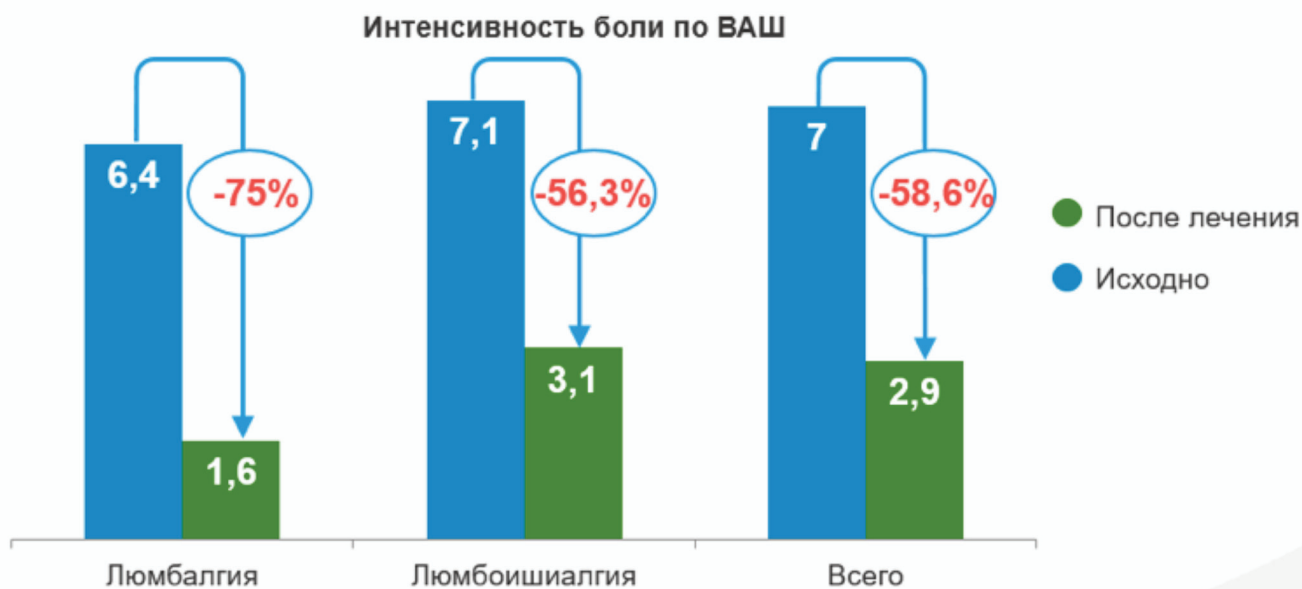


Рис. 3. Лечение пациентов с острой и подострой люмбалгией и люмбоишалгией. Адаптировано из [19].

Результаты свидетельствуют о высокой эффективности целекоксиба при острой и подострой люмбалгии и люмбоишалгии [19].



остеоартроз (ОА) и анкилозирующий спондилоартрит. Так, в исследовании М. Alvarez-Soria и соавт. проводилась оценка противовоспалительного эффекта целекоксиба в дозе 200 мг и ацеклофенака в дозе 200 мг в сравнении с плацебо у 30 больных с тяжелым гонартрозом. После операции, которая проводилась через 3 мес после начала приема исследуемых препаратов, проводился полный анализ состояния синовиальной жидкости и ткани удаленного сустава. В конце исследования у пациентов, получавших целекоксиб и ацеклофенак, наблюдалось значительное уменьшение боли и улучшение функции коленного сустава по сравнению с контрольной группой. Основное фармакологическое действие целекоксиба и ацеклофенака было подтверждено – уровень ПГЕ2 составил  $95 \pm 12$ ,  $103 \pm 41$  нг/мл соответственно и  $269 \pm 115$  нг/мл для плацебо ( $p < 0,05$ ). Однако целекоксиб в отличие от препарата сравнения и плацебо также достоверно снижал синтез провоспалительных цитокинов, играющих ключевую роль в развитии хронического воспаления при ОА – интерлейкина (ИЛ)-1 и факто-

ра некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ), и, кроме того, достоверно влиял на экспрессию генов ЦОГ-2 (рис. 1) и ФНО, что, несомненно, должно определять благоприятное влияние этого препарата на прогрессирование заболевания [14]. В исследовании S. Mastbergen и соавт. изучали эффективность целекоксиба (в дозе 400 мг) в плане торможения деструкции суставного хряща при ОА. Длительность наблюдения составила 4 нед. В качестве препаратов сравнения назначали напроксен в дозе 750 мг и индометацин 100 мг/сут. Результаты исследования показали, что синтез протеогликанов суставного хряща на фоне приема целекоксиба был достоверно повышен ( $p < 0,05$ ), в то время как у пациентов, получавших индометацин и плацебо, их концентрация снижалась [15]. Интересны результаты исследования А. Theodoridou и соавт., целью которого было определение влияния терапии целекоксибом (в дозе 100 мг) и эторикоксибом (в дозе 90 мг) на уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и синовиальной жидкости. В исследование был включен 51 пациент с

ОА и воспалительным скоплением синовиальной жидкости в коленном суставе. Уровни цитокинов в сыворотке крови и синовиальной жидкости, а также индекс проникновения мембран оценивали до и после лечения. Целекоксиб приводил к снижению уровней цитокинов как в синовиальной жидкости, так и сывороточных уровней ИЛ-6 ( $p=0,017$  и  $p=0,003$  соответственно; рис. 2). Кроме того, оценивали уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), уменьшение которой положительно коррелировало со снижением уровней ИЛ-1 в синовиальной жидкости ( $p=0,041$ ) и ИЛ-6 ( $p<0,005$ ) в группе целекоксиба. Авторы исследования сделали вывод, что целекоксиб ингибирует воспалительные цитокины, главным образом в синовиальной жидкости, но также и в сыворотке крови, вызывая посредством этого механизма уменьшение воспаления, независимо от ингибирования ЦОГ-2 [16].

Обращает на себя внимание и опыт применения целекоксиба при анкилозирующем спондилите, при котором НПВП до сих пор считаются препаратами первого ряда [17]. Именно при анкилозирующем спондилите получены первые четкие доказательства, что целекоксиб может оказывать благоприятное действие, замедляя прогрессирование хронической патологии суставов и позвоночника. A. Wanders и соавт. опубликовали результаты исследования, которые были восприняты как сенсационные. В данном исследовании 215 больных в течение 2 лет достоверно получали целекоксиб в дозе 200–400 мг ежедневно или НПВП в режиме «по требованию». Показано, что постоянный прием целекоксиба определенно замедляет развитие поражения позвоночника (по данным рентгенологической оценки прогрессирования в шейном и поясничном отделах), поскольку какое-либо рентгенологическое ухудшение наблюдалось у 45% больных в контрольной группе и лишь у 22% больных, получавших исследуемый препарат. В отношении значительного прогрессирования сохранялась аналогичная пропорция – 22% в контрольной группе и в 2 раза реже (11%) у постоянно принимавших целекоксиб [18].

В 2019 г. опубликованы результаты российского исследования эффективности лечения пациентов с острой и подострой люмбагией ( $n=11$ ) и люмбоишиалгией ( $n=69$ ) в стационарных условиях с использованием целекоксиба (200 мг 2 раза в сутки внутрь). Интенсивность боли оценивали по ВАШ, ограничение функциональной активности – по шкале Роланда–Морриса (ШРМ). Длительность лечения составила в среднем  $11,0 \pm 2,4$  дня. К концу исследования клинически значимое снижение боли было отмечено у 86% пациентов. В результате лечения интенсивность боли по ВАШ уменьшилась в среднем в 2,4 раза (с 7,0 до 2,9 балла): у пациентов с люмбагией – в 4 раза (с 6,4 до 1,6 балла), с люмбоишиалгией – в 2,3 раза (с 7,1 до 3,1 балла; рис. 3); степень инвалидизации по ШРМ уменьшилась в среднем в 1,9 раза (с 8,1 до 4,3 балла): у пациентов с люмбагией – в 3,6 раза (с 6,8 до 1,9 балла), с люмбоишиалгией – в 1,9 раза (с 8,3 до 4,7 балла). В период терапии не наблюдалось каких-либо нежелательных явлений. Авторы исследования сделали заключение о высокой эффективности и безопасности применения целекоксиба при острой и подострой люмбоишиалгии и люмбагии [19].

## Безопасность с позиций доказательной медицины

В настоящее время отмечено широкое безрецептурное назначение НПВП, что приводит к неконтрольному их приему

среди населения и в ряде случаев делает невозможным профилактику и своевременное выявление нежелательных лекарственных реакций. При оценке безопасности НПВП следует особенно уделить внимание ряду аспектов безопасности:

- Сердечно-сосудистая безопасность.
- Безопасность со стороны ЖКТ.
- Гепатотоксичность.
- Нефротоксичность.

В целом селективность НПВП в отношении ЦОГ-2 может определять риск тех или иных осложнений. Для всех НПВП является обязательным ингибирование ЦОГ-2. Ингибирование ЦОГ-1 – это «побочный эффект». В ряде проведенных исследований и метаанализов целекоксиб показал хороший профиль безопасности.

В метаанализе, охватившем 23 исследования с 2000 по 2010 г. и включавшем более 450 тыс. пациентов, было показано, что наименьшим риском развития сердечно-сосудистых осложнений обладают naproxen и целекоксиб [20]. В метаанализе, в рамках которого оценивали риск кровотечений или перфораций при применении различных НПВП, оказалось, что наиболее безопасными в данном случае являются целекоксиб [относительный риск (ОР) 1,42], рофекоксиб (ОР 2,12), ибупрофен (ОР 2,23). Наибольшим же риском обладали кеторолак (ОР 14,54), пироксикам (ОР 8,00), кетопрофен ( $ОР > 5,14$ ) [21].

Одной из главных проблем применения НПВП является гепатотоксичность. В метаанализе по материалам 7 статей, включившем 396 392 пациента, оценивали риск развития гепатотоксичности на 100 000 пациенто-лет. Наименьший риск развития гепатотоксичности отмечался при терапии naproxenом и целекоксибом, а наибольшим – ибупрофеном и нимесулидом. При этом авторы отметили, что ни в одном источнике не было зафиксировано смертей на фоне развития гепатотоксичности [22].

Еще одно достаточно характерное явление для НПВП – нефротоксичность, которая связана с ингибированием синтеза в почках ПГ2 и ПГЕ2, которые играют роль в расширении сосудов почек и обладают натрийуретическими свойствами [23]. В метаанализе, опубликованном P. Ungprasert и соавт., было проанализировано 28 992 случая острого поражения почек (ОПП) и показана связь между приемом НПВП и ОПП: наибольший риск ОПП отмечается при приеме мелоксикама, пироксикама и индометацина. При назначении целекоксиба и рофекоксиба риск ОПП был минимальным [24].

В 2010 г. были представлены результаты сравнительного исследования влияния терапии целекоксибом и комбинацией диклофенака с омепразолом у пациентов с ОА и ревматоидным артритом на риск развития желудочно-кишечных осложнений – исследование CONDOR [25]. Исследование проводилось на клинических базах в 196 центрах 32 стран и включало пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, которые относились к группе повышенного желудочно-кишечного риска и имели указание в анамнезе на гастродуоденальные язвы и отрицательный результат теста на *Helicobacter pylori* на момент скрининга. Первичный критерий эффективности терапии оценивали как развитие клинически значимых изменений в верхних или нижних отделах ЖКТ. Были рандомизированы в группы лечения 4484 пациента (2238 получали целекоксиб; 2246 – диклофенак+омепразол). Результаты исследования показали, что в группе целекоксиба частота клинически значимых желудочно-кишечных осложнений была в 4 раза ниже, кроме того,

значительно ниже была вероятность клинически значимой кровопотери из ЖКТ, в особенности возникновения частоты язв или эрозий в верхних отделах ЖКТ, ассоциированных со снижением гемоглобина. Авторы исследования сделали вы-

вод, что целекоксиб является препаратом выбора для лечения пациентов с хроническими заболеваниями, требующими длительного приема НПВП.

#### Литература:

1. Kriszbacher I, Koppan M, Bodis J. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;353(4):429-30.
2. Harris R. Cyclooxygenase-2 (cox-2) and the inflammogenesis of cancer. *Subcell Biochem.* 2007;42:93-126.
3. Rainsford K. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem.* 2007;42:3-27.
4. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М.: Анко, 2000; 142 с.
5. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Мареев В.Ю. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М., 2006.
6. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Проблема НПВП-индуцированной гастропатии: прошлое и настоящее. *Болезни органов пищеварения (приложение РМЖ).* 2004;1:36-43.
7. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология.* 2015;(1):4-23.
8. Theodoridou A, Gika H, Diza E, Garyfallos A, Settas L. In vivo study of pro-inflammatory cytokine changes in serum and synovial fluid during treatment with celecoxib and etoricoxib and correlation with VAS pain change and synovial membrane penetration index in patients with inflammatory arthritis. *Mediterranean J Rheumatol.* 2017;28(1):43-50. doi: 10.31138/mjr.28.1.43
9. Moore R, Derry S, Makinson G, McQuay H. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis on information from company clinical reports. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:644-65.
10. Schnitzer T, Weaver A, Polis A. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in patients with osteoarthritis of the knee. A combined analysis of the VACT studies. *J Rheumatol.* 2005;32:1093-105.
11. Pincus T, Koch G, Lei H, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:931-9.
12. Parr D, Darekar B, Fletcher A, Bulpitt C. Joint pain and quality of life: results of a randomized trial. *Br J Clin Pharmacol.* 1989;27:235-42.
13. Walsh DA, Haywood L. Angiogenesis: a therapeutic target in arthritis. *Curr Opin Invest Drugs.* 2001;2:1054-63.
14. Alvarez-Soria MA, Largo R, Santillana J, et al. Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile between celecoxib and aceclofenac. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(8):998-1005.
15. Mastbergen S, Huisman A, Polak A, et al. Selective COX-2 inhibitor is beneficial for matrix turnover of osteoarthritic cartilage: a clinical study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(Suppl II):398.
16. Theodoridou A, et al. In vivo study of pro-inflammatory cytokine changes in serum and synovial fluid during treatment with celecoxib and etoricoxib and correlation with VAS pain change and synovial membrane penetration index in patients with inflammatory arthritis. *Mediterranean J Rheumatol.* 2017;28(1):33.
17. Бунчук Н.В. Анкилозирующий спондилит: новые возможности и перспективы фармакотерапии. *Фарматека.* 2006;6:26-31.
18. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1756-65.
19. Парфенов В.А., Исайкин А.И., Кузьминова Т.И. и др. Лечение пациентов с острой и подострой люмбагией и люмбоишалгией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(3):57-62.
20. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. *PLoS Med.* 2011;8(9):e1001098.
21. Massó González EL, et al. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1592-601.
22. Rubenstein JH, Laine L. Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(4):373-80.
23. Harris RC. Cyclooxygenase-2 and the kidney: functional and pathophysiological. *J Hypertens.* 2002;20:S3-S9.
24. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *EL Eur J Intern Med.* 2015;26(4):285.
25. Chan FKL, Lanasa A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *The Lancet.* 2010;376(9736):173-9.