

УДК 612.015.6.

О. М. БАРНА

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

Місце целекоксибу в знеболювальній терапії захворювань суглобів та хребта

Резюме

Нестероїдні протизапальні препарати відіграють важливу роль в симптоматичній та патогенетичній терапії суглобового болю і болю в хребті при остеоартрозі, ревматоїдному артриті та анкілозуючому спондиліті. Однак існує певна засторога при використанні неселективних нестероїдних протизапальних препаратів, оскільки їх застосування пов'язано із низкою побічних ефектів. НПЗЗ, які впливають на пригнічення циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), або так звані високоселективні НПЗЗ або коксиби, показали себе як ефективні анальгетики із високим профілем безпеки. Низка клінічних досліджень доводить, що целекоксиб, як один з представників ЦОГ-2 НПЗЗ, не спричинює підвищеного ризику шлунково-кишкових кровотеч, утворення виразок шлунка або дванадцятипалої кишки, підвищення артеріального тиску, виникнення бронхоспазму та інших ускладнень. Призначення целекоксибу може бути довготривалим та при цьому безпечним і високоефективним з точки зору анальгезуючої дії.

Ключові слова: знеболювання, суглоб, циклооксигеназа, безпека

Дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів та хребта, такі як остеоартроз, остеохондроз, анкілозуючий спондиліт (хвороба Бехтерева), а також аутоімунно-обумовлене ураження сполучної тканини при ревматоїдному артриті – всі ці стани значно погіршують якість життя пацієнта через виражений больовий синдром, який є домінуючим клінічним проявом. Окрім цього, повільно прогресуючий тип перебігу даних захворювань може у великій кількості випадків призводити до інвалідизації пацієнта. Тому тактика лікаря при лікуванні має бути направлена на зменшення больового синдрому за рахунок впливу на запальний процес, що дасть змогу попередити швидке прогресування хвороби та порушення функції суглобів.

Найчастіше лікарі первинної ланки, а також лікарі ортопеди, ревматологи стикаються з деформуючим остеоартрозом, який вражає колінні суглоби, кульшові суглоби, окрім цього, пацієнти звертаються з ураженням суглобів ревматичного ґенезу, анкілозуючим спондилітом, який зустрічається рідше, однак має надзвичайно високий ризик інвалідизації пацієнта. Патогенетично ці захворювання мають різний механізм розвитку, але їх наслідки, вплив на стан пацієнта – спільні. Зокрема такі пацієнти мають хронічний больовий синдром, який не знімається звичайними знеболювальними препаратами, оскільки має виражену інтенсивність та тривалий характер.

Підходи до лікування хвороб суглобів та хребта передусім передбачають модифікацію способу життя та нефармакологічні впливи. Зокрема, при остеоартрозі рекомендують в першу чергу спеціальні фізичні вправи та зниження ваги, якщо це доцільно. Може мати місце фізіотерапевтичне лікування, а також застосування спеціальних додаткових засобів для ходьби, що можуть полегшувати больовий синдром (тростина, наприклад, при остеоартрозі колінного або кульшового суглоба).

Медикаментозне лікування рекомендовано розпочинати, якщо впродовж трьох місяців лікувальної фізкультури, занять з фізіо-

терапевтом недостатньо та больовий синдром не зменшується навіть після модифікації способу життя. В цьому випадку застосування специфічних лікарських засобів буде призначатися в комбінації з немедикаментозними методами лікування.

Нестероїдні протизапальні препарати

Пацієнтам з остеоартрозом, які не досягли достатнього полегшення за допомогою немедикаментозних заходів, рекомендовано призначення пероральних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗЗ). Їх використання є основою зменшення запального процесу в тканинах, за рахунок чого знижується інтенсивність больового синдрому.

Ефективність неселективних НПЗЗ та інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ) 2 (коксибів), порівняно з плацебо, була продемонстрована при лікуванні остеоартрозу кульшового суглоба (головним чином щодо полегшення болю) у рандомізованих дослідженнях окремих препаратів в мета-аналізі рандомізованих досліджень [1, 2]. Мета-аналіз низки рандомізованих досліджень, у якому порівнювали НПЗЗ з ацетамінофеном або плацебо для лікування болю при ОА стегна або коліна, виявив, що всі НПЗЗ, включені в аналіз, покращили точкову оцінку симптомів болю, порівняно з плацебо або ацетамінофеном [1].

Застосування НПЗЗ та вибір препарату має бути індивідуальним, враховуючи їхні можливі побічні ефекти, включаючи виразки шлунково-кишкового тракту, серцево-судинні захворювання, пошкодження нирок, печінки тощо. Рекомендовано призначати пероральні НПЗЗ у найнижчій дозі та тривалості у пацієнтів без протипоказань, які мають значні симптоми та неадекватну відповідь на нефармакологічні заходи. Застосування пероральних НПЗЗ симптоматично є кращим перед фіксованими добовими дозами для пацієнтів із менш вираженими симптомами. Однак при стій-

кому больовому синдрому тривале щоденне призначення НПЗЗ є доцільним та навіть необхідним.

Нестероїдні протизапальні препарати мають знеболювальну, жарознижувальну та протизапальну дію, але й можуть спричиняти низку побічних ефектів, головним чином їх дія відбувається через інгібування циклооксигенази (ЦОГ), що порушує остаточне перетворення арахідонової кислоти в простагландини, простацикліни та тромбоксани. Існують дві споріднені ізоформи ферменту ЦОГ: ЦОГ-1 і ЦОГ-2, з важливими відмінностями в регуляції та експресії цих ферментів у різних тканинах. Ступінь інгібування ферменту різниться у різних представників НПЗЗ і може впливати як на активність, так і на токсичність конкретного препарату.

Більшість НПЗЗ до відкриття ізоформи ЦОГ-2 на початку 1990-х років були ефективними інгібіторами обох форм ЦОГ. Після цих спостережень було зроблено спробу розробити НПЗЗ, які б переважно пригнічували ЦОГ-2, ізоформу, яка безпосередньо активується при запальних станах і бере участь у виробленні медіаторів запалення, зберігаючи при цьому ЦОГ-1, що важливо для цитозахисту шлунка. Ці нові препарати були названі ЦОГ-2 селективними НПЗЗ, а також інгібіторами ЦОГ-2, селективними інгібіторами ЦОГ-2 і коксибами.

Найбільш важливими відмінностями між двома ізоформами ЦОГ є регуляція та експресія ферментів у різних тканинах:

ЦОГ-1 експресується в більшості тканин, але по-різному. Його описують як «домашній» фермент, який регулює нормальні клітинні процеси (такі як цитозахист шлунка, гомеостаз судин, агрегацію тромбоцитів і функцію нирок), і він стимулюється гормонами або факторами росту.

ЦОГ-2 експресується в мозку, нирках, кістках і, ймовірно, в жіночій репродуктивній системі. Його експресія в інших місцях посилюється під час станів запалення або, експериментально, у відповідь на мітогенні стимули.

ЦОГ-2 селективні НПЗЗ були розроблені з метою інгібування індукованої ізоформи ЦОГ-2 без суттєвого впливу на конститутивну ізоформу ЦОГ-1. При її розробці сподівалися, що ця формула може зменшити запалення, підвищити ефективність, а також мінімізувати токсичність, включаючи шлунково-кишкові побічні ефекти. Селективні до ЦОГ-2 НПЗЗ демонструють принаймні 200–300-кратну селективність інгібування ЦОГ-2, порівняно з ЦОГ-1, у визначених терапевтичних дозах. Вони більш ефективні щодо інгібування ЦОГ-2 і менш ефективні щодо інгібування ЦОГ-1, порівняно з неселективними НПЗЗ. Селективність ЦОГ-2 є явищем, пов'язаним із дозою, зі зниженням селективності при більш високих дозах у межах рекомендованих діапазонів. У клінічних дозах селективні НПЗЗ ЦОГ-2 забезпечують анальгезію, порівнянну з неселективними НПЗЗ у пацієнтів з ревматоїдним артритом і остеоартритом, а також деякі інші потенційні переваги, зокрема зниження гастроудоденальної токсичності (оскільки ЦОГ-1 бере участь у цитозахисті шлунка).

Зниження токсичності лікування за допомогою ЦОГ-2 селективних НПЗЗ

Деякі токсичні ефекти, пов'язані із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів, виникають рідше або меншою мірою при застосуванні селективних інгібіторів цикло-

оксигенази 2 (ЦОГ-2), ніж при застосуванні більшості неселективних НПЗЗ у затверджених дозах. Спостерігається знижена гастроудоденальна токсичність, мінімальний або відсутній вплив на функцію тромбоцитів і знижений ризик кровотечі. Крім того, ЦОГ-2 селективні НПЗЗ мають невеликий ризик виникнення бронхоспазму у пацієнтів з астмою, спричиною прийомом аспірину. Отже, основні особливості застосування коксибів, у порівнянні з іншими НПЗЗ, полягають в низці наступних ефектів:

Зменшення гастроудоденальної токсичності

Багато клінічних випробувань підтвердили відносне зниження гастроудоденальної токсичності всіх селективних інгібіторів ЦОГ-2, порівняно з неселективними НПЗЗ у зівставних терапевтичних дозах.

Відсутність пригнічення тромбоцитів

Селективні НПЗЗ ЦОГ-2 майже не пригнічують функцію тромбоцитів. Вироблення простаноїдів активованими тромбоцитами відіграє важливу роль у функції тромбоцитів і сприяє звуженню судин. Вироблення сильної діючої простаноїду, тромбоксану А₂, залежить від ЦОГ-1, і інгібування ЦОГ-2 окремо не впливає або не впливає на функцію тромбоцитів, включаючи агрегацію та адгезію тромбоцитів. Ця властивість приводить до зниження ризику кровотечі у пацієнтів, які приймають варфарин і одночасно приймають селективні НПЗЗ ЦОГ-2, порівняно з тими, хто отримує неселективні НПЗЗ.

Відсутність бронхоконстрикції

На відміну від аспірину та деяких НПЗЗ, селективні інгібітори ЦОГ-2 мають незначний ризик спровокувати бронхоспазм у пацієнтів із астмою, спричиною аспірином.

Відсутність гіпертензивного ефекту

На відміну від неселективних НПЗЗ, селективні НПЗЗ ЦОГ-2 не пов'язані з гіпертензією.

Всі наведені особливості ЦОГ-2 НПЗЗ були підтверджені відповідними клінічними дослідженнями. Зокрема, для вивчення низького гастроінтестинального ризику було проведено рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження, в якому проводилося ендоскопічне обстеження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, за участю пацієнтів, у яких на початковому етапі виразок не було і які отримували лікування НПЗЗ. В ендоскопічних дослідженнях тривалістю 12 тижнів цефекоксид (у дозах 100–800 мг на добу) представляв значно менший ризик утворення виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, порівняно з напроксеном (1000 мг на добу) та ібупрофеном (2400 мг на добу). Також ризики шлунково-кишкових ускладнень вивчалися у проспективному рандомізованому дослідженні тривалістю 24 тижні за участю пацієнтів віком 60 років або з наявністю в анамнезі виразок шлунка та дванадцятипалої кишки (пацієнтів, які приймали ацетилсаліцилову кислоту, виключали). Відсоток пацієнтів зі зниженням рівня гемоглобіну (2 г/дл) та/або гематокриту (10 %) внаслідок підтверджених або можливих порушень з боку травного тракту був нижчим у пацієнтів, які отримували цефекоксид у дозі 200 мг 2 рази на добу (N = 2238), порівняно з пацієнтами, які отримували диклофенак пролонгованої дії у дозі 75 мг 2 рази на добу плюс омепразол у дозі 20 мг 1 раз на добу (N = 2246). Частота клінічних проявів ускладнень з боку травного тракту, таких як перфорація, обструкція або кровотеча, була дуже низькою, при чому відмінностей між групами лікування не було (4–5 на групу).

Ризики з точки зору кардіоваскулярного впливу вивчалися у багатоцентровому подвійному сліпому дослідженні, де оцінювали вплив різних типів НПЗЗ на 24-годинні вимірювання артеріального тиску у пацієнтів з остеоартритом або ревматоїдним артритом, які мали або були в групі ризику щодо ішемічної хвороби серця. Через чотири місяці зміна 24-годинного середнього систолічного артеріального тиску становила $-0,3$ мм рт.ст. (95% ДІ, від $-2,25$ до $1,74$) у пацієнтів, рандомізованих для селективних ЦОГ-2 НПЗЗ, порівняно з $3,7$ мм рт.ст. (95% ДІ, $1,72$ - $5,58$) у пацієнтів, яким призначено неселективний НПЗЗ ібупрофен. Крім того, частота нової гіпертензії була нижчою в групі целекоксибу (10 проти 23 відсотків) [3].

Безпеку призначень селективних НПЗЗ вивчали також з точки зору ймовірності бронхообструкції. Пацієнти з астмою і непереносимістю аспірину або так званою тріадою Самтера (аспіринова тріада), з псевдоалергією 1 типу на неселективні НПЗЗ, можуть безпечно приймати інгібітори ЦОГ-2, як показано в метааналізі 14 плацебо-контрольованих сліпих клінічних досліджень [4]. Цей мета-аналіз включав 426 дорослих із аспіриновою астмою та реакціями на аспірин або інші НПЗЗ, які пройшли провокаційне лікування стандартними дозами інгібіторів ЦОГ-2. Реакцій при цьому не спостерігалось. Проте автори аналізу відзначили, що в усіх дослідженнях використовувалися помірні дози інгібіторів ЦОГ-2, тому ці дані не виключають можливості того, що деякі дуже чутливі пацієнти все ще можуть реагувати на дуже високі дози цих препаратів. Наразі є дані, що доцільно рекомендувати пацієнтам починати з низької дози інгібітора ЦОГ-2 і поступово збільшувати дозу залежно від переносимості, якщо потрібна терапія високими дозами.

Надзвичайну роль з точки зору оцінки ефективності та безпеки целекоксибу відіграло дослідження CLASS (Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study), яке вивчало целекоксид з точки зору найбільш поширених побічних ефектів НПЗЗ [5].

У дослідженні CLASS сумарні показники Каплана – Маєра (оцінка за методом побудови кривих Каплана-Маєра є одним із найкращих статистичних методів, що використовується для вимірювання ймовірності виживання пацієнтів, які проживуть певний період часу після лікування) через 9 місяців з точки зору розвитку периферичних набряків у пацієнтів, що отримували целекоксид у дозі 400 мг двічі на добу, ібупрофен у дозі 800 мг тричі на добу та диклофенак у дозі 75 мг двічі на добу, становили 4,5 %, 6,9 % та 4,7 % відповідно. Також за даними цього ж дослідження CLASS, частота виникнення артеріальної гіпертензії у пацієнтів, які отримували целекоксид, ібупрофен і диклофенак, становила 2,4 %, 4,2 % та 2,5 % відповідно. Окрім цього, проводилася оцінка розвитку виразкової хвороби. Результати, отримані в дослідженні CLASS, говорять про те, що частота ускладненої та симптоматичної виразки у всіх пацієнтів через 9 місяців становила 0,78 %, а у підгрупі пацієнтів, які приймали низькі дози ацетилсаліцилової кислоти, – 2,19 %. У пацієнтів віком від 65 років частота випадків становила 1,40 % через 9 місяців та 3,06 % при одночасному застосуванні ацетилсаліцилової кислоти.

Отже, коксиби, серед представників групи НПЗЗ є одними з найбільш безпечних з точки зору ризику побічних ефектів, при цьому їх ефективність в лікуванні хронічного больового синдрому надзвичайно висока.

Целекоксид – препарат вибору для лікування больового синдрому

Целекоксид є одним з представників ЦОГ-2 НПЗЗ, за своєю будовою він є піразолом із заміщеним діариллом, хімічно подібним до інших неариламінових сульфонамідів (наприклад, тіазидів, фуросеміду). Показанням для його застосування, згідно з інструкцією, є симптоматична терапія остеоартриту, ревматоїдного артрити та анкілозуючого спондиліту. Він зарекомендував себе як ефективний та безпечний препарат, що було підтверджено низькою досліджень, які довели його значний знеболювальний вплив при низькому ризику розвитку побічних ефектів.

Так, наприклад, застосування целекоксибу для лікування запалення та болю при остеоартриті коліна та кульшового суглоба оцінювалось приблизно у 4200 пацієнтів у дослідженнях, контрольованих за допомогою плацебо та активного препарату, тривалістю до 12 тижнів. Препарат також оцінювався для лікування запалення та болю при ревматоїдному артриті приблизно у 2100 пацієнтів у дослідженнях, контрольованих за допомогою плацебо та активного препарату, тривалістю до 24 тижнів. Додатково дози целекоксибу 200–400 мг забезпечували знеболювання протягом 24 годин з моменту прийому препарату. Целекоксид також оцінювався для симптоматичного лікування анкілозуючого спондиліту у 896 пацієнтів у дослідженнях, контрольованих за допомогою плацебо та активного препарату, тривалістю до 12 тижнів. Целекоксид у дозах 100 мг 2 рази на добу, 200 мг на добу, 200 мг 2 рази на добу та 400 мг на добу у цих дослідженнях продемонстрував значне полегшення болю, зниження загальної активності захворювання та покращення функціонування при анкілозуючому спондиліті.

Порівнювали целекоксид також з іншими представниками НПЗЗ з точки зору знеболювального ефекту на фоні впливу на серцево-судинну систему. Наприклад, клінічне дослідження PRECISION (Проспективне рандомізоване оцінювання комплексної кардіоваскулярної безпеки целекоксибу порівняно з ібупрофеном або напроксеном) [6]. В результаті дослідження були наведені дані, що целекоксид був не менш ефективним, ніж неселективні напроксен та ібупрофен, а також мав високу кардіоваскулярну безпеку.

В арсеналі українського лікаря целекоксид представлений у вигляді препарату Ранселекс® (RANSELEX, ТОВ «Ранбаксі Фармасьютикалс Україна», група компаній «САН ФАРМА»). Він має два варіанти дозування у вигляді капсул – 100 та 200 мг для зручного застосування та дозування. Максимальна рекомендована добова доза становить 400 мг для всіх показань (рекомендована доза при остеоартрозі, ревматоїдному артриті та анкілозуючому спондиліті це 200 мг на добу, розподілених на два прийоми). Ранселекс можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Призначення ранселексу може бути ефективним вирішенням проблеми хронічного больового синдрому, оскільки має високий профіль безпеки навіть при тривалому прийомі хворими, що мають супутні захворювання. Комбінація модифікації способу життя, нефармакологічних методів лікування та застосування Ранселексу може забезпечити пацієнту високу якість життя без болю, тривалу працездатність та відсутність прогресування хвороби.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Effectiveness of non-steroidal antiinflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis / B. R. Costa, S. Reichenbach, N. Keller [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – P. e21.
2. Acetaminophen for osteoarthritis / T. E. Towheed, L. Maxwell, M. G. Judd [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2006. CD004257.
3. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) / F. Ruschitzka, J. S. Borer, H. Krum [et al.] // *Trial. Eur Heart J*. – 2017. – Vol. 38. – P. 32–82.
4. Safety risks for patients with aspirinexacerbated respiratory disease after acute exposure to selective nonsteroidal antiinflammatory drugs and COX-2 inhibitors: Meta-analysis of controlled clinical trials / D. R. Morales, B. J. Lipworth, B. Guthrie [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 134. – P. 40.
5. Karateev A. Celecoxib: evaluation of its efficacy and safety in the second decade of the 21st century / Karateev Andrei // *Modern Rheumatology Journal*. – 2013. – P. 54. DOI: 10.14412/1996-7012-2013-2439.
6. Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen / Steven E. Nissen, MD, MACC, Anthony A. Bavry, MD, MPH, FACC // *PRECISION*. – 2017.
7. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу РАНСЕЛЕКС (RANSELEX)

Summary

The place of celecoxib in the pain management of joint and spine diseases

O. M. Barna

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Non-steroidal anti-inflammatory drugs play an important role in the symptomatic and pathogenetic treatment of joint and spinal pain in osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and ankylosing spondylitis. However, there is a certain caution in the use of non-selective NSAIDs, as their use is associated with a number of side effects. NSAIDs that inhibit cyclooxygenase-2 (COX-2), or so-called highly selective NSAIDs or coxibs, have proven to be effective analgesics with a high safety profile. A number of clinical trials have shown that celecoxib, as one of the COX-2 NSAIDs, does not cause an increased risk of gastrointestinal bleeding, gastric or duodenal ulcers, increased blood pressure, bronchospasm, and other complications. Celecoxib can be prescribed for a long time and at the same time be safe and physically effective in terms of analgesic effect.

Keywords: pain relief, joint, cyclooxygenase, safety