

Перспективы применения ингибиторов циклооксигеназы-2 при остеоартрозе

Е.С. Цветкова, Е.Ю. Панасюк, О.В. Рубцов, Н.Г. Иониченко

ГУ «Институт ревматологии РАМН», г. Москва

Consilium Medicum, 2004, № 6 (2)

Международное десятилетие костно-мышечных нарушений представляет собой глобальную акцию, направленную на реализацию основной задачи – улучшение качества жизни пациентов, страдающих хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата [1].

Остеоартроз (по международной классификации – остеоартрит) – наиболее частое заболевание суставов, клинические проявления которого отмечаются почти у 20% населения земного шара, является одной из основных причин временной нетрудоспособности и инвалидности, уступая только ишемической болезни сердца. Современная ревматология рассматривает остеоартрит как гетерогенную группу заболеваний суставов различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими признаками и исходом, приводящим к полной потере хряща и повреждению субхондральной кости, синовиальной оболочки, внутрисуставных связок, суставной капсулы и периартикулярных мышц [2–4].

Сложность патогенеза остеоартроза (ОА) определяется особым строением хрящевой ткани, важнейшая функция которой заключается в адаптации сустава к механической нагрузке и обеспечении движения. Гиалиновый суставной хрящ состоит из соединительнотканного матрикса и клеточных элементов – хондроцитов, которым отводится ключевая роль в поддержании равновесия между синтетическими (анаболическими) и деструктивными (катаболическими) процессами [5]. При возникновении ОА баланс нарушается в сторону преобладания катаболических процессов [6]. Значительную роль при этом играют провоспалительные цитокины, прежде всего интерлейкин-1 (ИЛ-1), под действием которого хондроциты продуцируют протеолитические ферменты (матриксные металлопротеиназы), вызывающие дегенерацию коллагена и протеогликанов. При ОА происходит гиперпродукция хондроцитами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) – фермента, индуцирующего синтез простагландинов, которые принимают участие в развитии воспаления и индуцибельной синтетазы оксида азота (фермента, регулирующего образование оксида азота, который оказывает токсическое действие на хрящ и вызывает апоптоз хондроцитов) [7]. О важной роли воспаления в развитии ОА свидетельствуют наличие гиперплазии и мононуклеарной инфильтрации синовиальной оболочки, которые не отличаются от таковых при ревматоидном артрите; увеличение экспрессии онкопротейнов и фактора транскрипции NF-κB, регулирующего синтез провоспалительных медиаторов; определенная связь между стойким повышением уровня С-реактивного белка (СРБ) и прогрессированием ОА [8]. Выделение особого типа воспалительного ОА [9], для которого характерны стойкая утренняя скованность, стойкий синовит (нередко с выпотом в полость сустава), хроническая (в том числе ночная) боль умеренной и даже выраженной интенсивности, свидетельствует о необходимости проведения адекватной противовоспалительной терапии.

Современная концепция механизма действия нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) за-

ключается в том, что анальгетический и противовоспалительный эффекты препаратов данной группы зависят от ингибции ЦОГ-2, а развитие побочных реакций определяется подавлением ЦОГ-1 [10]. Данная концепция послужила основой для разработки нового класса НПВП – так называемых селективных ингибиторов ЦОГ-2, позволяющих диссоциировать понятие эффективности и безопасности при избирательном подавлении ЦОГ-2.

В последние годы получены новые факты о роли ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в норме и патологии, а также о ЦОГ-независимых механизмах действия НПВП: ингибции провоспалительных цитокинов; образовании супероксидных радикалов, фосфолипазы С; факторе транскрипции NF-κB, участвующем в регуляции синтеза провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, что служит дополнительным (пока на уровне эксперимента) обоснованием применения НПВП при ОА [11–13].

Обосновано предположение, что препараты со сбалансированной ингибирующей активностью в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2 могут иметь преимущество перед специфическими ингибиторами ЦОГ-2 (так называемые коксибы), поскольку имеются данные, что в развитии воспаления и боли участвует не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1; также установлена физиологическая роль ЦОГ-2-зависимого синтеза простагландинов (ПГ) в заживлении язв верхних отделов пищеварительного тракта, овуляции, образовании простагландина (PGI₂) клетками сосудистого эндотелия (снижение антитромботического эффекта) [14].

В результате углубления знаний и накопления клинических данных о механизмах действия НПВП была сформирована рабочая классификация [15], согласно которой все существующие НПВП делятся на четыре группы.

1. Селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты).
2. Неселективные ингибиторы ЦОГ (большинство стандартных НПВП).
3. Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид).
4. Специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб).

При назначении НПВП пациентам с ОА необходимо учитывать данную классификацию, поскольку основными целями терапии являются достижение максимального лечебного эффекта и минимизация частоты и тяжести побочных реакций (ПР), т. е. безопасность лечения, поскольку хронический характер боли вынуждает пациентов принимать НПВП, по сути, непрерывно, на протяжении всей жизни. Однако даже кратковременный прием НПВП (в том числе в низких дозах) может приводить к развитию побочных реакций, угрожающих здоровью и жизни больных ОА. Проблема безопасности применения НПВП особенно актуальна для пациентов с ОА, которые часто страдают другими заболеваниями (у 50% больных с ОА, в частности, отмечается артериальная гипертензия) и вынуждены принимать различные лекарственные препараты. Необходимо знать, что большинство НПВП обладают способностью повышать артериальное давление, снижая эффек-

Характеристика НПВП, рекомендованных для лечения ОА

Название	Фармакокинетика		Диапазон доз, мг/день	Анальгетический эффект, %	Совместимость с другими препаратами	Кратность приема
	Начало действия, мин	T _{1/2} , ч				
Диклофенак	30	1-2	75-150	80-85	[3, 5, 6, 7]*	2-3
Ибупрофен	30	1,2-2,1	1200-2000	60-70	2, 3, 4, 6, 7	3-4
Кетопрофен			100-200	75-80	[2, 5, 6]*	2-3
Лорноксикам		3-5	8-16	80-85	[2, 3, 4, 5, 6, 7]*	2
Мовалис (мелоксикам)	30-45	20	7,5-15	80-85	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	Однократно
Напроксен			500-750	70-80	[1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]*	2-3
Нимесулид			100-200	80-85	[3, 5]*	1-2
Целекоксиб	120-180	11,2	100-200	80-85	[2]*	1-2

Примечание: []* – при совместном использовании необходим клинический и лабораторный мониторинг: 1 – антидепрессанты; 2 – непрямые антикоагулянты; 3 – β-блокаторы; 4 – пероральные гипогликемические препараты; 5 – гипотензивные средства; 6 – диуретики; 7 – сердечные гликозиды.

тивность ингибиторов АПФ и диуретиков, а также усугублять (или выявлять) застойную сердечную недостаточность (ЗСН). Риск обострения ЗСН у пациентов со скрытым течением этого заболевания сопоставим с риском тяжелых поражений пищеварительного тракта, в связи с чем назначение НПВП отрицательно влияет на выживаемость больных. Следует учесть, что совместный прием НПВП и малых кардиопротекторных доз аспирина, с одной стороны, увеличивает риск развития гастропатий, с другой – является необходимым у лиц с поражением сердечно-сосудистой системы (антитромботический эффект) [16, 17]. Применение НПВП при ОА является сложной и неоднозначной проблемой. При выборе НПВП для лечения больных с ОА следует [15] учитывать факторы риска возникновения побочных реакций (пожилой возраст, наличие язвенного анамнеза, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, прием непрямым антикоагулянтов и низких доз аспирина), селективность препаратов в отношении ЦОГ-2, совместимость с другими лекарственными средствами и возможное негативное влияние на хрящ (таблица). Единого мнения о воздействии НПВП на гиалиновый хрящ нет. По последним обобщенным данным [18], в исследованиях *in vitro* индометацин и салицилат натрия подавляют синтез компонентов матрикса хряща, а мелоксикам и нимесулид увеличивают синтез его компонентов и предотвращают апоптоз хондроцитов. В клинических исследованиях отрицательное влияние на течение ОА подтверждено только для индометацина, в связи с чем он не показан для терапии данного заболевания. Наибольшими негативными свойствами из стандартных НПВП обладает пироксикам, в связи с чем его применение следует максимально ограничить при наличии хотя бы одного из перечисленных факторов риска. Очень высока вероятность возникновения тяжелых гастроэнтерологических осложнений у кеторолака трометамин [19], поэтому его применение для уменьшения хронической боли нежелательно.

У пожилых пациентов с ОА и с факторами риска возникновения ПР, а также у лиц с сопутствующей патологией препаратами выбора являются ингибиторы ЦОГ-2, которые в настоящее время рекомендованы Американской коллегией ревматологов, комитетом экспертов Европейской антиревматической лиги для лечения ОА крупных суставов [23, 28].

Наиболее широко и разносторонне изученным является первый селективный ингибитор ЦОГ-2 – мелоксикам (Мовалис) [25–27].

Селективность Мовалиса в отношении ЦОГ-2, продемонстрированная с использованием всех существующих экспериментальных методов, сопоставима с коксибами. Мовалис используется в клинической практике с 1995 г. Эффективность и безопасность препарата установлены с соблюдением всех современных требований доказательной медицины в более чем 230 клинических исследований длительностью до 1,5 года, в том числе при ОА. Результаты клинических исследований подтверждены данными применения Мовалиса в широкой клинической практике.

Среди всех препаратов, избирательно подавляющих ЦОГ-2, только Мовалис рекомендован для лечения ОА, ревматоидного артрита и болезни Бехтерева; к настоящему времени более 100 млн больных большинства стран мира получают лечение именно этим препаратом. Очень важно, что результаты применения Мовалиса в широкой клинической практике, в том числе у пациентов с факторами риска возникновения ПР (пожилой возраст, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, одновременный прием кардиопротекторных доз аспирина и др.), подтвердили, что препарат обладает оптимальным соотношением «польза/риск» и характеризуется фармакоэкономическими преимуществами.

Фармакокинетические свойства Мовалиса дают возможность принимать препарат один раз в день, что способствует соблюдению пациентами режима лечения, особенно при непрерывной терапии тяжелых хронических РЗ. Мовалис можно применять у лиц пожилого возраста при легких нарушениях функции почек и печени, так как он обладает очень низкой нефро- и гепатотоксичностью. Всасывание и распределение Мовалиса при его сочетанном применении с антацидами, циметидином, дигоксином и фуросемидом не ухудшается, что особенно важно для больных пожилого возраста.

При проведении мета-анализа 10 рандомизированных строго контролируемых исследований у более чем 20 тыс. больных установлено, что терапия Мовалисом позволяет уменьшить риск возникновения желудочно-кишечных осложнений на 36%, снизить частоту тяжелых поражений (язвы, перфорации, кровотечения) на 48% по сравнению с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном [25].

Риск возникновения гастроэнтерологических ПР меньше даже у лиц, получающих сочетанную терапию Мовалисом и кардиопротекторными дозами аспирина [26].

Особый интерес представляют данные, обобщающие результаты применения различных доз Мовалиса у 27 тыс.

больных, которые подтверждают, что терапия данным препаратом (по сравнению со стандартными НПВП) не увеличивает риск развития кардиоваскулярных осложнений (инфаркта миокарда, ЗСН, артериальной гипертензии) и не обладает нефро- и гепатотоксичностью. Кроме того, в последнее время получены интересные данные о возможном кардиопротекторном действии Мовалиса у пациентов с острым коронарным синдромом. Это исследование подтверждает принципиальное отличие Мовалиса от других ингибиторов ЦОГ-2, назначение которых может, по некоторым данным, приводить к увеличению частоты инфаркта миокарда и тромботических осложнений.

При сравнении частоты тромбэмболических (ТЭ) осложнений (сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и тромбозов периферических вен) в обычных клинических условиях, когда пациентам с ОА крупных суставов назначали оригинальный мелоксикам или целекоксиб и в дальнейшем проводили в течение 6 мес мониторинг нежелательных явлений, различий в частоте тромбозов периферических вен и сердечно-сосудистых осложнений не выявлено [29]. Было обнаружено относительное повышение частоты цереброваскулярных ТЭ на фоне приема целекоксиба в сравнении с таковым во время терапии Мовалисом.

В сравнении с другими ингибиторами ЦОГ-2 Мовалис обладает рядом преимуществ. Недавно разработанные парентеральные формы позволяют обоснованно рекомендовать данный препарат для купирования обострения хронической боли при ОА [27]. При внутримышечном введении обезболивающий и противовоспалительный эффекты проявляются через 30–50 мин и сохраняются как минимум 5–6 ч. При внутримышечном введении любого НПВП не-

обходимо убедиться в хорошей местной и системной переносимости, поскольку последняя не зависит от пути введения. Мовалис не вызывает очагового некроза в месте введения, внутримышечное введение препарата не приводит к повышению уровня креатинфосфокиназы в отличие от кетопрофена, диклофенака и пироксикама.

Частота и спектр системных побочных реакций при назначении Мовалиса внутримышечно (15 мг в 1,5 мл) курсом 3–7 дней не отличались от таковых на фоне плацебо.

Последовательное, ступенчатое назначение Мовалиса внутримышечно, затем per os является эффективной схемой лечения обострения хронической боли при ревматических заболеваниях и может быть альтернативой применения стандартных НПВП.

Особый аспект использования Мовалиса – это возможность его назначения при проведении ортопедических операций, так как недавно было установлено, что использование препарата позволяет снизить кровопотерю в среднем на 17% по сравнению с диклофенаком и набуфетоном.

Преимуществом Мовалиса также является отсутствие отрицательного влияния на суставной хрящ, так как в терапевтических концентрациях лекарственное средство не подавляет образование полноценных протеогликанов в отличие от других НПВП, снижает уровень ряда ферментов, разрушающих хрящ, и может рассматриваться как хондронейтральный и даже хондропротекторный препарат.

Поскольку лечение ОА является очень сложной, по сути, общетерапевтической проблемой, использование Мовалиса представляется реальной перспективой минимизации риска осложнений при сохранении высокой эффективности терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Насонова В.А., Халтаев Н.Г. Тер. архив. – 2001. – № 5. – С. 5–7.
2. Brandt K.D., Doherty M., Lohmander L.S. et al. Osteoarthritis. – Oxford Univ. Press. – 1988.
3. Felson D.T., Lawrence R.C. et al. Ann. Intern. Med. – 2000. – 133: 653–646.
4. Creamer P., Hochberg M.C. Lancet. – 1997. – 350: 503–508.
5. Pelletier J.-P., Martel-Pelletier J., Howell D.S. in Koopman ad. Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology. Williams@Wilkins. – Baltimore. – 1993. – 2: 1969–84.
6. Lawrence R.C., Helmick C.G., Arnet F.C. et al. Arthritis Rheum. – 1996. – 41: 778–99.
7. Amin A.R., Abramson S.B. Curr. Opin. Rheumatol. – 1998. – 10: 263–8.
8. Насонов Е.Л. Consilium Med. – 2001. – 3; 9: 408–414.
9. Насонова В.А., МРЖ. – 2002. – 10, № 6: 302–7.
10. Brooks P., Emery P., Evans J.F. et al. Rheumatol. – 1999. – 38: 779–88.
11. Dubois R.N., Abramson S.B., Crofford L. et al., FASE-BJ. – 1998. – 12: 1063–73.
12. Smith C.J., Zbarg Y., Kobold C.M. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. – 1998. – 95: 1313–18.
13. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине). – М., 2000. – 262 с.
14. Catella-Lawson F., Reilly M.P. et al. N Engl. J. Med. – 2001. – 345: 1809–1817.
15. Насонова В.А. МРЖ. – 2000. – Т. 8, № 17. – 714–17.
16. Ray W.A., Stein C.M., Hall K. et al. Lancet. – 2002. – 359; jan2. – 118–23.
17. Whelton A., Fort J.G., Puma J.A. et al. Amer. J. Therap. – 2001. – 8: 285–95.
18. Ding C. Inflammation. – 2002. – 26; 3: 139–42.
19. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Consilium Med. – 2001. – 2, 12. – 509–14.
20. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В. Росс. ревматология. – 1999. – 3: 8–14.
21. Lornoxicam. A novel analgetic and anti-inflammatory agent. Product monograph. Adis Int Lim. – 1996.
22. Bennet A., Villia W. Exp. Opin. Pharmacotherapy. – 2000. – 1: 277–286.
23. American Coll. Rheumatol. Subcommittee on OA Guidelines. Recommendations for the medical management of the hip and knee. – Arthritis Rheum. – 2000. – 43: 1905–15.
24. Насонов Е.Л. – Русс. мед. журн. – 1999. – 12: 580–85.
25. Schoenfeld P. – Am. J. Med. – 1999. – 107: 485–545.
26. Degner F., Lanes S. et al. Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors / Ed.Vane J.R. and Batting R.M., 2001. – part 23. – 498–523.
27. Del Tacca M., Calucci R. et al. Clin drug invest. – 2002. – 22 (12): 498–523.
28. Jordan K.M., Arden N.K. et al. Ann Rheum Dis. – 2003. – 62 (12): 1145–1155.
29. Layton D., Hughes K. et al. Rheumatology. – 2003. – 42: 1–11.

Статья печатается в сокращении