

**Ключевые слова:**

нестероидные  
противовоспалительные  
препараты,  
гастротоксичность, коксибы.

## АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА ГАСТРОТОКСИЧНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ\*

**Резюме.** Проводится сравнительный анализ гастроинтестинальной токсичности традиционных и «новых» нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). К числу последних относят препараты с преимущественным влиянием на циклооксигеназу (ЦОГ)-2 — мелоксикам, нимесулид, этодолак — и специфические ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) — целекоксиб, вальдококсиб, рофекоксиб и др. Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что применение коксибов ассоциируется с более низким риском геморрагических осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, чем использование традиционных НПВП и таких препаратов, как мелоксикам. В наименьшей степени риск кровотечений повышает целекоксиб. Помимо селективности в отношении ЦОГ-2, гастротоксичность различных НПВП определяет целый ряд дополнительных факторов, к которым относятся широта терапевтического действия, генетически детерминированные особенности фармакокинетики, сопутствующие заболевания, пол, возраст, одновременное назначение пациенту нескольких лекарственных средств.

Среди достижений медицинской науки последнего времени большое значение имеют данные о молекулярных механизмах, лежащих в основе патогенеза ряда заболеваний, и создание на этой базе современных лекарственных препаратов, отличающихся от существующих не только терапевтическими возможностями, но и качественно лучшей переносимостью. Указанные достижения затронули и область противовоспалительной терапии, в которой в течение нескольких десятилетий широко применяют средства группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

В течение 1990–2000 гг. в медицинскую практику был внедрен ряд НПВП нового поколения (Насонова В.А., Насонов Е.Л. (ред.), 2003; Шварц Г.Я., 2004). При их разработке решали две основные задачи: прикладную медицинскую и научную. Первая задача состояла в том, чтобы разработать для медицинской практики новые НПВП, отличающиеся от существующих более благоприятным профилем безопасности, то есть лучшей переносимостью. Вторая — научная задача состояла в том, чтобы, основываясь на теоретических и экспериментальных данных о наличии «физиологической» и «патологической» изоформ фермента циклооксигеназы (ЦОГ) — ЦОГ-1 и ЦОГ-2 соответственно, участвующих в биосинтезе разных групп эйкозаноидов (простагландинов, тромбоксанов, простаглицлина), создать избирательные (селективные) ингибиторы ЦОГ-2, не оказывающие влияния на

ЦОГ-1. Именно торможение активности ЦОГ-1, ведущее к уменьшению продукции простагландинов, регулирующих в физиологических условиях микроциркуляцию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ее секреторную функцию, во многом определяет гастротоксические эффекты (синоним «НПВП-гастропатии») традиционных НПВП.

Обе указанные задачи были успешно решены рядом научных коллективов, работающих главным образом в исследовательских подразделениях крупных фармацевтических компаний («Searl», «Pfizer», «Merck & Co.» и др.). **Результатом** указанных исследований стало создание и внедрение в медицинскую практику НПВП нового поколения, таких как целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб и других, объединяемых в соответствии с особенностями химического строения и селективностью в отношении ЦОГ-2 в группу коксибов. Следует отметить то обстоятельство, что в период, непосредственно предшествующий созданию коксибов, в медицинскую практику вошли несколько НПВП, которые, как впоследствии было установлено, также оказывают преимущественное (но не селективное) влияние на ЦОГ-2 и вызывают меньше осложнений со стороны ЖКТ, чем традиционные противовоспалительные препараты. К ним относят мелоксикам, этодолак и нимесулид. Современные классификации НПВП, в основу которых положена избирательность действия в отношении изоформ ЦОГ, представлены в табл. 1.

\*Подготовлено по материалам публикации в журнале «Гастроэнтерология», 2005, № 14 (109), предоставленным компанией «Pfizer».

Таблиця 1  
Российская и американская классификации НПВП

Российская классификация (Шварц Г.Я., 2004)	Американская классификация (FDA) ( <a href="http://www.fda.gov/cder/inforpage/cox2/default.htm">www.fda.gov/cder/inforpage/cox2/default.htm</a> )
<p><b>Неселективные (неспецифические) ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– производные пропионовой кислоты: ибупрофен, карпрофен, кетопрофен, напроксен, флурбипрофен и др.;</li> <li>– производные индолилуксусной кислоты: индометацин, сулиндак, толметин;</li> <li>– производные эноловых кислот (оксикамы): изоксикам, лорноксикам, пироксикам, теноксикам и др.;</li> <li>– салицилаты: ацетилсалициловая кислота, дифлунизал, магния салицилат, холина салицилат и др.;</li> <li>– производные фенилуксусной кислоты: алклофенак, диклофенак натрий, фенклофенак и др.;</li> <li>– производные антралиновой кислоты: меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота;</li> <li>– производные пиразолона: оксифенилбутазон, фенилбутазон и др.;</li> <li>– производные нафтилуксусной кислоты: набуметон;</li> <li>– производные пиррола: кеторолак;</li> <li>– производные хиназолина: проквазон.</li> </ul> <p><b>Препараты с преимущественным влиянием на ЦОГ-2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– оксикамы: мелоксикам;</li> <li>– сульфонамиды: нимесулид;</li> <li>– производные индолилуксусной кислоты: этодолак.</li> </ul> <p><b>Коксибы (специфические ингибиторы ЦОГ-2):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>вальдекоксиб, лумиракоксиб, парекоксиб, рофекоксиб, целекоксиб, эторикоксиб</li> </ul>	<p><b>Неселективные НПВП:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>диклофенак; дифлунизал; ибупрофен; индометацин; кетопрофен; кеторолак; мелоксикам; набуметон; напроксен; оксапрозин; пироксикам; салисалат; сулиндак; толметин; мефенамовая кислота; этодолак</li> </ul> <p><b>ЦОГ-2 селективные НПВП:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>вальдекоксиб; рофекоксиб; целекоксиб</li> </ul>

Следует отметить, что в России из достаточно большой группы современных НПВП зарегистрированы лишь мелоксикам, нимесулид и целекоксиб. В отношении указанных НПВП имеется опыт длительного массового применения за рубежом, каждый из них прошел ряд различных по масштабам и глубине контролируемых клинико-фармакологических исследований. В связи с тем, что накопленный в нашей стране опыт их применения не так значителен, при анализе переносимости указанных средств необходимо основываться на зарубежные данные. При оценке сведений по переносимости современных НПВП не будем касаться привлекающих в последнее время внимание вопросов кардиотоксичности (Ушкалова Е.А., 2005), тем более что препарат рофекоксиб, с которым связана инициация этой проблемы в США, в нашей стране не зарегистрирован и не применяется.

Исходя из длительного исторического опыта применения НПВП наибольший интерес по-прежнему представляет гастротоксическое действие новых препаратов этой группы. Нозологически формы гастротоксических побочных эффектов НПВП представлены нарушениями пищеварения, гастроэзофагальным рефлюксом, эрозиями слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, гастритом, язвенными поражениями желудка, тонкого и толстого кишечника, геморрагиями и кровотечениями, а также пер-

форациями желудка и кишечника. Тяжелые повреждения верхних отделов ЖКТ на фоне противовоспалительной терапии отмечают достаточно часто (у 10–20% пациентов при применении традиционных НПВП и у 5–8% — при использовании преимущественно селективных ингибиторов ЦОГ-2), а их медицинские последствия и абсолютное количество весьма значительны.

Так, в США и Канаде, по данным системы ARAMIS (Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information System), регистрирующей побочные эффекты фармакотерапии, ежегодно зафиксировано более 16,5 тыс. летальных исходов на фоне применения НПВП (Singh G., Rosen Ramery D., 1998). При этом побочные гастротоксические эффекты вызывают практически все НПВП (с разной частотой) независимо от их химического строения, лекарственных форм и способа введения (энтерального и парентерального). Наряду с традиционным и в полной мере сохраняющим свое значение взглядом на патогенез гастротоксических побочных эффектов, главным звеном которого является подавление под влиянием НПВП «физиологического» изофермента — ЦОГ-1, вызывающего нарушение образования простагландинов, обеспечивающих интегративную целостность тканей ЖКТ, появился ряд новых данных и наблюдений, позволяющих существенно дополнить представления по этому вопросу.

Распространение генетических методов на изучение метаболизма лекарственных препаратов в зависимости от функционального состояния индивидуальных генов (фармакогенетика) или генома в целом (фармакогеномика) создало предпосылки для реальной индивидуализации фармакотерапии, а также прогнозирования и, соответственно, профилактики медикаментозных осложнений (Баранов В.С. и соавт., 2000). Известно, что индивидуальная вариабельность метаболизма лекарств является одной из наиболее важных причин медикаментозных осложнений. Во многих случаях такая вариабельность связана с полиморфизмом генов, кодирующих биосинтез метаболизирующих ферментов, и у лиц с ферментинактивирующими мутациями отмечают нарушения биотрансформации лекарств. В таких случаях при применении стандартной дозы препарата возможна его высокая концентрация в плазме крови и низкая скорость клиренса. Вариабельность (полиморфизм) генов изоферментов цитохрома P450 (CYP), участвующих в I фазе биотрансформации ксенобиотиков (в том числе лекарственных средств), а также полиморфизм генов микросомальных и немикросомальных ферментов печени (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, алкогольдегидрогеназа и др.) и генов рецепторов (в том числе для лекарственных средств), приводящий к нарушению первичных фармакологических реакций в тканях/клетках-мишенях, рассматриваются в настоящее время в качестве важной (может быть, даже основной) причины индивидуальных различий эффективности и переносимости лекарственных средств.

Ген, кодирующий изоферменты цитохрома P450, также обладает полиморфизмом и различными аллельными вариантами (Martinez C. et al., 2004). Два из этих вариантов отмечают в популяции наиболее часто и обуславливают нарушения лекарственного метаболизма у представителей европеоидной расы (кавказской группы). Данные варианты, обозначаемые символами CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3, характеризуются сниженной ферментной активностью в отношении субстратов по сравнению с аллелем «дикого» типа, обозначаемым символом CYP2C9\*1. **Изофермент цитохрома P450 CYP2C9 участвует в метаболизме большинства НПВП, в том числе оксикамов (мелоксикама и др.) и коксибов (целекоксиба и др. — табл. 2).** В этой связи была выдвинута гипотеза, согласно которой индивидуумы с аллелями CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 и низкой активностью метаболизирующих ферментов имеют более высокий риск развития побочных реакций в ответ на применение НПВП.

Таблица 2

**Участие изофермента цитохрома P450 CYP2C9 в метаболизме НПВП в печени (Goldstein J.A., De Moralis S.M., 1994; Minners J.G. Birkett D.J., 1998; Chaves M.L. et al., 2003; Laporte J-P et al., 2004; Zhang Y. et al., 2005)**

Интенсивный метаболизм при участии CYP2C9 (>80%)	Частичный метаболизм при участии CYP2C9 (<20%)	Отсутствие доказательств участия CYP2C9 в метаболизме
Ацеклофенак, вальдоксисиб, диклофенак, ибупрофен, индометацин, лорноксикам, мелоксикам, напроксен, пироксикам, целекоксиб	Парацетамол, салицилаты	Декскетопрофен, кеторолак, метамизол

В рамках проверки данной гипотезы в исследовании с участием 94 больных с острыми желудочно-кишечными геморрагическими осложнениями и 124 пациента, не имевших подобных осложнений на фоне терапии НПВП, установлено, что частота вариантов CYP2C9 аллелей повышена у пациентов с острыми кровотечениями (соотношение рисков 1,64) с заметной тенденцией увеличения риска вместе с повышением числа вариантных аллелей (p=0,02 — табл. 3) (Martinez C. et al., 2004).

Таблица 3

**Генотипы изоферментов цитохрома P450 CYP2C9 у пациентов с острыми геморрагическими осложнениями и не имеющих побочных эффектов на фоне приема НПВП<sup>а</sup> (Martinez C. et al., 2004)**

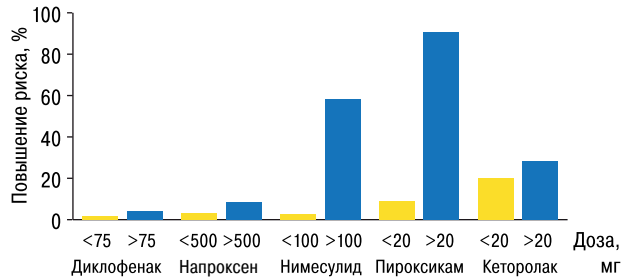
Генотип	Пациенты с геморрагическими осложнениями, n (%)	Пациенты без геморрагических осложнений, n (%)
CYP2C9 аллель*1/*1	43 (45,7)	74 (59,7)
CYP2C9 аллель*1/*2	30 (31,9)	29 (23,4)
CYP2C9 аллель*1/*3	12 (12,7)	16 (12,9)
CYP2C9 аллель*2/*2	6 (6,4)	2 (1,6)
CYP2C9 аллель*2/*3	2 (2,1)	1 (0,8)
CYP2C9 аллель*3/*3	1 (1,1)	2 (1,6)
<b>Всего</b>	<b>94 (100)</b>	<b>124 (100)</b>

<sup>а</sup>Ацеклофенак, декскетопрофен, диклофенак, ибупрофен, индометацин, кеторолак, лорноксикам, метамизол, напроксен, пироксикам, парацетамол, салицилаты, целекоксиб. НПВП применяли в обычно рекомендуемых дозах в среднем в течение 249 дней у пациентов с осложнениями и 1084 дня у пациентов без осложнений.

Соотношение пациентов с геморрагическими осложнениями на фоне применения НПВП (субстратов CYP2C9) составило 2,5 для гетерозиготных и 3,7 для гомозиготных видов мутаций гена (p<0,015). Эти данные подтвердили предположения о том, что наследуемые нарушения активности цитохрома P450 CYP2C9 **повышают риск тяжелых побочных эффектов**, выявляемых при использовании НПВП.

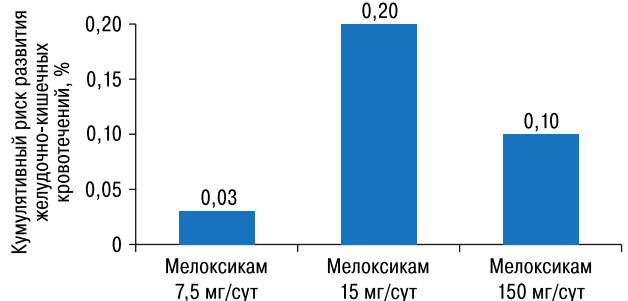
Не исключается, что полиморфизм генов других ферментов, участвующих в метаболизме НПВП, а также генов, кодирующих рецепторы простагландинов в тканях, оказывает существенное влияние как на эффективность препаратов, так и на их другие, негастроинтестинальные побочные эффекты.

Фармакогенетические особенности, по-видимому, определяют и присущие отдельным представителям группы НПВП заметные различия в широте терапевтического действия (то есть в соотношении доз препаратов, вызывающих лечебный и токсический эффекты), с которыми связано значительное возрастание риска серьезных гастроэнтерических поражений при повышении суточных дозировок. Об этом свидетельствует анализ 1505 случаев, представленный в широко цитируемой публикации Испанского центра фармакоэпидемиологических исследований (рис. 1) (Rodrigues L.A.G. et al., 1998).



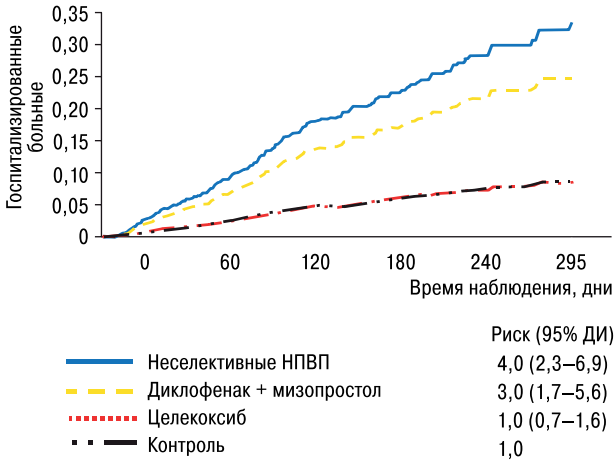
**Рис. 1.** Добавочный риск фатальных желудочно-кишечных кровотечений, связанный с повышением суточной дозы НПВП (Rodrigues L.A.G. et al., 1998)

Установлено, что если в случае диклофенака натрия, напроксена и кеторолака указанный риск при повышении дозировок возрастает в 1,5–2,5 раза, то при применении теноксикама, пироксикама и нимесулида он возрастает в 10–20 раз. Такими свойствами обладают не только некоторые традиционные НПВП, но и отдельные препараты, для которых показано преимущественное тормозящее влияние на ЦОГ-2, например мелоксикам (рис. 2).



**Рис. 2.** Зависимость между дозировками мелоксикама (7,5 и 15 мг) и риском ЖКТ-осложнений (перфорации, пилороспазм, ЖКТ-кровотечения) при продолжительности применения до 60 дней. Анализ 28 клинических исследований с участием 24 196 пациентов (Singh G. et al., 2004)

В то же время при применении селективных в отношении ЦОГ-2 НПВП (коксибов) риск развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ существенно снижается по сравнению с риском при применении неселективных НПВП и близок к таковому плацебо, в том числе у пациентов пожилого возраста (рис. 3) (Rodrigues L.A.G. et al., 1998; MacDonald T.M. et al., 2003; Шварц Г.Я., 2004).



**Рис. 3.** Риск госпитализации по поводу желудочно-кишечных кровотечений у больных пожилого возраста (средний возраст >66 лет), применявших неселективные ингибиторы ЦОГ-2 и Целекоксиб. Данные обсервационного когортного исследования в канадской популяции (MacDonald T.M. et al., 2003)

Следует отметить, что селективные НПВП, внедренные в клиническую практику в последние годы, практически всегда назначают пациентам с высоким риском осложнений со стороны ЖКТ, а их эффективность и переносимость являются предметом постоянного мониторинга. Как известно, особое значение при анализе эффективности и переносимости лекарственных средств имеют данные, полученные в многоцентровых сравнительных исследованиях с контрольной группой пациентов. Одно из таких исследований, проведенное в 18 клинических учреждениях Италии и Испании, включало 2813 больных с кровотечениями из верхних отделов ЖКТ (желудка и двенадцатиперстной кишки), получавших различные НПВП, и 7193 пациента, не принимавших НПВП и не имевших подобных кровотечений (Laporte J.-P., 2004).

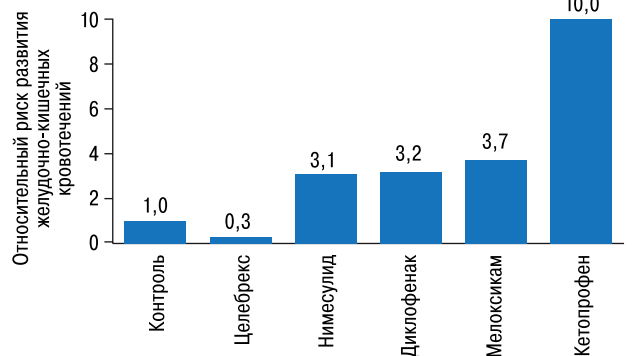
Целью данного исследования была оценка риска желудочно-кишечных кровотечений при применении традиционных и новых НПВП (рис. 4).

Основным регистрируемым показателем был добавленный риск кровотечения из верхних отделов ЖКТ с учетом различных факторов. С применением НПВП было связано 38% кровотечений. При этом для каждого из НПВП риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ имел дозозависимый характер. Наибольший добавленный риск кровотечений был отмечен для кетрولاка (24,7). Среди новых НПВП добавленный риск распределялся следующим образом: целекоксиб (0,3), мелоксикам (5,7), нимесулид (3,2), рофекоксиб (7,2). Важно отметить, что в данном исследовании был подтвержден факт наибольшего риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, имеющих в анамнезе язву желудка и двенадцатиперстной кишки, а также полу-

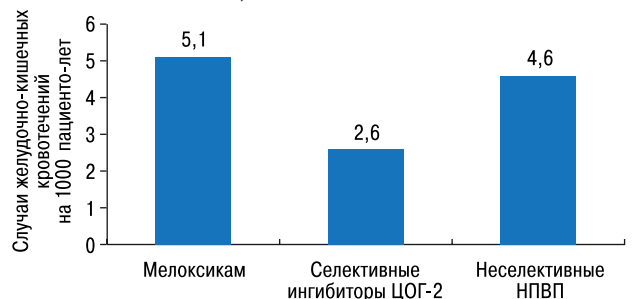
чающих антитромбоцитарные препараты по поводу сопутствующей сосудистой патологии.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение новых НПВП — селективных ингибиторов ЦОГ-2, хотя и сопровождается снижением риска гастротоксических осложнений (в случае целекоксиба этот риск близок к уровню плацебо), но полностью его не исключает.

Глубокий анализ данных по сравнительной гастротоксичности коксибов, мелоксикама и традиционных НПВП был проведен в Великобритании на основе Базы данных общей медицинской практики (UK General Practice Research Database), включавшей информацию от 686 врачей общей практики с 1987 по 2001 г., касавшуюся 1,38 млн пациентов, получавших данный вид фармакотерапии (MacDonald T.M. et al., 2003). В результате этого когортного исследования были рассчитаны риски желудочно-кишечных геморрагических осложнений и связанных с ними госпитализаций на фоне назначенных врачами мелоксикама (7,1 тыс. пациенто-лет), коксибов — рофекоксиба/целекоксиба (1,6 тыс. пациенто-лет) и традиционных НПВП (628 тыс. пациенто-лет). Наибольшее число факторов риска желудочно-кишечных кровотечений установлено у пациентов, применявших НПВП нового поколения (мелоксикам и коксибы). Во всей исследованной когорте пациентов было зарегистрировано 8526 эпизодов геморрагических осложнений со стороны ЖКТ (1,32 на 1000 пациенто-лет). При этом у получавших мелоксикам этот показатель составлял 5,1 на 1000 пациенто-лет, коксибы — 2,6 на 1000 пациенто-лет, традиционные НПВП — 4,6 тыс. на 1000 пациенто-лет (рис. 5).



**Рис. 4.** Риск развития желудочно-кишечного кровотечения при применении НПВП. У кетрولاка риск развития желудочно-кишечных заболеваний составляет 24,7



**Рис. 5.** Риск развития желудочно-кишечного кровотечения при применении мелоксикама, селективных ингибиторов ЦОГ-2 и неселективных НПВП. Анализ данных, полученных от 686 врачей, назначивших НПВП 1,38 млн пациентам за период с июня 1987 по январь 2001 г



На основании полученных данных был сделан вывод о том, что риск желудочно-кишечных кровотечений существенно снижается лишь при применении коксибов. Однако, хотя селективные ингибиторы ЦОГ-2 в этом плане, несомненно, превосходят мелоксикам и неспецифические ингибиторы ЦОГ-1/ЦОГ-2, полностью проблему гастротоксичности НПВП они не решают. Иными словами, основной механизм действия НПВП — избирательное торможение активности ЦОГ той или иной степени — не единственный патогенетический механизм их гастротоксичности. Имеется ряд дополнительных факторов, таких как уже отмеченные выше генетически детерминированные особенности фармакокинетики лекарственных средств, наличие различных видов патологии (и копатологии), при которых используют НПВП, пол, возраст, одновременное назначение пациенту нескольких медикаментов и др. Существенное значение имеет и широта терапевтического действия, индивидуальная для каждого НПВП. Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что даже незначительное повышение доз в рамках рекомендуемых терапевтических сопровождается заметным повышением риска гастротоксических осложнений в случае применения традиционных НПВП (диклофенак, кеторолак и др.) и препаратов с преимущественным влиянием на ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам). Коксибы также обладают различной терапевтической широтой. Наиболее велика она у целекоксиба, тогда как в случае использования рофекоксиба и других НПВП этой группы повышение дозировок может сопровождаться возрастанием частоты гастротоксических эффектов.

Для повышения безопасности индивидуального применения препаратов этой группы, наряду со сказанным, требуется учет многих факторов (Насонова В.А., Насонов Е.Л. (ред.), 2003; Шварц Г.Я., 2004), среди которых особенно важны наличие у пациента заболеваний ЖКТ, пожилой возраст, фармакогенетические особенности, режим дозирования, продолжительность применения, полипрагмазия по поводу сопутствующих заболеваний (применение глюкокортикостероидов, антиагрегантов, диуретиков и др.). Именно индивидуальный подход как к выбору препарата группы НПВП, так и к подбору его конкретной дозировки с учетом широты терапевтического действия в условиях мониторинга состояния верхних отделов ЖКТ, являются залогом не только эффективной, но и безопасной противовоспалительной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

- Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В.** (2000) Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. Санкт-Петербург, 272 с.
- Насонова В.А., Насонов Е.Л. (ред.)** (2003) Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практикующих врачей. Москва, 507 с.
- Ушкалова Е.А.** (2005) Кардиотоксичность — групповое свойство коксибов? Фарматека, 7: 71–78.
- Шварц Г.Я.** (2004) Современные нестероидные противовоспалительные препараты. 2-е изд., перераб. и доп. Москва, 96 с.
- Chaves M. L., De Korte C. J.** (2003) Valdecoxib: a review. Clin. Ther., 25: 812–851.
- Goldstein J.A., De Moralis S.M.** (1994) Biochemistry and molecular biology of human CYP2C subfamily. Pharmacogenetics, 4: 284–299.
- Laporte J.-P., Ibanes L., Vidal X. et al.** (2004) Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. Drug Safety, 27: 411–420.
- Lee C.R., Goldstein J.A., Pieper J.A.** (2002) Cytochrome P450 2C9 polymorphism: a comprehensive review of the *in vitro* and human data. Pharmacogenetics, 12: 251–263.
- MacDonald T.M., Morant S.V., Goldstein J.L. et al.** (2003) Channelling bias and the incidence of gastrointestinal haemorrhage in users of meloxicam, coxibs, and older, non-specific non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut, 52: 1265–1270.
- Mamdani M., Rochon P.A., Juurlink D. et al.** (2002) Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ, 325: 624–633.
- Martinez C., Blanco G., Ladero J. et al.** (2004) Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAID use. Br. J. Pharmacol., 141: 205–208.
- Minners J.G., Birkett D.J.** (1998) Cytochrome P4502C9 an enzyme of major importance in human drug metabolism. Br. J. Clin. Pharmacol., 45: 525–538.
- Ogino K., Hatanaka K., Kawamura M. et al.** (1997) Evaluation of pharmacological profile of meloxicam as an anti-inflammatory agent, with particular reference to its relative selectivity for cyclooxygenase-2 over cyclooxygenase-1. Pharmacology, 55: 44–53.
- Partigiani P., Capone M. L., Tacconelli S.** (2003) Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX-2 inhibitor. Expert. Opin. Pharmacother., 4: 265–284.
- Rodrigues L.A.G., Cattaruzzi C., Troncon M.G., Agostinis L.** (1998) Risk of hospitalization for upper Gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. Arch. Intern. Med., 158: 33–39.
- Singh G., Rosen Ramey D.** (1998) NSAID induced gastrointestinal complications: The ARAMIS Perspective-1997. J. Rheumatol., 25 (51): 8–16.
- Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G.** (2004) Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. Am. J. Med., 117: 100–106.
- Topol E.J., Falk G.W.** (2004) A coxib a day won't keep the doctor away (comment). Lancet, 364: 639–640 ([www.fda.gov/cder/infopage/cox2/default.htm](http://www.fda.gov/cder/infopage/cox2/default.htm)).
- Zhang Y., Zhong D., Si D. et al.** (2005) Lornoxicam pharmacokinetics in relation to cytochrome P4502C9 genotype. Br. J. Clin. Pharmacol., 59: 14–17.

## АНАЛІЗ ОСНОВНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ГАСТРОТОКСИЧНОСТІ СУЧАСНИХ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Г.Я. Шварц

**Резюме.** Проводиться порівняльний аналіз гастроінтестинальної токсичності традиційних та «нових» нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). До останніх належать препарати з переважним впливом на циклооксигеназу (ЦОГ)-2 — мелоксикам, нимесулід, етодалак — та специфічні інгібітори ЦОГ-2 (коксиби) — целекоксиб, вальдококсиб, рофекоксиб тощо. Результати численних клінічних досліджень свідчать про те, що застосування коксибів асоціюється з більш низьким ризиком геморагічних ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту, ніж використання традиційних НПЗП і таких препаратів, як мелоксикам. У найменшому

ступені підвищує ризик кровотечі цекококсиб. Підкреслюється, що окрім селективності щодо ЦОГ-2, гастротоксичність різних НПЗП визначає цілий ряд додаткових факторів, до яких належать широта терапевтичної дії, генетично детерміновані особливості фармакокінетики, супутні захворювання, стать, вік, одночасне застосування у пацієнта декількох лікарських засобів.

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні препарати, гастротоксичність, коксиби.

## THE ANALYSIS OF MAIN GASTROTOXICITY RISK FACTORS OF MODERN NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

G. Y. Shwarz

**Summary.** Comparative analysis of gastrointestinal toxicity of conventional and «new» non-steroidal anti-

inflammatory drugs (NSAIDs) was done. The last preparations are the drugs with preferred influence on the cyclooxygenase (COX)-2 – meloxicam, nimesulid, etodolac – and COX-2 specific inhibitors (coxibs) – celecoxib, valdecoxib, rofecoxib etc. The results of numerous clinical studies demonstrated that usage of coxibs associated with lesser risk of gastrointestinal haemorrhagic complications, compare to conventional NSAIDs and such preparations as meloxicam. Celecoxib lesser increase the risk of haemorrhage. Gastrotoxicity depends not only on COX-selectivity but also on such factors as therapeutic width, genetic determined pharmacokinetic features, comorbidity, sex, age, current prescription of some preparations.

**Key words:** non-steroidal anti-inflammatory drugs, gastrotoxicity, coxibs.



## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Кардиоваскулярные риски при спондилоартритах

Heeneman S., Daemen M. (2007) Cardiovascular risks in spondyloarthritides.

*Curr. Opin. Rheumatol.*, 19(4): 358–362.

Спондилоартриты связаны с повышенным риском развития кардиоваскулярных событий, которые в данном случае лишь частично могут быть объяснены наличием традиционных факторов риска. Вероятно, что также имеет значение хронический воспалительный статус. В обзоре рассмотрены новые сведения о кардиологической и сосудистой патологии, а также данные о потенциально перекрестной патологии.

Среди кардиологической патологии при спондилоартритах чаще всего встречаются нарушение проводимости и клапанная патология сердца. В недавних исследованиях обращено внимание на сосудистую патологию и продемонстрировано снижение эндотелиальной функции, предполагая, что атеросклеротическое поражение также приводит к повышению смертности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты недавних исследований предположили, что в данной сердечно-сосудистой патологии имеет значение хроническое воспаление, поскольку спондилоартриты и анкилозирующий спондилит связаны с повышенными уровнями циркулирующих воспалительных медиаторов, такими как С-реактивный протеин. Интересным является тот факт, что пациенты с анкилозирующим спондилитом имеют атерогенный липидный профиль и нарушения в их Т-хелперных субтипах, которые могут иметь значение в развитии сердечно-сосудистой патологии. Благоприятное влияние терапии статинами на циркулирующие воспалительные медиаторы и атерогенный липидный профиль может свидетельствовать о необходимости рассмотрения новых терапевтических подходов к пациентам со спондилоартритами.

### Макрофаги и продукты синтеза при ревматоидном артрите

Szekanecz Z. (2007)

Macrophages and their products in rheumatoid arthritis

*Curr. Opin. Rheumatol.*, 19(3): 302–307.

Макрофаги дифференцируются из моноцитов периферической крови. И моноциты, и синовиальные макрофаги имеют ключевое значение при ревматоидном артрите. Данные клетки вовлекаются в инициацию и поддержание воспаления, адгезию и миграцию лейкоцитов, деградацию матрикса и ангиогенез. Макрофаги вызывают адгезию молекул, рецепторов хемокинов и их поверхностных антигенов. Они также секретируют определенное количество хемокинов, цитокинов, факторов роста, протеазы и другие медиаторы.

В последнее время привлекает особое внимание ингибирующий фактор миграции, продуцируемый макрофагами. Данный цитокин принимает участие в активации макрофагов и продукции цитокинов. Ингибирующий фактор миграции также регулирует чувствительность к глюкокортикостероидам и может быть патогенетической связью между ревматоидным артритом и атеросклерозом. Недавно идентифицированы новые производимые макрофагами хемокины и рецепторы хемокинов. Интерлейкин-10 может иметь несколько провоспалительных эффектов, которые влияют на течение ревматоидного артрита. Некоторые протеазы, в том числе катепсин G, синтезируются макрофагами во время воспаления, ассоциированного с ревматоидным артритом и сосудистыми событиями. С учетом этого антиревматические препараты, иматиниб, ингибиторы рецепторов хемокинов и другие специфические подходы могут быть включены в терапию ревматоидного артрита. Таким образом, макрофаги и продукты их синтеза могут иметь основное значение в патогенезе ревматоидного артрита и способны стать мишенями новых терапевтических стратегий.