

Елена АЛЕКСЕЕВА

Клинические и экономические преимущества

ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕЛЕБРЕКСА

Препарат Целебрекс входит в первую десятку наиболее продаваемых лекарственных препаратов в мире: по данным IMS, в 2002 г. его продажи составили более 3 млрд. долл. (или 1% общего объема продаж ЛС в глобальном масштабе). Столь высокий уровень продаж объясняется, с одной стороны, весьма широкой распространенностью ревматических заболеваний, с другой стороны — высокой эффективностью препарата и относительно небольшим числом нежелательных побочных эффектов.

Ревматические заболевания представляют собой одну из самых распространенных нозологических групп. По данным эпидемиологических исследований, в США заболеваемость артритом превышает таковую другими серьезными заболеваниями, такими как гипертензия, ИБС, сахарный диабет и пр., и составляет в среднем 12,7% при тенденции к увеличению показателей с возрастом (рис. 1). В России до 10% всего населения страдает ревматическими болезнями. Среди них ведущее место по частоте встречаемости у людей старше 50–60 лет занимают артрозы и спондилоартрозы, а к 70-летнему возрасту почти у всех людей отмечаются клинические симптомы остеоартроза. Основу симптоматики ревматических заболеваний составляют воспаления и структурные изменения суставов, приводящие к болевому синдрому и ограничению подвижности, что обуславливает снижение качества жизни пациентов. При этом, как правило, использовались и применяются по сей день нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), позволяющие как купировать болевой синдром, так и сдерживать воспалительный процесс.

ГЛАВНОЕ ВНИМАНИЕ — БЕЗОПАСНОСТИ

Однако при применении традиционных НПВП врачи и пациенты сталкиваются с серьезной проблемой — развитием побочных эффектов, главным образом гастропатий. Даже кратковременный прием небольших доз традиционных НПВП может приводить к развитию побочных эффектов (поражение желудочно-кишечного тракта, нарушение функции почек и др.), которые в целом встречаются при-

мерно у 25% больных. В 5% случаев такие нежелательные побочные эффекты представляют серьезную угрозу жизни пациентов, особенно пожилого возраста.

Поэтому в последние годы особое внимание привлечено к проблеме безопасного применения НПВП, сформулирован комплекс требований, предъявляемых к этим препаратам, в соответствии с которым НПВП должны обладать:

- ◆ высокой противовоспалительной и анальгетической активностью;
 - ◆ минимальным риском нежелательных побочных реакций;
 - ◆ отсутствием взаимодействия с часто применяющимися лекарственными средствами, особенно у лиц пожилого возраста.
- В наибольшей степени этим трем требованиям среди имеющихся в арсенале врачей препаратов отвечают селективные ингибиторы ЦОГ-2, свойства которых обеспечивают наиболее благоприятное соотношение пользы и риска, эффективности и безопасности при лечении ревматических заболеваний.

ПРЕДСТАВИТЕЛЬ НОВОГО КЛАССА НПВП — ЦЕЛЕКОКСИБ

Ученым удалось синтезировать препарат — селективный ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб, который стал первым представителем нового класса НПВП, обладающий способностью селективно ингибировать ЦОГ-2 и не влиять на ЦОГ-1. Этот препарат под товарным названием Целебрекс разработала, исследовала и ввела в медицинскую практику компания Seearl, вошедшая в 2000 г. в состав компании Pharmacia¹.

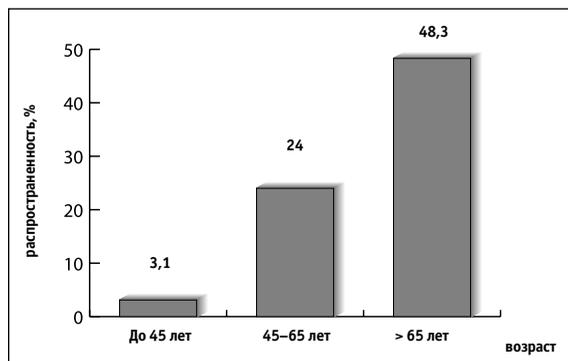
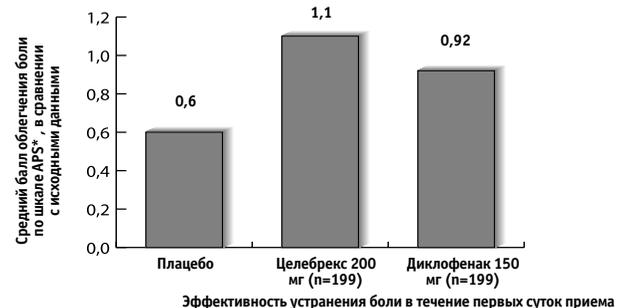
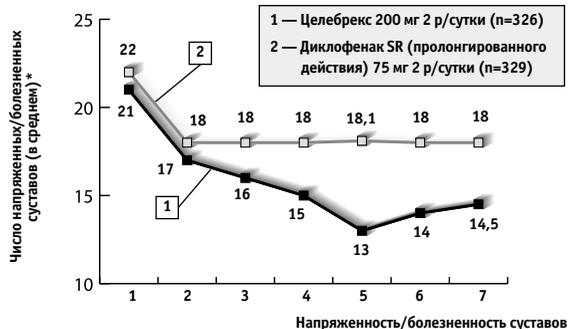
¹ Компания Pharmacia в мае 2003 г. слилась с компанией Pfizer, образовав крупнейшую мировую фармацевтическую компанию.

В настоящее время специфический ингибитор ЦОГ-2 — препарат Целебрекс разрешен к медицинскому применению для лечения остеоартроза и ревматоидного артрита в 286 странах мира, в том числе в России.

Препарат хорошо изучен в ряде широко-масштабных клинических исследований. Принципиальное значение имеют данные о применении Целебрекса в течение первых 6 месяцев после регистрации в США. За этот период в целом было зарегистрировано 78 связанных с приемом препарата гастроэнтерологических побочных эффектов у 7 806 664 пациентов в год, что составило всего 0,001% в год. Таким образом, частота гастроэнтерологических побочных эффектов на фоне лечения Целебрексом очень низкая и сопоставима с таковой у людей, вообще не принимающих НПВП.

В ряде многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований продолжительностью до 13 месяцев на 10 000 больных было показано, что Целебрекс при использовании в широком диапазоне доз — 50–400 мг 2 раза в сутки — оказывает достаточно быстрый и отчетливый дозозависимый анальгетический эффект у больных с остеоартрозом и ревматоидным артритом, уменьшает выраженность воспалительных проявлений со стороны суставов. По терапевтической эффективности препарат не отличался от использовавшихся для сравнения наиболее активных традиционных НПВП — диклофенака натрия и напроксена, применяемых в максимальных терапевтических дозах (рис. 2, 3). В то же время в исследованиях были выявлены существенные различия в переносимости Целебрекса и традиционных НПВП, касающиеся как спектра, так и выраженности побочных эффектов, характерных для данной группы лекарственных средств.

Так, в исследовании (Emery P. et al., 1999), проведенном в 132 ревматологических центрах с участием 695 больных ревматоидным артритом, получавших рандо-

РИСУНОК 1 Распространенность артрита в США**РИСУНОК 2** Устранение болей при остеоартрите настолько же эффективно, как и при назначении диклофенака в максимальной терапевтической дозе (150 мг/сут)* Американское общество по изучению боли; ** $p < 0,05$ по сравнению с плацебо**РИСУНОК 3** Продолжительный обезболивающий эффект при РА (1,5)* $p < 0,05$ по сравнению с Диклофенаком SR**РИСУНОК 4** Частота язвенных осложнений

мизированно либо Целебрекс в дозе 200 мг, либо диклофенак в дозе 75 мг 2 раза в день, была установлена равная клиническая эффективность обоих препаратов. В то же время при эндоскопическом исследовании было показано, что в группе пациентов, получавших Целебрекс®, частота язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдалась статистически достоверно реже ($p < 0,001$), чем при лечении диклофенаком — 4 против 15% случаев, соответственно. Этим данным полностью соответствовала и клиническая симптоматика побочных эффектов со стороны ЖКТ. Диспептические явления, боли и диарея также статистически достоверно чаще ($p < 0,001$) регистрировались у пациентов, получавших диклофенак (16%), чем в группе Целебрекса (6%). Сходные результаты получены и в других клинических исследованиях и наблюдениях (рис. 4).

В России также накоплен обширный опыт применения Целекоксиба, проведен ряд клинических исследований. В

частности, в ведущих научно-медицинских учреждениях — Институте ревматологии РАМН, Московском городском ревматологическом центре, на профильных кафедрах ММА им. И.М.Сеченова и РГМУ — проведено 12-недельное открытое проспективное многоцентровое исследование у 100 (93 женщины и 7 мужчин) больных остеоартрозом коленных (84 пациента) и тазобедренных (16 пациентов) суставов (Цветкова Е.С., Алексеева Л.И., Балабанова Р.М. и др., 2001). В ходе исследования (до лечения, через 4 и 12 недель лечения) анализировали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) следующие клинические параметры: боль в суставах при ходьбе, боль в суставах в покое, выраженность утренней скованности, степень нарушения функциональной активности пациента (по специальному опроснику, включавшему 17 пунктов). В те же сроки оценивали динамику лабораторных показателей. Особое внимание исследователи уделяли частоте, характеру и выраженности побочных реакций —

ПР (при их возникновении заполнялась специальная карта).

Уже к четвертой неделе лечения наблюдалось достоверное уменьшение боли при ходьбе и в покое, утренней скованности, что сочеталось с улучшением функции суставов. В последующем терапевтический эффект Целебрекса нарастал, что подтверждается статистически значимыми различиями между данными, полученными на четвертой и двенадцатой неделях лечения. Ухудшения лабораторных параметров в процессе лечения Целебрексом не зарегистрировано.

Особый интерес представляют результаты, полученные при гастродуоденоскопии, проведенной до и после лечения Целебрексом у 64% пациентов. В процессе 12-недельного лечения Целебрексом ни в одном случае не было отмечено возникновения или обострения язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, несмотря на то, что значительное число пациентов имело высокий риск возникновения лекарственной гастропатии.

ТАБЛИЦА Затраты на лечение и частота желудочно-кишечных осложнений, связанных с применяемой терапией, в расчете на 10 000 пациентов с артритом (цит. по Zabinski R.A., Burke Th.A., Johnson J., et al. *Pharmacoeconomics*, 2001, 19, Suppl.1, p. 49-58)

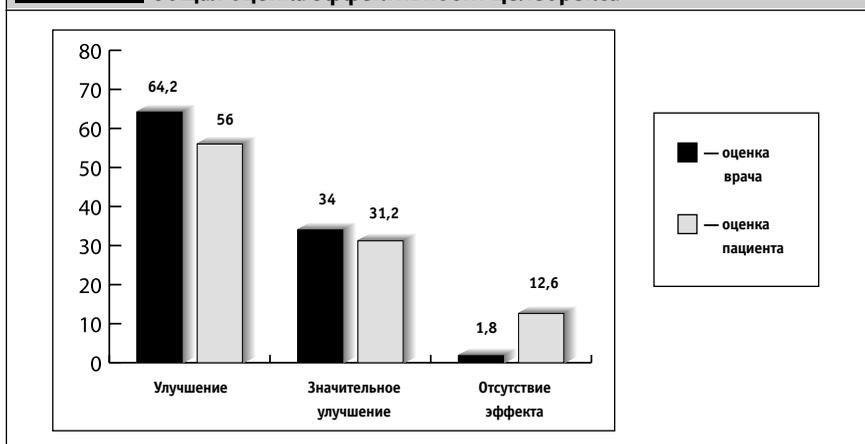
Фармакотерапия	Средняя стоимость (в канадских долларах)	Кол-во случаев желудочно-кишечных реакций	Кол-во серьезных желудочно-кишечных осложнений	Кол-во случаев симптоматической язвы	Кол-во случаев анемии	Кол-во летальных исходов, ассоциированных с желудочно-кишечными осложнениями
Целекоксиб	2 726 900	990	39	298	52	5
Монотерапия НПВП	2 615 900	1699	102	1071	186	12
НПВП+антагонисты H ₂ -рецепторов	4 127 200	1205	100	696	121	12
НПВП+ингибиторы протонного насоса	7 308 000	1087	51	353	62	6

Немалый интерес представляют результаты клинико-психологического исследования применения Целебрекса у больных с неврологической симптоматикой (Вейн А.М., Батанова Е.Г., Вознесенская Т.Г., Посохов С.И., 2002). В этом исследовании принимали участие 19 пациентов (11 мужчин и 8 женщин, средний возраст 44,7 лет) с болями в спине, которых разделили на две группы: первая группа — острые боли в спине (7 человек), вторая группа — хронические боли в спине (12 человек).

Примечательно, что у 9 из 19 пациентов в анамнезе была зафиксирована патология желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, хронический гастродуоденит). Кроме того, большинство пациентов в течение длительного времени принимали традиционные НПВП, которые в последнее время не давали эффекта.

В первой группе больных прием Целебрекса способствовал существенному снижению интенсивности боли, влиянию боли на качество жизни, а также уменьшению аффективного дистресса. Уровни реактивной тревожности и депрессии снизились с клинически значимых до нормальных, достоверно улучшилось качество сна. Авторы объясняют этот эффект уменьшением количества ночных пробуждений из-за боли. Во 2-й группе (больные с хронической болью) интенсивность боли снизилась достоверно, однако влияние боли на жизнь, степень аффективного дистресса и снижения качества жизни не претерпели значимых изменений. Побочные эффекты (тошнота, диарея) наблюдались лишь у 3-х пациентов с хронической болью и ни у одного — с острой.

РИСУНОК 5 Общая оценка эффективности Целебрекса



В результате авторы исследования пришли к выводу, что препарат является базовым при лечении острых болей в спине.

Таким образом, проведенные исследования и накопленный опыт применения Целебрекса, как в нашей стране, так и за рубежом, свидетельствуют о его эффективности и достаточной безопасности. Именно безопасность в отношении развития желудочно-кишечных осложнений, лечение которых тяжелым социальным и экономическим бременем ложится на бюджетное здравоохранение и систему ОМС, обуславливают целесообразность применения Целебрекса с позиций рациональной фармакотерапии. Не меньшего внимания заслуживает и доказанный факт меньшей доли побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с некоторыми НПВП, а также других органов и систем (гепатопатии, нефропатии, свертывающая система крови). Отсутствие этих осложнений является предпосыл-

кой фармакоэкономической эффективности применения Целебрекса в ближайшей и долгосрочной перспективе в связи с предотвращением затрат на лечение значительного числа осложнений, развивающихся при лечении острых и хронических ревматических заболеваний неселективными НПВП. Это подтверждается результатами исследования экономических аспектов лечения пациентов с артритом, проведенного канадскими врачами (Zabinski R.A., Burke Th.A., Johnson J. Et al., 2001). Исследование показало, что применение Целекоксиба не только экономичнее по сравнению с неселективными НПВП за счет меньшей потребности в затратах на лечение осложнений, но и дешевле применения комбинаций НПВП с гастропротекторами, причем и при комбинированной терапии частота осложнений больше, чем при лечении Целебрексом (см. таблицу)