



ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА МЕДИЧНОЇ ТА БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ



Науковий семінар

Коксиби як сучасні та перспективні запобіжники болю та запалення

До Дня Героїв Небесної Сотні

20 лютого 2023 р.
Харків

Доповідач
доц. Петюніна В.М.

Невід'ємною властивістю підвищення результативності медичної науки є її постійний і невпинний розвиток. Він в першу чергу передбачає впровадження в клінічну практику нових лікарських засобів, переосмислення можливостей застосування існуючих препаратів. Нові наукові дослідження часом кардинально змінюють уявлення про способи застосування, ефективність, безпечність лікарських засобів та методів лікування. Це стосується і групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), які на даний час є найпопулярнішими ліками у боротьбі з запаленням і болем – супроводом багатьох патологій. Запалення і біль негативно впливають на якість життя людини, знижуючи її соціальну активність.

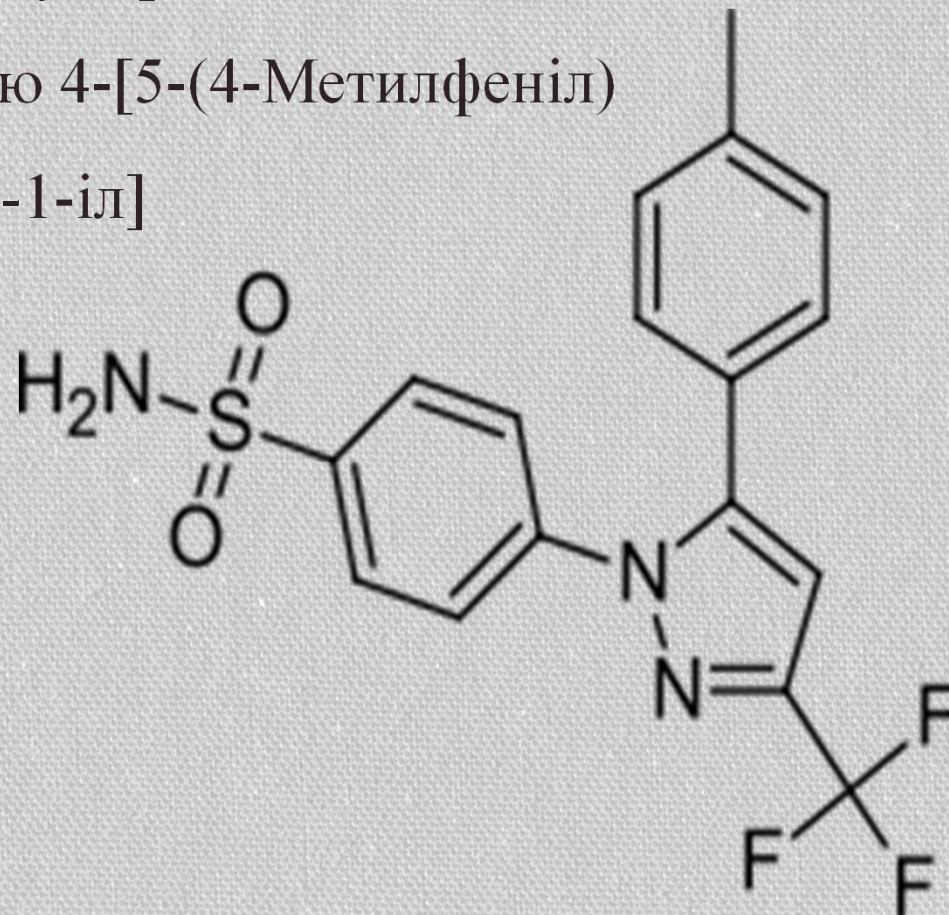
і зручні в застосуванні, оскільки не потребують втручання медперсоналу. НПЗЗ можна класифікувати за різними ознаками: хімічною природою, механізмом фармакологічної дії. За першою ознакою їх поділяють на похідні кислот – саліцилової, фенілоцтової, пропіонової, індолоцтової, антранілової; похідні аніліну, піразолону-5, сульфонамідів, ізонікотинової кислоти та ін. хімічних сполук, оксиками, коксиби. За механізмом фармакологічної дії їх поділяють на селективні інгібітори ЦОГ-1, неселективні інгібітори ЦОГ-1 та ЦОГ-2, селективні інгібітори ЦОГ-2, високоселективні інгібітори ЦОГ-2, селективні інгібітори ЦОГ-3. Коксиби відносяться до високоселективних інгібіторів ЦОГ-2. Фармакологічна дія НПЗЗ незалежно від їх хімічної будови має однакову природу і заснована на пригніченні біосинтезу в організмі медіаторів болю і запалення – ПГ.

В Україні зареєстровані і мають найбільш широке застосування целекоксиб, рофекоксиб та еторикоксиб, так як вони відносяться до високоселективних інгібіторів ЦОГ-2. В основі хімічної будови коксибів лежить структура бензолсульфо кислоти. Целекоксиб за

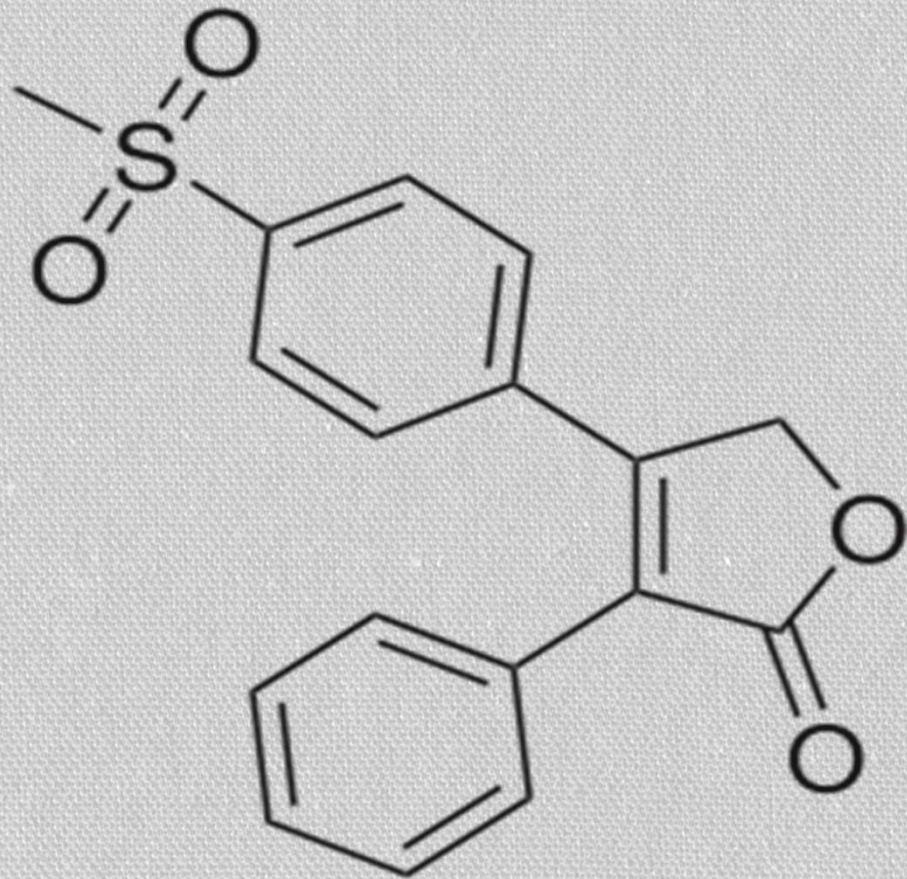
хімічною будовою являє собою 4-[5-(4-Метилфеніл)

-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]

бензолсульфонамід

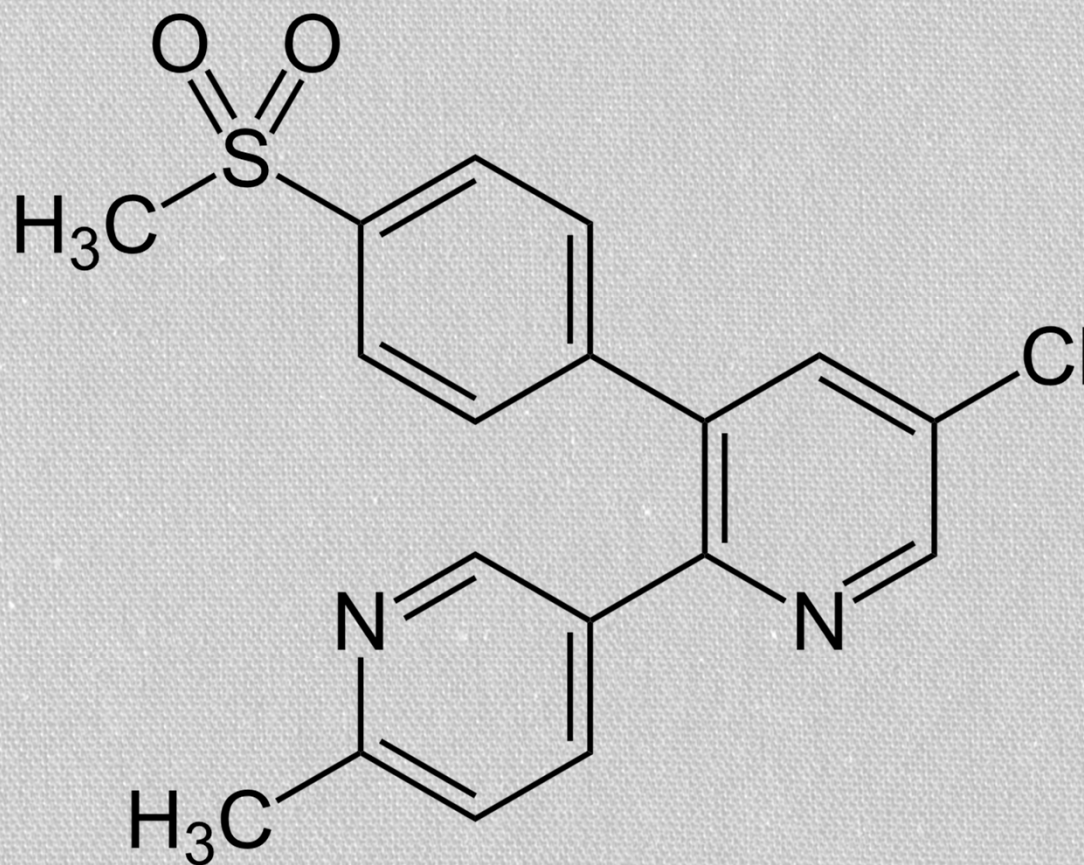


Рофекоксиб ([4-[4-(Метилсульфоніл)феніл]-3-феніл-2(5Н)-фуранон]) – НПЗЗ, синтетичний препарат групи коксиби. У своїй структурі містить боковий сульфоновий ланцюг.



Еторикоксиб

5-хлор-6'-метил-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-
2,3'-біпіридин



Целекоксиб є одним з найпопулярніших у світі НПЗЗ. За рівнем застосування займає п'яте місце. У 70-ті роки ХХ-го сторіччя вчені виказали припущення про існування різних форм ЦОГ. ЦОГ-1 (конститутивна форма) завжди присутня в тканинах організму людини, необхідна для регуляції фізіологічних процесів. ЦОГ-2 (індуцибельна форма) у фізіологічних умовах має дуже низьку активність, індукується цитокінами у разі пошкодження тканин або їх запалення. У результаті її активної дії синтезуються флогогенні ПГ. Терапевтична дія НПЗЗ пов'язана з блокуванням дії цих ферментів. Неселективні НПЗЗ блокують обидва ферменти, що призводить до зниження цитопротекторної дії ЦОГ-1 на слизову шлунку і кишківника, регуляцію ниркового кровотоку, рівня тромбоксану A_2 . Це призводить до небажаних побічних ефектів.

Целекоксиб, як високоефективний НПЗЗ, характеризується тим, що має здатність до блокування ЦОГ-2 у порівнянні з ЦОГ-1 у 10-3000 разів більше в залежності від методики. Висока селективна здатність коксибів визначається унікальною стереометричною структурою їх молекул, а саме наявністю бокового ланцюга, здатного проникати у гідрофільну бокову структуру ЦОГ-2. В результаті цього відбувається неконкурентне інгібування активних центрів ізоферменту.

На відміну від класичних НПЗЗ целекоксиб не викликає виникнення таких побічних ускладнень як «аспіринова» астма та індукована гастропатія. Більш того для запобігання виникнення кардіальних тромбоемболічних ускладнень при прийомі коксибів, які не мають антиагрегативних властивостей, лікарі рекомендують пацієнтам застосовувати одночасно ацетилсаліцилову кислоту в малих дозах.

Дослідження негативного впливу целекоксибу на діяльність ССС показали, що частота виникнення кардіальної тромбоемболії практично однакова з мелоксикамом, а периферичні набряки, підвищення артеріального тиску виникають навіть рідше ніж при прийомі класичних НПЗЗ. Обнадійливими є результати застосування коксибів в онкології. Клінічні дослідження виявили, що целекоксиб і рофекоксиб у терапевтичних дозах знижують можливість виникнення і рецидивів раку товстого кишечника. З 1999 року целекоксиб з дозволу Food and Drug Administration (FDA) призначають як профілактичний засіб при сімейному ідіопатичному аденоматозному поліпозі (передрак кишечника). Коксиби також вивчаються як потенційні засоби профілактики раку передміхурової залози, вони призводять до підвищення ефективності хіміотерапії раку легень при одночасному застосуванні доцетакселю і целекоксибу. Онкостатичну дію коксибів вчені пояснюють блокуванням ізоферменту ЦОГ-2, що призводить до загибелі клітин пухлини в результаті «відміни» їх апоптозу.

Целекоксиб під брендом «Целебрекс» почали застосовувати в якості лікарського засобу у 1998 році у Сполучених Штатах Америки (США). Препарат «Целебрекс» зареєстрований в Україні у 2001 році.

У 1999 році у США почав застосовуватись другий з коксибів – рофекоксиб під назвою «Віокс». Препарат розроблений американською лабораторією «Merck & Co». Фармакологічна дія цього препарату також заснована на тому, що він є високоселективним інгібітором ЦОГ-2 осередків запалення. На думку McKenna F. et al. клінічна ефективність целекоксибу і рофекоксибу відмінностей не має.

Целекоксиб, рофекоксиб та еторикоксиб показані для зняття больового синдрому і запального процесу при ревматоїдному артриті, анкілозуючому спондилоартриті, остеопорозі та ін. ревматоїдних станах, при болях іншого генезу, дисменореї, тощо.

При застосуванні коксибів у терапевтичних дозах небажані клінічні явища спостерігаються рідко, але можливі у вигляді болю в животі, діареї, шкірного зуду, висипань, головного болю, періодичних набряків, тощо. Надзвичайно рідко можуть виникати лейкопенія, тромбоцитопенія, езофагіт, дисфагія (менше 0,1 %).

Абсолютним протипоказанням для прийому коксибів є гіперчутливість до них .

Еторикоксиб має найвищу селективність серед коксибів: за різними джерелами у 106 – 344 рази сильніше інгібує ЦОГ 2, ніж ЦОГ 1. Таку високу інгібуючу активність еторикоксибу по відношенню до ЦОГ 2 вчені пояснюють особливостями будови як лікарського засобу, так і ферменту. У поліпептидному ланцюзі ЦОГ 2 у порівнянні з ЦОГ 1 відбулася заміна амінокислоти ізoleyцину на валін, що спричинило утворення у структурі додаткової гідрофільної порожнини. Еторикоксиб, як і інші коксиби, має боковий ригідний ланцюг, здатний проникати до гідрофільної порожнини активного центру ЦОГ 2 і блокувати саме цю ізоформу циклооксигенази. У зв'язку з високою селективністю, ризик виникнення побічних ефектів з боку ШКТ при прийомі еторикоксибу вдвічі менший у порівнянні з традиційними НПЗЗ (ібупрофен, диклофенак).

ВИСНОВКИ

Дані літератури відносно фармакодинамічних та фармакокінетичних властивостей целекоксибу, рофекоксибу та еторикоксибу, свідчать, що ця група НПЗЗ є найсучаснішими та найбільш перспективними запобіжниками болю та запалення, і можуть служити базою для створення на їх основі комбінованих лікарських засобів з більшою ефективністю і меншою токсичністю.

ДЖЕРЕЛА ІНФОРМАЦІЇ

1. Lee Y. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis // *Cur Rheumatol Rep*. 2013. Vol 15 (1). P. 300.
2. Van de Laar M, Pergolizzi J., Mellinghoff H. et al. Pain Treatment in Arthritis-Related Pain : Beyond NSAIDs // *The Open Rheumatology Journal*. 2012. Vol. 6. P. 320-330.
3. Lain. L. Proton pump inhibitor cotherapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs-nice or necessary? // *Rev Gastroenterol Disord*. 2004. Vol. 4. P. 33-41.
4. Fries J., Kristen N., Bennet M. et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drugs associated gastropathy in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum*. 2004. Vol. 50. P. 2433-2440.
5. Лоуренс Д.Р., Беннит П.Н. Воспаление и нестероидные противовоспалительные средства // *Клиническая фармакология : рук. Пер. с англ.* М. : Медицина, 1991. Т. 1. С. 485-523.
6. Cheung R., Krishnaswami S., Kowalski K. Analgesic efficacy of celecoxib in postoperative oral surgery pain: a single-dose, two-center, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study // *Clinical Therapeutics*. 2007. Vol. 29, № 11. P.2498-2510.
7. Malmstrom K, Fricke J, Kotey P et al. A comparison of rofecoxib versus celecoxib in treating pain after dental surgery: a singlecenter, randomized, double-blind, placeboand active-comparator-controlled, parallelgroup, single-dose study using the dental impaction pain model // *Clinical Therapeutics*. 2002. Vol. 2, № 10. P. 1549-1560.

8. Derry S, Moore R.A. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults // Cochrane Database Syst Rev. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6463992/> (дата звернення: 14.11.2019).
9. Silverstein F, Faich G, Goldstein J et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study // JAMA. 2000; № 84. P. 1247-1255.
10. Bertagnolli M, Eagle C, Zauber A et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. N Engl J Med. 2006; 355 (9): 873-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056%2FNEJMoa061355>.
11. Rahme E., Barkun A. N. The cyclooxygenase-2-selective inhibitors rofecoxib and celecoxib prevent colorectal neoplasia occurrence and recurrence. Gastroenterology. 2003 Aug; 125(2): 404-412.
12. Basler J.W., Piazza G. A Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective inhibitors for prostate cancer chemoprevention. J Urol. 2004 Feb; 171 (2 Pt 2): P. 59-62.
13. Полищук Н. Важные аспекты кардиоваскулярной безопасности современных противовоспалительных препаратов // Здоров'я України. 2015. № 105. С. 23.
14. Трофимов М. Коксибы – революция или эволюция? // Провизор. 2004. № 10. С. 75-90.



СЛАВА

УКРАЇНІ