

НУЖНО ЛИ ПРИМЕНЯТЬ НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ?

Чл-корр. РАМН Н. Л. ШИМАНОВСКИЙ

IS IT NECESSARY TO ADMINISTER NONSTEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS TO PREVENT AND TREAT MALIGNANT TUMORS?

N. L. SHIMANOVSKY

Российский государственный медицинский университет, Москва, Российская Федерация

Рассмотрены возможности профилактики злокачественных образований с помощью нестероидных противовоспалительных средств. Сделан вывод о недостаточности оснований для утверждения показаний к их применению для профилактики и лечения онкологических заболеваний.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, злокачественные образования, профилактика, лечение.

The possibility to prevent malignancy formation using nonsteroid anti-inflammatory drugs is discussed. The author concludes about the lack of data proving the possibility to use them for prevention and treatment of malignant diseases.

Key words: nonsteroid anti-inflammatory drugs, malignant tumors, prevention, treatment.

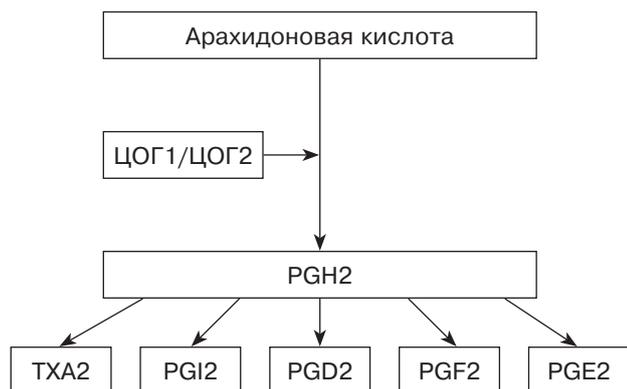
В настоящее время усиливается интерес к информации о способности тех или иных лекарственных средств, которые иногда применяются годами, увеличивать или снижать риск развития злокачественных опухолей (ЗО). Среди таких средств в последние годы много внимания уделяется группе нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), что обусловлено особенностями механизмов их действия, а также чрезвычайно широким и часто очень длительным применением.

В соответствии с современными представлениями о канцерогенезе как о многофакторном процессе ключевое значение в нем придается метаболической активации экзогенных или эндогенных канцерогенных веществ, приводящей к образованию их аддуктов с ДНК и белками, которые в свою очередь приводят к возникновению в клеточных генах точковых мутаций и других повреждений, обуславливающих активацию онкогенов и инактивацию генов-супрессоров в условиях подавления иммунитета. Поэтому любые химические соединения, снижающие метаболическую активность, в определенной степени могут уменьшать и риск образования ЗО. В то же время воздействия, ускоряющие метаболические реакции, например биологические и химические раздражающие противовоспалительные вещества, бактериальные, вирусные, паразитарные инфекции и другие факторы, способствуют развитию хронического воспаления и при наличии иммунодепрессии могут привести к канцерогенезу. При воспалении всегда происходит активация метаболизма арахидоновой

кислоты по циклооксигеназному и липооксигеназному пути с образованием медиаторов воспаления: простагландинов (ПГ), лейкотриенов, радикалов кислорода. ПГ (в основном ПГЕ2 и ПГI2) — главные «действующие лица» в генезе боли, воспаления и повышения температуры, поскольку они являются медиаторами местной воспалительной реакции: вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию, миграцию лейкоцитов. В многочисленных исследованиях показано, что многие опухоли (толстого кишечника, простаты, молочной железы, легких) характеризуются более высоким образованием ПГ, чем нормальная ткань [1–3].

Образование ПГ катализируется циклооксигеназой (ЦОГ), имеющей не менее двух изоферментов: ЦОГ1 и ЦОГ2. ЦОГ1 отвечает за выработку ПГ, участвующих в защите слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, регуляции функций тромбоцитов и почечного кровотока, а второй изофермент ЦОГ2 участвует в синтезе ПГ при воспалении. В здоровых тканях (за исключением головного мозга) ЦОГ2 отсутствует и образуется под действием тканевых факторов (цитокины и др.), запускающих воспалительную реакцию. Первоначально арахидоновая кислота превращается в простагландин PGH₂, который быстро метаболируется в тромбоксан A₂ (TXA₂) и простагландины PGI₂, PGD₂, PGF₂ и PGE₂, что видно из приводимой ниже схемы.

При этом в опухолевых тканях отмечена индукция в основном изофермента ЦОГ2, индуцируемого также при воспалении [4–7]. Наличие



у ЦОГ пероксидазной активности может обусловить превращение проканцерогена в канцероген. Например, при участии ЦОГ происходит окисление дигидродиола бензпирена с образованием его эпоксидной формы, обладающей способностью ковалентного связывания с ДНК с возникновением мутаций. ЦОГ также может принимать участие в метаболической активации ароматических аминов и катализировать образование их мутагенных метаболитов. Стимуляция ЦОГ сопровождается образованием свободных радикалов, активирующих протоонкогены *c-fos*, *c-myc*, *c-jun* и тем самым стимулирующих пролиферацию и соответственно ускоряющих прогрессирование процесса канцерогенеза. Поэтому было логичным предположить, что НПВС, у которых известна способность ингибировать ЦОГ, будут эффективными средствами против развития рака.

Кроме того, противовоспалительное действие НПВС также связано с торможением перекисного окисления липидов, стабилизацией лизосомальных мембран, с торможением процессов образования макроэргических соединений в процессах окислительного фосфорилирования (снижение энергообеспечения воспалительного процесса и торможение хемотаксиса клеток в очаг воспаления), с торможением агрегации нейтрофилов (нарушается высвобождение из них медиаторов воспаления), угнетением синтеза рецепторов для факторов роста, взаимодействия лигандов с рецепторами, инактивацией α -медиаторов воспаления (брадикинин, лимфокины, лейкотриены, факторы комплемента и др.) и торможением пролиферативной фазы воспаления, что также может вносить вклад в подавление канцерогенеза. Исследования показали, что, ингибируя ферменты ЦОГ1 и ЦОГ2, НПВС могут увеличить частоту апоптоза (запрограммированной смерти клетки) и предотвратить развитие кровеносных сосудов в опухоли, которые ее питают. Поскольку противовоспалительный и анальгетический эффекты НПВС реализуются за счет торможения активности ЦОГ2, а некоторые побочные эффекты (гастропатия) появляются при ингибировании ЦОГ1, до определенного времени считалось, что целесообразно использовать в клинической практике избирательные ингибиторы ЦОГ2. Имеющиеся препараты по-разному активны

в отношении изоферментов ЦОГ. Так, наиболее активны в отношении ЦОГ1 индометацин, аспирин и пироксикам; несколько менее на нее действуют напроксен, диклофенак и ибупрофен; более селективны к ЦОГ2 нимесулид, мелоксикам, набуметон и этодолак, наконец, выраженную избирательность проявляют целекоксиб и рофекоксиб.

Активация ЦОГ2 сопровождается стимуляцией ангиогенеза вследствие: 1) выработки сосудистого эндотелиального сосудорасширяющего фактора путем повышения образования транскрипции его информационной РНК; 2) образования TXA_2 , PGE_2 и простаглицина; 3) повышения уровня металлопротеиназ (эндопептидазы, необходимые для опухолевого роста и сосудистой инвазии); 4) ингибирования образования интерлейкина-12 — цитокина с антиангиогенной активностью [8]. Снижение проницаемости капилляров, вызываемое НПВС, можно считать весьма благоприятным в отношении подавления процессов метастазирования. В обобщенном виде механизмы антиканцерогенного действия ингибиторов ЦОГ представлены в приводимой ниже таблице.

Механизмы предотвращения развития рака НПВС, обусловленные ингибированием ЦОГ

Механизм	Медиаторы, ферменты, принимающие участие в реализации эффекта
Подавление ангиогенеза	PGE_2 , фактор роста клеток эндотелия
Подавление пролиферации	PGE_2 , подавляющие клеточную пролиферацию
Антиоксидантное действие	Пероксидаза, цитохром P450, свободные радикалы, активирующие канцерогенез
Апоптоз	Ингибирование образования активаторов рецепторов пролиферации пероксисома
Проницаемость сосудистой стенки	PGE_2 , снижение проницаемости эндотелия

Имеются экспериментальные подтверждения протекторной роли НПВС в отношении развития 3О. G. M. Sclabas et al. [7] показали, что при инокуляции мышам культуры карциномы поджелудочной железы во всех случаях развивается рак поджелудочной железы. В то же время у мышей, которым до этого вводили аспирин в течение шести дней или его введение начинали в тот же день, когда инъецировали опухолевые клетки, частота развития опухоли поджелудочной железы резко уменьшалась (на 73% и 60% соответственно). При этом введение аспирина через две недели после инъекции опухолевых клеток было практически неэффективным, хотя и в этом случае частота развития опухоли уменьшилась на 27%, но эта величина статистически достоверно не отличалась от контроля. Можно полагать, что механизм этого эффекта аспирина связан с инги-

бированием транскрипционного ядерного фактора NF- κ B, выявленным при культивировании данных опухолевых клеток с аспирином *in vitro*. Как известно, при воспалении индуцируется ЦОГ2 и повышается активность NF- κ B.

Проведение достаточно большого числа эпидемиологических исследований (около ста) также позволило найти доказательства наличия у НПВС способности оказывать профилактическое действие в отношении развития ЗО [8–13]. В частности, получены данные, которые свидетельствуют об экспоненциальном снижении риска развития рака (в том числе рака толстой кишки, молочной железы, легких и простаты) в зависимости от дозы НПВС (в большинстве случаев больные принимали аспирин или ибупрофен) при их длительном (не менее 5 лет) применении [14]. Ежедневный прием НПВС вызвал снижение риска образования рака толстой кишки (63%), молочной железы (39%), легких (36%), простаты (39%), пищевода (73%), желудка (62%) и яичников (47%). Статистически достоверным этот эффект НПВС становится лишь через 5 лет их приема и чем длительнее их прием, тем более выражен защитный эффект.

Несмотря на большое количество работ, свидетельствующих о снижении риска развития ЗО при приеме НПВС, только для препарата целекоксиба имеется зарегистрированное в FDA показание для его клинического применения с целью лечения гиперплазии — предракового заболевания семейного аденоматозного полипоза. Это показание зарегистрировано на основании клинических данных о том, что ежедневный прием целекоксиба (400 мг) в течение 6 мес приводит к снижению числа колоректальных полипов на 28%. В дозе 100 мг целекоксиб был менее эффективен — число полипов снижалось на 12%.

Вопрос об утверждении аналогичных показаний для других НПВС остается открытым, хотя исследования в этой области продолжают. Недавно проведенные рандомизированные исследования в отношении приема аспирина и других неизбирательных НПВС показали их защитное влияние на риск развития рака толстой и прямой кишки [15]. Выраженный защитный эффект (относительный риск 0,47) наблюдался при дозе более 14 таблеток (325 мг) аспирина в неделю — значительно более высокой, чем та, которая рекомендуется для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. При этом статистическая достоверность защитного действия аспирина имела место при его приеме в течение 20 лет, а 10-летний прием был неэффективен. Однако, к сожалению, частота побочных эффектов аспирина (гастропатия, кровотечения и др.) также дозозависимы. Иными словами, повышение продолжительности приема и дозы аспирина приводит к повышению и антиканцерогенного действия, и побочных эффектов, среди которых наиболее важное значение имеет ulcerогенный эффект. Побочные эффекты аспирина и других неизбирательных ингибиторов

ЦОГ встречаются достаточно часто, поскольку эта группа лекарственных средств чаще других применяется без контроля врача, а также ввиду широты показаний и длительности применения. Механизм многих побочных эффектов тот же, что и лечебного действия. Частота развития их зависит, прежде всего, от суточной дозы, а также от длительности применения.

Раздражающее действие на ЖКТ — основное отрицательное свойство неизбирательных ингибиторов ЦОГ (10–35% всех побочных эффектов) — объясняется снижением цитопротективного действия ПГ на слизистую ЖКТ, что ведет к увеличению кислотности желудочного сока, повышению проницаемости клеточной мембраны, снижению синтеза гликопротеинов, защитной слизи и бикарбонатов. Оно может проявляться диспептическими расстройствами (болями, тяжестью в эпигастрии, тошнотой, рвотой, вздутием живота, изжогой, снижением аппетита, поносом или запором — у 30–40% больных), образованием эрозий, язв в желудке и 12-перстной кишке (у 10–20% больных), вплоть до желудочно-кишечных кровотечений и перфораций (у 2–5% больных). Язвы также могут образовываться в результате прижигающего действия плохо распадающихся таблеток аспирина.

Наиболее ulcerогенны, кроме аспирина, индометацин и пироксикам. Симптоматика при поражении ЖКТ у половины больных отсутствует (особенно пожилых), и часто выявляется случайно (возможно, в связи с анальгетическим действием препаратов). Повышенный риск гастротоксичности наблюдается у пожилых пациентов (старше 60 лет), курящих, злоупотребляющих алкоголем, имеющих семейный язвенный анамнез женщин, лиц с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также при совместном приеме глюкокортикоидов, антикоагулянтов. Естественно, риск возрастает также при длительной терапии НПВС, больших их дозах или приеме двух или более препаратов этой группы.

В отличие от неизбирательных ингибиторов ЦОГ, селективные ингибиторы ЦОГ2 лишены выраженных ulcerогенных эффектов, многие авторы рекомендовали длительное использование именно этих препаратов для профилактики развития ЗО [1–3, 16, 17]. Однако при использовании селективных ингибиторов ЦОГ2 была выявлена возможность возникновения другого типа побочных эффектов — повышение частоты развития тромбогенных заболеваний, в частности, инфаркта миокарда [18–22]. Поэтому безопасность длительного приема селективных ингибиторов ЦОГ2 при длительном применении еще нуждается в доказательствах.

Следует подчеркнуть, что данные о профилактическом действии НПВС в основном были получены в результате проведения ретроспективных эпидемиологических исследований, основанных на опросе пациентов о приеме ими этих средств.

В лучшем случае пациентов разделяли рандомизированным образом на группы, в которых применялись НПВС, и в которых они не применялись. При этом не учитывали, при каких заболеваниях больные длительно принимали НПВС. Например, не исключено, что при ревматическом артрите само заболевание так изменяет функционирование иммунной системы, что уменьшается риск развития ЗО. Кроме того, самим НПВС присущ иммуносупрессивный эффект, обусловленный локальной иммуносупрессией простагландинами, снижающими активность лимфоцитов и клеток-киллеров, а также ингибированием фактора некроза альфа-опухолей. Вклад в иммуносупрессию при длительном применении НПВС может вносить снижение проницаемости капилляров и затруднение контакта иммунокомпетентных клеток и антигенов.

С нашей точки зрения, более доказательными следует считать результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. К ним можно отнести работу N. R. Cook et al. [4], в которой сравнили эффект приема аспирина (100 мг) или плацебо через день у 39876 женщин в течение 10,1 лет. При этом влияния аспирина на общее число раковых заболеваний, а также на рак молочной железы, толстого кишечника или другой локализации не было обнаружено, за исключением тенденции к снижению частоты возникновения рака легких (относительный риск 0,78). Эти данные не исключают защитной роли больших доз аспирина или других НПВС, однако указывают на необходимость более осторожного отношения к выводам о профилактической значимости НПВС, которые были сделаны при проведении исследований, основанных на опросе пациентов, не являвшихся плацебо-контролируемыми. Тем более, что и некоторые эпидемиологические неконтролируемые исследования также не продемонстрировали защитных противораковых эффектов НПВС.

Литература

1. Altorki N. K., Subbaramaiah K., Dannenberg A. J. COX-2 inhibition in upper aerodigestive tract tumors // *Semin Oncol.*— 2004; 31: 30–35.
2. Arun B., Goss P. The role of COX-2 inhibition in breast cancer treatment and prevention // *Ibid*: 22–29.
3. Gately S., Li W. W. Multiple roles of COX-2 in tumor angiogenesis: a target for antiangiogenic therapy // *Ibid*: 2–11.
4. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial / N. R. Cook, I. M. Lee, J. M. Gaziano et al. // *JAMA.*— 2005; 294(1): 47–55.
5. Overexpression of cyclooxygenase-2 in non-small cell lung cancer / D. K. Petkova, C. Clelland, J. Ronan et al. // *Respir. Med.*— 2004; 98: 164–172.
6. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer / A. Ristimaki, A. Sivula, J. Lundin et al. // *Can. Res.*— 2002; 62: 632–635.
7. Nuclear factor kappa B activation is a potential target for preventing pancreatic carcinoma by aspirin / G. M. Scelabas, T. Uwagawa, C. Schmidt et al. // *Cancer.*— 2005; 103(12): 2485–2490.
8. A prospective study of aspirin use and the risk of pancreatic cancer in women / E. S. Schernhammer, J. H. Kang, A. T. Chan et al. // *J. Natl. Canc. Inst.*— 2004; 96: 4–5.
9. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas / J. A. Baron, B. F. Cole, R. S. Sandler et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2003; 348: 891–899.
10. Garcia-Rodriguez L. A., Gonzalez-Perez A. Risk of breast cancer among users of aspirin and other anti-inflammatory drugs // *Br. J. Can.*— 2004; 91: 525–529.
11. Jacobs E. J., Rodriguez C., Mondul A. M. A large cohort study of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer incidence // *J. Natl. Canc. Inst.*— 2005; 97 (13): 975–980.
12. Sandler A. B., Dubinet S. M. COX-2 inhibition and lung cancer // *Semin Oncol.*— 2004; 31: 45–52.

В качестве примера можно привести данные S. Marshall et al. [23], полученные путем опроса 114460 женщин, из которых рак молочной железы с 1995 по 2001 г. возник у 2391. Оказалось, что только длительный (более 5 лет) ежедневный прием аспирина привел к некоторому снижению частоты этого рака (относительный риск 0,80), что было статистически не достоверным и относилось только к раку, положительному в отношении наличия эстрогенных и гестагенных рецепторов. Более того, прием аспирина сопровождался значительным ростом числа случаев возникновения рака молочной железы (относительный риск 1,81), в клетках которого отсутствовали рецепторы для эстрогенов и гестагенов. По данным этих авторов, длительный прием ибупрофена сопровождался увеличением риска возникновения рака молочной железы (относительный риск 1,51). Важно подчеркнуть, что защитный эффект НПВС зависит как от частоты и продолжительности их использования, так и от рецепторного статуса клеток рака молочной железы [24].

Таким образом, несмотря на появление ряда обнадеживающих результатов о возможности профилактики развития ЗО с помощью НПВС, вопрос о целесообразности их приема для снижения риска развития ЗО остается во многом дискуссионным. Пока еще нет достаточных оснований для утверждения показаний к применению НПВС для профилактики и лечения онкологических заболеваний, не определены дозы, которые были бы эффективны при сохранении безопасности. Продолжающиеся исследования в этом направлении позволяют надеяться, что в скором будущем будут получены клинические доказательства наличия у избирательных и неизбирательных ингибиторов ЦОГ, касающихся как их профилактической и лечебной эффективности при ЗО, так и путей преодоления их побочных эффектов при длительном использовании.

13. Case-control study of use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and glioblastoma multiforme / N. R. Sivak-Sears, J. A. Schwartzbaum, R. Miike // *Am. J. Epidemiol.*— 2004; 159: 1131–1139.
14. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review) / R. E. Harris, J. Beebe-Donk, H. Doss, D. Burr Doss // *Oncol Rep.*— 2005; 13 (4): 559–583.
15. Chan A. T., Giovannucci E. L., Meyerhardt J. A. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer.— *JAMA.*— 2005; 294 (8): 914–923.
16. Overexpression of cyclooxygenase-2 is sufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice / C. H. Liu, S. H. Chang, K. Narko et al. // *J. Biol. Chem.*— 2001; 277: 18563–18569.
17. Wei D., Wang L., He Y. Celecoxib inhibits vascular endothelia growth factor expression by targeting Sp1 transcription factor and reduces human pancreatic cancer angiogenesis and metastasis // *Proc. Am. Assoc. Canc. Res.*— 2003; 44: 633 (abstract 2774).
18. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial / R. S. Bresalier, R. S. Sandler, H. Quan et al. // *Engl. J. Med.*— 2005; 352: 1092–1102.
19. Fitzgerald G. A. Coxibs and cardiovascular disease // *N. Engl. J. Med.*— 2004; 351: 1709–1711.
20. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery / N. A. Nussmeier, A. A. Whelton, M. T. Brown et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2005; 352: 1081–1091.
21. Platz E. A., Rohrmann S., Pearson J. D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of prostate cancer in the Baltimore Longitudinal Study of Aging // *Canc. Epidem. Biomark. Prev.*— 2005; 14(2): 390–396.
22. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention / S. D. Solomon, J. J. McMurray, M. A. Pfeffer et al. // *Engl. J. Med.*— 2005; 352: 1071–1080.
23. Marshall S. F., Bernstein L., Anton-Culver H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and breast cancer risk by stage and hormone receptor status // *J. Natl. Canc. Inst.*— 2005; 97(11): 805–812.
24. Association of frequency and duration of aspirin use and hormone receptor status with breast cancer risk / M. B. Terry, M. D. Gammon, F. F. Zhang et al. // *JAMA.*— 2004; 291: 2433–2440.

Поступила 30.01.2006