

**В.Н. Коваленко****О.П. Борткевич****Г.А. Проценко**

Институт кардиологии, Киев

**Ключевые слова:**

нестероидные  
противовоспалительные  
препараты, эффективность,  
безопасность,  
коксибы, цецекоксиб,  
сердечно-сосудистая  
система.

# НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: РОЛЬ И МЕСТО В СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

**Резюме.** На основе данных доказательной медицины (метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования и др.), а также современных рекомендаций, выработанных авторитетными мировыми сообществами, в том числе Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (2005), Европейской антиревматической лигой (2003; 2004), Третьей канадской согласительной конференцией (21–23.01.2005), проанализированы аспекты эффективного и безопасного применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в ревматологической практике. Особое внимание уделено сердечно-сосудистой безопасности НПВП. Проанализирована эффективность и безопасность наиболее новых представителей класса коксибов относительно влияния на органы и системы организма человека.

В 1999 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила новый подкласс нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) — коксибов, — разработанных в целях снижения частоты развития серьезных гастроинтестинальных (ГИ) побочных реакций (**General policy issues. WHO Drug Information, 1999**). В отличие от неселективных НПВП, ингибирующих оба изофермента циклооксигеназы (ЦОГ), коксибы селективно ингибируют ЦОГ-2-изофермент и ассоциированы с меньшим количеством побочных ГИ-явлений (**Silverstein F.E. et al., 2000; Bombardier C. et al., 2004; Schnitzer T.J. et al., 2004**).

Относительно недавние события — отзыв с рынка компанией-производителем рофекоксиба и новые данные о сердечно-сосудистой безопасности НПВП/коксибов — обусловили необходимость анализа имеющейся информации и выработке рекомендаций по применению НПВП/коксибов.

Одними из основных стали рекомендации Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (**Food and Drug Administration, FDA**) от 7 апреля 2005 г., в которых изложены руководящие принципы применения всего класса НПВП в клинической практике (<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/COX2/default.htm>). Необходим всесторонний анализ накопленных данных и решение остающихся вопросов.

С учетом изложенного представляют интерес решения Третьей канадской согласительной конференции (**The Third Canadian Consensus Confe-**

**rence**), которая состоялась 21–23 января 2005 г. в Кембридже, Онтарио. Согласно программе конференции планировали пересмотр и обновление уже имеющихся рекомендаций на основе доказательной медицины по применению НПВП (включая коксибы) у пациентов с остеоартрозом (ОА) и ревматоидным артритом (РА) (**Tannenbaum H. et al., 2006**). Цель конференции — анализ всех доступных англоязычных публикаций за период с января 2000 по декабрь 2004 г., обсуждение состава препаратов и особенностей молекул, а также разработка доказательных рекомендаций по правильному применению НПВП, включая коксибы. Также были учтены последние рекомендации FDA (**COX-2 Selective (includes Bextra, Celebrex, and Vioxx) and Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), 2005**).

На конференцию были приглашены 28 ведущих канадских специалистов (ревматологов, терапевтов, семейных врачей, нефрологов, кардиологов, гастроэнтерологов, гериатров, фармакологов, ортопедов и специалистов в области экономики здравоохранения), представителей трех групп защиты прав пациентов (**The Arthritis Society, Canadian Arthritis Patient Alliance, and Arthritis Consumer Experts**). Было приглашено по одному наблюдателю, не участвующему в дебатах, от каждой из фармацевтических фирм — спонсоров конференции.

Целью Канадской согласительной группы было не создание новых всеобъемлющих рекомендаций по лечению пациентов с ОА или РА, подобно ACR или EULAR, но обновление доказательных реко-

мендаций по адекватному и безопасному использованию НПВП/коксибов в лечении при РА и ОА.

Были разработаны следующие рекомендации.

Таблица 1

Иерархия доказательности данных и традиционная сила рекомендаций

Категория доказательности данных	Степень
Ia – метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) Ib – РКИ	A – данные категории I
IIa – нерандомизированное контролируемое исследование IIb – квазиэкспериментальное исследование	B – данные категории II или экстраполированные из данных категории I
III – неэкспериментальное описательное исследование, например сравнительное, корреляционное или исследование случай–контроль	C – данные категории III или экстраполированные из данных категории I или II
IV – отчеты экспертных комитетов, мнения и/или клинический опыт авторитетных специалистов	D – данные категории IV или экстраполированные из данных категории II или III

**Перспективы потребителя**

Пациентам следует сообщить полную информацию о соотношении польза/риск их вариантов лечения, доказательно обоснованного, если такие данные имеются. Имеющую информацию следует обсуждать открыто и искренне, чтобы улучшить контакт между пациентом и врачом (категория III, степень C).

**Лекарственные средства**

По мнению пациентов, НПВП, включая коксибы, в целом являются более эффективными и предпочтительными препаратами по сравнению с ацетаминофеном для контроля боли при ОА и РА. Следует использовать минимальные эффективные дозы при пероральном приеме, также можно применять локальную терапию НПВП. В зависимости от индивидуальных особенностей пациента можно использовать начальную клиническую апробацию ацетаминофена (категория I, степень A).

**ГИ-особенности**

У пациентов с факторами риска язвообразования, кровотечений, обструктивных изменений коксибы являются НПВП выбора с учетом сердечно-сосудистого риска. Если НПВП необходимо применить у пациентов групп риска (например, с ГИ-кровотечениями в анамнезе), также назначают ингибиторы протонного насоса (ИПН) (категория I, степень A). НПВП могут неблагоприятно влиять на весь желудочно-кишечный тракт (ЖКТ); однако распространенность клинически значимых НПВП-индуцированных поражений нижних отделов ЖКТ не установлена.

**Почки**

Перед началом приема неселективного НПВП/коксиба необходимо определить клиренс креатинина у пациентов в возрасте старше 65 лет или лиц с сопутствующими заболеваниями, которые могут нарушать функцию почек (категория III, степень C).

Коксибы, как и неселективные НПВП, следует применять с осторожностью у пациентов с выраженной почечной патологией (протеинурия или

скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин) (категория IV, степень D).

Уменьшение объема — фактор риска развития НПВП-индуцированной острой почечной недостаточности. Если пациенты (по определенным причинам) не могут принимать пищу, советуйте им воздержаться от приема НПВП/коксибов в этот день (категория IV, степень D).

**Артериальная гипертензия**

1. У пациентов, принимающих антигипертензивные препараты, следует регулярно проводить мониторинг артериального давления (АД) в течение нескольких недель после начала лечения НПВП/коксибами и адекватно его регулировать (категория I, степень A).

2. Если введение препарата обуславливает повышение АД, дозу НПВП/коксиба и/или антигипертензивного препарата следует изменить (категория I, степень A).

**Сердечно-сосудистая безопасность**

У пациентов, принимающих рофекоксиб, отмечают повышенный риск развития сердечно-сосудистых событий (категория IA, степень A).

Современные данные свидетельствуют о том, что повышенный риск развития сердечно-сосудистых событий — это влияние НПВП/коксибов (категория IA, степень A).

Учитывая имеющуюся информацию относительно сердечно-сосудистых эффектов, врачи и пациенты должны взвесить пользу и риск терапии НПВП/коксибами (категория IV, степень D).

Вышеуказанное свидетельствует о необходимости рутинной оценки сердечно-сосудистого риска пациентов (категория IV, степень D).

**Гериатрические аспекты**

НПВП/коксибы следует назначать с осторожностью пациентам пожилого возраста, у которых наиболее высокий риск серьезных ГИ-, почечных и сердечно-сосудистых побочных реакций (категория III, степень C). Риски, связанные с комбинациями НПВП/коксиб, являются совокупными.

**Фармакоэкономические аспекты**

Хотя имеющиеся данные неоднозначны, коксибы могут иметь преимущества в стоимости и эффективности по сравнению с лечением традиционными НПВП+патентованными ИПН у пациентов с высоким риском (категория III, степень C).

НПВП-индуцированные ГИ-события имеют значительные экономические последствия для бюджетов здравоохранения в странах, где распространенность ОА и РА высока.

Другие важные и действенные лечебные модальности как нефармакологические (образование, упражнения, физиотерапия, приспособления для ходьбы, ортезы, изменения стиля жизни), так и фармакологические (внутриуставные кортикостероиды, протезы синовиальной жидкости) таким образом не рассматривались.

Процесс разработки этих рекомендаций проходил на основе оценки руководящих принципов Сотрудничества по определению руководящих

принципов для исследований и оценки (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation, AGREE Collaboration) (AGREE Collaboration, 2005). Категории доказательности данных и сила рекомендаций к применению были стандартными (Рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2003; 2004).

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НПВП ПАРАЦЕТАМОЛА (АЦЕТАМИНОФЕНА)

Парацетамол (до 4 г/сут) — пероральный анальгетик, наиболее часто применяемый для лечения при слабо или умеренно выраженной боли, в том числе в порядке самолечения, нередко используется для длительного применения, в том числе в ревматологической практике (ОА, артрит, артропатия) (Рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR), 2003; 2004; Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.), 2004).

Результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и метаанализов подтверждают эффективность ацетаминофена в дозе 4 г/сут приблизительно у 20–30% (14–52%) больных ОА коленных или тазобедренных суставов (Wolfe F. et al., 2000; Geba G.P. et al., 2002; Pincus T. et al., 2001; 2004). Однако неселективные НПВП/коксибы более эффективны, чем парацетамол в дозе 4 г/сут (Pincus T. et al., 2001; 2004; Geba G.P. et al., 2002), а данные исследований предпочтений пациентов свидетельствуют, что вдвое больше пациентов предпочитают НПВП/коксибы парацетамолу (Wolfe F. et al., 2000; Pincus T. et al., 2001; 2004). Применение последнего связывают с менее частым возникновением дискомфорта со стороны ЖКТ, чем неселективных НПВП, однако не выявлено клинически или статистически существенных различий по частоте неблагоприятных событий между парацетамолом и коксибами (Geba G.P. et al., 2002; Pincus T. et al., 2004). Учитывая профиль безопасности, парацетамол можно считать препаратом первой линии для пациентов с ОА, что в настоящее время и рекомендовано ACR (ACR Subcommittee on Osteoarthritis, 2000) и руководящими принципами EULAR (Рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2003; 2004). Парацетамол в более низких дозах или его периодическое (по показаниям) применение эффективны у части больных; однако у многих пациентов, сообщивших о недостаточной эффективности парацетамола, ежедневная доза была ниже 4 г.

**НПВП местно.** Есть свидетельства, что НПВП местно безопасны и эффективны в лечении при гонартрозе. Современные руководящие принципы Американского колледжа ревматологов (ACR) (ACR Subcommittee on Osteoarthritis, 2000) и Европейской антиревматической лиги (EULAR) (Jordan K.M. et al., 2003) рекомендуют НПВП местно как эффективную альтернативу в лечении при ОА. Со времен Второй канадской согласительной конференции

(Tannenbaum H. et al., 2000) в Канаде появился новый комплексный препарат для местного применения — диклофенак 1,5%+диметилсульфоксид (Pennssaid®, 2004). Результаты трех РКИ свидетельствуют о том, что эта форма диклофенака более эффективна, чем плацебо и столь же эффективна, как диклофенак перорально, но с более низкой частотой побочных явлений (Bookman A.A. et al., 2004; Lin J. et al., 2004; Roth S.H. et al., 2004; Tugwell P.S. et al., 2004). В 12-недельном исследовании эквивалентности с участием 622 пациентов с гонартрозом диклофенак местно+диметилсульфоксид были так же эффективны, как пероральный диклофенак 150 мг ежедневно. Улучшение отмечено по показателям выраженности боли, физического функционирования и общей оценки пациентов. Частота реагирования пациента на препарат (согласно критериям OMERACT-OARSI (Outcome measures in Rheumatology Clinical Trials — Osteoarthritis Research Society International) составила 66 и 70% для местного и перорального лечения соответственно. Кожные реакции выявляли более часто при локальной терапии, а серьезные ГИ-события — при пероральной (Tugwell P.S. et al., 2004). Таким образом, местное применение — разумная альтернатива или дополнение к терапии для пациентов, предпочитающих местное лечение, которые по каким-либо причинам не переносят пероральную терапию или у них недостаточно эффективен ацетаминофен, или они относятся к группам риска применения пероральных НПВП. Проведение долгосрочных исследований более 12 нед все еще необходимо.

**Коксибы.** Эффективность коксиба ( $IC_{50}$ ) следует отличать от его селективности (соотношение степени ингибирования ЦОГ-2 к ЦОГ-1 при любой концентрации препарата). Кроме того, выбор метода исследования может повлиять на измеряемую селективность коксиба. В то время как исследование крови, вероятно, является самым значимым *in vitro* (Kato M. et al., 2001), клиническое влияние на слизистую оболочку желудка и функцию тромбоцитов является клинически значимым. Более новые коксибы (вальдекоксиб, эторикоксиб, люмиракоксиб) ингибируют ЦОГ-2 более выборочно по сравнению с целекоксибом или рофекоксибом, но клиническая значимость повышения селективности недостаточно изучена.

**Вальдекоксиб.** Как и целекоксиб, вальдекоксиб имеет сульфонамидную боковую цепочку; это активный метаболит про-препарата парекоксиба. Данные РКИ свидетельствуют о его эффективности при ОА и РА (Bensen W. et al., 2002; Kivitz A. et al., 2002; Makarowski W. et al., 2002); в этих исследованиях эндоскопически выявлено уменьшение количества язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, принимающих вальдекоксиб, по сравнению с получающими неселективные НПВП. Результаты метаанализа 8 РКИ подтвердили, что частота осложнений язвы (перфорация, кровотечение, обструкция) при приеме вальдекоксиба была в 3 раза ниже, чем при приеме неселективных НПВП

(0,68 против 1,96%;  $p < 0,05$ ), и сравнима с плацебо (Goldstein J.L. et al., 2004).

**Эторикоксиб.** Как и у рофекоксиба, у молекулы эторикоксиба имеется сульфоновая боковая цепочка; у эторикоксиба относительно длинный период полураспада (22 ч) (Merck Research Laboratories. Arcoxia™ (etoricoxib tablets), 2005). Данные РКИ свидетельствуют о том, что его эффективность подобна таковой при применении диклофенака по 50 мг 3 раза в сутки или напроксена 500 мг 2 раза в сутки при ОА или РА и сопоставима/выше с напроксеном 1000 мг ежедневно при РА (Collantes E. et al., 2002; Gottesdiener K. et al., 2002; Leung A.T. et al., 2002; Matsumoto A.K. et al., 2002).

**Люмиракоксиб.** В отличие от других коксибов, люмиракоксиб — слабокислый структурный аналог фенилуксусной кислоты, подобный диклофенаку. Из коксибов, известных на сегодняшний день, этот состав — наиболее селективный ингибитор ЦОГ-2 (соотношение ЦОГ-2/ЦОГ-1 составляет 500), он имеет очень короткий период полураспада (3–6 ч) (Lyseng-Williamson K.A., Curran M.P., 2004; Novartis Pharmaceuticals Corporation Lumiracoxib, 2005a, b).

Данные РКИ свидетельствуют, что люмиракоксиб в дозе 100–400 мг ежедневно эффективен при ОА и РА (Geusens P. et al., 2004; Lyseng-Williamson K.A., Curran M.P., 2004; Tannenbaum H. et al., 2004) и имеет значительно более низкий риск серьезных GI-осложнений, чем неселективные НПВП.

### ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Коксибы были разработаны в целях снижения частоты серьезных GI-осложнений, характерных для неселективных НПВП. Основные факторы риска НПВП-ассоциированных язвенных осложнений показаны в табл. 2 (Gabriel S.E. et al., 1991; Garcia Rodriguez L.A., Jick H., 1994; Silverstein F.E. et al., 1995).

Таблица 2

Факторы риска НПВП-ассоциированных язвенных осложнений

Фактор	Относительный риск
Осложненная язва в анамнезе	13,5
Применение нескольких НПВП (включая АСК*)	9,0
Применение НПВП в высоких дозах	7,0
Применение антикоагулянтов	6,4
Возраст >70 лет	5,6
Применение стероидов	2,2

\*АСК — ацетилсалициловая кислота.

Результаты недавнего систематического обзора 43 исследований с участием более чем 1,3 млн пациентов, принимающих неселективный НПВП в течение как минимум 2 мес, свидетельствуют, что у 1 из каждых 5 пациентов развивались язвы, обнаруживаемые эндоскопически, у 1 из 70 — клинически манифестирующие, у 1 из 150 — кровотечение или перфорация, а 1 из 1200 умирает (Tramer M.R. et al., 2000). У большинства пациентов, принимавших неселективный НПВП, у которых развились серьезные GI-события, не было клинической симптоматики вплоть до развития события.

Инфекция *Helicobacter pylori* (HP) — фактор риска развития язв даже без применения НПВП, но последние могут повышать риск развития HP-ассоциированных язв. В метаанализе 5 РКИ с участием 661 пациента эндоскопически выявляемая частота язв составила 5,5% среди HP-негативных и 26% — среди HP-позитивных пациентов, которые не применяли НПВП; эти показатели повышались до 25 и 49,2% соответственно среди использовавших НПВП (Huang J.Q. et al., 2002). Как эрадикация HP, так и сопутствующее применение ИПН снижают частоту язвообразования среди пациентов, применяющих НПВП (Kelly J.P. et al., 1996; Chan F.K. et al., 2001). Есть данные, что повышение доз НПВП связано с более высоким риском развития GI-кровотечений (Stack W.A. et al., 2002). В датском эпидемиологическом исследовании стандартизированное отношение частоты для кровотечений в когорте 27 694 человек составило 2,6 по сравнению с приемом только АСК и 5,6 — при сочетанном применении НПВП и АСК (Sorensen H.T. et al., 2000). Кроме того, нет никаких свидетельств в пользу того, что разные формы АСК (например таблетки, покрытые оболочкой, или капсулы) по-разному влияют на риск развития GI-кровотечений (Kelly J.P. et al., 1996).

**Коксибы и ЖКТ.** В отличие от неселективных НПВП, применение многих коксибов в краткосрочных исследованиях (например 3 мес) свидетельствовало о снижении риска развития эндоскопически подтвержденных язв желудка или двенадцатиперстной кишки с частотой, сравнимой с плацебо (Simon L.S. et al., 1999; Hunt R.H. et al., 2003a, b; Laine L. et al., 2003). Результаты исследований потери эритроцитов с калом с применением хромовой метки, в которых определяли кровопотерю из верхних и нижних отделов ЖКТ, также свидетельствуют о том, что ни рофекоксиб, ни эторикоксиб не повышали потери эритроцитов с калом выше уровня плацебо (до 1,7 мл ежедневно); ибупрофен же увеличивал потери эритроцитов с калом на 65 мл/сут (Hunt R.H. et al., 2000). До 40% случаев GI-кровопотери могут быть отнесены за счет поражений отделов кишечника ниже двенадцатиперстной кишки (например язв и стриктур тонкой или толстой кишки) (Laine L. et al., 2003). Подобные поражения хорошо известны, однако их распространенность остается неизученной. ИПН, назначаемый сочетанно с неселективным НПВП, не будет защищать отделы ЖКТ, находящиеся ниже двенадцатиперстной кишки.

Результаты исследования VIGOR (Bombardier C. et al., 2000), проведенного с участием 8076 больных РА, не принимающих АСК, свидетельствуют о том, что за 9 мес исследования доля пациентов с клинически значимыми GI-событиями верхних отделов ЖКТ была значительно меньше в группе рофекоксиба в дозе 50 мг ежедневно по сравнению с напроксеном 500 мг 2 раза в сутки. Рофекоксиб был также связан с 54% снижением частоты GI-событий более низких отделов ЖКТ по сравнению с напроксеном (Laine L. et al., 2003). В исследова-

нии CLASS (Silverstein F.E. et al., 2000) с участием 8059 пациентов Целебрекс® в дозе 400 мг 2 раза в сутки (более высокая доза, чем рекомендуется в настоящее время) сравнивался с ибупрофеном 800 мг 3 раза ежедневно и диклофенаком 75 мг 2 раза в сутки. Результаты анализа, проведенного через 6 мес, подтвердили тенденцию к уменьшению количества GI-осложнений верхних отделов ЖКТ при применении целекоксиба по сравнению с неселективными НПВП. Среди пациентов, принимавших целекоксиб в подгруппе сочетанного приема АСК риск GI-осложнений верхних отделов ЖКТ был сопоставим с таковым у принимавших неселективный НПВП.

В исследовании TARGET (Schintzer T.J. et al., 2004) у 76% популяции пациентов, не принимавших АСК, частота язвенных осложнений была значительно выше при сочетанном приеме с неселективными НПВП, чем с люмиракосибом. Лечение люмиракосибом также приводило к существенному сокращению риска у всей когорты исследуемых, но не подгруппы лиц, принимающих АСК.

По данным РКИ вальдекоксиба длительностью 12–26 нед этот препарат связан с более низкой частотой осложнений язв, чем различные неселективные НПВП сравнения, однако крупные исследования влияния вальдекоксиба на GI-исходы не были проведены.

Результаты исследования эторикоксиба свидетельствуют о более низком риске эндоскопически выявленных повреждений по сравнению с напроксеном и ибупрофеном, а также о снижении риска клинически значимых неблагоприятных GI-событий верхнего отдела ЖКТ (Hunt R.H. et al., 2003a, b; Baraf H.S. et al., 2004). До настоящего времени крупных исследований по результатам применения эторикоксиба не было проведено.

### ИССЛЕДОВАНИЯ GI-БЕЗОПАСНОСТИ

Абсолютная частота язвенных осложнений, отмеченных в группах сравнения исследований коксибов, обычно ниже, чем зарегистрированная 20 лет назад, что, вероятно, отражает более селективный отбор лиц для исследований, изменения демографии пациентов и более низкую распространенность *HP*-инфекции. Поскольку *HP* — известный фактор риска развития пептической язвы даже без сопутствующей терапии НПВП, важно обнаружить и устранить *HP* у лиц, входящих в эту группу риска (Tramer M.R. et al., 2000; Chan F.K. et al., 2002; Pounder R.E., 2002).

Неселективные НПВП подходят пациентам с низким риском GI-осложнений (то есть в возрасте до 65 лет, без других факторов риска GI-осложнений верхних отделов ЖКТ). Пациенты старше 65 лет (или любой пациент с подозрением на язвенный анамнез) должны быть проверены на *HP* и его эрадикации, если планируется долгосрочное применение НПВП. У лиц пожилого возраста при отсутствии сердечно-сосудистых факторов риска коксибы предпочтительнее, чем неселективный НПВП, поскольку они меньше ассоциированы с GI-кро-

вотечением верхних или нижних отделов ЖКТ, а также меньше взаимодействуют с антикоагулянтами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), клопидогрелем или кортикостероидами. Пациенты групп риска, принимающие также АСК в низких дозах и нуждающиеся в приеме НПВП, также должны получать ИПН в целях гастропротекции (Spiegel B.M.R. et al., 2005).

До настоящего времени не проведены подробные РКИ для изучения частоты GI- или сердечно-сосудистых осложнений при приеме АСК в сочетании с коксибом по сравнению с приемом АСК в сочетании с НПВП. Анализ данных пациентов, принимающих АСК, в исследованиях CLASS и TARGET, не обнаружил никаких существенных различий в частоте GI-осложнений. Однако по результатам анализа данных обзора исследований, сравнивающих прием Целебрекса с НПВП или плацебо, установлено, что среди принимающих АСК частота эндоскопически выявленных язв была снижена на 53% при приеме целекоксиба по сравнению с НПВП (Deeks J.J. et al., 2002). В последнее время получены новые данные по этому вопросу.

В ретроспективном исследовании когорты пациентов в возрасте 65 лет и старше проанализирован риск госпитализации из-за неблагоприятных GI-событий (Rahme E. et al., 2004). По сравнению с приемом одного НПВП отношения риска госпитализации по поводу побочных GI-событий составили 0,86 для группы АСК+коксиб (95% ДИ 0,63–1,17) и 1,61 — для группы АСК+НПВП (95% ДИ 1,02–2,56). Отношение риска госпитализации по поводу GI-осложнений для группы АСК+коксиб по сравнению с АСК+НПВП было 0,53 (95% ДИ 0,34–0,83) (Rahme E. et al., 2004). Результаты метаанализа частоты эндоскопически выявленных язв среди пациентов с ОА или РА в 5 исследованиях целекоксиба длительностью 12–24 нед свидетельствуют о том, что относительный риск эндоскопически выявленных язв, связанных с приемом АСК+целекоксиб 200/400 мг, составил 0,47 (95% ДИ 0,27–0,83) по сравнению с приемом АСК+НПВП (Moore R.A. et al., 2005).

### ПОЧЕЧНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

У пациентов пожилого возраста, у которых снижена функция почек или имеются сопутствующие заболевания, высокий риск проявлений токсического действия препаратов на почки. Врачи часто недооценивают почечную дисфункцию, поскольку ошибочно ориентируются на концентрацию креатинина в сыворотке крови (относительно нечувствительный маркер почечной функции) и забывают учитывать возраст, пол и массу тела пациента. Например, у плохо питающегося человека пожилого возраста может быть повышенный почечный риск, даже при уровне креатинина сыворотки крови в пределах нормы (Schwartz J.I. et al., 2002). Важно для врачей проверять клиренс креатинина до и после начала приема НПВП/коксибов, особенно у лиц с высоким риском почечной недостаточности (Tannenbaum H. et al., 1996; 2000; Whelton A. et al.,

2000). Так как данные суточного анализа мочи ненадежны, клиренс креатинина можно оценить, используя формулу Cockcroft — Gault (Cockcroft D.W., Gault M.H., 1976) (для мужчин умножают на 1,2):

**Клиренс креатинина** =  $[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)} / \text{креатинин сыворотки крови (ммоль/л)}$

Риск НПВП-индуцированной почечной дисфункции низкий у большинства людей; только у 5% пациентов, принимающих неселективные НПВП, отмечают умеренную задержку жидкости (Murray M.D. et al., 1995), а почечные осложнения в целом обратимы при временном прекращении приема НПВП. Однако при заболевании почек, почечной гипоперфузии или сопутствующей терапии некоторыми препаратами, такими как мочегонные средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), другими антигипертензивными средствами, аминокликозидами или циклоспорином А, риск НПВП-индуцированного токсического влияния на почки может многократно повышаться (Altman R.D. et al., 1992).

По мнению S.K. Swan и соавторов (2000), A. Whelton и соавторов (2000) коксибы не обеспечивают более высокую почечную безопасность, чем неселективный НПВП.

### АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

НПВП/коксибы противодействуют антигипертензивным эффектам препаратов, блокирующих альдостерон-ренин-ангиотензиновую систему, таких как ингибиторы АПФ; блокаторов рецепторов ангиотензина, и в меньшей степени — блокаторов β-адренорецепторов. Антигипертензивные эффекты блокаторов кальциевых каналов, видимо, менее всего подвержены влиянию НПВП/коксибов, поскольку действуют на периферические артериолы (Morgan T., Anderson A., 2003).

Результаты метаанализа (Pope J. et al., 1993), РКИ (Whelton A. et al., 2001; 2002; White W.B. et al., 2002a, b) и исследования типа случай–контроль (Solomon D.H. et al., 2004) свидетельствуют, что НПВП/коксибы могут повышать АД как у нормотензивных (Shwartz J.I. et al., 2002), так и гипертензивных лиц (Whelton A. et al., 2001; 2002; White W.B. et al., 2002a, b). Действие на систолическое АД (в среднем 3–7 мм Hg) (Pope J. et al., 1993; US Food and Drug Administration Advisory Committee. Background Information. Cardiovascularrenal safety study (VIGOR), by Merck Research Laboratories, Rofecoxib NDA, 2005) более выражено, чем на диастолическое (1–3 мм Hg); выявлено у 7–16% пациентов, принимающих коксибы, по данным РКИ (Whelton A. et al., 2002). Повышение АД более часто отмечается при приеме рофекоксиба, чем целекоксиба (Whelton A. et al., 2001; 2002; Sowers J.R. et al., 2005).

АД следует измерять регулярно, потому что лица в возрасте 55 лет и старше составляют значительную часть пациентов врача-ревматолога, риск развития артериальной гипертензии в течение жизни

составляет у них 90% (Vasan R.S. et al., 2002). Чтобы избежать дестабилизации АД, самую низкую возможную дозу НПВП/коксиба следует использовать в течение минимального времени, необходимого для достижения желательного терапевтического эффекта.

### СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Вопросы сердечно-сосудистой безопасности НПВП в настоящее время представляют особый интерес (Strand V. et al., 2002).

Гипотеза о том, что селективное ингибирование ЦОГ-2 может повышать риск развития тромбоза у предрасположенных лиц, впервые выдвинута в 1999 г. (McAdam B.F. et al., 1999). Предложенный механизм: селективное ингибирование простаглицина (ингибитор агрегации тромбоцитов) без сопутствующего ингибирования тромбоксана (индуктор агрегации тромбоцитов) может создавать дисбаланс в пользу тромбоза и таким образом повышать риск сердечно-сосудистых событий. Вскоре после этого в исследовании VIGOR (Bombardier C. et al., 2000) было впервые установлено увеличение общего количества сердечно-сосудистых событий при применении коксиба: в этом исследовании применение рофекоксиба в дозе 50 мг ежедневно было связано со значительно высшей частотой подобных событий, чем напроксена в дозе 500 мг 2 раза в сутки (1,7 против 0,7 событий на 100 пациенто-лет; относительный риск — 2,38, 95% ДИ 1,39–4,00). Это различие определялось существенным — 5-кратным — повышением частоты возникновения инфаркта миокарда. Исследование VIGOR включало пациентов с РА, который, как известно, сам по себе связан с повышением сердечно-сосудистого риска (Solomon D.H. et al., 2003).

На основании этих результатов возникли 3 гипотезы: (1) Напроксен имеет АСК-подобный кардиопротекторный эффект; (2) рофекоксиб повышает риск развития тромбоза; (3) и то, и другое. Результаты исследования о возможном кардиопротекторном действии напроксена свидетельствуют о противоречивых результатах (Garcia Rodrigues L.A. et al., 2000; 2004; Rahme E. et al., 2002; Ray W.A. et al., 2002a, b; Schlienger R.G. et al., 2002; Solomon D.H. et al., 2002; Watson D.J. et al., 2002; Mamdani M. et al., 2003; Kimmel S.E. et al., 2005), однако метаанализ доступных исследований подтверждает незначительный кардиопротекторный эффект напроксена (Juni P. et al., 2004).

В отличие от рофекоксиба, в длительном исследовании CLASS (Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study) не получено данных о повышении риска кардиотромботических событий при применении целекоксиба по сравнению с неселективным НПВП. Это подтверждено и в обзоре всех данных, полученных во всех РКИ относительно применения целекоксиба в лечении пациентов с артритом (White W.B. et al., 2002).

В исследовании, в котором вальдекоксиб (*per os*/в/в) применяли у пациентов группы риска в качестве средства для устранения послеоперационной боли после аортокоронарного шунтирования (АКШ), были получены следующие результаты. Исследование состояло из двух частей, одна из них касалась пациентов, которым проводили операцию АКШ. Из них пациенты одной группы не принимали НПВП, второй — первые 3 дня принимали плацебо, а затем в течение недели — вальдекоксиб, третьей — сразу, с первого дня, применяли ингибитор ЦОГ-2 внутривенно, а затем — вальдекоксиб внутрь. Все больные параллельно получали аспирин в низких дозах. Применение вальдекоксиба сопровождалось развитием тромботических сердечно-сосудистых осложнений. Вывод исследования очевиден: не следует применять ингибиторы ЦОГ-2 в качестве анальгетиков больным, которым проводят АКШ (Nussmeier N., 2005). Как установлено во второй части этого исследования, применение вальдекоксиба/парекоксиба у больных, оперированных не на сердце, не повышает риск развития тромботических осложнений. Но какое это имеет отношение к длительному применению у больных в исследованиях по изучению вальдекоксиба (в общей сложности — 7934 пациента, большинство с ОА или РА), в которых не выявлено никакого повышения сердечно-сосудистого риска?

Совместное заседание Совещательного комитета по артриту (Arthritis Advisory Committee) и Совещательного комитета управления риском (Risk Management Advisory Committee), FDA (США) проведено в феврале 2005 г. в целях рассмотрения всех данных относительно сердечно-сосудистого риска в результате применения коксибов. Заключение экспертов относительно риска возникновения острого инфаркта миокарда при применении неселективных НПВП было представлено на заседании комиссии FDA 17 февраля 2005 г. (David J. Graham, MD, MPH Office of Drug Safety Center for Drug Evaluation and Research, 2005). Основные выводы комиссии FDA были следующими: все НПВП, некоксибы, могут повышать риск, различный для отдельных препаратов; napроксен не оказывает кардиопротекторных свойств ([http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4090S2\\_02\\_FDA-Graham.ppt#332,28,Open Questions](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4090S2_02_FDA-Graham.ppt#332,28,Open Questions)).

Рекомендации FDA относительно кардиоваскулярной безопасности НПВП FDA/Center for Drug Evaluation and Research 07.04.05: «...мы призываем производителей всех имеющихся на рынке рецептурных и безрецептурных НПВП пересмотреть инструкции к своим продуктам и включить в них предупреждение: возможно повышение риска развития кардиоваскулярных событий и хорошо известных, серьезных и потенциально опасных для жизни ГИ-кровотечений, связанных с приемом этих препаратов...» (<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/COX2/default.htm>).

Подобное заключение относительно сердечно-сосудистого риска сделала и Канадская

консультативная экспертная группа (The Health Canada Expert Advisory Panel), причем были проанализированы данные систематического обзора 138 РКИ продолжительностью, по меньшей мере, 4 нед (более чем 144 000 пациентов) (Health Canada. Report of the Expert Advisory Panel on the Safety of Cox-2 Selective Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs), 2005). Данные анализа подтверждают, что коксибы и не-напроксеновые НПВП имеют сходный сердечно-сосудистый профиль безопасности с абсолютным повышением риска 0,3% в год (Health Canada, 2005).

В Украине Научно-экспертным советом Государственного фармакологического центра Украины принято решение по рофекоксибу с учетом рекомендаций Ассоциации ревматологов Украины (29.12.2004): применять у лиц в возрасте не старше 70 лет; доза — до 25 мг/сут; длительность применения — до 6 нед; неотягощенный анамнез по сердечно-сосудистой патологии (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда или инсульт, нарушения мозгового кровообращения, прогрессирующие формы атеросклероза); провести клинические исследования безопасности препарата с учетом рекомендаций.

#### ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ

Когда однократную дозу ибупрофена 400 мг вводят за 2 ч до приема АСК, происходит нивелирование антитромбоцитарных эффектов АСК (Catella-Lawson F. et al., 2001). Этого не происходит при приеме napроксена (Capone M.L. et al., 2005), рофекоксиба или диклофенака (Catella-Lawson F. et al., 2001). Однако в ретроспективном клиническом исследовании (с участием 3859 пациентов, принимающих АСК и ибупрофен сочетанно или только АСК) не выявлено повышения риска развития инфаркта миокарда у лиц, принимающих оба препарата (Patel T.N., Goldberg K.C., 2004). Назначение коксибов предпочтительно неселективным НПВП у пациентов, принимающих антикоагулянты, ингибиторы обратного захвата серотонина (van Walraven C. et al., 2001; Dalton S.O. et al., 2003), клопидогрель (Sneikh R.A. et al., 2002), поскольку последние сами по себе повышают риск развития ГИ-кровотечений (van Hecken A. et al., 1998). Ингибиторы обратного захвата серотонина повышают риск ГИ-осложнений в 3,6 раза; сочетанное применение последних с неселективным НПВП увеличивает соотношение шансов к 12,2 (Dalton S.O. et al., 2003).

Таким образом, и коксибы, и неселективные НПВП следует применять с осторожностью у пациентов, получающих мочегонные средства, антигипертензивные препараты или циклоспорин А.

#### ГЕРИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Люди пожилого возраста особенно уязвимы к действию лекарственных препаратов по многим причинам, включая проблемы, связанные

с соблюдением правил приема лекарственных средств, нарушениями пищеварения (а значит, и метаболизма пищи и лекарственных препаратов), нарушенной фармакокинетикой последних, равно как и реакцией органов-мишеней, а также повышение возможности взаимодействий лекарственного препарата с другими из-за повышенной коморбидности (Коркушко О.В., 1985; Коркушко О.В. и соавт., 1993). Более того, большинство клинических исследований препаратов исключают людей пожилого возраста (с или без коморбидности), в результате чего результаты, полученные у пациентов более молодого возраста, не обязательно экстраполируются на первых (Tannenbaum H. et al., 2004; 2006). Клиницисты, лечащие пациентов пожилого возраста с ОА или РА, должны стремиться к сохранению функциональной способности пациента и улучшению качества жизни (Коркушко О.В. и соавт., 1993; Tannenbaum H. et al., 2000; 2006).

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

В одном из самых всесторонних экономических анализов (Maetzel A. et al., 2003) сравнивали затраты при применении целекоксиба и рофекоксиба с таковыми при неселективном НПВП у пациентов в Канаде с РА или ОА (средний возраст — 58 лет). Модель включала снижение качества жизни (QALY, Quality-Adjusted life years) по причине ГИ- и сердечно-сосудистых событий. У лиц групп риска целекоксиб и рофекоксиб были и менее дорогостоящими, и более эффективными по сравнению с неселективными НПВП+ИПН.

Представленные данные доказательной медицины позволили Третьей канадской согласительной конференции выработать рекомендации (табл. 3).  
Таблица 3

Обобщенные рекомендации

Показатель	Рекомендация	Категория доказательности	Степень (обоснованности) рекомендации
Контакт врача и пациента	Пациенты должны быть полностью информированы относительно пользы и риска их лечебных назначений	3	C
Показания	НПВП/коксибы в целом более эффективны и предпочтительны по сравнению с ацетаминофеном, хотя применение последнего оправдано у отдельных пациентов. Местные НПВП могут улучшать состояние при ОА коленных суставов	1	A
ГИ-токсичность	У пациентов с факторами риска язвообразования, кровотечениями и перфорацией коксибы остаются препаратами выбора противовоспалительной терапии, что зависит также от сердечно-сосудистого риска пациента. Пациенты групп высокого риска, которым необходим прием неселективных НПВП, должны получать ИПН	1	A

Почечные	Перед назначением НПВП/коксиба необходимо определить состояние почек и клиренс креатинина у пациентов в возрасте старше 65 лет или тех, у кого сопутствующая патология может нарушать функцию почек. Если пациенты (по определенным причинам) не могут принимать пищу, советуйте им воздержаться от приема НПВП/коксибов в этот день	3	C
Артериальная гипертензия	У пациентов, принимающих антигипертензивные препараты, следует проводить мониторинг АД в течение нескольких недель после начала лечения НПВП/коксибами и адекватно регулировать дозы препаратов	1	A
Сердечно-сосудистые	У пациентов, принимающих рофекоксиб, повышенный риск развития сердечно-сосудистых событий. Современные данные позволяют предположить, что этот повышенный сердечно-сосудистый риск может быть обусловлен влиянием НПВП/коксибов. Врач и пациент должны взвесить соотношение польза/риск лечения НПВП/коксибами	1	A
Гериатрические соображения	НПВП/коксибы следует назначать с осторожностью пациентам пожилого возраста, у которых наиболее высокий риск развития серьезных ГИ-, почечных и сердечно-сосудистых побочных реакций	3	C
Фармакоэкономические	Хотя имеющиеся данные неоднозначны, коксибы могут иметь преимущества в стоимости и эффективности по сравнению с таковым при лечении традиционными НПВП+патентованными ИПН у пациентов с высоким риском	3	C

С учетом появления все новой информации относительно эффективности и безопасности НПВП/коксибов рекомендации, подобные выработанным на Третьей канадской согласительной конференции, безусловно, требуют дальнейшего пересмотра.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты исследования пациентов-потребителей (Fraenkel L. et al., 2004a, b; 2005) свидетельствуют, что выбор больным лекарственного препарата во многом зависит от разных рисков возникновения ассоциированных побочных реакций, и особенно от того, как они влияют на стоимость лечения. Пациентов больше интересует безопасность и эффективность. Результаты оценки подтверждают, что семейные врачи, ревматологи и пациенты нуждаются в ответах на вопросы о применении коксибов. Одна из ключевых рекомендаций Третьей канадской согласительной конференции следую-



щая: врачи должны больше общаться со своими пациентами и давать им объяснения в тех случаях, когда научные данные недостаточны для четкого понимания (см. табл. 3).

Новые результаты по GI-безопасности свидетельствуют о том, что коксиды ассоциированы с большей GI-безопасностью, чем неселективные НПВП. АСК в низких дозах четко ассоциируются с такими серьезными GI-осложнениями, как кровотечения, а сочетанное применение АСК с коксидами существенно снижает протекторное действие последних относительно верхних отделов ЖКТ.

Давно известно, что неселективные НПВП ассоциированы с повреждениями тонкого кишечника (включая язвообразование и стриктуры) и с повышением скрытой кровопотери с каловыми массами (Hunt R.H. et al., 2000). **Новые данные подтвердили**, что эти осложнения возникают намного более редко при применении коксидов. В целом у коксидов более предпочтительный профиль безопасности в отношении верхних и нижних отделов ЖКТ, чем у неселективных НПВП.

Что касается сердечно-сосудистой безопасности НПВП, то последние публикации в сочетании с результатами недавних конференций FDA и Health Canada (2005) с большой степенью достоверности свидетельствуют о том, что повышение частоты развития побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы является влиянием всего класса НПВП. Однако, вероятно, степень риска коррелирует с такими переменными, как сила действия препарата, ЦОГ-2-селективность, применяемые дозы, частота приема, период полувыведения, длительность лечения, кумулятивная доза или комбинация этих и других, до сих пор неизвестных факторов. Например, коксиды с длительным периодом полураспада (рофекоксид) могут повышать сердечно-сосудистый риск.

На конференциях FDA особое внимание было обращено на малочисленность данных относительно сердечно-сосудистой безопасности неселективных НПВП, особенно по результатам длительных плацебо-контролируемых исследований. FDA и Health Canada рекомендовали изменить инструкции по применению всех неселективных НПВП/коксидов, включив предупреждение о возможности возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий и отметив GI-токсичность препаратов.

FDA позже рекомендовала изменить инструкции к безрецептурным НПВП (в США — напроксен, ибупрофен, кетопрофен), включив имеющуюся информацию о сердечно-сосудистом и GI-рисках, чтобы помочь пациентам применять эти лекарства более безопасно (Jenkins J.K., Seligman P.J., 2005). Health Canada получила рекомендации своей консультативной экспертной группы (Expert Advisory Panel) о том, что ибупрофен — единственный НПВП, продающийся в Канаде без рецепта, — следует продавать только после консультации с фармацевтом, а возможность повышения риска развития сердечно-сосудистых событий необходимо четко указывать в материалах, которые пациент

получает при покупке препарата, а также во всех листовках-вкладышах (Health Canada, 2005). Это свидетельствует о том, что клиницистам необходимо ввести оценку сердечно-сосудистого риска у больных в рутинную практику и выработать современные рекомендации по кардиопротекторной терапии у соответствующих пациентов (Takahashi P.Y. et al., 2004; Robinson J.G., Maheshwari N.A., 2005).

Установлено, что АСК в низких дозах оказывает кардиопротекторное действие и незначительный, но несомненный риск развития GI-кровотечений. Безусловно, врачи и пациенты должны находить разумный баланс между GI-пользой и возможным сердечно-сосудистым риском лечения НПВП/коксиды. Пациенты, у которых GI-риск не повышен и которые не принимают АСК (а также отнесены к группе относительно низкого сердечно-сосудистого риска), — подходящие кандидаты на лечение только неселективными НПВП. Больные, принимающие в целях кардиопротекции АСК, должны знать, что сочетанное применение АСК с коксидами обеспечивает лучший профиль GI-безопасности, чем АСК с НПВП. И, наконец, пациенты с повышенным GI-риском (включая всех лиц в возрасте 65 лет и старше) и не принимающие АСК могут быть кандидатами на применение коксида или неселективного НПВП+ИПН (табл. 4).

Таблица 4  
Руководящие принципы применения НПВП/коксидов

Показатель	GI-риск не повышен	GI-риск повышен
Без АСК	Только неселективный НПВП*	Коксид Неселективный НПВП+ИПН
С АСК	Коксид+ИПН Неселективный НПВП+ИПН	Коксид+ИПН Неселективный НПВП+ИПН

\*Возраст 65 лет и более следует рассматривать как фактор повышенного GI-риска.

В настоящее время достигнуто четкое понимание того, что коксиды не отличаются от неселективных НПВП в отношении риска развития побочных реакций со стороны почек или артериальной гипертензии. В отношении пациентов с артериальной гипертензией или лиц с повышенным почечным риском целесообразны повторные измерения АД и определения клиренса креатинина в течение нескольких недель после начала лечения НПВП/коксидом.

Сочетанное применение неселективного НПВП+ИПН защищает только верхние отделы ЖКТ так же хорошо, как коксиды (Chan F.K. et al., 2001). К сожалению, имеющиеся фармакоэкономические модели учитывают только GI-пользу коксидов и их потенциальные сердечно-сосудистые осложнения, но не учитывают других их положительных эффектов в отношении полипов и рака кишечника, а также воспаление тонкого кишечника.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеуказанные заключения следует с пониманием воспринимать медицинской общественностью. Да, существует проблема осложнений НПВП, в том числе сердечно-сосудистых. И вместе с тем применение простых правил, перечисленных

выше, должно минимизировать эти риски и сделать лечение больных эффективным и максимально безопасным. И, конечно, специфические ингибиторы ЦОГ-2 и, в частности Целебрекс®, являются оправданным выбором для лечения больных: при схожей сердечно-сосудистой безопасности они существенно реже, чем неспецифические НПВП, обуславливают другие (особенно желудочно-кишечные) осложнения. По заключению экспертов польза при применении целекоксиба перевешивает потенциальный риск. Сердечно-сосудистая безопасность целекоксиба не отличается от таковой при приеме неселективных НПВП. Целебрекс® по-прежнему остается одним из наиболее эффективных и безопасных НПВП, даже у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

## ЛИТЕРАТУРА

- Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.)** (2004) Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Київ, Зовнішторгвидав України, 156 с.
- Коркушко О.В.** (1985) Хроническая ишемическая болезнь сердца у людей старших возрастов. Геронтология и гериатрия. Ежегодник. Старение: механизмы, патология, образ жизни. Киев, с. 75–83.
- Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Калиновская Е.Г.** (1993) Гериатрия в терапевтической практике. Киев, Здоров'я, 840 с.
- Рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2003 года:** доказательный подход к лечению остеоартроза коленных суставов: отчет специальной комиссии постоянного комитета по международным клиническим, в том числе терапевтическим, исследованиям (ESCISIT) (2004) Укр. ревматол. журнал, 3(17): 26–43.
- Рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2004 года:** доказательный подход к лечению остеоартроза тазобедренных суставов: отчет специальной комиссии постоянного комитета по международным клиническим, в том числе терапевтическим, исследованиям (ESCISIT) (2005) Укр. ревматол. журнал, 2(20): 54–73.
- AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE)** (2005) Collaboration instrument [Internet. Accessed September 28, 2005] Available from: <http://www.agreecolaboration.org/pdf/agreecollaborationfinal.pdf>
- Altman R.D., Perez G.O., Sfakianakis G.N.** (1992) Interaction of cyclosporine A and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function in patients with rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.*, 93: 396–402.
- Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial** [Internet Accessed September 28, 2005] Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00007189;jsessionid=B984B02480CD517BB64233C8935D26FA?amp%3Border=6>
- American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines.** Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update (2000) *Arthritis Rheum.*, 43: 1905–1915.
- Anatomical therapeutical chemical classification/defined daily doses (ATC/DDD) classification (Final)** (1999) In: General policy issues. WHO Drug Information, 13: 96–98.
- Baraf H.S., Fuentelba C., Greenwald M. et al.** (2004) Tolerability and effectiveness of etoricoxib compared to diclofenac sodium in patients with osteoarthritis: a randomized controlled study (EDGE trial) [abstract]. *Arthritis Rheum.*, 50(Suppl): S346.
- Bensen W., Weaver A., Espinoza L. et al.** (2002) Efficacy and safety of valdecoxib in treating the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a randomized, controlled comparison with placebo and naproxen. *Rheumatology Oxford*, 41: 1008–1016.
- Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al.** (2000) Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 343: 1520–1528.
- Bookman AA, Williams KS, Shainhouse JZ.** (2004) Effect of a topical diclofenac solution for relieving symptoms of primary osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *CMAJ*, 171: 333–338.
- Capone M.L., Sciulli M.G., Tacconelli S. et al.** (2005) Pharmacodynamic interaction of naproxen with lowdose aspirin in healthy subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45: 1295–1301.
- Catella-Lawson F., Reilly M.P., Kapoor S.C. et al.** (2001) Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N. Engl. J. Med.*, 345: 1809–1817.
- Chan F.K., Chung S.C., Suen B.Y. et al.** (2001) Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N. Engl. J. Med.*, 344: 967–973.
- Chan F.K., To K.F., Wu J.C. et al.** (2002) Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet*, 359: 9–13.
- Cockcroft D.W., Gault M.H.** (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16: 31–41.
- Collantes E., Curtis S.P., Lee K.W. et al.** (2002) A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis [ISRCTN25142273]. *BMC Fam. Pract.*, 3: 10.
- COX-2 Selective (includes Bextra, Celebrex, and Vioxx) and Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)** (2005) <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/COX2/default.htm>
- Dalton S.O., Johansen C., Mellekjaer L. et al.** (2003) Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch. Intern. Med.*, 163: 59–64.
- Deeks J.J., Smith L.A., Bradley M.D.** (2002) Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*, 325: 619.
- Fraenkel L., Bogardus S.T. Jr., Concato J., Wittink D.R.** (2004a) Treatment options in knee osteoarthritis: the patient's perspective. *Arch. Intern. Med.*, 164: 1299–1304.
- Fraenkel L., Wittink D.R., Concato J., Fried T.** (2004b) Informed choice and the widespread use of anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum.*, 51: 210–214.
- Furberg C.D., Psaty B.M., FitzGerald G.A.** (2005) Parecoxib, valdecoxib, and cardiovascular risk. *Circulation*, 111:249. Epub 2005 Jan 17.
- Gabriel S.E., Jaakkimainen L., Bombardier C.** (1991) Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, 115: 787–796.
- Garcia Rodriguez L.A., Jick H.** (1994) Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 343: 769–772.
- Garcia Rodrigues L.A., Varas C., Patrono C.** (2000) Differential effects of aspirin and non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs in the primary prevention of myocardial infarction in postmenopausal women. *Epidemiology*, 11: 382–387.
- Garcia Rodriguez L.A., Varas-Lorenzo C., Maguire A., Gonzalez-Perez A.** (2004) Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *Circulation*, 109: 3000–3006.
- Geba G.P., Weaver A.L., Polis A.B., Dixon M.E., Schnitzer T.J. for the VACT Group** (2002) Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *JAMA*, 287: 64–71.
- Geusens P., Alten R., Rovinsky J. et al.** (2004) Efficacy, safety, and tolerability of lumiracoxib in patients with rheumatoid arthritis. *Int. J. Clin. Pract.*, 58: 1033–1041.
- Goldstein J.L., Eisen G.M., Agrawal N. et al.** (2004) Reduced incidence of upper gastrointestinal ulcer complications with the COX-2 selective inhibitor, valdecoxib. *Aliment Pharmacol Ther.*, 20: 527–538.
- Gottesdiener K., Schnitzer T., Fisher C. et al.** (2002) Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology Oxford*, 41: 1052–1061.

- Health Canada. Report of the Expert Advisory Panel on the Safety of Cox-2 Selective Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)** (2005) [Internet. Accessed October 12, 2005] Available from: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/sci-consult/cox2/sap\\_report\\_gcs\\_rapport\\_cox2\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/sci-consult/cox2/sap_report_gcs_rapport_cox2_e.html)
- Huang J.Q., Sridhar S., Hunt R.H.** (2002) Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal antiinflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*, **359**: 14–22.
- Hunt R.H., Bowen B., Mortensen E.R. et al.** (2000) A randomized trial measuring fecal blood loss after treatment with rofecoxib, ibuprofen, or placebo in healthy subjects. *Am. J. Med.*, **109**: 201–206.
- Hunt R.H., Harper S., Callegari P. et al.** (2003a) Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **17**: 201–210.
- Hunt R.H., Harper S., Watson D.J. et al.** (2003b) The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am. J. Gastroenterol.*, **98**: 1725–1733.
- Jenkins J.K., Seligman P.J.** (2005) Memorandum: Analysis and recommendations for agency action regarding nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. US FDA. April 6, 2005 [Internet. Accessed April 28, 2005] Available from: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/COX2/NSAIDdecisionMemo.pdf>
- Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al.** (2003) EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for the International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). *Ann. Rheum. Dis.*, **62**: 1145–1155.
- Juni P., Nartey L., Reichenbach S. et al.** (2004) Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*, **364**: 2021–2029.
- Kato M., Nishida S., Kitasato H., Sakata N., Kawai S.** (2001) Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: investigation using human peripheral monocytes. *J. Pharm. Pharmacol.*, **53**: 1679–1685.
- Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelon J.M. et al.** (1996) Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*, **348**: 1413–1416.
- Kimmel S.E., Berlin J.A., Reilly M. et al.** (2005) Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.*, **142**: 157–164.
- Kivitz A., Eisen G., Zhao W.W. et al.** (2002) Randomized placebo-controlled trial comparing efficacy and safety of valdecoxib with naproxen in patients with osteoarthritis. *J. Fam. Pract.*, **51**: 530–537.
- Laine L., Connors L.G., Reicin A. et al.** (2003) Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology*, **124**: 288–292.
- Leung A.T., Malmstrom K., Gallacher A.E. et al.** (2002) Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial. *Curr Med Res Opin.*, **18**: 49–58.
- Lin J., Zhang W., Jones A., Doherty M.** (2004) Efficacy of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.*, **329**: 324.
- Lu H.L.** (2005) Statistical Reviewer Briefing Document for the Advisory Committee. US Food and Drug Administration [Internet. Accessed February 21, 2005] Available from: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1\\_04\\_stats.doc](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_04_stats.doc)
- Lyseng-Williamson K.A., Curran M.P.** (2004) Lumiracoxib. *Drugs*, **64**: 2237–2246.
- Maetzel A., Krahn M., Naglie G.** (2003) The cost effectiveness of rofecoxib and celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, **49**: 283–292.
- Makarowski W., Zhao W.W., Bevirt T., Recker D.P.** (2002) Efficacy and safety of the COX-2 specific inhibitor valdecoxib in the management of osteoarthritis of the hip: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison with naproxen. *Osteoarthritis Cartilage*, **10**: 290–296.
- Mamdani M., Rochon P., Juurlink D.N. et al.** (2003) Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch. Intern. Med.*, **163**: 481–486.
- Matsumoto A.K., Melian A., Mandel D.R. et al.** (2002) A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, **29**: 1623–1630.
- McAdam B.F., Catella-Lawson F., Mardini I.A. et al.** (1999) Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA*, **96**: 272–277.
- Merck Research Laboratories. Arcoxia™ (etoricoxib tablets)** (2005) FDA Advisory Committee background information. February 16–18, 2005. NDA 21-389. Merck Research Laboratories, p. 67.
- Moore R.A., Derry S., Makinsons G.T., McQuay H.J.** (2005) Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis Res Ther.*, **7**: R644–R665.
- Morgan T., Anderson A.** (2003) The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs. *J. Clin. Hypertens.*, **5**: 53–57.
- Murray M.D., Black P.K., Kuzmik D.D. et al.** (1995) Acute and chronic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. *Am. J. Med. Sci.*, **310**: 188–197.
- Novartis Pharmaceuticals Corporation. Lumiracoxib (COX189)** (2005a) Background document for Novartis presentation to the FDA Advisory Committee (February 16–18, 2005). Page 39. [Internet. Cited October 7, 2005] Available from: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B2\\_02\\_Novartis-Lumiracoxib.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B2_02_Novartis-Lumiracoxib.pdf)
- Novartis Pharmaceuticals Corporation. Lumiracoxib (COX189)** (2005b) Background document for Novartis presentation to the FDA Advisory Committee (February 16–18, 2005). Page 24. [Internet. Cited October 7, 2005] Available from: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B2\\_02\\_Novartis-Lumiracoxib.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B2_02_Novartis-Lumiracoxib.pdf)
- Nussmeier N.A., Whelton A.A., Brown M.T. et al.** (2005) Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, **352**: 1081–1091.
- Patel T.N., Goldberg K.C.** (2004) Use of aspirin and ibuprofen compared with aspirin alone and the risk of myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.*, **164**: 852–856.
- Pennsaid®** (2004) In: Compendium of pharmaceuticals and specialties. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; p. 1503–1506.
- Pincus T., Koch G., Lei H. et al.** (2004) Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, **63**: 931–939.
- Pincus T., Koch G.G., Sokka T. et al.** (2001) A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum.*, **44**: 1587–1598.
- Pope J., Anderson J.J., Felson D.T.** (1993) A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch. Intern. Med.*, **153**: 477–484.
- Pounder R.E.** (2002) Helicobacter pylori and NSAIDs – the end of the debate? *Lancet*, **359**: 3–4.
- Pfizer Canada. Celebrex (celecoxib) capsules: important safety information.** [Internet. Accessed September 28, 2005] Available from: [http://www.pfizer.ca/local/files/english/home/pdf/CBX\\_DHPC\\_Eng\\_20\\_Dec\\_04.pdf](http://www.pfizer.ca/local/files/english/home/pdf/CBX_DHPC_Eng_20_Dec_04.pdf).
- Rahme E., Bardou M., Dasgupta K. et al.** (2004) Gastrointestinal safety of rofecoxib and celecoxib versus NSAIDs among patients on low dose aspirin [abstract]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, **13**(Suppl 1): S233.
- Rahme E., Pilote L., LeLorier J.** (2002) Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.*, **162**: 1111–1115.
- Ray WA, Stein C.M., Hall K. et al.** (2002a) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet*, **359**: 118–123.

**Ray W.A., Stein C.M., Daugherty J.R. et al.** (2002b) COX-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet*, 360: 1071–1073.

**Robinson J.G., Maheshwari N.A.** (2005) «Poly-portfolio» for secondary prevention: a strategy to reduce subsequent events by up to 97% over five years. *Am. J. Cardiol.*, 95: 373–378.

**Roth S.H., Shainhouse J.Z.** (2004) Efficacy and safety of a topical diclofenac solution (Pennsaid®) in the treatment of primary osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Arch. Intern. Med.*, 164: 2017–2023.

**Schiffenbauer J.** (2005) COX-2 FDA Analysis of cardiovascular thromboembolic events with etoricoxib. FDA arthritis advisory committee meeting; Washington, February 17, 2005. Available from: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4090S2\\_04\\_FDA-Schiffenbauer\\_files/slide0014.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4090S2_04_FDA-Schiffenbauer_files/slide0014.htm)

**Schlienger R.G., Jick H., Meier C.R.** (2002) Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of first-time acute myocardial infarction. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 54: 327–332.

**Schnitzer T.J., Burmester G.R., Mysler E. et al.** (2004) Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet*, 364: 665–674.

**Schwartz J.I., Vandormael K., Malice M.P. et al.** (2002) Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal-salt diet. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 72: 50–61.

**Sheikh R.A., Romano P.S., Prindiville T.P., Yasmeen S., Trudeau W.** (2002) Endoscopic evidence of mucosal injury in patients taking ticlopidine compared with patients taking aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drugs and controls. *J. Clin. Gastroenterol.*, 34: 529–532.

**Silverstein F.E., Graham D.Y., Senior J.R. et al.** (1995) Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 123: 241–249.

**Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al.** (2000) Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*, 284: 1247–1255.

**Simon L.S., Weaver A.L., Graham D.Y. et al.** (1999) Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 282: 1921–1928.

**Solomon D.H., Glynn R.J., Levin R., Avorn J.** (2002) Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.*, 162: 1099–1104.

**Solomon D.H., Schneeweiss S., Levin R., Avorn J.** (2004) Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension. *Hypertension*, 44: 140–145.

**Solomon S.D., McMurray J.J.V., Pfeffer M.A. et al.** (2005) Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N. Engl. J. Med.*, 352: 1071–1080.

**Sorensen H.T., Møllenkjaer L., Blot W.J. et al.** (2000) Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am. J. Gastroenterol.*, 95: 2218–2224.

**Sowers J.R., White W.B., Pitt S. et al.** (2005) The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.*, 165: 161–168.

**Spiegel B.M.R., Chiu C.-F., Ofman J.J.** (2005) Minimizing complications from nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Cost-effectiveness of competing strategies in varying risk groups. *Arthritis Care Res.*, 53: 185–197.

**Stack W.A., Atherton J.C., Hawkey G.M., Logan R.F., Hawkey C.J.** (2002) Interactions between *Helicobacter pylori* and other risk factors for peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol. Ther.*, 16: 497–506.

**Strand V., Hochberg M.C.** (2002) The risk of cardiovascular thrombotic events with selective cyclooxygenase inhibitors [editorial]. *Arthritis Care Res.*, 47: 349–355.

**Swan S.K., Rudy D.W., Lasseter K.C. et al.** (2000) Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. *Ann. Intern. Med.*, 133: 1–9.

**Takahashi P.Y., Okhravi H.R., Lim L.S., Kasten M.J.** (2004) Preventive health care in the elderly population: a guide for practicing physicians. *Mayo Clin. Proc.*, 79: 416–427.

**Tannenbaum H., Davis P., Russell A.S. et al.** (1996) An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in musculoskeletal disease: a Canadian consensus. Canadian NSAID Consensus Participants. *CMAJ*, 155: 77–88.

**Tannenbaum H., Peloso P.M.J., Russell A.S., Marlow B.** (2000) An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The Second Canadian Consensus Conference. *Can. J. Clin. Pharmacol.*, 7(Suppl A): 4A–16A.

**Tannenbaum H., Berenbaum F., Reginster J.Y. et al.** (2004) Lumiracoxib is effective in the treatment of osteoarthritis of the knee: a 13 week, randomized, double blind study versus placebo and celecoxib. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 1419–1426.

**Tannenbaum H., Bombardier C., Davis P., Russell A.S., for the Third Canadian Consensus Conference Group** (2006). An Evidence-Based Approach To Prescribing Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. Third Canadian Consensus Conference. *J. Rheumatol.*, 33: 140–157.

**Tramer M.R., Moore R.A., Reynolds D.J., McQuay H.J.** (2000) Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. *Pain*; 85: 169–82.

**Tugwell P.S., Wells G.A., Shainhouse J.Z.** (2004) Equivalence study of a topical diclofenac solution (Pennsaid®) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *J. Rheumatol.*, 31: 2002–2012.

**US Food and Drug Administration.** Arthritis Drugs Advisory Committee. Joint Meeting with the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee, February 16–18, 2005. [Internet. Accessed September 28, 2005] Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder05.html>

**US Food and Drug Administration Advisory Committee. Background Information. Cardiovascular-renal safety study (VIGOR), by Merck Research Laboratories, Rofecoxib NDA 21-042:57-59** (2005) [Internet. Accessed September 28, 2005] Available from: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2\\_01\\_merck.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_01_merck.pdf)

**van Hecken A., Depre M., Wynants K. et al.** (1998) Effect of clopidogrel on naproxen-induced gastrointestinal blood loss in healthy volunteers. *Drug Metabol Drug Interact.*, 14: 193–205.

**van Walraven C., Mamdani M.M., Wells P.S., Williams J.I.** (2001) Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ*, 323: 655–668.

**Vasan R.S., Beiser A., Seshadri S. et al.** (2002) Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*, 287: 1003–1010.

**Watson D.J., Rhodes T., Cai B., Guess H.A.** (2002) Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch. Intern. Med.*, 162: 1105–1110.

**Whelton A., Schulman G., Wallemark C. et al.** (2000) Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch. Intern. Med.*, 160: 1465–1470.

**Whelton A., Fort J.G., Puma J.A. et al., SUCCESS VI Study Group** (2001). Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am. J. Ther.*, 8: 85–95.

**Whelton A., White W.B., Bello A.E., Puma J.A., Fort J.G., SUCCESS VII Investigators** (2002) Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients ≥65 years of age with systolic hypertension and osteoarthritis. *Am. J. Cardiol.*, 90: 959–963.

**White W.B., Faich G., Whelton A. et al.** (2002a) Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am. J. Cardiol.*, 89: 425–430.

**White W.B., Kent J., Taylor A. et al.** (2002b) Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on angiotensin converting enzyme inhibitors. *Hypertension*, 39: 929–934.

Wolfe F., Zhao S., Lane N. (2000) Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *Arthritis Rheum.*, 43: 378–385.

### НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ: РОЛЬ І МІСЦЕ В СУЧАСНІЙ РЕВМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ НА ОСНОВІ ДАНИХ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

В.М. Коваленко, О.П. Борткевич,  
Г.О. Проценко

**Резюме.** На основі даних доказової медицини (метааналізи, рандомізовані контрольовані дослідження тощо), а також сучасних рекомендацій, вироблених авторитетними світовими співтовариствами, в тому числі Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (2005), Європейською антиревматичною лігою (2003; 2004), Третьою канадською погоджувальною конференцією (21–23.01.2005), проаналізовані аспекти ефективного й безпечного застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у ревматологічній практиці. Особлива увага приділена серцево-судинній безпеці НПЗП. Проаналізовано ефективність та безпеку найновіших представників класу коксибів щодо впливу на органи та системи організму людини.

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні препарати, ефективність, безпека, коксиби, целекоксиб, серцево-судинна система.

### NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: THE ROLE AND PLACE IN MODERN RHEUMATOLOGY PRACTICE ON THE BASE OF EVIDENCE MEDICINE DATA

V.N. Kovalenko, O.P. Bortkevych,  
G.A. Protsenko

**Resume.** On the basis of data of demonstrative medicine (meta-analyses, randomized controlled trials, etc.), and also the modern recommendations developed by famous world communities, including Food and Drug Administration of USA at 2005, the European League Against Rheumatism at 2003 and 2004, The Third Canadian Consensus Conference at 21–23.01.2005, there are analysed aspects of effective and safe application of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) in rheumatology practice. The special attention is given to cardiovascular NSAIDs' safety. Efficacy and safety of the newest representatives of a coxib's class as for influence on organs and systems of human organism is analysed.

**Keywords:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, efficacy, safety, coxibs, celecoxib, cardiovascular system. □

#### Адрес для переписки:

Коваленко Владимир Николаевич  
03680, Киев, ГСП, ул. Народного ополчения, 5  
Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско  
АМН Украины

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Цитрулінізація фібронектину синовіальної тканини при ревматоїдному артриті

Chang X., Yamada R., Suzuci A., Kochi Y.,  
Sawada T., Yamamoto K. (2005)

*Citrullination of fibronectin in rheumatoid arthritis synovial tissue. Rheumatology, 44(11): 1374–1382.*

**Мета.** Цитрулінізація, каталізована пептидиларгініндезаміназою (PAD), є посттрансляційною модифікацією пептидиларгініну в цитруліні та розглядається як ланка в патогенезі ревматоїдного артриту (РА). Фібронектин (Фн) — великий за розміром глікопротеїн, експресується у значних кількостях суглобами із запальним процесом і є медіатором різних фізіологічних процесів через зв'язки з факторами росту і рецепторами, інтегрованими у клітинну поверхню. Досліджували цитрулінізацію Фн і його потенційну роль у патогенезі РА.

**Методи.** Методами імуногістохімії та імунопреципітації локалізували експресію та цитрулінізацію Фн у синовіальній тканині хворих на РА. Визначали рівень цитрульованого Фн у плазмі крові пацієнтів з РА за допомогою ензимзв'язуючого імуносорбентного методу (ELISA). Після інкубації Фн із PAD скелетних м'язів кроля визначали зв'язувальну активність цитрульованого Фн до судинного ендотеліального фактору росту (VEGF)

та інтегрину-β1 за допомогою твердофазного рецепторзв'язуючого методу, як і ефекту цитрульованого Фн на апоптоз, використовуючи клітинні культури HL-60.

**Результати.** За даними методу імуногістохімії визначено, що Фн формує позаклітинні агрегати, які підлягають специфічній цитрулінізації у синовіальній тканині при РА. Не виявлено депозитів Фн у синовіальній тканині при остеоартрозі. Методом ELISA виявлено більш високий рівень цитрульованого Фн у плазмі крові пацієнтів з РА, ніж у групі здорових донорів або у групі хворих із системним червоним вовчаком (СЧВ). Під час цитрулінізації *in vitro* афінність Фн до VEGF зростала, але зв'язувальна активність до інтегрину-β1 знижувалась, не виявлено стимулювання Фн моноцитіндукованого апоптозу у культурі клітин HL-60.

**Висновки.** За результатами дослідження можна припустити, що цитрулінізація Фн — специфічне явище у синовіальній тканині при РА, хоч інші дослідники також визначали цитрульовані протеїни у запальній синовіальній тканині як у пацієнтів з РА, так і без нього. Цитрулінізація Фн може змінювати зв'язки між Фн і його рецепторами та факторами росту, послідовно спричинюючи механізм патогенезу РА таким, як порушений ангиогенез та апоптоз.