

Дайджест подготовлен по материалам журналов «The American Journal of Gastroenterology» и «Scandinavian Journal Rheumatology»

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЦЕЛЕКОКСИБА И НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ И РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Ключевые слова:

ревматоидный артрит, остеоартрит, ингибитор циклооксигеназы-2, ЦЕЛЕКОКСИБ.

Резюме. Приведены результаты исследований сравнительной эффективности ЦЕЛЕКОКСИБА и нестероидных противовоспалительных препаратов при лечении больных остеоартритом и ревматоидным артритом.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что ЦЕЛЕКОКСИБ эффективен так же, как и традиционные нестероидные противовоспалительные препараты, а безопасность его выше.

Ревматоидный артрит (РА) и другие воспалительные ревматические заболевания являются распространенной патологией человека. Среди компонентов комплексного лечения пациентов с ревматическими заболеваниями следует отметить нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). НПВП характеризуются уникальным сочетанием противовоспалительных, жаропонижающих и анальгезирующих свойств, обуславливающих влияние на весь спектр основных симптомов заболеваний ревматической природы (Jordan S., White J., 2001; Насонов Е.Л., 2002; Scott D.L., Strand V., 2002). Однако применение НПВП вызывает некоторые побочные эффекты, обусловленные механизмом их действия, а именно: подавлением синтеза простагландинов (ПГ), что может проявиться НПВП-индуцированными гастропатиями, нарушением агрегации тромбоцитов (Armstrong C.P., Blower A.L., 1987; Belaiche J. et al., 2002).

После открытия двух изоформ циклооксигеназы (ЦОГ), играющих значительную роль в превращении арахидоновой кислоты в ПГ (Smith W.L., DeWitt D.L., 1996), стало возможным предположить, что терапевтический эффект НПВП достигается ингибированием ЦОГ-2, а множество токсических эффектов, наиболее частыми из которых являются повреждения слизистой оболочки пищеварительного тракта, — результат ингибирования ЦОГ-1. Таким образом были созданы предпосылки для синтеза ЦЕЛЕКОКСИБА — специфического ингибитора ЦОГ-2, обладающего противовоспалительным и анальгезирующим эффектом с незначительным токсическим действием на пищеварительный тракт (Atkinson H.G., 2002). Для подтверждения свойств ЦЕЛЕКОКСИБА были проведены многочисленные клинические испытания (Deeks J.J. et al., 2002). Результаты этих испытаний свидетельствуют, что ЦЕ-

ЛЕКОКСИБ, обладая высокой клинической эффективностью, отличается наилучшим профилем безопасности, прежде всего, в отношении язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ВОЖКТ).

СНИЖЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ЯЗВЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЦЕЛЕКОКСИБА, НОВОГО ИНГИБИТОРА ЦОГ-2

REDUCED RISK OF UPPER GASTROINTESTINAL ULCER COMPLICATIONS WITH CELECOXIB, A NOVEL COX-2 INHIBITOR

J.L. Goldstein, F.E. Silverstein, N.M. Agrawal, R.C. Hubbard, J.Kaiser, C.J. Maurath, K.M. Verburg, G.S. Geis (2000) Am. J. Gastroenterol., 95: 81–90.

ВВЕДЕНИЕ

При лечении заболеваний, характеризующихся воспалительным процессом и болевым синдромом, таких, как остеоартрит (ОА) и РА широко применяют НПВП.

Токсичность НПВП в отношении ВОЖКТ подтверждена данными литературы (Armstrong C.P., Blower A.L., 1987; Gabriel S.E. et al., 1991; Garcia Rodriguez L.A., Jick H., 1994; Langman M.J.S. et al., 1994; Wolfe M.M., 1996; MacDonald T.M. et al., 1997). Результаты проведенного анализа базы данных ARAMIS (Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information System) свидетельствуют, что в больших популяциях, принимавших НПВП и наблюдавшихся более 10 600 пациенто-лет, гастроинтестинальнозависимую госпитализацию или летальный исход отмечали с частотой 1,3% в год (Singh G., Ramey D.R., 1998). В рандомизированном контролируемом проспективном исследовании

MUCOSA (Misoprolol Ulcer Complications Outcome Safety Assesment) НПВП-зависимые язвенные осложнения ВОЖКТ отмечены приблизительно в 1,9% из 8843 больных РА, наблюдавшихся в клинике в течение 6 мес (Silverstein F.E. et al., 1995).

ЦЕЛЕКОКСИБ — недавно созданное средство для лечения воспаления и устранения боли при артритах, разработанное как специфический ингибитор ЦОГ-2 (Penning T.D. et al., 1997; Simon L.S. et al., 1998; Simon L.S. et al., 1999; Bensen W.G. et al., 1999; Emery P. et al., 1999; Williams G.W. et al., 2000). Нами сделано предположение, что лишенный ЦОГ-1-активности ингибитор ЦОГ-2 приводит к более выраженному снижению частоты язвенных осложнений ВОЖКТ, чем при применении неспецифических НПВП. Ниже приводим результаты проверки этой гипотезы в двух популяциях: более 11 тыс. больных РА, принимавших лечение в ходе рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) по оценке эффективности ЦЕЛЕКОКСИБА и его безопасности в отношении ВОЖКТ и более 5 тыс. участников длительного открытого исследования.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено объединенное наблюдение за язвенными осложнениями ВОЖКТ в 15 клинических испытаниях, посвященных эффективности и безопасности препарата ЦЕЛЕКОКСИБ, 14 из которых — РКИ с участием пациентов с ОА или РА, принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ, плацебо или традиционные НПВП, 1 — длительное открытое исследование с участием пациентов с ОА или РА, принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ.

Рандомизированные контролируемые исследования

Все 14 РКИ были двойными слепыми многоцентровыми испытаниями, в которых сравнивали действие ЦЕЛЕКОКСИБА с плацебо или неспецифическими НПВП, или ЦЕЛЕКОКСИБА с плацебо и с неспецифическими НПВП при лечении больных с ОА или РА. Цель исследований — оценить эффективность лечения больных. В 5 испытаниях проводили одно или несколько эндоскопических исследований для оценки безопасности терапии в отношении ВОЖКТ.

Во всех РКИ участвовали пациенты с ОА или РА. Диагноз был установлен на основании критериев Американской ассоциации ревматологов (ACR) и/или подтвержден в ходе исследования. У всех пациентов не отмечено выраженной сопутствующей патологии или других факторов, которые могли повлиять на завершение исследования.

Плацебо-контролируемыми были 10 исследований и 9 — с применением хотя бы одного сравнимого неспецифического НПВП (напроксена, ибупрофена или диклофенака); 5 исследований — с применением как плацебо, так и сравнимого неспецифического НПВП. НПВП применяли в стандартных терапевтических дозах. Во всех исследованиях дизайн был разработан таким образом, что группа контроля и группа больных, принимавших

лечение, были сопоставимы. Продолжительность исследований составляла от 2 до 24 нед.

Для оценки безопасности и эффективности были определены сроки — обычно каждые 2–6 нед (в зависимости от исследования). Эффективность лечения определяли по стандартной выраженности РА или ОА, а также по качеству жизни пациента. Безопасность лечения во всех исследованиях оценивали по признакам или симптомам, которые ощущали пациенты, данным физикального осмотра и клинических лабораторных исследований.

Длительное открытое исследование

Цель этого исследования — оценка безопасности длительного лечения ЦЕЛЕКОКСИБОМ. Наблюдала пациентов, принимавших участие в одном из РКИ, проводившихся в Северной Америке.

В зависимости от РКИ, пациентов-участников подбирали для одно- или двухлетнего длительного открытого исследования. Все участники принимали ЦЕЛЕКОКСИБ. Лечение ОА начинали с дозы 100 мг 2 раза в сутки, при необходимости повышая дозу до 200 мг 2 раза в сутки. Больные с РА начинали лечение с дозы 200 мг 2 раза в сутки, при необходимости повышая дозу до 300 или 400 мг 2 раза в сутки. После повышения дозы она могла быть снижена для улучшения переносимости препарата. Оценку эффективности и безопасности терапии проводили на 2, 6 и 12-й неделе, а затем через каждые 3 мес.

Мониторинг язвенных осложнений ВОЖКТ

Возможные язвенные осложнения ВОЖКТ, которые идентифицировали, документировали и обсуждали, были установлены проспективно и «слепым» методом. Исследователи всех РКИ и открытого исследования были нацелены на выявление у пациентов любых признаков или симптомов, указывающих на наличие осложнений со стороны ВОЖКТ (кровотечение, перфорацию и обструкцию гастрального выхода). Как и при РКИ, так и при проведении открытого исследования члены комитета не знали, какое лечение получает пациент и в каком исследовании он принимает участие.

Определение язвенных осложнений ВОЖКТ

Язвенные осложнения ВОЖКТ определяли члены Комитета по гастроинтестинальной безопасности, обосновываясь на результатах предыдущих проспективных исследований НПВП-зависимых язвенных осложнений (Silverstein F.E. et al., 1995). Наиболее значимым было то, что требовалось рентгенологическое или ЭГДФС-подтверждение повреждения слизистой оболочки ВОЖКТ при любом виде кровотечения, считавшемся язвенным осложнением ВОЖКТ. Учитывали только осложнения, относящиеся к ВОЖКТ (то есть к желудку, пилорическому отделу или двенадцатиперстной кишке). Побочные явления, возникшие в тонком кишечнике на уровне подвздошной или тонкой кишки или же в толстом кишечнике, рассматривали, но не считали их язвенными осложнениями ВОЖКТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В РКИ, проходивших в 468 центрах, участвовали 11 008 пациентов: 1864 принимали плацебо,

6376 — ЦЕЛЕКОКСИБ в дозе 25–400 мг 2 раза в сутки и 2768 — неспецифический НПВП (напроксен 500 мг 2 раза в сутки, ибупрофен 800 мг 3 раза в сутки или диклофенак 50 или 75 мг 2 раза в сутки). В открытом длительном исследовании участвовали 5155 пациентов, принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ в дозе 100–400 мг 2 раза в сутки.

Всего в 15 исследованиях было выявлено и проанализировано 215 возможных язвенных осложнений ВОЖКТ: 101 — в РКИ и 114 — в открытом исследовании. Члены Комитета по гастроинтестинальной безопасности из всех осложнений расценили как язвенные ВОЖКТ всего 20 (9,3%). Из них 11 отмечены в РКИ и 9 — в открытом исследовании.

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КОНТРОЛИРОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Существенных различий между группами отмечено не было. Свыше 85% (5433) пациентов, принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ, получали его в максимальных терапевтических или сверхтерапевтических дозах (100 мг 2 раза в сутки или выше). Все НПВП пациенты получали в дозах, рекомендованных терапевтом. С целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний участникам РКИ было разрешено принимать ацетилсалициловую кислоту в дозе, не превышающей 325 мг в сутки. Пациентам с РА разрешали продолжать прием глюкокортикоидов при условии не изменять дозу препарата.

Язвенные осложнения ВОЖКТ

Все потенциальные язвенные осложнения ВОЖКТ были поданы в Комитет по гастроинтестинальной безопасности. Всего члены Комитета обсудили 101 случай язвенных осложнений среди участников РКИ. Из них 90 не признаны язвенными осложнениями ВОЖКТ, однако причина некоторых отмеченных пациентами симптомов окончательно не выяснена, несмотря на завершение клинического обследования.

Результат анализа язвенных осложнений ВОЖКТ (11 случаев) свидетельствует, что 9 из них — эпизоды желудочно-кишечных кровотечений, возникшие у 2 больных, принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ, у 3 — напроксен, у 3 — диклофенак и у 1 — ибупрофен. Остальные 2 случая определены как обструкция выходного отверстия желудка, оба у пациентов, принимавших напроксен. Один из них — сужение пилоруса, а другой — большая постбульбарная дуоденальная язва. Случаи перфорации не были отмечены ни в одной из групп.

Два язвенных осложнения, выявленные среди пациентов, принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ, возникли после 14-го и 22-го дня лечения; такие же осложнения у пациентов, принимавших неспецифические НПВП, отмечали с 1-го по 61-й день после начала лечения. Из этих 2 больных, принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ, только у 1 было подтверждено отсутствие пептической язвы до начала исследования.

Из 9 случаев кровотечения 5 начинались с таких гастроинтестинальных симптомов, как тошно-

та, боль в животе или мелена; 3 выявлены при проведении ЭГДФС, которая являлась частью исследования, причем 2 из них — асимптоматичные. Последний из случаев кровотечения проявлялся снижением гематокрита. Из 2 случаев обструкции 1 начинался с выраженной диспепсии, а другой — с тошноты и наличия крови в кале.

Анализ случаев язвенных осложнений по показателю частоты на 100 пациенто-лет свидетельствует, что их ежегодная частота при приеме ЦЕЛЕКОКСИБА в 8 раз ниже, чем при приеме неспецифических НПВП (0,2% по сравнению с 1,68%; $p=0,002$).

ДЛИТЕЛЬНОЕ ОТКРЫТОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В исследовании участвовали 5155 пациентов из 269 центров, из них 2443 пациента — более 1 года, свыше 100 пациентов — более 2 лет. Как отмечено выше, все они ранее участвовали в одном из РКИ. Характеристика пациентов была подобна таковой участников РКИ. Отмечено некоторое отличие, заключающееся в том, что в открытом исследовании был больший удельный вес больных РА и соответственно было больше пациентов, принимавших глюкокортикоиды перорально. Исследователи повышали дозу ЦЕЛЕКОКСИБА у большинства (80%) пациентов как минимум один раз в течение исследования. ЦЕЛЕКОКСИБ в дозе от 100 до 200 мг 2 раза в сутки принимали $\frac{2}{3}$ исследованных.

Язвенные осложнения ВОЖКТ

Было представлено 114 потенциальных язвенных осложнений ВОЖКТ на рассмотрение членам Комитета по гастроинтестинальной безопасности. Из них 105 не были расценены как язвенные осложнения ВОЖКТ. Остальные 9 являлись кровотечением и возникали на 26–434-й день от начала лечения. Ни перфорации, ни обструкции выходного отверстия желудка выявлено не было. За исключением больных с асимптоматическим течением, у которых установлено снижение гемоглобина и гематокрита, все пациенты отмечали ощущение дискомфорта в эпигастриальной области, изменение стула или рвоту кровью. У большинства больных наблюдали не менее 4 факторов, предрасполагающих к язвенному осложнению (прием ацетилсалициловой кислоты в низких дозах, сероположительность к *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), наличие пептической язвы или желудочно-кишечного кровотечения в анамнезе, сердечно-сосудистые заболевания, курение, употребление алкоголя или применение глюкокортикоидов). Только 2 из этих факторов выявлены у большинства из 9 больных — пептическая язва в анамнезе (6 случаев) и сердечно-сосудистые заболевания (6 случаев).

ОБСУЖДЕНИЕ

Связь между применением неспецифических НПВП и язвенными осложнениями ВОЖКТ описа-

на при эпидемиологическом анализе госпитализированных больных. Ранее только в одном проспективном РКИ — MUCOSA исследовали эту взаимосвязь (Silverstein F.E. et al., 1995). Анализ, приведенный нами, базировался на проспективном исследовании MUCOSA, но с некоторыми существенными отличиями. Во-первых, нам требовалось эндоскопическое или рентгенологическое заключение о повреждении слизистой оболочки для подтверждения язвеннозависимых желудочно-кишечных кровотечений. Во-вторых, вместо единичного исследования для нашего анализа использованы обобщенные результаты 15 клинических испытаний различной продолжительности и с разными конечными результатами с участием пациентов как с ОА, так и с РА.

Данные исследования ARAMIS свидетельствуют, что ежегодная частота госпитализаций с язвенными осложнениями ВОЖКТ, обусловленными приемом НПВП, составляет 1,3% (Singh G., Ramey D.R., 1998). Эти результаты хорошо согласуются с данными, полученными в исследовании MUCOSA, — 1,9% ежегодных случаев серьезных язвенных осложнений ВОЖКТ, обусловленных применением НПВП (Silverstein F.E. et al., 1995). Среднегодовое количество язвенных осложнений ВОЖКТ, вызванных приемом ЦЕЛЕКОКСИБА, низкое: 0,2% — в РКИ и 0,18% — в открытом исследовании. Это подтверждает ранее полученные данные о частоте язвенных осложнений ВОЖКТ у пациентов подобного возраста, пола и характеристик заболевания, которые не принимали НПВП: 0,27% в одном исследовании (Singh G., Ramey D.R., 1998) и от 0,1 до 0,2% — в других (Gutthann S.P. et al., 1997). Приведенные данные основаны на результатах нескольких отличающихся по дизайну исследований и представляют опыт большого количества пациентов, принимающих ЦЕЛЕКОКСИБ.

У пациентов, принимавших плацебо в РКИ, язвенных осложнений ВОЖКТ отмечено не было, однако они составили $1/5$ часть тех пациентов, которые в РКИ принимали ЦЕЛЕКОКСИБ. Тем не менее, разница между группами лиц, принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ и плацебо, — статистически недостоверна. Главным образом исследования отличались по продолжительности и конечным результатам и не были специально разработаны для сравнения случаев язвенных осложнений. Кроме того, некоторые пациенты (менее 15%) получали субмаксимальные терапевтические дозы ЦЕЛЕКОКСИБА и только в 5 исследованиях проводили оценку гастродуоденального статуса в начале исследования. Тем не менее, мы надеемся, что данный анализ является обоснованным, поскольку во всех исследованиях участвовали больные только с РА, чей статус болезни был верифицирован по стандартным критериям; все РКИ, за исключением 3, продолжались более 6 нед; все возможные язвенные осложнения ВОЖКТ обсуждали члены Комитета по гастроинтестинальной безопасности. Частоту пептических язв, выявленных при эндоскопических исследованиях, считали своеоб-

разным маркером частоты язвенных осложнений ВОЖКТ.

В одном из исследований, проанализированных нами, изучали пациентов с РА, принимающих плацебо, ЦЕЛЕКОКСИБ по 50, 100 или 200 мг 2 раза в сутки или напроксен по 500 мг 2 раза в сутки. После 12-недельного лечения отмечали следующие случаи пептических язв: при приеме плацебо — 4%, ЦЕЛЕКОКСИБА по 50, 100 и 200 мг 2 раза в сутки — 6; 4 и 6% соответственно, напроксена — 26% (Simon L.S. et al., 1999). Случаев пептических язв, обусловленных приемом ЦЕЛЕКОКСИБА, было недостоверно больше, чем при приеме плацебо, что коррелировало с такими же данными, полученными нами. Более того, при приеме ЦЕЛЕКОКСИБА отмечали в 8 раз меньше случаев язвенных осложнений ВОЖКТ, чем при приеме неспецифических НПВП.

Этиология язвенных осложнений ВОЖКТ, выявленных у пациентов, принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ, в данном исследовании не установлена. Более 10% пациентов, участвовавших в исследовании по изучению ЦЕЛЕКОКСИБА, с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний принимали ацетилсалициловую кислоту в низких дозах. В некоторых других исследованиях была установлена связь между приемом ацетилсалициловой кислоты в низких дозах с повышением риска желудочно-кишечных кровотечений (Weil J., et al., 1995; Kelly J.P. et al., 1996). Пациенты с положительным результатом теста на *H. pylori* также участвовали в исследованиях, но многим пациентам этот тест не проводили. Установлено, что само по себе инфицирование *H. pylori* обуславливает образование пептических язв; но не подтверждено, является ли инфицирование *H. pylori* фактором риска развития НПВП-зависимых гастропатий (Cullen D.J.E. et al., 1997; Graham D.Y., 1996).

Фактором, обуславливающим действие противовоспалительных и анальгетических препаратов, ингибирующих активность ЦОГ-2, но не ЦОГ-1, является то, что этим препаратам не свойственна токсичность, которую проявляют неспецифические НПВП (Simon L.S., 1997). Анализ результатов исследований свидетельствует, что ЦЕЛЕКОКСИБ является эффективным лекарственным средством для уменьшения и устранения воспаления и боли у пациентов с РА и ОА с такой же частотой образования пептических язв, как и плацебо. ЦЕЛЕКОКСИБ также не обладает антитромбоцитарным эффектом в связи с отсутствием в тромбоцитах ЦОГ-2 (Simon L.S. et al., 1999; Bensen W.G. et al., 1999; Emery P. et al., 1999; Leese P.T. et al., 2000).

Результаты проведенных нами исследований дополняют данные эндоскопических исследований, подтверждающих гипотезу о специфичности ингибиторов ЦОГ-2. Количество язвенных осложнений ВОЖКТ при приеме ЦЕЛЕКОКСИБА значительно меньше, чем при приеме неспецифических НПВП. Оно такое же, как при приеме плацебо в РКИ, а по данным литературы — такое же, как и у тех, кто не принимал НПВП.

**СРАВНЕНИЕ ЦЕЛЕКОКСИБА
И ДИКЛОФЕНАКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ:
РЕЗУЛЬТАТЫ ПЛАЦЕБО-
КОНТРОЛИРУЕМОГО
РАНДОМИЗИРОВАННОГО ДВОЙНОГО
СЛЕПОГО СРАВНЕНИЯ**

*CELECOXIB VERSUS DICLOFENAC IN THE
MANAGEMENT OF OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE:
A PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED,
DOUBLE-BLIND COMPARISON*

*F. McKenna, D. Borenstein, H. Wendt, C.
Wallemark, J.B. Lefkowitz, G.S. Geis (2001) Scand.
J. Rheumatol., 30: 11–18.*

ВВЕДЕНИЕ

Симптомы остеоартрита (ОА) у некоторых больных могут модифицироваться при применении традиционных анальгетиков в сочетании с изменением образа жизни, включая защиту суставов и изменение нагрузок. Однако во многих случаях подобные меры не обеспечивают адекватного уменьшения выраженности боли и требуют применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (Hochberg M.C. et al., 1995). Специалисты, проводившие данное исследование, считают, что пациенты предпочитают НПВП традиционным анальгетикам и что эти препараты более эффективны для уменьшения выраженности боли и улучшения функции суставов (Wolfe F. et al., 2000; Pincus T. et al., 2000). Большинство статей в специальной литературе посвящены вопросам безопасности и переносимости НПВП (Barrier C.H., Hirschowitz B.I., 1989; Gabriel S.E. et al., 1991; Langman M.J.S. et al., 1994; Scholes D. et al., 1995; Singh G., Ramey D.R., 1998; Wolfe M.M. et al., 1999). Наиболее часто выявляли такие побочные эффекты, как диспепсические симптомы, которые отмечали у более чем $\frac{1}{3}$ пациентов разного возраста, принимавших лечение (Singh G., Ramey D.R., 1998; Bensen W.G. et al., 2000). Установлено, что применение НПВП может обуславливать такие осложнения со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ВОЖКТ), как перфорация, обструкция и кровотечение из пептической язвы желудка или двенадцатиперстной кишки (Gabriel S.L., 1991). Эта проблема требует решения, поскольку приблизительно 1% пациентов, длительно принимающих НПВП, были госпитализированы с язвенными осложнениями, а смертность среди них достигала 10% (Singh G., Ramey D.R., 1998).

Гастродуоденальная токсичность НПВП обусловлена ингибцией простагландинов, которые обеспечивают целостность слизистой оболочки пищеварительного тракта (Warner T.D. et al., 1999). Открытие двух изоформ циклооксигеназы (ЦОГ) привело к пониманию того, что простагландины, вовлеченные в поддержание гомеостаза ВОЖКТ, продуцирует ЦОГ-1, в то время как ЦОГ-2 является ответственной за возникновение боли и воспаления (Vane J., 1994; Masferrer J.L. et al., 1994). Это наблюдение породило гипотезу о том, что специ-

фические ингибиторы ЦОГ-2 будут эффективными противоартритными препаратами, но без присущей НПВП гастроинтестинальной токсичности (Penning T.D. et al., 1997; Simon L.S. et al., 1998). ЦЕЛЕКОКСИБ был разработан как первый представитель нового класса специфических ингибиторов ЦОГ-2 для подтверждения этой гипотезы. Результаты клинических испытаний свидетельствовали, что прием ЦЕЛЕКОКСИБА даже в сверхтерапевтических дозах обуславливал гастродуоденальные язвообразования с такой же частотой, что и плацебо, и что ЦЕЛЕКОКСИБ не ингибирует ЦОГ-1-зависимую арахидонатиндуцируемую агрегацию тромбоцитов в дозах, значительно превышающих терапевтические (Simon L.S. et al., 1999; Leese P.T. et al., 2000).

В этом исследовании сравнивали ЦЕЛЕКОКСИБ и диклофенак при лечении ОА коленных суставов для подтверждения гипотезы о том, что ЦЕЛЕКОКСИБ так же эффективен, как диклофенак, но значительно превосходит его по безопасности и переносимости.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ

Проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое параллельное исследование специалистами из 54 институтов США с участием 600 пациентов. Исследуемые были разделены на три группы: принимавшие ЦЕЛЕКОКСИБ в дозе 200 мг в сутки; диклофенак — 150 мг в сутки; принимавшие плацебо. У всех больных ОА коленных суставов был подтвержден критериями Американской коллегии ревматологов — ACR 20% (Altman R. et al., 1986) с признаками ухудшения симптоматики вследствие перерыва в лечении НПВП или другими анальгетиками. Пациентов исключали из исследования в случае заболеваний пищеварительного тракта, острых или хронических заболеваний печени и почек в анамнезе.

Участники принимали исследуемые препараты в течение 6 нед и посещали врача на 2-й и 6-й неделе после приема первой дозы препарата. Подобное 12-недельное исследование (Bensen W.G. et al., 1999), проведенное ранее, выявило отсутствие разницы в эффективности или безопасности, полученное при осмотре пациентов на 6-й и 12-й неделях, поэтому 6-недельная длительность была расценена как приемлемая. Пациентам не разрешали принимать сопутствующую терапию кортикостероидами, НПВП или внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты. Больным разрешали продолжать прием ацетилсалициловой кислоты по показаниям, не относящимся к ОА, при условии, что ее доза оставалась невысокой и постоянной.

ОЦЕНКА

Первичными конечными точками, определяющими эффективность, были оценка пациентами суставной боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; 0 мм — отсутствие боли, 100 мм — очень выраженная боль); общая оценка ОА пациентом,

общая оценка ОА врачом (оба применяли пятибалльную оценку от «очень хорошо» и до «очень плохо») и индекс ОА Университета Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index — WOMAC) (Cooperating Clinics Committee of the American Rheumatism Association, 1965; Langley G.B., Sheppard H., 1985; Lequesne M.G. et al., 1987; Bellamy N. et al., 1988; Bellamy N., 1995). Вторичные оценки эффективности включали наличие случаев и время отмены препарата вследствие отсутствия эффективности исследуемого лекарственного средства, а также индекс выраженности ОА (от 1 до 24; чем меньше число — тем лучше состояние) (Lequesne M.G. et al., 1987). На начальном этапе и затем ежедневно в течение первых 7 дней приема исследуемого препарата все пациенты при оценке боли заполняли 5 из 15 пунктов анкеты Американского общества боли (АОБ) (American Pain Society Quality of Care Committee, 1995; Bensen W.G. et al., 1999). Толерантность оценивали на основании сравнения случаев спонтанно отмеченных побочных эффектов и отмены лечения, обусловленного развитием этих побочных эффектов. Оценка безопасности препарата включала регистрацию и анализ серьезных побочных эффектов, оценку изменений показателей лабораторных исследований в пред- и послелечебный периоды и мониторинг изменений жизненных показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 600 участников исследования 201 принимали ЦЕЛЕКОКСИБ, 199 — диклофенак и 200 — плацебо. Статистически значимых отличий между группами по исходным демографическим данным отмечено не было. Анамнестически больные всех трех групп были сопоставимы в отношении желудочно-кишечных кровоточивостей, пептических язв, сердечно-сосудистых заболеваний и непереносимости НПВП вследствие осложнений со стороны ВОЖКТ. Количество больных, ранее принимавших НПВП (<80%) или ацетилсалициловую кислоту в низких дозах (12–19%), было одинаковым в каждой из трех групп.

150 больных не закончили исследование, из них 71 (36%) больной, принимавший плацебо, 42 (21%) — ЦЕЛЕКОКСИБ и 37 (19%) — диклофенак. У большинства из них лечение было неэффективным, либо отмечены побочные явления. Другие причины досрочного прекращения терапии следующие: неучастие в завершении исследования — 2, исходное несоответствие протоколу — 6 и нарушение протокола — 22, которые были равномерно распределены между тремя группами.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Первичная оценка эффективности влияния лечения на течение ОА на 2-й и 6-й неделях приведены в табл. 1. Состояние пациентов статистически не отличалось от исходных показателей. Все результаты воздействия ЦЕЛЕКОКСИБА и диклофенака статистически достоверно выше, чем плаце-

бо как на 2-й, так и на 6-й неделе. Разница между влиянием ЦЕЛЕКОКСИБА и диклофенака не была статистически значимой и клинически не отличалась, что подтвердила оценка индекса WOMAC на 6-й неделе (табл. 2). Наибольшие изменения отмечены ко 2-й неделе и сохранялись к 6-й неделе.

Таблица 1

Оценка эффективности лечения

Критерий	Плацебо, n=200	ЦЕЛЕКОКСИБ, n=199	Диклофенак, n=199
Оценка боли пациентом по ВАШ:			
начало	69,4	69,1	68,6
среднее изменение ко 2-й неделе	-20,4	-33,4	-35,5
среднее изменение к 6-й неделе	-23,1	-34,9	-36,8
Глобальная оценка пациентом:			
начало	4,0	4,0	4,0
среднее изменение ко 2-й неделе	-0,8	-1,4	-1,5
среднее изменение к 6-й неделе	-0,9	-1,4	-1,5
Улучшение ко 2-й неделе, %	27	50	52
Улучшение к 6-й неделе, %	34	50	51
Глобальная оценка врачом:			
начало	3,8	3,8	3,9
среднее изменение ко 2-й неделе	-0,8	-1,2	-1,4
среднее изменение к 6-й неделе	-0,9	-1,3	-1,5
Улучшение ко 2-й неделе, %	24	41	46
Улучшение к 6-й неделе, %	29	44	48

Таблица 2

Оценка индекса WOMAC

Критерий	Плацебо, n=200	ЦЕЛЕКОКСИБ, n=199	Диклофенак, n=199
Боль:			
исход	10,7	10,6	10,7
изменение к 6-й неделе	-2,4	-4,0	-4,3
Скованность:			
исход	4,8	4,8	4,8
изменение к 6-й неделе	-0,9	-1,6	-1,9
Физическая функция:			
исход	37,4	37,4	37,5
изменение к 6-й неделе	-8,1	-13,2	-15,2
Сводный индекс:			
исход	52,9	52,8	52,9
изменение к 6-й неделе	-11,5	-18,8	-21,4

Случаи отмены препарата обусловлены неэффективностью его действия на течение ОА, их количество было достоверно выше среди пациентов, получавших плацебо, чем среди больных, принимавших любой активноразрешающий препарат, а именно 21; 9 и 5% — для плацебо, ЦЕЛЕКОКСИБА и диклофенака соответственно; $p < 0,001$ для всех сравниваемых препаратов. Изменения в средних показателях индекса выраженности ОА были подобными и достоверно отличались между плацебо и двумя активными препаратами ($p < 0,001$), но не имели достоверных отличий между ЦЕЛЕКОКСИБОМ и диклофенаком.

В течение первых 24 ч терапии ЦЕЛЕКОКСИБОМ и диклофенаком отмечено снижение выраженности острой боли в сравнении с плацебо. По АОБ определяли «выраженность боли во время заполнения опросника», «наиболее выраженная боль в течение последних 24 ч» (рис. 1) и «средняя выраженность боли в течение последних 24 ч» для оценки интенсивности боли. Эти показатели для ЦЕЛЕКОКСИБА и диклофенака были статистически выше по сравнению с плацебо в 1-й день лечения ($p < 0,01$) и это соотношение удерживалось до

7-го дня. Подобная закономерность также отмечена при оценке пациентом качества жизни: «насколько боль влияет на вашу дневную активность» (рис. 2). ЦЕЛЕКОКСИБ был сравним с диклофенаком по всем оценкам анкеты АОБ. К 7-му дню доля больных, отмечающих полное отсутствие боли, составила 7, 17 и 15% для плацебо, ЦЕЛЕКОКСИБА и диклофенака соответственно. Разница, отмечаемая между активным лечением и плацебо, была статистически значимой ($p < 0,01$).

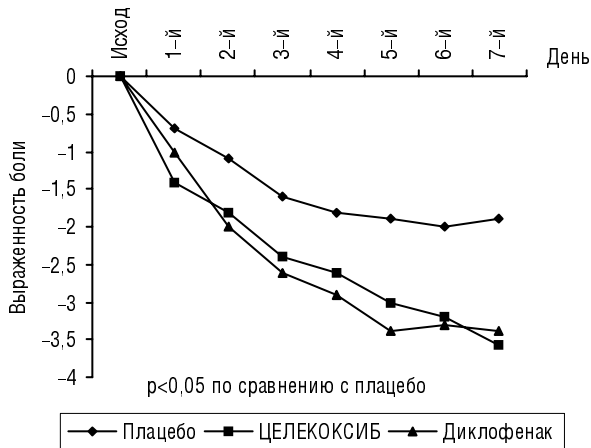


Рис. 1. Оценка боли по критериям АОБ: изменение выраженности боли

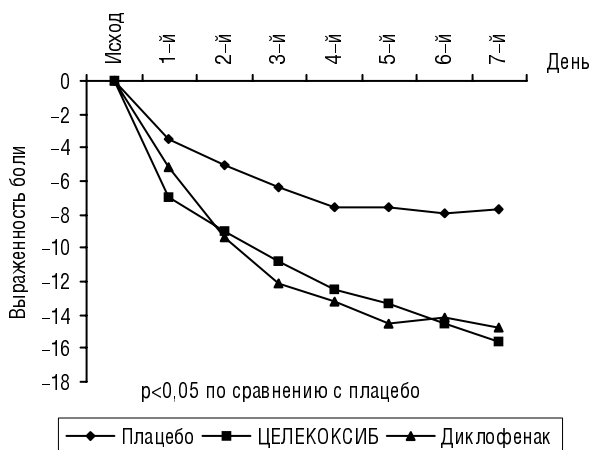


Рис. 2. Оценка боли по критериям АОБ: влияние боли на дневную активность

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Возникновение хотя бы одного побочного эффекта в течение исследования отмечали 51% всех больных (50% — принимавшие плацебо, 50% — ЦЕЛЕКОКСИБ и 54% — диклофенак). Анализ побочных явлений показал, что периферические отеки, метеоризм и миалгия чаще отмечали у больных, принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ и диклофенак, чем у тех, кто принимал плацебо (табл. 3). У боль-

ных, принимавших диклофенак, значительно чаще, чем у принимавших плацебо или ЦЕЛЕКОКСИБ, отмечены побочные явления со стороны пищеварительного тракта (25, 19 и 18% соответственно). Диспепсия, диарея, боль в животе, тошнота и запор были более частыми в группе пациентов, принимавших диклофенак. Кроме того, в этой группе чаще отмечали анемию. Среди принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ или плацебо было 14 (7%) случаев отмены препарата, обусловленной побочными явлениями, а среди принимавших диклофенак — 22 (11%). Наиболее частой причиной отмены диклофенака была боль в животе (8 пациентов, принимавших диклофенак, и по 1 в группах, принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ или плацебо).

Таблица 3

Побочные явления, отмеченные у пациентов

Побочное явление	Плацебо, n=200	ЦЕЛЕКОКСИБ, n=199	Диклофенак, n=199
Головная боль	23 (12%)	14 (7%)	16 (8%)
Диспепсия	12 (6%)	11 (6%)	15 (8%)
Периферические отеки	1 (1%)	10 (5%)	5 (3%)
Диарея	10 (5%)	9 (5%)	13 (7%)
Абдоминальная боль	7 (4%)	7 (4%)	14 (7%)
Головокружение	8 (4%)	7 (4%)	4 (2%)
Инфекция верхних дыхательных путей	8 (4%)	6 (3%)	2 (1%)
Боль в спине	5 (3%)	5 (3%)	1 (1%)
Вздутие живота	1 (1%)	5 (3%)	3 (2%)
Тошнота	6 (3%)	4 (2%)	7 (4%)
Случайные повреждения	7 (4%)	3 (2%)	3 (2%)
Миалгия	2 (1%)	3 (2%)	5 (3%)
Запор	4 (2%)	2 (1%)	8 (4%)
Боль	8 (4%)	1 (1%)	0
Повышение уровня АлАТ	1 (1%)	1 (1%)	5 (3%)
Анемия	1 (1%)	1 (1%)	7 (4%)

У 5 больных отмечено 6 выраженных побочных эффектов: у 1 — на плацебо (гастроэнтерит), 4 — на диклофенак: цереброваскулярные нарушения — 2, холелитиаз — 1 и ulcerация кожи — 1. Все эти выраженные побочные явления были расценены исследователями как не зависящие от исследуемых препаратов. В группе больных, принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ, выраженных побочных явлений не отмечено. Статистически значимые ($p < 0,05$) и клинически важные изменения окончательных показателей исследований в сравнении с исходными представлены в табл. 4. Снижение уровня гемоглобина у принимавших диклофенак в среднем на 0,3 г/дл превышало допустимые отклонения ($\pm 0,1$ г/дл) и клинически выразилось в анемии, диагностированной у 4% больных. У 5 больных, принимавших диклофенак, отмечено клинически значимое (в 3 раза превышающее верхнюю границу нормы) повышение уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) и у 2 — аспаратаминотрансферазы (АсАТ). Ни у одного больного, принимавшего ЦЕ-

Таблица 4

Клинически значимые изменения основных показателей лабораторных исследований

Показатель	Плацебо			ЦЕЛЕКОКСИБ			Диклофенак		
	n	Исход	Среднее изменение	n	Исход	Среднее изменение	n	Исход	Среднее изменение
Гематокрит, %	174	42	-1	184	42	-1	188	42	-2
Гемоглобин, г/дл	174	13,8	-0,1	185	13,7	-0,1	188	13,8	-0,3
Креатинин, мкмоль/л	176	72	-1,0	186	74	-1,0	190	72	2,0
АсАТ, ед/л	175	23	-1,0	186	23	-1,0	189	22	5,0
АлАТ, ед/л	175	22	0	186	23	0	189	22	13,0

ЛЕКОКСИБ или плацебо, не отмечено повышения уровня печеночных ферментов. Выявлено повышение уровня сывороточного креатинина у пациентов, принимавших диклофенак при незначительном снижении его уровня у принимавших плацебо или ЦЕЛЕКОКСИБ, хотя у 3 больных (по 1 из каждой группы) отмечено клинически значимое повышение уровня сывороточного креатинина — в 1,3 раза выше верхней границы нормы. Достоверного изменения уровня систолического и диастолического артериального давления ни в одной из групп отмечено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование подтвердило гипотезу о том, что ЦЕЛЕКОКСИБ равен по эффективности диклофенаку, но имеет более высокий уровень безопасности и переносимости. В течение 6-недельного исследования при помощи широко используемых критериев оценки боли и функции суставов была установлена одинаковая эффективность ЦЕЛЕКОКСИБА и диклофенака. Быстрое уменьшение выраженности боли отмечено в анкете АОБ. Полученные данные свидетельствуют, что ЦЕЛЕКОКСИБ и диклофенак сравнимы по скорости уменьшения выраженности боли и анальгезирующему действию так же, как и в улучшении функции суставов при ОА.

Таким образом, данные об эффективности препаратов, полученные в этом исследовании, подтверждают и дополняют результаты других исследований. Опубликованные результаты трех исследований доказывают эффективность ЦЕЛЕКОКСИБА при лечении ОА коленных суставов (Bensen W.G. et al., 1999; Zhao S.Z. et al., 1999; Williams G.W. et al., 2000). Также при проведении 6-месячного исследования лечения РА установлено, что ЦЕЛЕКОКСИБ по эффективности подобен диклофенаку (Emery P. et al., 1999).

Результаты ранее опубликованных исследований свидетельствуют, что ЦЕЛЕКОКСИБ продемонстрировал лучшую гастроинтестинальную безопасность и переносимость, чем неселективные НПВП (Simon L.S. et al., 1999; Bensen W.G. et al., 2000; Goldstein J.L. et al., 2000; Silverstein F.E. et al., 2000). Данные по гастроинтестинальной безопасности, полученные во время проведенного нами исследования, подтверждают результаты предыдущих. Настоящее исследование также продемонстрировало клинически значимое снижение уровня гемоглобина при применении диклофенака, и отсутствие такового при применении ЦЕЛЕКОКСИБА. Причина такого снижения не установлена, но может быть следствием повреждения как тонкого, так и толстого кишечника (Bjarnason I., Macpherson A.J., 1994). Кроме того, применение диклофенака вызывало достоверное повышение печеночных трансаминаз и сывороточного креатинина в отличие от ЦЕЛЕКОКСИБА. Эти данные свидетельствуют об отсутствии нефро- и гепатотоксичности при применении ЦЕЛЕКОКСИБА.

Таким образом, представленное исследование дополнило описанные в литературе данные о том,

что, являясь специфическим ингибитором ЦОГ-2, ЦЕЛЕКОКСИБ так же эффективен, как и НПВП, однако превышает их безопасность и переносимость. Это положительное качество ЦЕЛЕКОКСИБА позволит многим пациентам в течение длительного срока получать лечение НПВП без ЦОГ-1-обусловленной токсичности, что важно при лечении ОА.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л.** (2002) НПВП при ревматических заболеваниях. Новые мед. технологии, 1: 38–43.
- Altman R., Asch E., Bloch D., Bole G., Borenstein D., Brandt K. et al.** (1986) Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and therapeutic criteria committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.*, 29: 1039–1049.
- American Pain Society Quality of Care Committee** (1995) Quality Improvement Guidelines for the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain. *JAMA*, 274: 1874–1880.
- Armstrong C.P., Blower A.L.** (1987) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulcerations. *Gut*, 28: 527–532.
- Atkinson H.G.** (2002) COX-2 inhibitors: better than traditional NSAIDs? Vioxx and Celebrex may be no less risky than NSAIDs. *Health News*, 8(8): 5.
- Barrier C.H., Hirschowitz B.I.** (1989) Controversies in the detection and management of nonsteroidal antiinflammatory drug induced side effects of the upper gastrointestinal tract. *Arthritis Rheum.*, 32: 926–932.
- Belaiche J., Burette A., De Vos M., Louis E., Huybrechts M., Deltenre M.** (2002) Observational survey of NSAID-related upper gastro-intestinal adverse events in Belgium. *Acta Gastroenterol. Belg.*, 65(2): 65–73.
- Bellamy N.** (1995) WOMAC Osteoarthritis Index: a user's guide. The Western Ontario and McMaster Universities, London, Ontario.
- Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H., Campbell J., Stini L.W.** (1988) Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to anti-rheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J. Rheumatol.*, 15: 1833–1840.
- Bensen W.G., Fiechther J.J., McMillen J.I. et al.** (1999) Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: A randomized controlled trial. *Mayo Clin. Proc.*, 74: 1095–1105.
- Bensen W.G., Zhao S.Z., Burke T.A., Zabinski R.A., Makuch R.W., Maurath C.J. et al.** (2000) Upper gastrointestinal tolerability of celecoxib, a COX-2 specific inhibitor, compared to naproxen and placebo. *J. Rheumatol.*, 27: 1876–1883.
- Bjarnason I., Macpherson A.J.** (1994) Intestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacol. Ther.*, 62: 145–57.
- Borda I.T.** (1992) The spectrum of adverse gastrointestinal effects associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Borda I.T., Koff R.S., eds. NSAIDs. A profile of adverse effects. Philadelphia: Hanley and Belfus, p. 25–79.
- Cooperating Clinics Committee of the American Rheumatism Association** (1965) A seven day variability study of 499 patients with peripheral rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 8: 302–334.
- Cullen D.J.E., Hawkey G.M., Greenwood D.C. et al.** (1997) Peptic ulcer bleeding in the elderly: Relative roles of *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut*, 41: 459–462.
- 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*, 21: 619.
- Emery P., Zeidler H., Kvien T.K. et al.** (1999) Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: Randomised double-blind comparison. *Lancet*, 354: 2106–2111.
- 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.

Goldstein J.L., Silverstein F.E., Agrawal N.M., Hubbard R.C., Kaiser J., Maurath C.J. et al. (2000) Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am. J. Gastroenterol.*, 95: 1681–1690.

Graham D.Y. (1996) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and ulcers: Where we stand. *Am. J. Gastroenterol.*, 91(10): 2080–2086.

Gutthann S.P., Garcia Rodriguez L.A., Raiford D.S. (1997) Individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology*, 8: 18–24.

Hochberg M.C., Altman R.D., Brandt K.D., Clark B.M., Dieppe P.A., Griffin M.R. et al. (1995) Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.*, 38: 1541–1546.

Jordan S., White J. (2001) Non-steroidal anti-inflammatory drugs: clinical issues. *Nurs Stand.*, 15(23): 45–52.

Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelon J.M. (1996) Risk of aspirin-associated major upper gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*, 348: 1413–1416.

Langley G.B., Sheppard H. (1985) Problems associated with pain measurement in arthritis: comparison of visual analogue and verbal rating scales. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2: 231–234.

Langman M.J.S., Weil J., Wainwright P. et al. (1994) Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 343: 1075–1078.

Leese P.T., Hubbard R.C., Karim A. et al. (2000) Effects of celecoxib a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: A randomized, controlled trial. *J. Clin. Pharmacol.*, 40: 124–132.

Leese P.T., Hubbard R.C., Karim A., Isakson P.C., Yu S.S., Geis G.S. (2000) Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. *J. Clin. Pharmacol.*, 40: 124–132.

Lequesne M.G., Mery C., Samson M., Gerard P. (1987) Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation—value in comparison with other assessment tests. *Scand. J. Rheumatol.*, Suppl. 16, 65: 85–89.

MacDonald T.M., Morant S.V., Robinson G.C. et al. (1997) Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure cohort study. *Br. Med. J.*, 315: 1333–1337.

Masferrer J.L., Zweifel B.S., Manning P.T., Hauser S.D., Leahy K.M., Smith W.G. et al. (1994) Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 *in vivo* is anti-inflammatory and nonulcerogenic. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91: 3228–3232.

Penning T.D., Talley J.J., Bertenshaw S.R. et al. (1997) Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: Identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, celecoxib). *J. Med. Chem.*, 40: 1347–1365.

Pincus T., Koch G., Sokka T., Wolfe F., Cummins P., Weaver A. et al. (2000) Diclofenac/misoprostol (Arthrotec) compared to acetaminophen (ACTA): a clinical trial in patients with osteoarthritis (OA) of the hip or knee [abstract]. *Ann. Rheum. Dis.*, Suppl. 59, 1: 276.

Scholes D., Stergachis A., Penna P.M., Normand E.H., Hansten P.D. (1995) Nonsteroidal anti-inflammatory drug discontinuation in patients with osteoarthritis. *J. Rheumatol.*, 22: 708–712.

Scott D.L., Strand V. (2002) The effects of disease-modifying anti-rheumatic drugs on the Health Assessment Questionnaire score. Lessons from the leflunomide clinical trials database. *Rheumatology (Oxford)*, 41(8): 899–909.

Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L., Simon L.S., Pincus T., Whelton A. et al. (2000) Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *JAMA*, 284: 1247–1255.

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.

Simon L.S. (1997) Biologic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 9: 178–182.

Simon L.S., Lanza F.L., Lipsky P.E. et al. (1998) Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel COX-2 inhibitor. *Arthritis Rheum.*, 41: 1591–1602.

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

Singh G., Ramey D.R. (1998) NSAID-induced gastrointestinal complications: The ARAMIS perspective — 1997. *J. Rheumatol.*, 25(suppl 51): 8–16.

Smith W.L., DeWitt D.L. (1996) Prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2. *Adv. Immunol.*, 62: 167–215.

Vane J. (1994) Towards a better aspirin. *Nature*, 367: 215–216.

Warner T.D., Giuliano F., Vojnovic I., Bukasa A., Mitchell J.A., Vane J.R. (1999) Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full *in vitro* analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 96: 7563–7568.

Weil J., Colin-Jones D., Langman M. et al. (1995) Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer disease. *Br. Med. J.*, 310: 827–830.

Williams G.W., Ettlinger R.E., Ruderman E.M. et al. (2000) Treatment of osteoarthritis with a once-daily regimen of celecoxib: A randomized controlled trial. *J. Clin. Rheumatol.*, 6: 65–74.

Wolfe M.M. (1996) NSAIDs and the gastrointestinal mucosa. *Hosp. Pract.*, 31: 37–44.

Wolfe M.M., Lichenstein D.R., Singh G. (1999) Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N. Eng. J. Med.*, 240: 1888–1899.

Wolfe F., Zhao S., Lane N. (2000) Preference for NSAIDs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1799 patients with OA, RA, and fibromyalgia. *Arthritis Rheum.*, 43: 378–385.

Zhao S.Z., McMillen J.I., Markenson J.A., Dedhiya S.D., Zhao W.W., Osterhaus J.T. et al. (1999) Evaluation of the functional status aspects of health-related quality of life of patients with osteoarthritis treated with celecoxib. *Pharmacotherapy*, 19: 1269–1278.

ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА ЦЕЛЕКОКСИБУ ТА НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ОСТЕОАРТРИТОМ ТА РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

Резюме. Наведено результати досліджень порівняльної ефективності ЦЕЛЕКОКСИБУ та нестероїдних протизапальних препаратів при лікуванні хворих на остеоартрит і ревматоїдний артрит. Результати досліджень свідчать про те, що ЦЕЛЕКОКСИБ так само ефективний, як і традиційні нестероїдні протизапальні препарати, а безпека його вища.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, остеоартрит, інгібітор циклооксигенази-2, ЦЕЛЕКОКСИБ.

THE EFFICACY AND SAFETY OF CELECOXIB COMPARE WITH THE NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS AND RHEUMATOID ARTHRITIS

Summary. The aim of this study was to assess the efficacy of CELECOXIB — a specific COX-2 inhibitor, compared with the nonspecific, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in treating the inflammation and pain, associated with arthritis. Results have shown CELECOXIB to be effective in treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis as a NSAIDs, but associated with better safety than nonspecific NSAIDs.

Key words: rheumatoid arthritis, osteoarthritis, COX-2 inhibitor, CELECOXIB.