

Применение целекоксиба при ревматических заболеваниях: возможности и перспективы. Краткий описательный обзор

Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Хроническая боль — главное проявление ревматических заболеваний (РЗ), определяющее основные страдания и ухудшающее качество жизни пациентов. Проблема эффективного контроля хронической боли в ревматологии остается весьма актуальной, несмотря на успехи в разработке новых препаратов для патогенетической терапии, прежде всего иммуновоспалительных РЗ. Так, 40–50% больных ревматоидным артритом (РА), даже получающих генно-инженерные биологические препараты и ингибиторы Янус-киназы, испытывают потребность в анальгетиках. По данным ряда популяционных исследований, около 50% пациентов с наиболее распространенным РЗ — остеоартритом (ОА) — вынуждены регулярно использовать различные анальгетики.

Наиболее популярным классом анальгетиков, эффективность которых доказана при РА, спондилоартритах (SpA), ОА, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Как показано в серии метаанализов, НПВП по лечебному действию превосходят плацебо и парацетамол, не уступают опиоидам и при этом обладают суммарно лучшей переносимостью. Однако применение НПВП может сопровождаться развитием ряда опасных неблагоприятных реакций (НР), что требует тщательного контроля состояния больных с учетом коморбидных заболеваний и факторов риска. Очень важен выбор препарата со взвешенным соотношением эффективности и низкого риска НР со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Таким препаратом является целекоксиб, лечебный потенциал и относительная безопасность которого подтверждены при РА, SpA и ОА. Дифференцированный подход к назначению целекоксиба позволяет добиться максимального терапевтического результата при минимальном риске НР: при выраженной боли лечение начинают с дозы 400 мг/сут с последующим переходом на поддерживающую дозу 200 мг/сут.

Ключевые слова: ревматические заболевания; боль; нестероидные противовоспалительные препараты; эффективность; осложнения; целекоксиб.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; ae karat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Применение целекоксиба при ревматических заболеваниях: возможности и перспективы. Краткий описательный обзор. Современная ревматология. 2024;18(5):127–134. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-127-134

Celecoxib in rheumatic diseases: possibilities and prospects.

Brief descriptive survey

Karateev A.E.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Chronic pain is the main manifestation of rheumatic diseases (RD), it determines the main complaints and worsens the quality of life of patients. The problem of effective control of chronic pain in rheumatology remains a current issue despite the successes in the development of new drugs for pathogenetic therapy, especially in immunoinflammatory RD. For example, 40–50% of patients with rheumatoid arthritis (RA), even those receiving biologic disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors, require analgesics. According to several population studies, about 50% of patients with the most common RD, osteoarthritis (OA) are forced to take various analgesics on a regular basis.

The most popular class of analgesics with proven efficacy in RA, spondyloarthritis (SpA) and OA are non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). As has been shown in several meta-analyses, NSAIDs are superior to placebo and paracetamol in their therapeutic effect, are not inferior to opioids and are better tolerated overall. However, the use of NSAIDs can be associated with the development of dangerous adverse events (AEs), which requires careful monitoring of the patient's condition, considering comorbid diseases and risk factors. It is very important to choose a drug with a balanced ratio of efficacy and low risk of gastrointestinal and cardiovascular AEs. One such drug is celecoxib, whose therapeutic potential and relative safety have been confirmed in RA, SpA and OA. A differentiated approach to celecoxib prescription makes it possible to achieve a maximum therapeutic result with a minimum risk of AEs. For severe pain, treatment starts with a dose of 400 mg/day, followed by a switch to a maintenance dose of 200 mg/day.

Keywords: rheumatic diseases; pain; non-steroidal anti-inflammatory drugs; efficacy; complications; celecoxib.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; ae karat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. Celecoxib in rheumatic diseases: possibilities and prospects. Brief descriptive survey. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(5):127–134. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-127-134

Основная цель современной терапии ревматических заболеваний (РЗ) — подавление прогрессирования патологического процесса, предотвращение развития тяжелых структурных изменений и серьезных неблагоприятных реакций (НР), угрожающих здоровью и жизни пациентов. Реализация данной цели лежит в основе стратегии Treat-to-Target (T2T), признанной ревматологами всего мира и направленной на достижение ремиссии/низкой воспалительной активности (НВА). T2T — основной принцип курации больных с системными иммуновоспалительными РЗ (ИВРЗ), такими как ревматоидный артрит (РА), аксиальный спондилоартрит (аксСпА) и псориатический артрит (ПсА) [1–3]. Более того, многие эксперты предлагают распространить данную стратегию и на практику ведения пациентов с наиболее частым РЗ — остеоартритом (ОА) [4].

Однако успех лечения РЗ не может считаться полным лишь при сдерживании развития болезни. Очевидно, что перед современной медициной стоят более амбициозные задачи — достижение хорошего или как минимум приемлемого качества жизни пациента. Но добиться их решения непросто, даже с помощью эффективных современных терапевтических инструментов, таких как синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), ингибиторы Янус-киназ (иJAK). Ведь при формальном, в соответствии со стандартными индексами (Disease Activity Score 28, DAS28; Clinical Disease Activity Index, CDAI; Simplified Disease Activity Index, SDAI), достижении ремиссии/НВА у существенной части пациентов могут сохраняться те или иные симптомы ИВРЗ, включая боль, утомляемость, нарушение функции и общее плохое самочувствие, которые делают невозможным нормализацию качества жизни [5]. Эту проблему хорошо иллюстрирует ряд недавних обзоров, в которых отмечается сохранение резидуальной боли у 10–40% пациентов с РА, находящихся в состоянии ремиссии/НВА [6–8].

Можно выделить три основные ситуации, в которых самая современная противоревматическая терапия не позволяет добиться полного устранения неблагоприятных симптомов. *Первая* из них — истинная резистентность к лечению, связанная с малоизученными пока механизмами персистенции иммунного воспаления. В этом случае может отмечаться неэффективность нескольких последовательно назначенных ГИБП и иJAK, т. е. формироваться истинное «трудное для лечения» (difficult-to-treat, D2T) РЗ [9, 10]. *Вторая* ситуация — наличие выраженных структурных нарушений, вызванных неправильным или несвоевременно начатым применением базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). В этом случае речь идет о «вторичном ОА», и причиной сохранения симптомов становится биомеханический стресс ткани, возникающий вследствие механической нагрузки на поврежденные мышцы, связки и костные структуры суставов. *Третья* ситуация — нарушение восприятия болевых и неболевых стимулов, обусловленное дисфункцией ноцицептивной системы в результате ноципластических процессов, центральной сенситизации (ЦС) и психоэмоциональных изменений (суммарно эти процессы, по сути, можно определить как полную или неполную коморбидную фибромиалгию, ФМ) [9, 10].

Иная проблема — лечение ОА. При этом заболевании пока не разработана действенная патогенетическая терапия, и используемые в качестве базисных препаратов симптома-

тические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), или «хондропротекторы», а также повторные курсы внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты (ГлК) обеспечивают лишь умеренное симптоматическое и структурно-модифицирующее действие [11]. Поэтому в качестве цели терапии ОА, по решению ряда экспертов [4], может рассматриваться достижение приемлемого для больного уровня симптомов (Patient Acceptable Symptom State, PASS), т. е. прежде всего эффективный контроль боли. Следует учесть, что у пациентов с ОА уровень страданий, связанных с болью и нарушением функции, не меньше, а подчас и больше, чем у больных РА [12]. Как минимум четверть пациентов с ОА постоянно испытывают умеренную или выраженную боль, что проиллюстрировали F. Castro-Dominguez и соавт. [13], которые оценивали назначение анальгетиков у 136 556 больных ОА (база данных IQVIA's, Испания). Согласно полученным данным, у 29 886 (21,9%) пациентов имелась умеренная/сильная боль, требовавшая использования в том числе опиоидных препаратов. При этом более чем в половине случаев, по мнению авторов, отмечался неадекватный контроль боли.

Таким образом, пациенты и с ИВРЗ, и с ОА сталкиваются с проблемой контроля основных симптомов (прежде всего, боли), ухудшающих качество жизни. Эту проблему не получается решить только с помощью базисной терапии, что определяет необходимость использования при РЗ симптоматических обезболивающих средств.

Потребность в анальгетиках у пациентов с ИВРЗ и ОА

Ярким подтверждением важности контроля боли при РЗ является широкое применение разных групп анальгетиков. Весьма наглядно потребность в обезболивающей терапии показана в работе K. Albrecht и соавт. [14], сравнивавших применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и опиоидов при различных ИВРЗ в Германии. Так, из 150 394 больных РА эти препараты принимали 61,0 и 21,0%; из 30 636 больных аксСпА — 62,0 и 17,0%, из 19 524 больных ПсА — 49,0 и 18,0% соответственно. Любопытной особенностью обезболивающей терапии в Германии являлось широкое назначение (в 29–33% случаев) метамизола, в том числе в качестве дополнительного анальгетика.

В мае 2024 г. была опубликована работа I.C. Scott и соавт. [15], в которой оценивалось использование анальгетиков у 334 386 больных ИВРЗ в Великобритании с 2004 по 2020 г. Обезболивающие препараты принимали большинство этих пациентов: 84,2 на 100 пациентов/лет в 2004 г., 64,5 на 100 пациентов/лет в 2020 г. Применение НПВП в эти годы составило 56,1 и 22,3 на 100 пациентов/лет соответственно. При этом снижение потребления НПВП (почти на 60%) определило рост назначения опиоидов — в 2020 г. этот показатель достиг 39,0 на 100 пациентов/лет.

Конечно, необходимость в приеме НПВП при ИВРЗ снижается на фоне лечения современными базисными средствами — ГИБП и иJAK, однако полный отказ от анальгетиков возможен далеко не во всех случаях. Это иллюстрирует недавняя работа O. Palsson и соавт. [16], проанализировавших потребность в НПВП у 940 больных РА, ПсА и аксСпА. При назначении ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) частота применения НПВП уменьшилась на 42% при РА, на 43% при ПсА и на 48% при аксСпА, т. е. более чем у половины пациентов потребность в приеме этих препаратов сохранилась.

По данным российского исследования, основанного на опросе 254 больных РА, которые получали ГИБП/иJAK в период разгара пандемии COVID-19 (2021–2022 гг.), НПВП регулярно использовали 44,5% респондентов [17].

Анальгетики, в силу отсутствия при ОА однозначно эффективной базисной терапии, были и остаются одним из наиболее востребованных классов лекарственных средств при этом заболевании. Среди них наиболее популярны НПВП. Так, в США и Европе их регулярно принимают около 40–50% пациентов (т. е. 10–15% всей популяции этих стран) с ОА и хронической неспецифической болью в спине (ХНБС), часто связанной с ОА позвоночника [18, 19].

В приведенном выше исследовании F. Castro-Dominguez и соавт. [13] 52,8% больных ОА применяли НПВП и/или слабые опиоидные анальгетики. По данным С. Zeng и соавт. [20], оценивавших использование различных препаратов у 125 696 больных ОА в Великобритании с 2000 по 2016 г., не-селективные НПВП (нНПВП) получали 18,0–27,3% пациентов, селективные НПВП – 0,8–8,1%, парацетамол – 8,9–12,7%, опиоиды – 4,5–8,8%.

Вероятно, наиболее масштабной работой, посвященной назначению НПВП при ОА, следует считать метаанализ 51 наблюдательного исследования, включавшего 6 494 509 больных ОА, выполненный Z. Yang и соавт. [21]: НПВП принимали в среднем 43,8% пациентов.

Достоинства и недостатки НПВП

НПВП – самый популярный класс препаратов, предназначенных как для подавления острой, так и для контроля хронической боли. НПВП включены в российские и зарубежные клинические рекомендации в качестве одного из основных средств лечения таких наиболее распространенных РЗ, как ОА и ХНБС, сопровождающихся выраженной болью [22–25]. НПВП целенаправленно воздействуют на центральные звенья патогенеза острой и хронической скелетно-мышечной боли. Основная мишень НПВП – фермент цикло-оксигеназа (ЦОГ) 2, экспрессия гена которого определяется биологическими эффектами цитокинов, прежде всего интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ6 и ФНО α , играющих ключевую роль в развитии хронического воспаления как при ИВРЗ, так и ОА. ЦОГ2 вызывает метаболический каскад, приводящий к синтезу простагландина (ПГ) Е₂, важнейшего участника процесса активации периферических болевых рецепторов, а также развития периферической сенситизации и ЦС ноцицептивной системы. По сути, ПГЕ₂ – основной эффектор боли и воспаления, вызванных иммунными нарушениями (при ИВРЗ) или механическим стрессом (при ОА и ХНБС) [26–28]. Исходя из этого, устранение ПГЕ₂ путем блокады ЦОГ2 представляется патогенетически обоснованным методом борьбы с болью при РЗ.

Эффективность НПВП при РЗ доказана длительной серией рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ): эти препараты по терапевтическому потенциалу статистически значимо превосходят плацебо и парацетамол и в целом не уступают опиоидным анальгетикам. Так, недавно I. Qureshi и соавт. [29] был представлен метаанализ 25 РКИ (n=5006), в которых сравнивалось действие внутривенного (в/в) введения парацетамола, в/в введения опиоидов

и в/в и внутримышечного (в/м) введения НПВП при острой боли в отделениях интенсивной терапии. Эффект всех трех анальгетиков не различался через 30 и 60 мин после инъекции. Но при этом использование НПВП ассоциировалось с меньшей потребностью в дополнительном обезболивании, а опиоиды чаще вызывали НР. Близкие результаты были получены в метаанализе С.М.Р. Jones и соавт. [30], включавшем 42 РКИ (n=6128). Согласно полученным данным, НПВП не уступали по обезболивающему действию опиоидам при острой скелетно-мышечной боли у пациентов отделения интенсивной терапии. J.B. Thorlund и соавт. [31] при оценке данных 13 РКИ (n=1398) не выявили различий в обезболивающем эффекте НПВП и опиоидов у больных ОА. Стандартизированная разность средних (СРС) составила 0,02 (95% доверительный интервал, ДИ –0,14–0,18). Любопытно, что, по данным этого исследования, физические упражнения (непрямое сравнение) обеспечивали более значимое улучшение, чем НПВП и опиоиды.

Преимущество НПВП подтверждено в работе В.Р. DeLemos и соавт. [32], сравнивавших эффект трамадола в дозе 100, 200 и 300 мг/сут, целекоксиба¹ 200 мг/сут и плацебо у 1001 больного ОА с умеренной/выраженной болью. Через 12 нед динамика индекса WOMAC в группе целекоксиба (25,9) была более благоприятной, чем в группе плацебо (18,9) и группах трамадола (16,4; 16,7 и 23,5 соответственно). Интересно, что изменение WOMAC на фоне приема 100 и 200 мг трамадола статистически значимо не отличалось от такового плацебо.

На превосходство НПВП при ХНБС указывают J.B. O'Donnell и соавт. [33], которые сравнивали результаты применения целекоксиба 400 мг/сут и трамадола 200 мг/сут у 1598 больных в ходе двух идентичных по дизайну РКИ. Согласно полученным данным, улучшение $\geq 30\%$ в первом РКИ было отмечено у 63,2 и 49,9% больных, во втором – у 64,1 и 55,1% соответственно (в обоих случаях $p < 0,05$).

Однако активное использование этого класса анальгетиков ограничено из-за риска развития серьезных НР. Вмешательство НПВП в метаболизм эйкозаноидов, связанное с блокадой ЦОГ, может вызывать крайне негативные последствия. Речь идет о неизбирательной блокаде стабильного фермента ЦОГ1 (близкого по структуре к ЦОГ2), определяющего синтез ПГЕ₂, ПГ₁ (простациклина) и тромбоксана в слизистой оболочке (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сосудах и почечных клубочках. Это может нарушать защитный потенциал СО, приводя к развитию различных осложнений со стороны ЖКТ (НПВП-гастро-, энтеро- и колопатия), дестабилизации артериального давления (АД) и снижению клубочковой фильтрации. Этот круг осложнений считается типичным для нНПВП (блокирующих как ЦОГ2, так и ЦОГ1), к которым относится большинство представителей данного класса. В то же время и селективные ЦОГ2-ингибиторы – коксибы, в частности целекоксиб и эторикоксиб, не являются полностью безопасными. Подавление активности ЦОГ2 весьма благоприятно в плане купирования боли, но нарушает синтез ПГЕ₂ и ПГ₁ в эпителии сосудов при наличии атеросклероза (в том числе на его ранних стадиях) и артериальной гипертензии (АГ), тем самым повышая риск дестабилизации АД, прогрессирования сердечной недостаточности

¹Оригинальным препаратом целекоксиба, зарегистрированным на территории Российской Федерации, является Целебрекс®. В настоящем обзоре представлены исследования, проводившиеся с использованием оригинального препарата целекоксиба.

и, что самое главное, развития сосудистых тромбозов у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) [26–28].

Согласно многолетним наблюдениям, риск возникновения опасных осложнений со стороны ЖКТ (прежде всего, кровотечений) достигает 0,5–1 случая на 100 пациентов/лет; примерно такой же является и частота тяжелых тромбоэмболических осложнений (сосудистых катастроф — инфаркта миокарда, инсульта, внезапной смерти), а также клинически значимых нарушений функции почек [26–28].

Вероятность развития осложнений при использовании НПВП закономерно возрастает у лиц пожилого возраста, а также у пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ, ССС и почек. Поэтому, решая вопрос о лечении НПВП, всегда следует учитывать наличие коморбидной патологии и соответствующих факторов риска, основными из которых являются язвенный анамнез, прием антитромботических препаратов и наличие серьезного кардиоваскулярного риска [26–28].

В реальной клинической работе принципиальное значение имеет выбор препарата с учетом критериев безопасности, особенно если речь идет о терапии хронической боли, например в рамках комплексного лечения хронических РЗ. Общеизвестным лидером здесь является целекоксиб, характеризующийся доказанным весьма благоприятным профилем безопасности в отношении ЖКТ и относительно низким риском кардиоваскулярных осложнений. Так, в метаанализе 52 РКИ (n=51 048), выполненном А. Моог и соавт. [34], установлено, что прием целекоксиба не ассоциировался с повышением частоты серьезных осложнений со стороны ЖКТ по сравнению с плацебо: ее значение составило 0,3 и 0,3 на 100 пациентов/лет соответственно. При этом частота ЖКТ-осложнений у получавших нНПВП была в 3 раза выше: 0,9 на 100 пациентов/лет.

Метаанализ 21 популяционного исследования, включавшего от 60 до 24 000 пациентов, которых наблюдали от 3 до 30 мес, показал, что для целекоксиба относительный риск (ОР) кардиоваскулярной летальности составил 0,75 (95% ДИ 0,57–0,99), инфаркта миокарда — 1,08 (ДИ 0,88–1,33), инсульта — 0,94 (95% ДИ 0,71–1,24), т. е., по сути, не был значимо повышен [35].

В опубликованном в 2024 г. метаанализе 49 РКИ, проведенном Т.М.М.А. Биасе и соавт. [36], риск развития АГ для целекоксиба признан незначимым: ОР — 0,94 (ДИ 0,58–1,55), что отличает данный препарат от эторикоксиба, для которого продемонстрирован довольно высокий риск возникновения АГ: ОР — 1,98 (95% ДИ 1,14–3,46).

Благодаря хорошей переносимости именно целекоксиб наиболее широко изучался как средство лечения хронических РЗ. Результаты этих исследований позволяют в целом оценить перспективы применения НПВП в ревматологии.

НПВП при РА

РА — классическое ИВРЗ, при котором отмечается каскадная активация цитокинов и хемокинов, а также различных клеток врожденного и адаптивного иммунитета, что вызывает воспалительное повреждение скелетно-мышечной системы. Основа современной тактики лечения РА заключается в своевременном (как можно более раннем) назначении правильно подобранных БПВП [1]. При этом НПВП отводится роль сугубо симптоматического средства. Имеются лишь

ограниченные данные о повышении результативности терапии РА при совместном применении ГИБП и НПВП. Спорным является влияние НПВП на активность РА. Так, в метаанализе 10 РКИ, в которых изучалось действие 19 различных НПВП при РА, не выявлено статистически значимого влияния этих препаратов на уровень важнейшего маркера системной воспалительной реакции — СРБ: СРС=0,01 (95% ДИ -0,03–0,06; p=0,62) [37].

Весьма показательны данные Кохрановского метаанализа, в котором оценивались результаты использования целекоксиба (и других НПВП) при РА в 8 РКИ (n=3988) продолжительностью от 4 до 24 нед, причем в 2 РКИ проводилось сравнение целекоксиба и плацебо (n=873). Согласно полученным данным, в отношении снижения интенсивности боли целекоксиб оказался эффективнее плацебо на 11% (95% ДИ 8–14%). При этом не выявлено различия по влиянию на функциональный статус (динамика индекса Health Assessment Questionnaire, HAQ). По сравнению с другими НПВП целекоксиб был на 4% (95% ДИ 0–10%) эффективнее в отношении частоты достижения ответа по критериям ACR20, но не отличался по динамике боли и функциональных нарушений (HAQ). Важно отметить, что целекоксиб в дозе 400 мг/сут оказывал более значимое обезболивающее действие, чем в дозе 200 мг/сут. Динамика боли (по визуальной аналоговой шкале, ВАШ, мм) при использовании этих доз составила, в отличие от плацебо, -12,4 (95% ДИ -16,7; -8,1) и -9,6 (95% ДИ -13,9; -5,3) соответственно [38].

НПВП при СпА

НПВП играют важную роль при СпА. До настоящего времени признается способность НПВП контролировать воспаление и прогрессирование заболевания у пациентов со СпА, т. е. оказывать патогенетическое действие. Эффективность НПВП при СпА подтверждена многими исследованиями. Так, Ф. Крюг и соавт. [39] в метаанализе 29 РКИ и 2 квази-РКИ (n=4356) показали значительное преимущество НПВП перед плацебо при СпА. Среднее различие в динамике боли на фоне приема НПВП по сравнению с плацебо составило -16,5 мм (95% ДИ -20,8; -12,1).

Подтверждением способности НПВП замедлять прогрессирование СпА стала классическая работа А. Wanders и соавт. [40], в которой 215 больных анкилозирующим спондилитом (АС) в течение 2 лет получали целекоксиб по 200 мг/сут в постоянном режиме (1-я группа) и «по требованию» (2-я группа). В итоге число лиц с рентгенологическим прогрессированием (по modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score, mSASSS) в 1-й группе составило 30,3%, а во 2-й — 60,8% (p<0,05).

Недавно появились данные нового исследования, посвященного данной проблеме (CONSUL). В этой работе 109 больных АС, получавших ГИБП голимумаб и имевших хороший ответ на этот препарат, были разделены на две группы: пациенты 1-й группы постоянно использовали целекоксиб 400 мг/сут, а пациенты 2-й группы оставались на монотерапии голимумабом. Результаты были оценены через 2 года. Выявлено отчетливое различие в динамике рентгенологического прогрессирования: например, новые синдесмофиты в группе комбинированной терапии возникли у 11% больных, а в группе монотерапии — у 25%. Однако небольшой размер исследуемых групп сделал статистическое различие между ними незначимым [41].

Применение более высоких доз НПВП при СпА обеспечивает более существенный терапевтический результат. Это демонстрирует, в частности, работа J. Sieper и соавт. [42], которые сопоставили действие целекоксиба 200 и 400 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут у 458 пациентов с АС. После 3 мес лечения частота улучшения по критериям ASAS20 (Assessment of SpondyloArthritis International Society на 20%) и уменьшения BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) в группе целекоксиба 400 мг/сут не отличалась от таковой в группе диклофенака 150 мг/сут, но оказалась более значимой по сравнению с группой целекоксиба 200 мг/сут: 59,7% и -1,32 пункта, 60,2% и -1,48 пункта, 46,0% и -0,99 пункта соответственно.

Еще одной работой, показывающей преимущество целекоксиба 400 мг/сут при СпА, стало исследование A.J. Kivitz и соавт. [43], в котором сопоставлялось действие целекоксиба в дозах 400 и 200 мг/сут с плацебо у 608 больных ПсА. Через 2 нед ответ по ACR20 отмечался чаще при назначении целекоксиба в дозе 400 мг/сут по сравнению с дозой 200 мг/сут: в 49 и 39% случаев соответственно (а при использовании плацебо — только в 28%). Правда, к 3 мес наблюдения эффективность обеих доз целекоксиба стала практически одинаковой.

НПВП при ОА

Как было отмечено выше, НПВП — одно из основных средств комплексного лечения ОА. Они занимают ведущую позицию в российских и международных рекомендациях по терапии ОА коленного и тазобедренного суставов (Osteoarthritis Research Society International, OARSI; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO и American College of Rheumatology, ACR) [23–25].

Эффективность НПВП при этом заболевании демонстрирует метаанализ 12 РКИ (n=2350), в которых сравнивается терапевтический потенциал целекоксиба и диклофенака [44]. Согласно полученным данным, целекоксиб в большей степени уменьшал выраженность болевых ощущений: СРС составила -1,44 (95% ДИ -2,27; -0,60; p<0,001). По сравнению с диклофенаком применение целекоксиба ассоциировалось со значительно меньшей частотой НР: СРС — 0,34 (95% ДИ 0,20–0,59; p<0,001).

Ценные данные представлены в Кохрановском обзоре L. Puljak и соавт. [45]. Анализ включал 36 работ, в которых 9402 больных ОА получали целекоксиб 200 мг/сут, 7804 — нНПВП и 5935 — плацебо. Суммарно относительное улучшение по WOMAC при использовании целекоксиба, в отличие от плацебо, составило 12% (95% ДИ 7; -18). Целекоксиб оказался несколько эффективнее других НПВП — относительное снижение боли по ВАШ достигало 11% (95% ДИ -4; -26). При этом ОР ЖКТ- и кардиоваскулярных осложнений на фоне лечения целекоксибом был существенно ниже, чем при назначении нНПВП: 0,61 (95% ДИ 0,15–2,43) и 0,47 (95% ДИ 0,17–1,25) соответственно.

Эффективность и безопасность целекоксиба и нНПВП при ОА сравнивались в масштабном исследовании M.N. Essex и соавт. [46], в котором 1175 больных ОА в течение 6 мес получали целекоксиб 200 мг/сут или напроксен 500 мг 2 раза в сутки. Критерием эффективности было снижение суммарного индекса WOMAC как минимум на 20%. Как показали результаты исследования, количество ответивших на

терапию в группе целекоксиба было несколько выше, чем в группе напроксена: 52,7 и 49,7% соответственно. При этом НР со стороны ЖКТ при использовании целекоксиба зарегистрированы 4,1% случаев, а напроксена — в 15,1% (p<0,001).

Нет четких данных, полученных в хорошо организованных исследованиях, доказывающих структурно-модифицирующее влияние НПВП при ОА. Хотя в ряде экспериментальных работ указывается на патогенетическое действие целекоксиба при этом заболевании (подавление активации металлопротеиназ и остеокластов, биологический ответ на ИЛ1, ИЛ6 и ФНО α , а также катаболические процессы) [47, 48], в клинических исследованиях эти эффекты не нашли подтверждения.

Имеются единичные работы, показывающие преимущество длительного непрерывного приема НПВП при ОА. Так, в РКИ V. Strand и соавт. [49] 858 больных ОА в течение 6 мес получали целекоксиб 200 мг/сут ежедневно (1-я группа) или в режиме «по требованию» (2-я группа). К концу периода наблюдения счет WOMAC в 1-й группе увеличился на 1,6, а во 2-й группе — на 4,99 (p<0,001); число рецидивов ОА в 1-й группе было на 42% меньше (p<0,001).

НПВП при системной красной волчанке (СКВ)

Использование НПВП крайне редко обсуждается при этом заболевании. Однако причин для использования анальгетиков при СКВ более чем достаточно. По данным ряда публикаций, большинство пациентов с СКВ испытывают боль. Она может быть связана как с наличием активного иммунного воспаления — артрита (в том числе в рамках сочетания СКВ и РА — рупуса), миозита, серозита, головной боли, полиневропатии, так и с вторичными изменениями, вызванными аутоиммунным повреждением органов и тканей, — «вторичным ОА», переломами, аваскулярным некрозом, ФМ и др. Весьма распространен такой неприятный симптом, как утомляемость, наблюдаемый у 67–90% пациентов [50–52]. Например, по данным S. Tharwat и S.M. Husain [53], у 96,1% пациентов с СКВ имеются те или иные скелетно-мышечные симптомы, наиболее часто — боль или дискомфорт. Стоит отметить, что целекоксиб, согласно утвержденным Минздравом России показаниям, может использоваться для лечения боли, при этом не указывается точная нозологическая принадлежность. Поэтому, хотя целекоксиб не имеет такого показания, как СКВ, его можно назначать для контроля острой и хронической боли различного генеза у таких пациентов. Рекомендованная начальная доза целекоксиба для лечения боли составляет 400 мг/сут с последующим, при необходимости, приемом в первый день дополнительной дозы 200 мг. Затем рекомендованная доза при умеренной/выраженной боли составляет 200 мг 2 раза в сутки.

Одной из немногих работ, в которых оценивались эффективность и безопасность НПВП (целекоксиб) при СКВ было исследование S.A. Lander и соавт. [54]. Эти авторы проанализировали эффективность и переносимость целекоксиба у 50 больных СКВ, а также представили обзор литературы, касающейся назначений НПВП при данном заболевании в реальной клинической практике. Хороший результат терапии наблюдался в 55% случаев. При этом не отмечено серьезных НР.

Заключение

Несмотря на очевидные успехи патогенетической противоревматической терапии, существенное число пациентов

Основные причины, определяющие необходимость приема обезболивающих препаратов при РЗ

Main reasons for taking painkillers in RD

Заболевание	Причина	Потребность в регулярном использовании анальгетиков, %
РА	Сохранение умеренной/высокой воспалительной активности, несмотря на активное использование сБПВП, ГИБП и iJAK (D2T РА) Тяжелые структурные изменения («вторичный ОА»), вызванные аутоиммунным воспалением (при его длительном течении и недостаточно эффективной терапии) Повышение восприятия боли на фоне связанной с хроническим воспалением ЦС, психоэмоциональных нарушений и коморбидной ФМ	40–60
СпА (аксСпА, АС, ПсА)	Способность НПВП (но не других анальгетиков!) замедлять прогрессирование патологии позвоночника Повышение эффективности терапии при совместном использовании ГИБП и НПВП Повышение восприятия боли на фоне связанной с хроническим воспалением ЦС, психоэмоциональных нарушений и коморбидной ФМ	40–90
ОА	Недостаточный симптоматический эффект SYSADOA, курсового применения внутрисуставных инъекций ГЛК и немедикаментозных методов Наличие тяжелых структурных изменений суставов с выраженными биомеханическими нарушениями на поздних стадиях ОА Повышение восприятия боли на фоне связанной с хроническим воспалением ЦС, психоэмоциональных нарушений и коморбидной ФМ Сопутствующая ХНБС, полиневропатия при СД 2-го типа	40–50

Примечание. СД – сахарный диабет.

с РЗ (как с ИВРЗ, так и с ОА) нуждаются в адекватной анальгетической терапии. НПВП занимают одну из центральных позиций в системе рационального обезболивания при РЗ. Доказана эффективность НПВП по сравнению с плацебо, парацетамолом и опиоидами. Симптоматическая терапия НПВП необходима при РА и ОА; при СпА они являются важным патогенетическим средством первой линии. Причины сохранения боли и необходимости использования обезболивающих препаратов при различных РЗ представлены в таблице.

Однако НПВП могут вызывать ряд серьезных НР со стороны ЖКТ, ССС и почек. Это требует особого контроля за пациентами старших возрастных групп, а также имеющими те или иные коморбидные заболевания и состояния, которые

могут в значительной степени увеличивать риск развития НР, связанных с этими препаратами.

Важен рациональный выбор НПВП. В этом отношении представляет интерес селективный ЦОГ2-ингибитор целекоксиб, обладающий доказанной эффективностью и наиболее сбалансированным профилем безопасности по сравнению с другими НПВП. При выраженной боли он может использоваться в дозе 400 мг при необходимости с добавлением 200 мг в первые сутки. Наличие новой формы целекоксиба – капсулы для перорального приема, содержащей 400 мг действующего вещества и обеспечивающей его равномерное поступление в организм в течение 24 ч, – позволяет существенно оптимизировать оказание противоболевой помощи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):557–571. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and international guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2016;54(5):557–571. (In Russ.)].
2. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Глухова СИ. Прогностические факторы, ассоциирующиеся с достижением минимальной активности болезни у больных ранним псориатическим артритом после 12 месяцев терапии с применением стратегии «лечение до достижения цели». Научно-практическая ревматология. 2022;60(6):618–623. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Gubar EE, Glukhova SI. Prognostic factors associated with achieving minimal disease activity in early psoriatic arthritis patients treated according to “treat-to-target” strategy within 12 months. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2022;60(6):618–623. (In Russ.)].
3. Эрдес ШФ, Сахарова КВ, Дубинина ТВ, Черкасова МВ. Клинические особенности больных анкилозирующим спондилитом с неэффективностью двух и более генно-инженерных биологических препаратов. Современная ревматология. 2023;17(3):30–36. [Erdes ShF, Sakharova KV, Dubinina TV, Cherkasova MV. Clinical features of patients with ankylosing spondylitis with inefficacy of two or more biological disease modifying antirheumatic drugs. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):30–36. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-3-30-36
4. Migliore A, Gigliucci G, Alekseeva L, et al. Treat-to-target strategy for knee osteoarthritis. International technical expert panel consensus and good clinical practice statements. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019 Dec 19;11:1759720X19893800. doi: 10.1177/1759720X19893800. eCollection 2019.
5. Исходы лечения, оцениваемые самим пациентом, – новая философия анализа эффективности терапии при иммуновоспалительных заболеваниях. Современная ревматология. 2021;15(5):121–127. [Patient's reported outcomes – a new philosophy for analyzing the effectiveness of therapy in immunoinflammatory diseases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):121–127. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-121-127

6. Motyl G, Krupka WM, Maslinska M. The problem of residual pain in the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Rheumatologia*. 2024;62(3):176-186. doi:10.5114/reum/189779. Epub 2024 Jul 12.
7. Sarzi-Puttini P, Pellegrino G, Giorgi V, et al. Inflammatory or non-inflammatory pain in inflammatory arthritis – How to differentiate it?. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2024 Jul 13;101970. doi: 10.1016/j.berh.2024.101970. Epub ahead of print.
8. Sarzi-Puttini P, Zen M, Arru F, et al. Residual pain in rheumatoid arthritis: Is it a real problem? *Autoimmun Rev*. 2023 Nov;22(11):103423. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103423. Epub 2023 Aug 25.
9. Conran C, Koltenbach J, Kuhn K, et al. A Review of Difficult-to-Treat Rheumatoid Arthritis: Definition, Clinical Presentation, and Management. *Curr Rheumatol Rep*. 2023 Dec;25(12):285-294. doi: 10.1007/s11926-023-01117-6.
10. Guo H, Li L, Liu B, et al. Inappropriate treatment response to DMARDs: A pathway to difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2023 Sep;122:110655. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110655. Epub 2023 Jul 21.
11. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Таскина ЕА, Каше́варова НГ. Остеоартрит как междисциплинарная проблема: алгоритм лечения для терапевтов и врачей общей практики. Современная ревматология. 2021;15(5): 68-75.
[Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis as an interdisciplinary problem: treatment algorithm for physicians and general practitioners. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):68-75. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-68-75
12. Pincus T, Castrejon I, Yazici Y, et al. Osteoarthritis is as severe as rheumatoid arthritis: evidence over 40 years according to the same measure in each disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Sep-Oct;37 Suppl 120(5): 7-17. Epub 2019 Oct 14.
13. Castro-Dominguez F, Vargas-Negrin F, Perez C, et al. Unmet Needs in the Osteoarthritis Chronic Moderate to Severe Pain Management in Spain: A Real World Data Study. *Rheumatol Ther*. 2021 Sep;8(3):1113-1127. doi: 10.1007/s40744-021-00327-7. Epub 2021 Jun 9.
14. Albrecht K, Marschall U, Callhoff J. Prescription of analgesics in patients with rheumatic diseases in Germany: A claims data analysis. German version. *Z Rheumatol*. 2021 Apr;80(3):243-250. doi: 10.1007/s00393-021-00962-z. Epub 2021 Feb 26.
15. Scott IC, Whittle R, Bailey J, et al. Analgesic prescribing in patients with inflammatory arthritis in England: observational studies in the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 May 3;63(6): 1672-1681. doi: 10.1093/rheumatology/kead463.
16. Palsson O, Love TJ, Wallman JK, et al. Prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with inflammatory arthritis decreases with the initiation of tumour necrosis factor inhibitor therapy: results from the ICEBIO registry. *Scand J Rheumatol*. 2024 Jun 4;1-7. doi: 10.1080/03009742.2024.2352967. Epub ahead of print.
17. Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Потапова АС и др. Результаты назначения генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ при ревматоидном артрите в период пандемии коронавирусной болезни COVID-19: данные телефонного опроса 254 пациентов. Научно-практическая ревматология. 2022;60(2): 149-156.
[Karateev AE, Polishchuk EYu, Potapova AS, et al. Results of prescribing genetically engineered biological drugs and Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis during the COVID-19 coronavirus pandemic: data from a telephone survey of 254 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(2): 149-156. (In Russ.)].
18. Rasu RS, Vouthy K, Crowl AN, et al. Cost of pain medication to treat adult patients with nonmalignant chronic pain in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014 Sep; 20(9):921-8. doi: 10.18553/jmcp.2014.20.9.921.
19. Ribeiro H, Rodrigues I, Napolero L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: Adjusting prescription to patient features. *Biomed Pharmacother*. 2022 Jun;150:112958. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112958.
20. Zeng C, Zhang W, Doherty M, et al. Initial analgesic prescriptions for osteoarthritis in the United Kingdom, 2000-2016. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jan 5;60(1):147-159. doi: 10.1093/rheumatology/keaa244.
21. Yang Z, Mathieson S, Kobayashi S, et al. Prevalence of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Prescribed for Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Nov;75(11):2345-2358. doi: 10.1002/acr.25157. Epub 2023 Jun 19.
22. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019; 11(2S):7-16.
[Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7-16. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16
23. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSÍ guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.
24. Bruyere O, Honvo G, Veronesi N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
25. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Feb;72(2):149-162. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 May;73(5):764. doi: 10.1002/acr.24615.
26. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2012;11(1):52-64. doi: 10.2174/187152312803476255.
27. Wirth T, Lafforgue P, Pham T. NSAID: Current limits to prescription. *Joint Bone Spine*. 2024 Jul;91(4):105685. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105685. Epub 2023 Dec 29.
28. Minhas D, Nidhaan A, Husni ME. Recommendations for the Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cardiovascular Disease Risk: Decades Later, Any New Lessons Learned? *Rheum Dis Clin North Am*. 2023 Feb;49(1):179-191. doi: 10.1016/j.rdc.2022.08.006.
29. Qureshi I, Abdulrashid K, Thomas SH, et al. Comparison of intravenous paracetamol (acetaminophen) to intravenously or intramuscularly administered non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or opioids for patients presenting with moderate to severe acute pain conditions to the ED: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J*. 2023 Jul;40(7):499-508. doi: 10.1136/emmermed-2022-212869. Epub 2023 May 12.
30. Jones CMP, Lin CC, Jamshidi M, et al. Effectiveness of Opioid Analgesic Medicines Prescribed in or at Discharge From Emergency Departments for Musculoskeletal Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2022 Nov;175(11):1572-1581. doi: 10.7326/M22-2162. Epub 2022 Oct 18.
31. Thorlund JB, Simic M, Pihl K, et al. Similar Effects of Exercise Therapy, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, and Opioids for Knee Osteoarthritis Pain: A Systematic Review with Network Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2022 Apr;52(4):207-216. doi: 10.2519/jospt.2022.10490.
32. DeLemos BP, Xiang J, Benson C, et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *Am J Ther*. 2011 May;

- 18(3):216–26. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181cec307.
33. O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res*. 2009 Nov-Dec;37(6):1789–802. doi: 10.1177/147323000903700615.
34. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther*. 2013 Jan 8; 15(1):R6. doi: 10.1186/ar4134.
35. Cheng BR, Chen JQ, Zhang XW, et al. Cardiovascular safety of celecoxib in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Dec 21;16(12):e0261239. doi: 10.1371/journal.pone.0261239. eCollection 2021.
36. Biase TMMA, Rocha JGM, Silva MT, et al. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitor anti-inflammatory drugs: A systematic review and meta-analysis. *Explor Res Clin Soc Pharm*. 2024 Jul 8;15:100475. doi: 10.1016/j.rcsop.2024.100475.
37. Tarp S, Bartels EM, Bliddal H, et al. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the C-reactive protein level in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum*. 2012 Nov; 64(11):3511–21. doi: 10.1002/art.34644.
38. Fidahic M, Jelacic Kadic A, Radic M, Puljak L. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 9;6(6):CD012095. doi: 10.1002/14651858.CD012095.pub2.
39. Kroon F, van der Burg L, Ramiro S, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Axial Spondyloarthritis: A Cochrane Review. *J Rheumatol*. 2016 Mar;43(3):607–17. doi: 10.3899/jrheum.150721.
40. Wanders A, Heijde Dv, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;52(6):1756–65. doi: 10.1002/art.21054.
41. Proft F, Torgutalp M, Muche B, et al. Comparison of the effect of treatment with NSAIDs added to anti-TNF therapy versus anti-TNF therapy alone on the progression of structural damage in the spine over 2 years in patients with radiographic axial spondyloarthritis from the randomised-controlled CONSUL trial. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 16; ard-2023-224699. doi: 10.1136/ard-2023-224699.
42. Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar;67(3):323–9. doi: 10.1136/ard.2007.075309.
43. Kivitz AJ, Espinoza LR, Sherrer YR, et al. A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Dec;37(3):164–73. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.03.004.
44. Huang H, Luo M, Liang H, et al. Meta-analysis Comparing Celecoxib with Diclofenac Sodium in Patients with Knee Osteoarthritis. *Pain Med*. 2021 Feb 23;22(2):352–362. doi: 10.1093/pm/pnaa230.
45. Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, et al. Celecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 22;5(5):CD009865. doi: 10.1002/14651858.CD009865.pub2.
46. Essex MN, Bhadra P, Sands GH. Efficacy and tolerability of celecoxib versus naproxen in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, double-dummy trial. *J Int Med Res*. 2012;40(4):1357–70. doi: 10.1177/147323001204000414.
47. Nakata K, Hanai T, Take Y, et al. Disease-modifying effects of COX-2 selective inhibitors and non-selective NSAIDs in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Oct;26(10):1263–1273. doi: 10.1016/j.joca.2018.05.021. Epub 2018 Jun 8.
48. Zweers MC, de Boer TN, van Roon J, et al. Celecoxib: considerations regarding its potential disease-modifying properties in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):239. doi: 10.1186/ar3437. Epub 2011 Sep 21.
49. Strand V, Simon LS, Dougados M, et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *J Rheumatol*. 2011 Dec;38(12):2625–34. doi: 10.3899/jrheum.110636.
50. Pisetsky DS, Eudy AM, Clowse MEB, Rogers JL. The Categorization of Pain in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2021 May;47(2):215–228. doi: 10.1016/j.rdc.2020.12.004.
51. Kawka L, Schlenker A, Mertz P, et al. Fatigue in Systemic Lupus Erythematosus: An Update on Its Impact, Determinants and Therapeutic Management. *J Clin Med*. 2021 Sep 3;10(17):3996. doi: 10.3390/jcm10173996.
52. Jiang TE, Pascual AP, Le N, et al. The Problem of Pain in Lupus: Epidemiological Profiles of Patients Attending Multidisciplinary Pain Clinics. *Pain Manag Nurs*. 2024 Jun;25(3):e209–e213. doi: 10.1016/j.pmn.2024.02.012. Epub 2024 Mar 16.
53. Tharwat S, Husain SM. Musculoskeletal symptoms in systemic lupus erythematosus patients and their impact on health-related quality of life. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024 Apr 8;25(1):272. doi: 10.1186/s12891-024-07367-4.
54. Lander SA, Wallace DJ, Weisman MH. Celecoxib for systemic lupus erythematosus: case series and literature review of the use of NSAIDs in SLE. *Lupus*. 2002;11(6):340–7. doi: 10.1191/0961203302lu2040a.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.08.2024/15.09.2024/22.09.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Виатрис». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

The article is sponsored by Viatris. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. Author is fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press.

Капарев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>