

Обладают ли нестероидные противовоспалительные препараты патогенетическим действием?

А.Е. Каратеев

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Отмечено, что имеются веские доказательства того, что использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при остеоартрозе (ОА) и анкилозирующем спондилоартрите (АС) позволяет добиться не только симптоматического улучшения, но и замедления прогрессирования основного патологического процесса. Этот эффект подтверждается не только теоретическими представлениями, но и экспериментальными и клиническими данными.

Представленные в обзоре сведения могут служить обоснованием для более активного применения НПВП в тех случаях, когда есть прямые показания для их назначения. Указано, что целесообразно переходить от тактики сугубо симптоматического использования этих препаратов («только при появлении боли») к практике регулярного приема в постоянной суточной дозе, если боль в суставах и/или позвоночнике присутствует большую часть времени.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, патогенетическое действие, остеоартроз, анкилозирующий спондилоартрит.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев aekarateev@rambler.ru

Have nonsteroidal anti-inflammatory drugs a pathogenetic action?

A.E. Karateev

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

It is pointed out that there is weighty evidence that the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in osteoarthritis (OA) and ankylosing spondyloarthritis (AS) can achieve not only symptomatic improvement, but also slower progression of the underlying pathological process. This effect is confirmed not only theoretically, but also experimentally and clinically.

The information given in the review may serve as a ground for more active use of NSAIDs when there are direct indications for their use. It is stated that it is reasonable to switch from the purely symptomatic use of these drugs (only when pain occurs) to the practice of regular intake in their constant daily dose if pain in the joints and/or spine is present for most time.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, pathogenetic action, osteoarthritis, ankylosing spondyloarthritis.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev aekarateev@rambler.ru

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — основной класс лекарств, используемых в ревматологии для купирования боли, связанной с поражением суставов, позвоночника и околоуставных мягких тканей [1–3]. При этом НПВП традиционно рассматриваются в комплексной терапии ревматических заболеваний (РЗ) лишь как симптоматическое средство, способное уменьшить страдания больных, но не оказывающее существенно влияния на прогрессирование заболевания.

Однако являются ли НПВП при РЗ только симптоматическим средством или от их применения можно ожидать большего? Из названия этой лекарственной группы явствует, что у этих препаратов есть значимое противовоспалительное действие. Это принципиальный момент, поскольку подавление хронического воспаления — одна из основных задач *патогенетической* терапии РЗ. Ведь именно с хронической воспалительной реакцией и опосредованными ею процессами связано прогрессирование необратимых структурных изменений суставов и позвоночника [4].

Если рассматривать развитие хронического воспаления при РЗ формально — как однонаправленный патологический процесс, то лечебное действие НПВП приходится лишь на са-

мый последний его этап. Именно так можно оценить применение НПВП, например, при ревматоидном артрите (РА). Первым этапом патогенеза заболевания следует считать возникновение дефекта регуляции иммунокомпетентных клеток, вторым — появление иммунных комплексов и активизацию лимфоцитов и макрофагов, третьим — гиперпродукцию цитокинов («цитокиновый каскад») и т. д. Атака клеток воспалительного ответа на ткань сустава, сопровождающаяся быстрым увеличением количества циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и, соответственно, активным синтезом простагландинов (ПГ), — одно из последних звеньев этого процесса [5–9]. Получается, что НПВП, основное фармакологическое действие которых связано с блокадой ЦОГ2, влияют лишь на следствие, а не на причину иммунного воспаления. Используя НПВП при РА, можно уменьшить боль и локальные проявления воспаления; но, поскольку эти препараты не влияют на первые, «ключевые» звенья аутоиммунного процесса, они не могут остановить разрушение субхондральной кости, хряща и элементов связочного аппарата сустава. Здесь напрашивается аналогия с инфекционным воспалением: НПВП способны уменьшить его местные и системные проявления, но не остановить развитие, поскольку не оказывают антибактериальное действие.

Однако в отличие от септической патологии аутоиммунное воспаление имеет самоподдерживающийся, циклический характер. Обломки клеток и разрушенного межклеточного вещества, образующиеся вследствие воспалительной атаки, сами становятся мощными стимуляторами иммунной системы, замыкая, таким образом, «порочный круг» аутоиммунного процесса [9–11].

НПВП, основное действие которых связано с подавлением синтеза ПГ, способны задерживать развитие воспалительного повреждения ткани. Ведь ПГ – не только медиаторы боли, эти активные вещества имеют множество биологических эффектов, лежащих в основе развития воспалительной реакции. Они вызывают хемотаксис основных «агрессоров» – нейтрофилов и макрофагов, повышают проницаемость сосудов, стимулируют дегрануляцию тучных клеток, влияют на свертывающую систему крови, стимулируют катаболизм хрящевых и костных клеток и т. д. [1–4].

Одним из важнейших биологических феноменов, определяющих хронизацию иммунного воспаления, является неопластический процесс активного формирования новых кровеносных сосудов, «врастающих» в область, затронутую патологическим процессом. Развитие грануляционной ткани, персистенция хронического синовита и формирование паннуса при РА, а также опухолевое прогрессирование немыслимы без ангиогенеза. Это ЦОГ2-ассоциированный процесс, поэтому НПВП, являющиеся ингибиторами ЦОГ2, способны замедлять развитие новообразованной сосудистой ткани [12–15]. С этим эффектом НПВП, помимо влияния на хроническое иммунное воспаление, во многом связано их антипролиферативное действие, определяющее противоопухолевый потенциал этих препаратов [15].

Важно, что многие этапы воспалительной агрессии, определяющие необратимые структурные изменения, связаны с экспрессией ЦОГ2 и гиперпродукцией ПГ (прежде всего ПГЕ₂). К таким элементам тканевого повреждения относятся синтез и активизация металлопротеиназ – агрессивных ферментов, выделяемых макрофагами и нейтрофилами, которые ответственны за разрушение матрикса суставного хряща. Этот процесс опосредуется возбуждением поверхностных рецепторов к ПГЕ₂ (EP₁–EP₄). Кроме этого, экспрессией ЦОГ2 связано образование ядерного фактора транскрипции NF-κB, ответственного в свою очередь за стимуляцию синтеза оксида азота (NO) и активизацию остеокластов. Проплиферация иммунокомпетентных клеток (В-лимфоцитов) стимулируется активизацией рецепторов к ПГЕ₂. Данный феномен наблюдали, в частности, при В-клеточных лимфомах [16–18].

НПВП, влияя лишь на конечный этап иммунного воспаления, тем не менее могут способствовать разрыву «порочного круга» аутоиммунной патологии. Поэтому их применение (теоретически) способно замедлить развитие структурных изменений, определяющих необратимое повреждение сустава (рис. 1).

Так, японские ученые [19, 20] изучали влияние экспрессии ЦОГ2 на развитие костной деструкции при экспериментальном артрите (индуцированном внутрисуставным введением полисахарида микобактерий и коллагена) у лабораторных животных. Используя различные методы исследования, в том числе микрокомпьютерную томографию, они оценили динамику потери костной массы субхондральной кости и нарушение ее микроархитектоники в ходе развития

воспалительных изменений в суставе. Оказалось, что развитие остеодеструктивных изменений четко ассоциировалось с экспрессией мРНК ЦОГ2. При этом использование селективного ингибитора ЦОГ2 целекоксиба сопровождалось отчетливым замедлением потери костной массы и развития костных эрозий, что было взаимосвязано с дозозависимым подавлением экспрессии ЦОГ2, ИЛ6, а также NF-κB/остеопротегерин (ОПГ)-ассоциированной активизации остеокластов. При этом неселективные НПВП, такие как индометацин и популярный в Японии локсопрофен, а также специфический ингибитор ЦОГ1 SC-58560, не обеспечивали подобного эффекта.

Не вызывает сомнений, что НПВП обеспечивают улучшение состояния больных РА. В качестве примера можно привести результаты исследования VIGOR, в ходе которого 8076 больных с достоверным диагнозом РА в течение 6 мес принимали рофекоксиб 50 мг/сут (n=4047) или напроксен 1000 мг/сут (n=4029). Для изучения динамики состояния больных использовали показатель общей активности заболевания, который определялся по 5-балльной шкале (от 0 – «очень хорошо» до 4 – «очень плохо») и исходно составил 1,96±0,93 в группе рофекоксиба и 1,99±0,94 в группе напроксена. Через 6 мес лечения он снизился более чем на 25%: на 0,51±0,93 и 0,55±0,94 балла соответственно в каждой из групп. Участники исследования в должной мере оценили анальгетический потенциал НПВП: прием лекарств был прерван из-за неэффективности лишь у 6,3 и 6,5% больных. Важно отметить, что значимое улучшение состояния было достигнуто у пациентов, подавляющее большинство из которых длительно страдали РА и получали активную противоревматическую терапию (более 50% принимали глюкокортикоиды – ГК и метотрексат) [21].

Но, к сожалению, уменьшение боли и локальных признаков воспаления – лишь симптоматический эффект. А вот какие-либо веские данные, подтверждающие способность НПВП тормозить формирование костных эрозий или существенно снижать системную воспалительную активность при РА, т. е. оказывать *патогенетическое* действие, отсутствуют.

Примером могут служить результаты масштабной работы, в которой изучали терапевтический потенциал эторикоксиба. В этом многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) 1171 больной РА в течение 12 нед получал эторикоксиб 90 мг, напроксен 1000 мг/сут или плацебо. Как и в исследовании VIGOR, НПВП обеспечили существенное улучшение состояния – суммарно примерно на 25% по сравнению с исходным уровнем. Разница в оценке самочувствия у получавших эти препараты или плацебо (хотя больные, разумеется, могли использовать в качестве дополнительного анальгетика парацетамол «по требованию») оказалась очевидной [22].

А вот позитивное влияние на основные проявления системного воспаления при РА было не столь блестящим. Так, число воспаленных суставов, которое в среднем составляло 19 в каждой группе, на фоне приема эторикоксиба и напроксена снизилось лишь на 1,43 и 1,39; средний уровень СРБ несколько *повысился* по сравнению с группой плацебо, причем у получавших эторикоксиб это повышение (на 1,11 мг/мл) оказалось статистически достоверным. Конечно, нужно учесть, что в данное исследование были включены в основном длительно болеющие пациенты (средняя продолжитель-

ность РА — 8 лет) с высокой активностью процесса. Но тем не менее отсутствие значительного улучшения в отношении воспалительных изменений на фоне приема НПВП просматривается здесь достаточно отчетливо [22].

Весь опыт современной ревматологии свидетельствует о том, что у больных РА, не получавших адекватной базисной терапии, заболевание имеет более высокий темп прогрессирования и протекает существенно тяжелее, чем у тех, кто получал *правильное* (т. е. основанное на активном применении базисных противовоспалительных препаратов — БПВП) лечение. Совершенно очевидно, что большинство больных РА (и даже в большей степени пациенты, не получавшие БПВП) регулярно использовали НПВП в качестве обезболивающего средства. Приходится признать, что эти препараты существенно не влияют на течение остеодеструктивного процесса и развитие системных осложнений РА.

Конечно, для определения *истинной* патогенетической роли НПВП при РА было бы интересно сравнить течение заболевания у пациентов, которые не получали БПВП, но длительно регулярно принимали средние или высокие терапевтические дозы НПВП, и у пациентов, которые принимали НПВП лишь «по требованию» или не использовали их вовсе. Однако ретроспективных работ, в которых проводился подобный анализ, нам найти не удалось, а проспективные исследования подобного рода невозможны из-за очевидного этического аспекта: по современным представлениям, все больные РА, если они не находятся в состоянии стойкой ремиссии, *должны* получать БПВП.

Нельзя не отметить, что в отдельных случаях регулярное применение средних и высоких терапевтических доз НПВП позволяет добиться стойкого улучшения, вплоть до исчезновения всех клинических проявлений РА. Но, по данным Е.Л. Насонова [2], доля пациентов с РА, у которых на фоне монотерапии этими препаратами отмечается развитие ремиссии, составляет не более 2%.

Это положение подтверждают данные российского исследования, в котором 268 пациентов с ранним РА в течение 4 нед получали два НПВП в средних и *максимальных* дозах — нимесулид 200 и 400 мг/сут и диклофенак 100 и 200 мг/сут. Состояние, напоминающее кратковременную ремиссию (полное отсутствие суставной боли, воспаленных суставов и нормальное самочувствие), в конце наблюдения отмечено у 5 (2,1%) пациентов [23]. Столь низкий процент стойкого улучшения, конечно, указывает на недопустимость монотерапии НПВП при РА. Другое дело, что совместное применение БПВП (включая генно-инженерные биологические препараты — ГИБП) и высоких доз НПВП может дать лучшие результаты, чем использование только БПВП без НПВП или с НПВП «по требованию».

Сегодня, когда в распоряжении ревматологов имеются (и появляются все новые) мощные средства целенаправленного воздействия на важнейшие звенья иммунопатологиче-

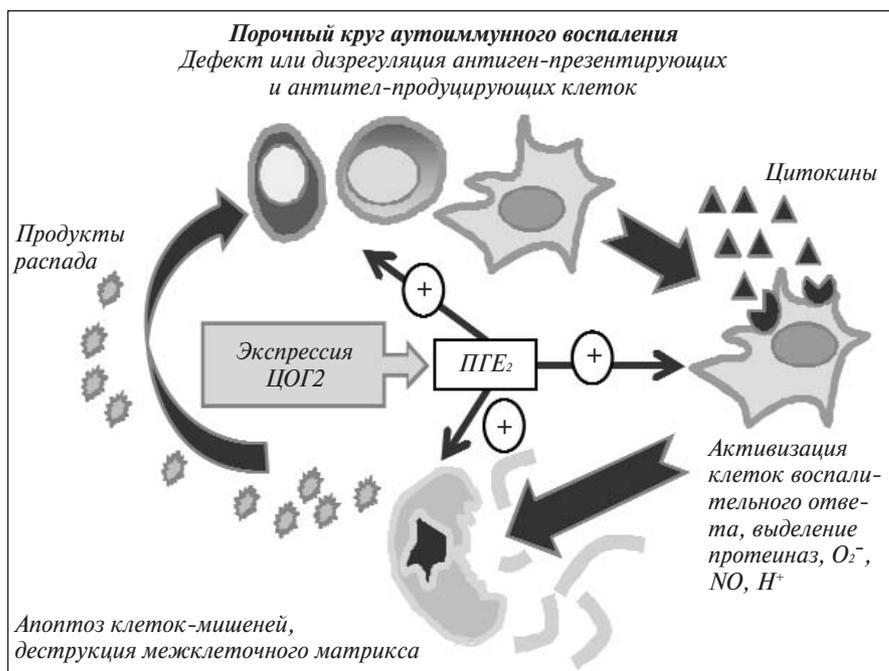


Рис. 1. ЦОГ2 и развитие иммунного воспаления

ского процесса при РА, едва ли актуально обсуждать патогенетическое значение НПВП при этом заболевании. *Однако есть ревматические заболевания, при которых успехи базисной терапии не столь очевидны, как при РА, а спектр патогенетических средств весьма ограничен.* К такой патологии, несомненно, следует отнести остеоартроз (ОА) — наиболее распространенное заболевание суставов, характеризующееся хронической болью и существенным нарушением функции опорно-двигательной системы.

Не вызывает сомнений, что центральное место в патогенезе ОА, который ранее считался типичным «дегенеративным» заболеванием, занимает локальное суставное воспаление. Именно хронический синовит (часто протекающий субклинически), сопровождающийся усилением продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ1, ФНО α), экспрессией ЦОГ2 и активизацией протеолитических ферментов, ответствен за прогрессирование ОА [25–27]. При этом роль ЦОГ2 в разрушении протеогликанов, являющихся основой матрикса хряща (который считается главной «мишенью» патологического процесса при ОА), несомненна [28–30]. Так, в исследованиях на культуре хондроцитов показано, что экспрессия ЦОГ2 и усиление синтеза ПГЕ₂ (на фоне усиления экспрессии мРНК-рецептора для ПГЕ₂ — EP₄) сопровождаются деградацией коллагена и подавлением синтеза протеогликанов. ПГЕ₂ при этом выступает в роли фактора, стимулирующего образование и активизацию металлопротеиназ, а также связанных с ними ферментов (в частности, агреканызы ADAMS5) [30].

Именно поэтому применение НПВП как антагонистов ЦОГ2 может представлять большой интерес как важный инструмент влияния на развитие ОА, т. е. как своеобразная «патогенетическая» терапия этого заболевания. Данному вопросу посвящен обзор М. Zweers и соавт., опубликованный в 2011 г. [31]. Авторы суммировали данные, касающиеся патогенетического значения при ОА представителя группы селективных НПВП (сНПВП) целекоксиба. Интерес к

целекоксибу не случаен — его фармакологический потенциал изучен, наверное, лучше по сравнению с другими НПВП. В многочисленных экспериментальных работах, выполненных на культурах тканей и биологических моделях (индуцированный артрит у лабораторных животных), показано многоплановое влияние целекоксиба на различные звенья патогенеза ОА. Многие из этих эффектов определяются основным фармакологическим действием целекоксиба — блокадой ЦОГ2, но ряд из них не связан с синтезом ПГ и может быть присущ только этому препарату.

В обзоре отдельно рассмотрено действие целекоксиба на ряд ключевых моментов прогрессирования ОА, таких как нарушение метаболизма протеогликанов и апоптоз хондроцитов, хронический синовит и разрушение субхондральной кости [31]. Пусковым моментом повреждения данных элементов является гиперпродукция цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ6 и ФНО α), однако экспрессия ЦОГ2 и синтез ПГ, как отмечено выше, имеют принципиальное значение для реализации воспалительного повреждения и хронизации иммуновоспалительного процесса [28–30].

Взаимосвязь между гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и негативными эффектами ПГЕ₂ хорошо показана S. Mastbergen и соавт. [32], которые культивировали образцы хряща в присутствии ПГЕ₂, добавляя раствор ИЛ1 β и ФНО α . Под влиянием комбинации ПГЕ₂ и цитокинов происходило повреждение хондроцитов, нарушение синтеза и разрушение уже имеющихся протеогликанов; кроме того, усиливался синтез NO. В отсутствии цитокинов введение раствора ПГЕ₂ не приводило к негативным последствиям для метаболизма хряща и образования протеогликанов. Добавление раствора целекоксиба (в концентрации 10 мкм/мл) способствовало подавлению негативного действия ПГЕ₂ в комбинации с ИЛ1 β и ФНО α , а также снижению образования NO.

Усиление катаболизма протеогликанов — одно из важнейших звеньев патогенеза ОА, и регулярное использование НПВП весьма неоднозначно влияет на этот процесс. Как известно, некоторые представители этой лекарственной группы (в частности, индометацин) ускоряют разрушение белково-полисахаридных макромолекул, составляющих матрикс хрящевой ткани и эластическую основу синовиальной жидкости; другие (диклофенак, ибупрофен, напроксен) не оказывают такого действия. Ряд НПВП (нимесулид, ацеклофенак и мелоксикам) в экспериментальных работах продемонстрировал позитивное влияние на метаболизм протеогликанов, что позволяет некоторым экспертам [33–36] говорить о возможном структурно-модифицирующем действии этих препаратов при ОА.

Непонятно, с чем связан этот благоприятный эффект. Можно предположить, что анаболическое действие НПВП определяется торможением ЦОГ2-зависимых процессов воспалительного повреждения, опосредованного активизацией металлопротеиназ и выделением иных агрессивных субстанций (активные формы кислорода, NO и др.) клетками воспалительного ответа. При этом в отличие от индуцируемого фермента ЦОГ2 «работы» его структурного аналога ЦОГ1 очень важна для нормального метаболизма хрящевой ткани, а его блокада под действием неселективных НПВП (нНПВП) может способствовать ускорению катаболизма протеогликанов [31].

Среди исследований, подтверждающих наличие у целекоксиба «хондропротективных» свойств, следует отметить работу S. Iimoto и соавт. [37]. Авторы оценивали влияние целекоксиба и двух нНПВП (индометацина и кетопрофена) на метаболическую активность культуры хондроцитов, подвергнутых механическому повреждению. Оказалось, что только целекоксиб оказывал значимое позитивное воздействие: под влиянием препарата отмечалось достоверное снижение концентрации хондроитина сульфата, который использовался как маркер деструкции протеогликанов. Все три препарата снижали экспрессию РНК ЦОГ2; однако лишь целекоксиб подавлял образование мембран-ассоциированной ПГЕ₂-синтетазы и стимулировал экспрессию коллагена 2-го типа и агрекана (одного из важнейших протеогликанов).

В недавно завершеном исследовании воздействия целекоксиба на метаболизм хряща [38] авторы в течение 9 мес наблюдали динамику экспрессии коллагена 1, 2-го и 3-го типа у 130 крыс с искусственно индуцированным артрозом. При этом лабораторные животные получали целекоксиб, ибупрофен и индометацин, а одна из групп — физиологический раствор (контроль). В итоге не отмечено влияния целекоксиба на синтез волокон соединительной ткани. При этом действие ибупрофена было суммарно скорее нейтральным (он повышал синтез всех видов коллагена), а индометацин — отчетливо негативным. По мнению исследователей, полученные результаты свидетельствуют о том, что целекоксиб может быть «идеальным выбором» для длительного лечения дегенеративных заболеваний суставов.

Принципиальной точкой благоприятного влияния целекоксиба следует считать снижение активности синовита, который, как было отмечено выше, является важнейшим патологическим процессом, способствующим прогрессированию ОА. Ведь клетки воспалительного ответа, инфильтрирующие синовиальную оболочку (наибольшее значение имеют синовиальные макрофаги), являются основным источником провоспалительных цитокинов ИЛ1, 6 и ФНО α , играющих ключевую роль в усилении апоптоза хондроцитов, экспрессии генов металлопротеиназ и стимуляции остеокластов [31].

Значение воспаления как важного фактора прогрессирования ОА подтверждают весьма интересные данные M. Venito и соавт. [39]. Так, у больных «ранним ОА» (боль в колене при отсутствии рентгенологических и артроскопических изменений) отмечался достоверно более высокий уровень воспаления: инфильтрация лимфоцитами, продукция провоспалительных цитокинов, неоангиогенез, экспрессия ЦОГ2 и NF- κ B1 по сравнению с пациентами, имевшими поздние стадии заболевания (кандидаты для эндопротезирования).

Показано, что целекоксиб тормозит ЦОГ2-зависимые процессы — инфильтрацию синовии лимфогистиоцитарными клетками, развитие гиперплазии синовиальных фибробластов и неоангиогенез. Он способен подавлять образование внутриклеточных «переносчиков» воспалительного сигнала — таких как NF- κ B и RANKL (лиганд рецептора-активатора NF- κ B), стимулирующих синтез провоспалительных цитокинов и активизацию остеокластов. Кроме того, целекоксиб не только блокирует имеющуюся в клетках активную ЦОГ2, но и подавляет ее экспрессию. При этом перечисленные эффекты, вероятно, не являются ЦОГ2-ассоциированными [31].

О Б З О Р

Особенности терапевтического влияния целекоксиба показаны М. Alvarez-Soria и соавт. [40], которые оценили результаты применения препарата (в качестве контроля был использован нНПВП ацеклофенак) на уровень локальной воспалительной активности у больных гонартрозом, отобранных для проведения тотального эндопротезирования коленных суставов. Оригинальное построение работы позволяло изучить эффект НПВП у пациентов с несомненно тяжелым течением ОА и получить максимально полные сведения о состоянии структур пораженного сустава – ведь после операции в распоряжении исследователей находился весьма обширный биологический материал. Пациенты принимали препараты 3 мес. И целекоксиб, и ацеклофенак достоверно снижали активность ЦОГ2, микросомальной простагландинсинтазы 1 и индуцируемой формы синтазы NO. Более того, они не только блокировали функцию этих ферментов, но и подавляли их собственную экспрессию. При этом на фоне приема целекоксиба у больных ОА достоверно снижалась экспрессия ФНО α и ИЛ1 β в хрящевой ткани; подобного эффекта при использовании ацеклофенака не отмечено [40].

Аналогичные результаты получены Т. de Boer и соавт. [41]. Анализ материала синовиальной оболочки и хряща, полученных при эндопротезировании коленных суставов у больных, принимавших в течение 4 нед до операции целекоксиб, показал отчетливое увеличение скорости синтеза и замедление деградации протеогликанов. В контрольной группе (пациенты, получавшие до операции индометацин), напротив, отмечались снижение образования и повышение скорости разрушения белково-полисахаридных комплексов, составляющих матрикс хрящевой ткани.

Весьма показательны результаты Н. Gebhard и соавт. [42], которые изучали влияние целекоксиба на торможение хемотаксиса лейкоцитов при экспериментальном антиген-индуцированном артрите у мышей. На 14-й день после индукции артрита число лейкоцитов, проникающих сквозь эндотелиальную выстилку сосудов, в группе активной терапии оказалось достоверно меньше (почти в 2 раза), чем в контроле: 0,25 и 0,44 клетки на 1 мм² соответственно. Аналогично существенно меньше лейкоцитов было фиксировано к поверхности эндотелия – их число в среднем составило 96 и 206 клеток на 1 мм².

Таким образом, есть определенные основания считать, что регулярный прием НПВП (в частности, целекоксиба) может быть полезен при ОА (рис. 2). Однако эти основания носят, скорее, умозрительный характер. Совершенно очевидно, что суждение о целесообразности применения любых лекарственных препаратов должно основываться на результатах правильно спланированных клинических испытаний. И здесь возникает серьезная проблема, поскольку данных, подтверждающих клинически значимое хондропротективное действие НПВП, очень немного. Хотя во многих исследованиях (например, М. Alvarez-Soria и соавт. и Т. de Boer и соавт. [40, 41]), выпол-

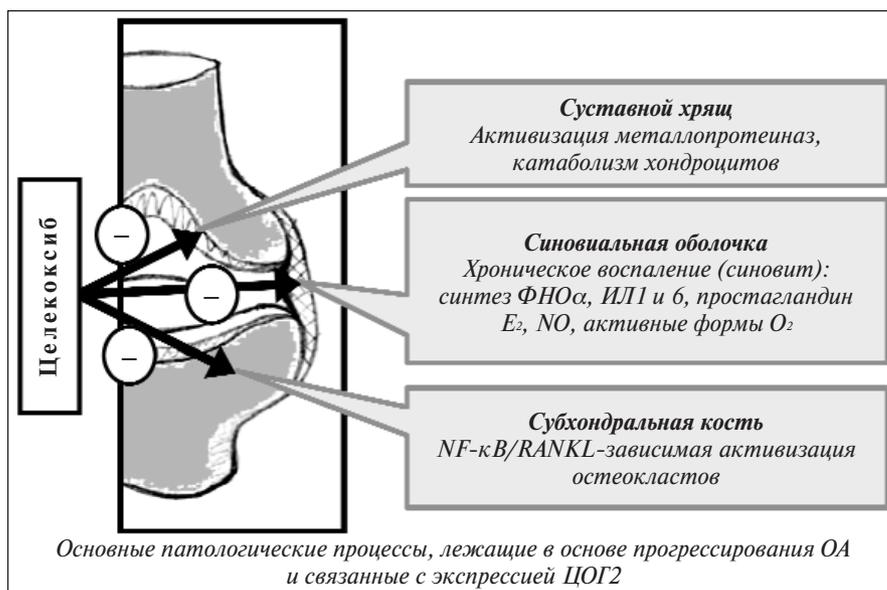


Рис. 2. Патогенетический эффект целекоксиба при ОА

ненных с участием больных, показано, что регулярный прием целекоксиба ассоциируется с несомненной положительной динамикой ряда лабораторных показателей, свидетельствующих о подавлении хронического синовита и снижении темпов деструкции хряща.

Серьезный материал для размышлений дают результаты известного американского исследования GATE [43], в котором оценивали симптоматическое и структурно-модифицирующее действие трех популярных «хондропротекторов» – глюкозамина, хондроитина и их комбинации. В эту работу было вовлечено 1583 больных гонартрозом, которые были разделены на пять равных групп: в трех из них пациенты получали один из указанных выше препаратов, в одной (контрольной) – плацебо, а еще в одной – целекоксиб в дозе 200 мг/сут; при этом пациенты всех групп могли «по требованию» принимать в качестве дополнительного анальгетика парацетамол.

Публикация первых данных этого исследования (результаты 6-месячного наблюдения) наделала много шума в медицинских (и не только в медицинских) кругах. Оказалось, что ни один из «хондропротекторов» не обеспечивал симптоматического улучшения в большей степени, чем плацебо. Лишь на фоне приема целекоксиба уровень суставной боли достоверно (хотя и немного) снизился по сравнению с эффектом «пустышки». Так, число больных, у которых отмечалось 20% уменьшение боли (по динамике индекса WOMAC) составило в группе плацебо 60,1%; в группах глюкозамина – 64,0%, хондроитина – 65,4%, комбинации глюкозамина и хондроитина – 66,6%, а целекоксиба – 70,1% (p<0,05) [43].

Гораздо менее известны отдаленные результаты исследования GATE [44, 45], которые прямо относятся к обсуждаемому в настоящем обзоре вопросу. Через 2 года наблюдения исследуемая группа существенно сократилась и составила лишь 662 пациента, поскольку многие больные выпали из поля зрения врачей. Оказалось, что статистически значимое отличие в симптоматическом эффекте, отмечавшееся у принимавших целекоксиб в первые 6 мес, в последующие 1,5 года практически сошло на нет. Достигнутое в этой группе

уменьшение боли не отличалось от аналогичного показателя в других группах, в том числе и у пациентов, получавших плацебо. Но наиболее интересны данные, касающиеся структурно-модифицирующего действия изучаемых препаратов. Этот эффект оценивали по рентгенологической динамике суставной щели. Оказалось, что ее сужение в группе плацебо и в группе целекоксиба не различалось и составило 0,166 и 0,111 мм, т. е. никаких положительных результатов в плане «хондропротективного» действия при 2-летнем непрерывном приеме целекоксиба достигнуть не удалось. Правда, не было позитивного результата и при использовании глюкозамина, хондроитина и их комбинации: сужение составило 0,013; 0,107 и 0,194 мм соответственно ($p > 0,05$).

Таким образом, хорошо организованное 2-летнее исследование GATE не подтвердило наличие у целекоксиба значимого структурно-модифицирующего действия.

Иные данные были получены в ходе 18-месячного исследования Е.С. Цветковой и соавт. [46]. Авторы изучали структурно-модифицирующее действие при ОА мелоксикама, который также относится к группе сНПВП. По плану этой работы, 80 больных гонартрозом в течение 1,5 лет получали мелоксикам 15 мг/сут, глюкозамина сульфат 1,5 г/сут, хондроитина сульфат 1,5–1 г/сут или парацетамол 2 г/сут (активный контроль). Темпы прогрессирования заболевания оценивали по динамике состояния пораженных суставов (рентгенологические, артроскопические данные, результаты УЗИ и магнитно-резонансной томографии – МРТ). После окончания наблюдения достоверная отрицательная динамика по данным всех четырех инструментальных методов была отмечена только в группе парацетамола. Так, средняя рентгенологическая динамика сужения суставной щели в медиальной части тибioфemorального сустава составила в группах парацетамола, глюкозамина, хондроитина и мелоксикама 0,37; 0,06; 0,01 и 0,07 мм соответственно ($p < 0,001$).

Замедление темпов сужения суставной щели – весьма наглядный, но не единственный показатель эффективности патогенетической терапии при ОА. Как уже было указано, развитие заболевания тесно связано с синовиальным воспалением. Соответственно, эффективное и длительное снижение локальной воспалительной активности при ОА также может считаться важным показателем патогенетического влияния того или иного метода лечения.

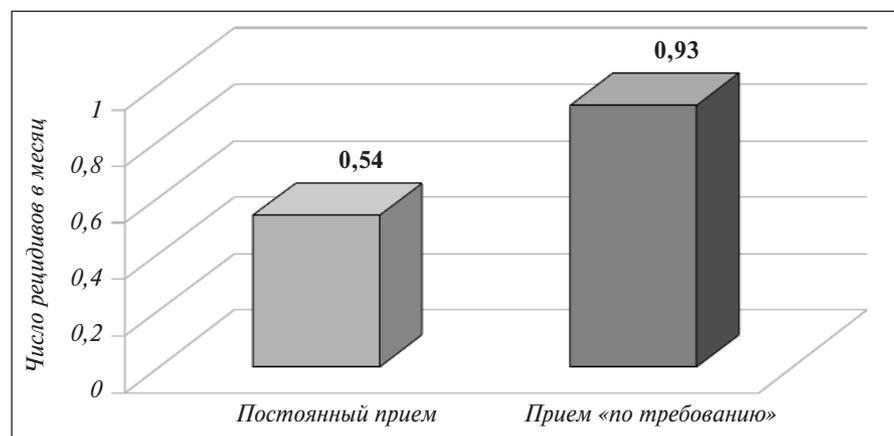


Рис. 3. Влияние постоянного приема целекоксиба 200 мг/сут на течение ОА ($n=858$, наблюдение – 6 мес) [48]

Здесь в отношении позитивного влияния целекоксиба получены достаточно серьезные доказательства. Относительно недавно были представлены два исследования, выполненные по единому плану, в которых оценивали эффективность длительного применения при ОА целекоксиба. Особенностью этих исследований было то, что сравнивали не разные препараты (или препарат с плацебо), а разные режимы использования одного и того же лекарства. Пациенты получали целекоксиб в одном случае в режиме «по требованию», т. е. только при необходимости купировать обострение, а во втором – постоянно, ежедневно, независимо от наличия симптомов ОА.

Первое исследование выполнено голландскими учеными F. Luyten и соавт. [47]. Это относительно небольшая работа ($n=123$), продолжавшаяся 6 мес. Суммарно, на фоне постоянного приема целекоксиба 200 мг/сут, отмечался лучший контроль симптомов заболевания. Так, через 2 нед после начала лечения число больных со значимым улучшением ($>20\%$) составило в этой группе 31%, а к концу 6-го месяца выросло до 53%. В контрольной группе число «ответчиков» изменилось не столь существенно: с 27 до 37% соответственно. Наиболее важным результатом оказалось достоверно меньшее, хотя и не намного, среднее число дней, в которые отмечались те или иные симптомы (дни «обострения»): $47,9 \pm 20,7$ против $52,8 \pm 14,3$ ($p=0,03$).

Второе исследование проводила международная команда под руководством V. Strand и соавт. [48], оно было призвано более четко зафиксировать этот интересный результат (рис. 3). Исследователи оперировали существенно большим материалом: 853 больных ОА из разных стран; был выбран более четкий критерий оценки эффективности лечения – среднее число обострений заболевания за 1 мес наблюдения. Полученные данные определенно подтвердили преимущество постоянного приема целекоксиба. Если в группе больных, использовавших этот препарат «по требованию», обострения возникали практически ежемесячно (0,93 эпизода/мес), то у принимавших его постоянно – почти в 2 раза реже (0,54 эпизода/мес; $p < 0,001$).

Важно отметить, что переносимость целекоксиба (а ее оценка, разумеется, была областью особого внимания) не зависела от режима применения препарата. В обеих работах число побочных эффектов как при использовании целекоксиба постоянно, так и «по требованию» достоверно не различалось.

Таким образом, регулярное непрерывное использование целекоксиба при ОА позволяет не только существенно лучше контролировать хроническую боль, но и избегать частых обострений заболевания. Этот эффект, очевидно, уже выходит за пределы простого симптоматического улучшения и позволяет говорить об определенном патогенетическом влиянии.

Еще одно заболевание, при котором использование НПВП может иметь существенное значение в качестве патогенетической терапии, – анкилозирующий спондилоартрит (АС). Патогенез АС связан с хроническим иммунным воспалением, возникаю-

щим на фоне наследственной предрасположенности (наличие гена HLA B27), в основе которой лежит нарушение регуляции активности Т-лимфоцитов – цитотоксических клеток CD8+ («Т-киллеров»). Главным плацдармом патологического процесса в дебюте АС становится область прикрепления связок к кости (энтезисы). Инфильтрация этой области лимфогистиоцитарными клетками и гиперпродукция цитокинов ИЛ1, 6 и ФНО α приводит к формированию выраженного деструктивного воспаления, захватывающего костную ткань (остеит) [49–51]. Остеодеструктивный процесс, а затем и последующие процессы дефектного, эктопического остеогенеза с формированием синдесмофитов протекают на фоне гиперэкспрессии ЦОГ2 [52, 53].

Антицитокиновые препараты – ингибиторы ФНО α и ИЛ6 – являются эффективным средством подавления системной и локальной активности при АС; однако в отличие от РА их структурно-модифицирующее действие не столь выражено [54–56]. К сожалению, до настоящего времени не подтверждена способность ГИБП задерживать формирование анкилоза позвоночника, определяющего необратимое прогрессирование аксиальной формы АС [57–59].

Как ни удивительно, но «старые добрые» НПВП в этом плане гораздо перспективнее: имеются серьезные основания считать, что их длительный непрерывный прием в противовоспалительных дозах позволяет не только эффективно контролировать симптомы АС, но и замедлять его рентгенологическое прогрессирование [60–62].

Важнейшим подтверждением структурно-модифицирующего действия НПВП при АС следует считать исследование А. Wanders и соавт. [63] (рис. 4), в котором 205 больных АС в течение 2 лет получали целекоксиб в дозе 200 мг/сут; половина из них – ежедневно, независимо от наличия симптомов, а вторая половина – только при необходимости купировать боль («по требованию»). Основным критерием оценки действия препарата было рентгенологическое прогрессирование. Исследователи использовали модифицированный стоукский счет (mSASSS), который рассчитывали на момент включения в исследование и после его окончания. Оказалось, что ухудшение рентгенологической картины при регулярном использовании целекоксиба отмечалось в 2 раза реже, чем при его применении «по требованию». Так, число больных с негативными изменениями и с серьезной отрицательной динамикой составило 23 против 45% и 11 против 23% соответственно ($p < 0,001$).

В ноябре 2011 г. на конгрессе ACR были представлены данные канадских ученых [64], которые провели аналогичное сравнение эффективности двух режимов назначения НПВП при АС. В эту работу было включено лишь 40 пациентов, однако все они – и это принципиальная особенность, делающая полученные результаты особенно ценными, – получали ГИБП (ингибиторы ФНО α). Через 2 года у больных, получавших ГИБП без НПВП, средний счет mSASSS увеличился на 3,5 балла. А в группе пациентов, получавших комбинированную терапию, прогрессирования рентгенологических изменений практически не было –

mSASSS увеличился в среднем всего на 0,2 балла. Как видно, НПВП в комбинации с ингибиторами ФНО α обеспечивают существенно лучший патогенетический эффект при АС, чем только ГИБП.

Столь же наглядно патогенетические возможности НПВП демонстрирует опубликованное в 2012 г. исследование D. Poddubnyu и соавт. [65], в котором 164 больных (88 – с достоверным АС и 76 – с рентгенологически негативными серонегативными спондилоартритами) в течение 2 лет получали НПВП. Оказалось, что темпы рентгенологического прогрессирования у пациентов, регулярно принимавших НПВП в средних и максимальных дозах, были достоверно ниже, чем у тех, кто получал эти препараты в небольших дозах «по требованию». Особенно отчетливо это проявилось в подгруппе больных с синдесмофитами и явной системной воспалительной активностью (повышение уровня СРБ). Так, среднее значение mSASSS у регулярно использовавших НПВП составило лишь 1,81, а у принимавших их «по требованию» – 4,36 ($p = 0,02$).

До настоящего времени точная причина структурно-модифицирующего действия НПВП при АС неизвестна. Возможно, НПВП тормозят прогрессирование анкилоза вследствие подавления эктопической оссификации – процесса, столь важного для формирования синдесмофитов при АС, но не характерного для РА [60–62]. Способность НПВП влиять на образование костной ткани хорошо известна; здесь реализуется описанный выше механизм торможения активации остеокластов, неоангиогенеза и усиления клеточного апоптоза. Имеется неоспоримое доказательство данного фармакологического эффекта – это практика применения НПВП для профилактики *гетеротопической оссификации* (ГО) после хирургических вмешательств.

ГО – патологический процесс, который характеризуется массивным отложением кристаллов кальция в мягких тканях (прежде всего в мышцах) после их обширного травматического повреждения. Эта патология нередко проявляется, правда, незначительно, после «больших» ортопедических операций, таких как эндопротезирование коленных и тазобедренных суставов. Но в отдельных случаях ГО очень выражена, что приводит к серьезным функциональным нарушениям, вплоть до полного блока пораженного сустава. При этом серонегативные спондилиты, в частности АС, т. е. заболевания, прогрессирование которых само по себе сопровождается оссификацией элементов связоч-

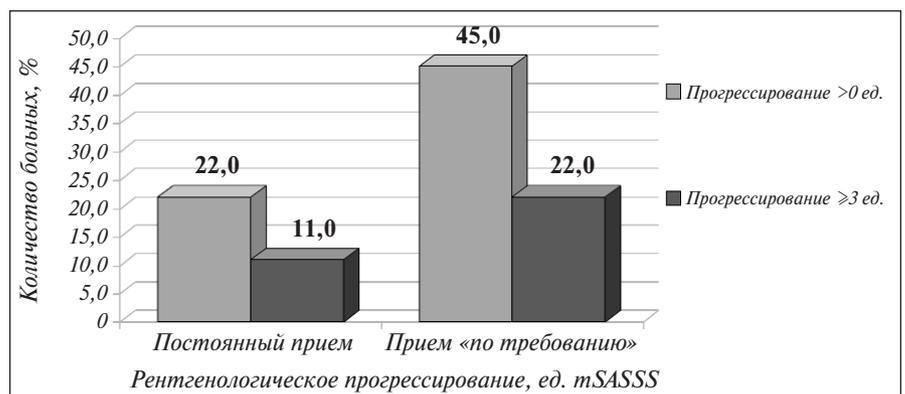


Рис. 4. Влияние постоянного приема целекоксиба 200–400 мг/сут на рентгенологическое прогрессирование поражения позвоночника при АС ($n=215$, наблюдение – 2 года) [63]

ного аппарата, считается фактором риска развития послеоперационной ГО [66, 67].

Назначение НПВП в периоперационном периоде позволяет в существенной степени снизить вероятность развития этого осложнения, как подтверждается данными серии РКИ. Так, по данным метаанализа Cochrane [68], на 2004 г. проведено 17 исследований, в которых изучался данный вопрос (всего 4763 больных). Суммарная эффективность НПВП оказалась достаточно высока: риск развития ГО на фоне приема средних и высоких (но не низких!) доз этих препаратов снизился на 59%.

Ранее для предупреждения ГО хирурги использовали «традиционные» НПВП, в частности индометацин и ибупрофен. Но, поскольку действие НПВП при этой патологии определяется блокадой ЦОГ2, сНПВП (которые имеют очевидные преимущества в плане безопасности) проявили себя в этой ситуации несколько не хуже [69]. Так, в 2009 г. опубликовано исследование D. Хие и соавт. [70] — метаанализ 4 РКИ, в которых сравнивали эффективность для профилактики ГО сНПВП и нНПВП. Препараты назначали на 7–14 дней пациентам, перенесшим ортопедические операции (n=808). Оказалось, что число больных, у которых развилась серьезная ГО (2–4-я стадия по Brooker), было практически одинаковым среди получавших сНПВП и нНПВП: 6,5 и 7,5% соответственно.

Эффективность сНПВП подтверждена и M. Saudan и соавт. [71]. В исследование включено 250 больных, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, которые для профилактики ГО в течение 10 дней после операции получали целекоксиб 200 мг 2 раза в день или ибупрофен по 400 мг 3 раза в день. Целекоксиб не только не уступал препарату сравнения, но, напротив, продемонстрировал очевидное преимущество. Так, число пациентов, у которых не отмечалось рентгенологических признаков ГО, в группе целекоксиба составило 59%, а в группе ибупрофена — лишь 40,7%. При этом серьезная оссификация (2–3-я стадия по Brooker) развилась у 5,1 и 13% соответственно (p=0,002).

Конечно, обсуждая возможность патогенетического применения НПВП, нельзя не учитывать их побочные эффекты. Структурно-модифицирующие свойства НПВП проявляются при их назначении на длительный срок и в достаточно высоких и даже максимальных терапевтических дозах. В этой ситуации риск развития класс-специфических осложнений, прежде всего, со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС) может стать основным фактором, ограничивающим терапевтический потенциал этих препаратов [3, 72].

При лечении АС вопрос переносимости НПВП стоит не столь остро [60, 61]. Пациенты, страдающие этим заболеванием, в основном молодые люди с низким или умеренным кардиоваскулярным риском, поэтому вероятность раз-

вития у них серьезных осложнений со стороны ССС невысока. Правда, НПВП могут вызывать развитие патологии ЖКТ, но в этом случае подходы к профилактике четко разработаны. Удачным решением проблемы лекарственных осложнений со стороны как верхних, так и нижележащих отделов ЖКТ представляется использование сНПВП, в частности целекоксиба [73]. Тем более что целекоксиб зарекомендовал себя как весьма эффективное средство для лечения АС, несколько не уступающее (и даже превосходящее) по обезболивающему и противовоспалительному потенциалу традиционные НПВП [74, 75].

Иная ситуация складывается при назначении НПВП пациентам с ОА, среди которых преобладают люди пожилого возраста, имеющие множество коморбидных заболеваний. Применение *любых* НПВП может представлять для них определенный риск [76–78]. Поэтому вопрос целесообразности длительного использования этих лекарств у пациентов с ОА должен решаться строго индивидуально. Побочные эффекты и здесь не являются непреодолимым препятствием для эффективного лечения. Однако всегда следует учитывать особенности течения заболевания (выраженность и стойкость воспалительной активности), данные анамнеза об эффективности НПВП, а также наличие факторов риска со стороны ЖКТ и ССС. Четкая оценка последних, применение действенных методов профилактики и динамическое наблюдение за пациентами позволяют свести к минимуму неблагоприятные последствия приема НПВП [79, 80].

Таким образом, имеются достаточно веские доказательства того, что использование НПВП при ОА и АС позволяет добиться не только симптоматического улучшения, но и замедления прогрессирования основного патологического процесса. Весьма важным представляется единство теоретических представлений, данных экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих этот эффект.

Разумеется, это не означает, что всем пациентам, страдающим РЗ, следует рекомендовать длительный и непрерывный прием НПВП. Поскольку применение этих препаратов, как и любая активная терапия, может приводить к нежелательным явлениям, едва ли стоит назначать НПВП без основного показания — наличия острой или хронической боли, особенно у больных ОА. Тем не менее представленные в настоящем обзоре данные могут служить обоснованием для более активного применения НПВП в тех случаях, когда есть прямые показания для их назначения. Целесообразно переходить от тактики сугубо симптоматического использования этих препаратов («только при появлении боли») к практике регулярного приема в постоянной суточной дозе, если боль в суставах и/или позвоночнике присутствует большую часть времени.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога. *Cons med* 2000;2(12):7–14.
2. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М.: Анко, 2000;142 с.
3. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009;167 с.
4. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М.: М-сити, 1996;345 с.
5. Насонов Е.Л. Новые направления в лечении ревматоидного артрита: место ритуксимаба. *Cons Med* 2008;10(2):12–9.
6. McQueen F. A B cell explanation for autoimmune disease: the forbidden clone returns. *Postgrad Med J*

- 2012;88(1038):226–33.
7. Steiner G., Smolen J. Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance. *Arthr Res* 2002;4(Suppl 2):S1–5.
 8. McInnes I., Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007;7:429–42.
 9. Müller-Ladner U., Pap T., Gay R. et al. Mechanisms of Disease: the molecular and cellular basis of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheum* 2005;1:102–10.
 10. Bartok B., Firestein G. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* 2010;233(1):233–55.
 11. Sweeney S., Firestein G. Rheumatoid arthritis: regulation of synovial inflammation. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:372–8.
 12. Leahy K., Koki A., Masferrer J. Role of cyclooxygenases in angiogenesis. *Curr Med Chem* 2000;7(11):1163–70.
 13. Walsh D.A., Haywood L. Angiogenesis: a therapeutic target in arthritis. *Curr Opin Invest Drugs* 2001;2:1054–63.
 14. Semerano L., Clavel G., Assier E. et al. Blood vessels, a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine* 2011;78(2):118–23.
 15. Gately S., Li W. Multiple roles of COX-2 in tumor angiogenesis: a target for antiangiogenic therapy. *Sem Oncol* 2004;31(2 Suppl 7):2–11.
 16. Gheorghe K., Thurlings R., Westman M. et al. Prostaglandin E2 synthesizing enzymes in rheumatoid arthritis B cells and the effects of B cell depleting therapy on enzyme expression. *PLoS One* 2011;27;6(1):e16378.
 17. Kunisch E., Jansen A., Kojima F. et al. Prostaglandin E2 differentially modulates proinflammatory/prodestructive effects of TNF-alpha on synovial fibroblasts via specific E prostanoid receptors/cAMP. *J Immunol* 2009;183(2): 1328–36.
 18. Murn J., Alibert O., Wu N. et al. Prostaglandin E2 regulates B cell proliferation through a candidate tumor suppressor, Ptgcr4. *J Exp Med* 2008;205(13):3091–103.
 19. Noguchi M., Kimoto A., Sasamata M. et al. Micro-CT imaging analysis for the effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, on inflammatory bone destruction in adjuvant arthritis rats. *J Bone Miner Metab* 2008;26(5):461–8.
 20. Taketa T., Sakai A., Tanaka S. et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibitor prevents reduction of trabecular bone mass in collagen-induced arthritic mice in association with suppression of RANKL/OPG ratio and IL-6 mRNA expression in synovial tissues but not in bone marrow cells. *J Bone Miner Metab* 2008;26(2):143–51.
 21. Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520–8.
 22. Collantes E., Curtis S., Lee K. et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *BMC Fam Pract* 2002;3:10.
 23. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите. *РМЖ* 2006;16:24–9.
 24. Greenwald M., Peloso P., Mandel D. et al. Further assessment of the clinically effective dose range of etoricoxib: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial in rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 2011;27(10):2033–42.
 25. Pincus T. Clinical evidence for osteoarthritis as an inflammatory disease. *Curr Rheum Rep* 2006;3(6):524–34.
 26. Fernandes J., Martel-Pelletier J., Pelletier J. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology* 2002;39(1–2):237–46.
 27. Goldring M., Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(5):471–8.
 28. Amin A., Dave M., Attur M. et al. COX-2, NO, and cartilage damage and repair. *Curr Rheum Rep* 2000;2(6):447–53.
 29. Hardy M., Seibert K., Manning P. et al. Cyclooxygenase 2-dependent prostaglandin E2 modulates cartilage proteoglycan degradation in human osteoarthritis explants. *Arthr Rheum* 2002;46(7):1789–803.
 30. Attur M., Al-Mussawir H., Patel J. et al. Prostaglandin E2 exerts catabolic effects in osteoarthritis cartilage: evidence for signaling via the EP4 receptor. *J Immunol* 2008;181(7):5082–8.
 31. Zweers M., de Boer T., van Roon J. et al. Celecoxib: considerations regarding its potential disease-modifying properties in osteoarthritis. *Arthr Res Ther* 2011;13(5):239.
 32. Mastbergen S., Bijlsma J., Lafeber F. Synthesis and release of human cartilage matrix proteoglycans are differently regulated by nitric oxide and prostaglandin-E2. *Ann Rheum Dis* 2008;67(1):52–8.
 33. Pelletier J., Martel-Pelletier J. Effects of nimesulide and naproxen on the degradation and metalloprotease synthesis of human osteoarthritic cartilage. *Drugs* 1993;46 (Suppl 1):34–9.
 34. Dingle J. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *Z Rheumatol* 1999;58(3):125–9.
 35. Blot L., Marcelis A., Devogelaer J. et al. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol* 2000;131(7):1413–21.
 36. Mastbergen S., Jansen N., Bijlsma J. et al. Differential direct effects of cyclo-oxygenase-1/2 inhibition on proteoglycan turnover of human osteoarthritic cartilage: an in vitro study. *Arthr Res Ther* 2006;8(1):R2.
 37. Iimoto S., Watanabe S., Takahashi T. et al. The influence of Celecoxib on matrix synthesis by chondrocytes under mechanical stress in vitro. *Int J Mol Med* 2005;16:1083–8.
 38. Ou Y., Tan C., An H. et al. The effects of NSAIDs on types I, II, and III collagen metabolism in a rat osteoarthritis model. *Rheumatol Int* 2012;32(8):2401–5.
 39. Benito M., Veale D., FitzGerald O. et al. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(9):1263–7.
 40. Alvarez-Soria M., Herrero-Beaumont G., Moreno-Rubio J. et al. Long-term NSAID treatment directly decreases COX-2 and mPGES-1 production in the articular cartilage of patients with osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 2008;16 (12): 1484–93.
 41. De Boer T., Huisman A., Polak A. et al. The chondroprotective effect of selective COX-2 inhibition in osteoarthritis: ex vivo evaluation of human cartilage tissue after in vivo treatment. *Osteoarthr Cartil* 2009;17(4):482–8.
 42. Gebhard H., Zysk S., Schmitt-Sody M. et al. The effects of Celecoxib on inflammation and synovial microcirculation in murine antigen-induced arthritis. *Clin Exp Rheum* 2005;23(1):63–70.
 43. Clegg D., Reda D., Harris C. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354(8):795–808.
 44. Sawitzke A., Shi H., Finco M. et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis* 2010;69(8):1459–64.
 45. Sawitzke A., Shi H., Finco M. et al. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthr Rheum* 2008;58(10):3183–91.
 46. Цветкова Е.С., Иониченок Н.Г., Карусинов П.С. и др. Клинико-инструментальная оценка влияния фармакотерапии

- на течение остеоартроза коленных суставов. Укр ревмат журн 2008;1(31):40–5.
47. Luyten F, Geusens P, Malaise M. et al. A prospective randomised multicentre study comparing continuous and intermittent treatment with celecoxib in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis* 2007;66(1):99–106.
48. Strand V, Simon L, Dougados M., et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *J Rheum* 2011;38(12):2625–34.
49. Эрдеc Ш. Некоторые аспекты патогенеза анкилозирующего спондилита. *Тер арх* 2011;83(5):51–6.
50. Toussirof E., Wendling D. The immunogenetics of ankylosing spondylitis. *Rev Med Int* 2006;27(10):762–71.
51. Brown M. Genetics and the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheum* 2009;21(4):318–23.
52. Siegle I., Klein T., Backman J. et al. Expression of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in human synovial tissue: differential elevation of cyclooxygenase 2 in inflammatory joint diseases. *Arthr Rheum* 1998;41(1):122–9.
53. Roberts S., Butler R. Inflammatory mediators as potential therapeutic targets in the spine. *Curr Drug Targ Inflam Allergy* 2005;4(2):257–66.
54. Бунчук Н.В. Анкилозирующий спондилит: новые возможности и перспективы фармакотерапии. *Фарматека* 2006;6:26–31.
55. Maksymowych W. Disease modification in ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheum* 2010;6(2):75–81.
56. Gensler L., Inman R., Deodhar A. The «knowns» and «unknowns» of biologic therapy in ankylosing spondylitis. *Am J Med Sci* 2012;343(5):360–3.
57. Van der Heijde D., Landewe R., Baraliakos X. et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthr Rheum* 2008;58:3063–70.
58. Van der Heijde D., Landewe R., Einstein S. et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthr Rheum* 2008;58:1324–31.
59. Van der Heijde D., Salonen D., Weissman B. et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthr Res Ther* 2009;11:R127.
60. Бочкова А.Г. Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов при спондилоартритах. *Cons Med* 2010;12(9):13–8.
61. Poddubnyy D., Song I., Sieper J. A systematic comparison of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Rheum* 2009;27(4 Suppl 55):148–51.
62. Kroon F., Landewe R., Dougados M. van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012 May 5. [Epub. ahead of print].
63. Wanders A., Heijde D., Landewe R. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthr Rheum* 2005;52(6):1756–65.
64. Haroon N., Shen H., Carty A. et al. Continuance of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs May Reduce Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis Patients on Biological Therapy [abstract]. *Arthr Rheum* 2011;63(Suppl 10):1303.
65. Poddubnyy D., Rudwaleit M., Haibel H. et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2012;71(10):1616–22.
66. Pohl F., Seufert J., Tauscher A., et al. The influence of heterotopic ossification on functional status of hip joint following total hip arthroplasty. *Strahlenther Onkol* 2005;181(8):529–33.
67. Iorio R., Healy W. Heterotopic ossification after hip and knee arthroplasty: risk factors, prevention, and treatment. *J Am Acad Orthop Surg* 2002;10(6):409–16.
68. Fransen M., Neal B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for preventing heterotopic bone formation after hip arthroplasty. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD001160.
69. Vasileiadis G., Sioutis C., Mavrogenis A. et al. COX-2 inhibitors for the prevention of heterotopic ossification after TGA. *Orthopedics* 2011;34(6):467.
70. Xue D., Zheng Q., Li H. et al. Selective COX-2 inhibitor versus nonselective COX-1 and COX-2 inhibitor in the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a meta-analysis of randomised trials. *Int Orthop* 2009;35(1):3–8.
71. Saudan M., Saudan P., Perneger T. et al. Celecoxib versus ibuprofen in the prevention of heterotopic ossification following total hip replacement: a prospective randomised trial. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89(2):155–9.
72. Насонов Е.Л. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой. *Клин фармакол тер* 2003;12(1):64–9.
73. Chan F., Lanas A., Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:173–79.
74. Dougados M., Behier J., Jolchine I. et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Arthr Rheum* 2001;44:180–5.
75. 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;67(3):323–9.
76. Wang P., Avorn J., Brookhart M. et al. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension* 2005;46(2):273–9.
77. Lanas A., Garcia-Tell G., Armada B. et al. Prescription patterns and appropriateness of NSAID therapy according to gastrointestinal risk and cardiovascular history in patients with diagnoses of osteoarthritis. *BMC Med* 2011;9:38 doi:10.1186/1741–7015–9–38
78. Adebajo A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain and immobility-associated osteoarthritis: consensus guidance for primary care. *BMC Fam Pract* 2012;13:23.
79. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Как избежать развития кардиоваскулярных осложнений при лечении боли? *Cons med* 2008;10(2):44–50.
80. Каратеев А.Е. Возможность использования НПВП у больных с ЖКТ- и кардиоваскулярными факторами риска. *РМЖ* 2009;7:495–503.