

Целекоксиб: оценка эффективности и безопасности во втором десятилетии XXI века

А.Е. Каратеев

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Целекоксиб — эффективный препарат для контроля хронической боли при ревматических заболеваниях. Это единственный нестероидный противовоспалительный препарат, для которого четко доказано снижение частоты осложнений со стороны не только верхних, но и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности железодефицитной анемии, ассоциированной с патологией тонкой кишки. В реальной клинической практике, отражением которой являются популяционные исследования, целекоксиб относительно редко вызывает кардиоваскулярные осложнения. Хорошая переносимость и низкий риск осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы позволяют успешно применять его в течение длительного времени (при необходимости), не опасаясь развития лекарственных осложнений.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; ревматические заболевания; желудочно-кишечные, сердечно-сосудистые осложнения; целекоксиб.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев aekarateev@rambler.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Целекоксиб: оценка эффективности и безопасности во втором десятилетии XXI века. Современная ревматология. 2013;(4):54–61.

Celecoxib: evaluation of its efficacy and safety in the second decade of the 21st century

A.E. Karateev

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Celecoxib is an effective drug to control chronic pain in rheumatic diseases. It is the only nonsteroidal antiinflammatory drug that has clearly shown the lower frequency of not only upper, but also distal gastrointestinal complications, such as iron-deficiency anemia associated with small bowel pathology. In real clinical practice, the reflection of which is populationbased studies, celecoxib causes cardiovascular events relatively rarely. Its good tolerability and a low risk for gastrointestinal and cardiovascular complications allow its successful use for a long time (if required), without fear of drug-induced complications.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; rheumatic diseases; gastrointestinal complications, cardiovascular complications; celecoxib.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev aekarateev@rambler.ru

For reference: Karateev AE. Celecoxib: evaluation of its efficacy and safety in the second decade of the XXI st century. Modern Rheumatology Journal. 2013;(4):54–61.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2439>

Облегчение страданий больного является приоритетной задачей, решение которой определяется прежде всего эффективным контролем боли — основного, наиболее тягостного проявления многих заболеваний.

Анальгетическая терапия должна быть максимально активной. В ургентной ситуации или в дебюте хронического заболевания быстрое и по возможности полное устранение неприятных симптомов не только улучшает качество жизни пациента, но и позволяет завоевать его доверие, так необходимое для успешного лечения. Конечно, современная концепция терапии опирается прежде всего на целенаправленное использование патогенетических средств, замедляющих или останавливающих развитие болезни. Однако самые совершенные лекарства не всегда дают полный, а главное быстрый симптоматический эффект. Именно поэтому, несмотря на впечатляющие достижения современной медицины, симптоматические обезболивающие средства оста-

ются верным помощником врача. Не следует забывать, что эффективное подавление болевых ощущений в самом начале болезни позволяет предотвратить развитие синдрома хронической боли — самостоятельной патологии, существенно влияющей на состояние здоровья и продолжительность жизни пациента.

Среди средств, применяемых для лечения боли, центральное место занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Эффективность, сочетание анальгетического и противовоспалительного потенциала, удобство применения и доступность делают НПВП незаменимыми при всех заболеваниях и патологических ситуациях, когда развитие боли связано с повреждением или воспалением. К сожалению, НПВП могут вызывать серьезные побочные эффекты — прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Предупреждение этих осложнений является главным

критерием выбора НПВП из широкого спектра препаратов, имеющихся сегодня на фармакологическом рынке [1].

Одним из наиболее популярных в мире НПВП является целекоксиб. По данным Р. McGettigan и D. Henry [2], проанализировавших использование различных представителей этой лекарственной группы в 15 странах мира, целекоксиб по уровню продаж занимает 5-е место — 7,2% (0,2–21,2%), уступая лишь диклофенаку, ибупрофену, напроксену и мефенамовой кислоте. В США, по данным на 2012 г., целекоксиб оказался единственным НПВП, входящим в сотню наиболее назначаемых лекарств: 4,1 млн назначений [3].

Эффективность целекоксиба

Пожалуй, нет ни одной области медицины, в которой целекоксиб не был бы опробован в качестве перспективного терапевтического агента. Ведь воспаление и неоангиогенез — процессы, развитие которых немислимо без активного участия ЦОГ2 (главной «мишени» целекоксиба), — относятся к числу ключевых механизмов патогенеза при чрезвычайно широком спектре заболеваний и патологических состояний. Помимо мышечно-скелетной боли, без участия этого фермента немислимы опухолевый рост, прогрессирование атеросклероза, развитие нейродегенеративных заболеваний, развитие гетеротопической оссификации и многих других патологических состояний. При всех этих заболеваниях целекоксиб активно изучался: опыту его применения в кардиологии и онкологии был посвящен специальный обзор [4]. Так, результаты серии масштабных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) подтвердили эффективность этого препарата для профилактики развития онкологической патологии при семейном аденоматозном полипозе и аденоме толстой кишки [5, 6]. В крупном исследовании показано существенное улучшение исходов коронарной ангиопластики у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), которым, помимо стандартной комбинированной антиагрегантной терапии, на длительный срок назначали целекоксиб [7]. Препарат эффективно предупреждал и развитие гетеротопической оссификации у больных, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава [8].

К сожалению, опыт применения целекоксиба при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера и боковой амиотрофический склероз, оказался неудачным [9, 10]. Однако поиск «точки приложения» для этого препарата в неврологии продолжается. Новой неожиданной областью изучения терапевтического потенциала целекоксиба стало лечение шизофрении (!). В последние годы благодаря прогрессу в изучении этой тяжелой болезни получены данные о существенной роли в ее развитии нейродегенеративных процессов, связанных с воспалительной реакцией. Именно это стало основой для проведения ряда клинических исследований НПВП при шизофрении. Так, N. Müller и соавт. [11] 49 больным шизофренией, получавшим в качестве базисной терапии нейролептик амисульприд, на 6 нед назначали целекоксиб 400 мг или плацебо. Использование целекоксиба по сравнению с контрольной группой привело к существенному улучшению по шкале позитивных и негативных симптомов шизофрении — PANSS. В 2012 г. были опубликованы данные метаанализа 5 РКИ, в которых изучалась эффективность НПВП при шизофрении (всего 264 больных, причем в 4 исследованиях испытывался

целекоксиб). Средний уровень эффекта по PANSS в группах активной терапии составил 0,43, что четко указывает на перспективность такого лечения [12]. Но классической областью применения целекоксиба по-прежнему остаются купирование острой и контроль хронической боли, связанной с травмами, хирургическими вмешательствами и заболеваниями опорно-двигательной системы.

В настоящее время накоплен богатый клинический опыт, подтверждающий хорошее лечебное действие целекоксиба в качестве ургентного анальгетика. Удачной клинической «моделью» для оценки эффективности НПВП при острой боли, связанной с повреждением и воспалением ткани, является облегчение симптомов после стоматологических операций. Так, K. Malmstrom и соавт. [13] провели масштабное РКИ, в котором изучали сравнительную эффективность однократного приема рофекоксиба 50 мг, целекоксиба 200 и 400 мг, ибупрофена 400 мг или плацебо у 482 больных, перенесших удаление как минимум 2 зубов (3-х малых). По основному критерию оценки — полному облегчению боли (TOTPAR) через 8 и 12 ч, — все три НПВП достоверно превосходили плацебо, причем целекоксиб в дозе 400 мг был близок по эффективности к рофекоксибу и к ибупрофену. В дозе 200 мг целекоксиб несколько уступал препаратам сравнения, но достоверно превосходил плацебо.

Достоинства целекоксиба при купировании зубной боли были подтверждены R. Cheung и соавт. [14]. В этом РКИ 171 больной с умеренной или выраженной болью после экстракции 3-го моляра однократно получал целекоксиб 400 мг, ибупрофен 400 мг или плацебо. Оба НПВП демонстрировали значительное превосходство над плацебо: облегчение боли отмечено в среднем через 28 и 26 мин после приема этих препаратов. При этом целекоксиб действовал намного дольше: повторное обезболивание пациентам, получившим этот препарат, потребовалось в среднем более чем через 1 сут, в то время как после приема ибупрофена — через 10 ч 58 мин, а плацебо — через 1 ч 51 мин.

При умеренно выраженной острой боли, связанной с ограниченным хирургическим вмешательством, целекоксиб в качестве монотерапии не уступает «мягким» опиоидным препаратам. Такой результат получен J. Gimbel и соавт. [15], проанализировавшими данные 2 однократных РКИ, в которых определялся сравнительный анальгетический потенциал целекоксиба и опиоидного препарата оксикодона после ортопедических вмешательств. Исследуемую группу составили 418 больных, получавших целекоксиб 200 мг или оксикодон 10 мг + парацетамол 1 г однократно и затем 2–3 раза в сутки «по требованию» в течение 5 дней. Целекоксиб оказался достоверно эффективнее оксикодона: дополнительное обезболивание потребовалось 12 и 20% больных соответственно ($p < 0,005$), при этом опиоидный препарат достоверно чаще вызывал побочные эффекты — в 43 и 89% случаев соответственно ($p = 0,001$).

В 2004 г., независимо друг от друга, опубликованы 2 крупных обзора, посвященных использованию коксибов (в том числе целекоксиба) для послеоперационного обезболивания. Эти работы основывались на анализе данных 33 и 18 РКИ, в которых оценивали анальгетическое действие коксибов по сравнению с плацебо, неселективными НПВП (н-НПВП) и «мягкими» опиоидными препаратами. Сделан вывод, что коксибы обеспечивают эффективное обезболивание при небольших вмешательствах (в частности, стоматоло-

гических манипуляциях), сопоставимое с действием «традиционных» НПВП и равное или превышающее таковое «мягких» опиоидов (трамадол, кодеин и др.) в комбинации с парацетамолом. В качестве дополнительного обезболивающего средства после больших хирургических операций коксибы потенцировали более мощное и пролонгированное действие основных методов анальгезии — парентерального введения мощных опиоидов или эпидуральной анестезии [16, 17].

Большой интерес представляет метаанализ 22 РКИ (всего 2246 больных), в которых оценивалась эффективность коксибов для предоперационного обезболивания [18]. Коксибы (в том числе целекоксиб, обычно в дозе 200 мг) назначали за 30–60 мин до и в течение 1-х суток после операции. По сравнению с плацебо при применении целекоксиба получен отчетливый клинический эффект — значимое уменьшение послеоперационной боли, снижение потребности в назначении опиоидов, удовлетворенность больных уровнем анальгезии. В отличие от других НПВП использование коксибов не сопровождается существенным увеличением риска послеоперационных кровотечений.

Эффективность целекоксиба в качестве средства «скорой помощи» подтверждает метаанализ S. Derry и R.A. Moore [19], оценивавших результаты 8 РКИ (всего 1380 больных). Однократное применение целекоксиба 200 и 400 мг обеспечивало значимое снижение интенсивности острой послеоперационной боли и существенно превосходило плацебо. Так, потребность в повторном обезболивании отмечалась в среднем через 6,6; 8,4 и 2,3 ч после применения целекоксиба 200, 400 мг или плацебо. Индекс NNT (число больных, которых надо было пролечить, чтобы получить значимое, как минимум на 50%, облегчение боли) составил соответственно 4,2 и 2,5 для различных доз препарата.

НПВП являются препаратами выбора при острой скелетно-мышечной патологии, в частности при боли в нижней части спины (БНЧС), которая является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. При этой патологии целекоксиб показал себя как эффективное и безопасное средство. Подтверждением этого стала работа I. Dietrich и соавт. [20], в которой сравнивали эффективность целекоксиба 400 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут у 244 больных с БНЧС. Критерием включения в исследование было наличие сильной боли, измеряемой по визуальной аналоговой шкале (ВАШ >50 мм). Через 3 и 7 дней лечения отмечалось значительное уменьшение боли в обеих группах, при этом эффект препаратов достоверно не различался: -40,0 и -42,6 мм, -58,8 и -60,7 мм по ВАШ соответственно. Но при этом на фоне приема диклофенака число осложнений со стороны ЖКТ было достоверно большим.

Имеются данные о хорошем действии целекоксиба при лечении такой распространенной острой патологии, как плечелопаточный периаартрит и субакромиальный бурсит. В исследовании M. Petri и соавт. [21] 306 больных с данной патологией в течение 14 дней принимали целекоксиб 400 мг, напроксен 1000 мг или плацебо. В конце наблюдения лишь на фоне приема целекоксиба отмечалось достоверно значимое (по сравнению с плацебо) снижение выраженности боли — в среднем на $35,0 \pm 3,06$ мм по ВАШ. При этом по эффективности напроксен не превосходил плацебо.

Серьезной проверкой для любого НПВП является купирование острого приступа подагры. Микрокристаллический артрит характеризуется бурной воспалительной реак-

цией, которая сопровождается выраженным отеком и жесткой суставной болью. При этом НПВП используют не как анальгетик, а как средство, призванное подавить воспаление. Поэтому «золотым стандартом» лечения этой патологии долгое время считался индометацин, обладающий мощным противовоспалительным потенциалом. Недавно опубликованы данные масштабного РКИ ($n=400$), в котором сравнивали эффективность целекоксиба в дозе 800, 400 и 100 мг по сравнению с индометацином 150 мг для купирования подагрического артрита. Максимальная доза целекоксиба была столь же эффективна, как и препарат сравнения; правда, меньшие дозы целекоксиба не обеспечивали полного контроля ситуации. При этом переносимость любых доз целекоксиба была существенно лучше: так, суммарное число отмен лечения в трех группах этого препарата составило 3%, а индометацина — 8,8% ($p=0,00147$) [22].

Наибольшее число доказательств эффективности целекоксиба получено для длительного обезболивания при хронической мышечно-скелетной боли. Высокий потенциал целекоксиба при данной патологии продемонстрирован в 2 масштабных сходных по плану РКИ, проведенных J. O'Donnell и соавт. [23] (суммарно 1598 больных). Исследуемую группу составили пациенты с хронической БНЧС, которым назначали целекоксиб по 200 мг 2 раза в день или трамадол по 50 мг 4 раза в день в течение 6 нед. Основным критерием оценки эффективности являлся благоприятный ответ на лечение, под которым подразумевалось уменьшение боли $\geq 30\%$ от исходного уровня на момент окончания исследования. В обеих работах целекоксиб продемонстрировал большее облегчение страданий, чем трамадол: в первой из них число пациентов, у которых отмечалось улучшение $\geq 30\%$, составило 63,2 и 49,9%, во второй — 64,1 и 55,1% ($p=0,001$; рис. 1). При этом число побочных эффектов на фоне приема трамадола было значительно выше. Так, из-за лекарственных осложнений пришлось прервать лечение у 16% пациентов, получавших этот препарат, и лишь у 4% (т. е. в 4 раза реже), леченных целекоксибом.

Применение целекоксиба при некоторых ревматических заболеваниях позволяет достичь не только симптоматического улучшения. Противовоспалительное действие, а также снижение продукции цитокинов, активности металлопротеиназ, неогенеза и апоптоза хондроцитов позволяют обсуждать патогенетическое влияние препарата при остеоартрозе (ОА) [24]. Недавно опубликованы 2 исследования эффективности длительного применения целекоксиба при ОА, выполненные по единому плану. В этих исследованиях сравнивали различные режимы назначения целекоксиба. В одном случае пациенты получали целекоксиб 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. [25], включало 123 больных и продолжалось 6 мес. Суммарно на фоне постоянного приема целекоксиба 200 мг/сут отмечался лучший контроль симптомов заболевания: 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 ответивших на терапию увеличилось не столь существенно: 27 и 37% соответственно. Наиболее значимым результатом оказалось достоверно меньшее число дней, когда отмеча-

лись те или иные симптомы болезни (дни «обострения»): 47,9+20, 7 против 52,8+14,3 ($p=0,03$).

Второе исследование [26] позволило более определенно подтвердить данный результат. В нем участвовало 853 больных ОА из разных стран; эффективность лечения оценивали по среднему числу обострений заболевания за 1 мес наблюдения. Полученные данные определенно подтвердили преимущество постоянного приема цеlexоксига. Если в группе больных, использовавших этот препарат «по требованию», обострения возникали практически каждый месяц (0,93 эпизода/месяц), то у принимавших его постоянно — почти в 2 раза реже (0,54; $p<0,001$).

Однако наиболее интересные результаты при использовании цеlexоксига получены при анкилозирующем спондилите (АС). У таких больных НПВП рассматриваются не как симптоматическое, а как важнейшее («первой линии») патогенетическое средство [27]. Значение длительного применения цеlexоксига при АС подтверждено А. Wanders и соавт. [28]: 205 больных АС в течение 2 лет получали цеlexоксиг в дозе 200 мг/сут; половина из них — ежедневно, независимо от наличия симптомов, а вторая половина — по требованию, т. е. только для купирования боли. Основным критерием оценки было рентгенологическое прогрессирование АС с помощью модифицированного стоукского счета (mSASSS), этот показатель рассчитывали в момент включения в исследование и после его окончания. Ухудшение рентгенологической картины при регулярном использовании цеlexоксига отмечалось в 2 раза реже, чем при его применении по требованию. Так, число больных с негативными изменениями и число пациентов с серьезной отрицательной динамикой составило 23 и 45% и 11 и 23% соответственно ($p<0,001$).

Безопасность цеlexоксига

Несомненно, главное достоинство цеlexоксига — хорошая переносимость и низкий риск серьезных осложнений со стороны ЖКТ. Подтверждением этого положения стали 2 масштабных РКИ — CLASS и SUCCESS-1 [29, 30]. В первом из них цеlexоксиг в очень высокой дозе (800 мг/сут), 2 препарата сравнения — диклофенак (150 мг/сут) и ибупрофен (2400 мг/сут) были назначены на 6 мес соответственно 3987, 1996 и 1985 больным РА и ОА. По показаниям больные могли принимать низкие дозы аспирина (НДА, > 325 мг/сут), который получали около 20% участников исследования. Серьезные ЖКТ-осложнения возникли у 0,76% больных, получавших цеlexоксиг, и у 1,45% пациентов в группе активного контроля, при этом разница, хотя и была очевидной, оказалась статистически недостоверной. Правда, это отличие было достоверным в подгруппе, не получавшей аспирин: 0,44% против 1,27% ($p<0,05$). Исследование SUCCESS-1 было менее продолжительным — 3 мес, но более масштабным. В него были включены только пациенты с ОА, которые получали цеlexоксиг в дозе 200 или 400 мг ($n=8800$), а также диклофенак 100 мг или напроксен 1000 мг ($n=4394$). Аспирин использовали гораздо реже (в 7,1% случаев), поэтому были получены однозначные результаты: ЖКТ-кровотечение и перфорация язв выявлены у 2 и 7 больных ($p=0,008$).

Относительно низкий риск серьезных гастроинтестинальных осложнений при использовании цеlexоксига подтверждают данные метаанализа R. Мооге и соавт. [31], основанного на данных 31 РКИ, проведенного к 2005 г. и включавшего 39 605 больных РА и ОА. В этих РКИ зафиксирова-

но суммарно 184 эпизода клинически выраженных язв и кровотечений. Было показано, что опасные ЖКТ-осложнения на фоне приема цеlexоксига возникали более чем в 2 раза реже, чем в контроле — в 0,4 и 0,9% случаев соответственно.

Еще одним свидетельством преимуществ цеlexоксига стали результаты 2 РКИ, в которых оценивали появление язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК) на фоне приема цеlexоксига 400 мг/сут, напроксена 1000 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут по данным эндоскопического исследования, которое проводили всем пациентам. Исследуемые группы были представлены больными РА ($n=659$ и 400), период наблюдения составил 3 и 6 мес. За это время язвы выявлены у 4 и 25% ($p=0,001$) и 4 и 15% ($p=0,001$) больных соответственно [32, 33].

В последние годы представление о негативном влиянии НПВП на ЖКТ существенным образом изменилось. Если еще несколько лет назад основное внимание было нацелено на учет осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ (желудка и начального отдела ДПК), то теперь основным критерием безопасности становится состояние ЖКТ на всем его протяжении. Ведь повреждающее действие НПВП на пищеварительную систему не ограничивается только верхними отделами ЖКТ. Весьма существенное значение имеет НПВП-энтеропатия — патология тонкой кишки, которая сопровождается повышением ее проницаемости и развитием хронического воспаления, связанного с проникновением в кишечную стенку бактерий или их компонентов, содержащихся в химусе. Это осложнение может проявляться тяжелыми кишечными кровотечениями, перфорацией и стриктурами тонкой кишки; однако наиболее характерным его признаком является субклиническая кровопотеря, приводящая к развитию хронической железодефицитной анемии (ЖДА) [34–36]. В последнее время интерес к данной патологии очень велик, поскольку даже при отсутствии угрожающих жизни осложнений НПВП-энтеропатия может оказывать существенное негативное влияние на состояние здоровья пациента. Ведь хроническая ЖДА приводит к выраженному снижению кислородной емкости крови, уменьшению устойчивости к нагрузкам и в конечном счете к повышению риска развития кардиоваскулярных катастроф. В опубликованной в 2012 г. работе G. Sands и соавт. [37] проведен метаанализ 51 РКИ, в котором сравнивали безопасность цеlexоксига и н-НПВП ($n=50\ 116$), с целью определения связи между снижением уровня гемоглобина и угрожающими системными осложнениями. Оказалось, что наличие анемии резко увеличивало риск развития кардиоваскулярных катастроф. Так, у 932 пациентов с клинически выраженным снижением уровня гемоглобина (> 20 г/л) частота инфаркта миокарда составила 0,6%, а у пациентов без признаков анемии — лишь 0,2%, соответственно прогрессирование ИБС отмечено у 1,2 и 0,3% больных (рис. 2).

Комплексный подход к оценке ЖКТ-осложнений, вызываемых НПВП, использован G. Singh и соавт. [38] в метаанализе 52 РКИ ($n=51\ 048$), в которых цеlexоксиг сравнивался с плацебо и н-НПВП, преимущественно диклофенаком, ибупрофеном и напроксеном. Общая частота осложнений со стороны ЖКТ, включая ЖКТ-кровотечения и перфорации верхних и нижних отделов ЖКТ, язвы желудка и ДПК, а также ЖДА, составила при приеме цеlexоксига 1,8%, что недостоверно выше, чем на фоне плацебо (1,2%), но гораздо меньше, чем при использовании н-НПВП (5,3%; $p<0,0001$).

ОБЗОРЫ

Аналогичный критерий определения негативного влияния НПВП использован в РКИ CONDOR, в котором 4481 больной с РА или ОА с повышенным риском развития НПВП-гастропатии (язвенный анамнез или возраст старше 60 лет), но при этом не инфицированный *H. pylori*, в течение 6 мес принимал целекоксиб 400 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут + омепразол 20 мг. Оказалось, что сочетание «традиционного» НПВП и ингибитора протонной помпы (ИПП) отчетливо уступает по безопасности селективному НПВП (с-НПВП). Так, число серьезных осложнений со стороны ЖКТ при использовании комбинации препаратов оказалось достоверно выше: язвы желудка/ДПК возникли у 20 и 5 больных, ЖДА — у 77 и 15, а отмена лечения из-за ЖКТ-осложнений потребовалась 8 и 6% больных соответственно ($p < 0,001$) [39].

Относительная безопасность целекоксиба в отношении тонкой кишки показана J. Goldstein и соавт. [40] при применении капсульной эндоскопии. В этом исследовании 356 добровольцев, у которых по данным капсульной эндоскопии не выявлено патологии тонкой кишки, в течение 2 нед получали целекоксиб 400 мг, напроксен 1000 мг + омепразол 20 мг или плацебо. Различий во влиянии на состояние слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ между группами не отмечено, но в отношении патологии тонкой кишки ситуация оказалась иной. На фоне приема целекоксиба больных с установленным повреждением слизистой оболочки тонкой кишки оказалось достоверно меньше (16%), чем больных, получавших напроксен (55%; $p < 0,001$), хотя и больше по сравнению с плацебо (7%).

Новым подтверждением преимуществ целекоксиба стало исследование Gastrointestinal (GI) Randomized Event and Safety Open-Label Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug (NSAID) Study (GI-REASONS). Это открытое рандомизированное исследование, в котором изучали безопасность целекоксиба в дозе 200 мг/сут в течение 6 мес у 4035 больных ОА. Контролем служили 4032 больных ОА, которым назначали различные н-НПВП (преимущественно мелоксикам — 38%, напроксен — 17% и диклофенак — 15%). Особенности исследования стали учет инфицированности *H. pylori* (выявлена у 33,6% пациентов), разрешение использовать гастропротекторы (ИПП и Н-блокаторы получали 22,4 и 23,8% больных) и исключение пациентов, принимавших низкие дозы аспирина [41].

Основным критерием безопасности была частота клинически выраженных гастроинтестинальных осложнений, к которым с учетом современных представлений о систем-

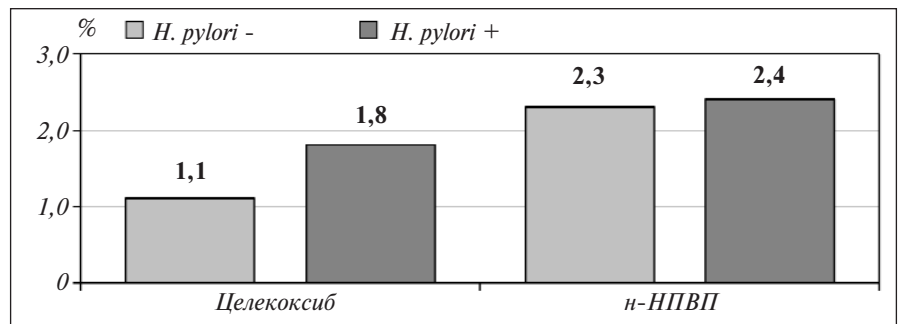


Рис. 1. Результаты 6-месячного исследования GI-REASONS (целекоксиб по сравнению с н-НПВП, 8067 больных ОА): суммарная частота ЖКТ-осложнений, включая эпизоды развития анемии, в зависимости от инфицированности *H. pylori* [42]

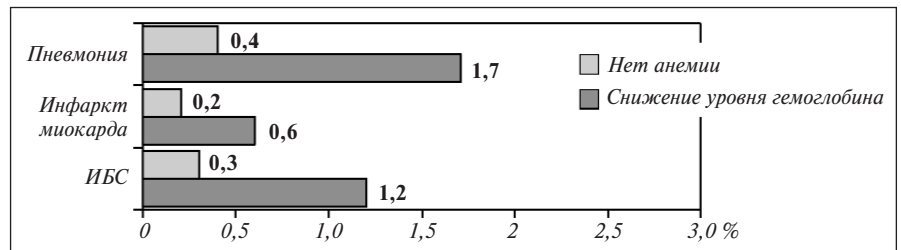


Рис. 2. Зависимость между снижением уровня гемоглобина и развитием серьезных осложнений (метаанализ 51 РКИ; целекоксиб по сравнению с н-НПВП, 50 116 больных) [38]

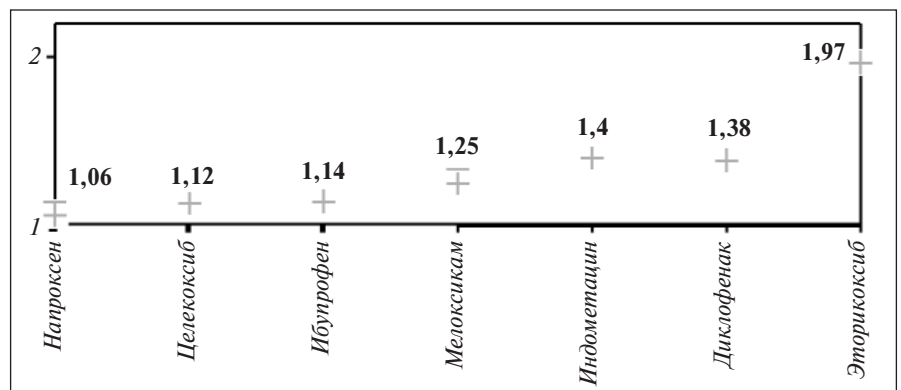


Рис. 3. ОР развития инфаркта миокарда при использовании различных НПВП: результаты метаанализа 28 популяционных исследований (15 независимых популяций, около 100 000 эпизодов инфаркта миокарда) [48]

ном негативном влиянии НПВП на пищеварительную систему отнесены и эпизоды снижения уровня гемоглобина > 2 г/дл, которые можно было связать с повреждением слизистой оболочки ЖКТ. Клинически значимая патология ЖКТ достоверно реже отмечалась при использовании целекоксиба: 1,3 и 2,4% наблюдений соответственно ($p < 0,001$). Любопытно, что инфицированность *H. pylori* ассоциировалась с более высокой частотой осложнений в группе целекоксиба — 1,8% по сравнению с 1,1% у неинфицированных больных. Однако наличие этого микроорганизма не влияло на развитие патологии ЖКТ у лиц, получавших н-НПВП: 2,5 и 2,4% соответственно (см. рис. 1). Дополнительно проанализирована частота симптомов со стороны ЖКТ. Это осложнение также реже возникало при использовании целекоксиба, чем препаратов контроля: вы-

ОБЗОРЫ

Эффективность и безопасность целекоксиба: уровень доказательности A (подтверждено результатами качественно выполненных двойных слепых контролируемых исследований)

Патология	Уровень доказательности	Примечание
Эффективность		
Острая послеоперационная боль	A	В отличие от н-НПВП практически не повышает риск послеоперационного кровотечения
Острая БНЧС	A	—
Острая ревматическая патология мягких тканей	A	Не уступает по эффективности н-НПВП
Дисменорея	A	Не уступает по эффективности н-НПВП
Острый подагрический артрит	A	Эффективен в высоких дозах (800 мг/сут)
Хроническая БНЧС	A	Превосходит по эффективности трамадол
ОА	A	При постоянном приеме отмечается снижение частоты обострений заболевания
РА	A	
АС	A	Постоянный прием способен существенно замедлить прогрессирование заболевания
Безопасность (по сравнению с н-НПВП)		
Снижение риска образования язв и развития кровотечения из верхних отделов ЖКТ, а также диспепсии	A	Не уступает (а по данным ряда исследований, превосходит) по безопасности комбинацию н-НПВП и ИПП
Снижение риска осложнений со стороны тонкой кишки (эрозии и язвы, ЖДА)	A	Единственный НПВП, для которого четко доказан данный эффект
Относительно низкий риск развития кардиоваскулярных осложнений	A	Данные серии популяционных исследований и соответствующего метаанализа

раженная диспепсия отмечена у 2,3 и 3,4% пациентов соответственно ($p=0,0035$) [41].

Исследование GI-REASONS, как и CONDOR, четко подтверждает большую безопасность целекоксиба по сравнению с «традиционными» НПВП, в том числе в ситуациях, моделирующих реальную клиническую практику.

На низкий риск побочных гастроинтестинальных явлений при использовании целекоксиба указывает и опыт его использования в реальной клинической практике, в частности данные популяционных исследований. Так, в конце 2012 г. J. Castellsague и соавт. [42] представили результаты метаанализа 28 эпидемиологических исследований (выполненных с января 1980 по май 2011 г.), в которых оценивался относительный риск развития ЖКТ-осложнений при использовании различных НПВП. Целекоксиб продемонстрировал минимальный относительный риск (ОР) — 1,45 (1,17–1,81). Опасность развития ЖКТ-осложнений была отчетливо выше при использовании ибупрофена (1,84; 1,54–2,20), диклофенака (3,34; 2,79–3,99), мелоксикама (3,47; 2,19–5,50), нимесулида (3,83; 3,2–4,6), кетопрофена (3,92; 2,70–5,69), напроксена (4,1; 3,22–5,23) и индометацина (4,14; 2,19–5,90). Справедливости ради нужно отметить, что столь же низкий, как у целекоксиба, ОР ЖКТ-осложнений был и у «традиционного» НПВП ацеклофенака (1,43; 0,65–3,15).

Проблема влияния целекоксиба на ССС активно обсуждается. Ведь этот препарат относится к высокоселектив-

ным ЦОГ2-ингибиторам, тем самым «коксибам», из-за которых внимание мировой общественности оказалось привлечено к проблеме кардиоваскулярной переносимости НПВП [43, 44]. Имеются данные, что целекоксиб, как и все НПВП, способен повышать риск серьезных осложнений со стороны ССС. Недавно S. Trelle и соавт. [45] провели метаанализ 31 РКИ (суммарно 116 429 больных). В этих РКИ изучалась безопасность целекоксиба, эторикоксиба, лумирококсиба и рофекоксиба; контролем служили различные «традиционные» НПВП, а также плацебо. Критерием оценки являлся риск развития инфаркта миокарда, инсульта и смерти вследствие кардиоваскулярных причин. В соответствии с полученными данными ни один из НПВП нельзя считать полностью безопасным. Так, риск инфаркта миокарда оказался выше при приеме целекоксиба, чем эторикоксиба: отношение шансов 1,35 и 0,75, а также препаратов сравнения диклофенака (0,82) и напроксена (0,82), но ниже, чем при использовании ибупрофена (1,61). В то же время целекоксиб практически не повышал риск развития ишемического инсульта (1,12) в отличие от эторикоксиба (2,67), напроксена (1,76), диклофенака (2,86) и ибупрофена (3,36). Самое главное, что при использовании целекоксиба был повышен риск гибели от кардиоваскулярных причин (2,07; 0,98–4,55), особенно по сравнению с напроксеном (0,98; 0,41–2,37). Правда, он был несколько ниже, чем у ибупрофена (2,39; 0,69–8,64), и

ОБЗОРЫ

значительно меньше, чем у диклофенака (3,98; 1,48–12,7) и эторикоксиба (4,07; 1,23–15,70).

Вместе с тем многие эксперты считают целекоксиб в отличие от большинства НПВП достаточно безопасным в отношении развития патологии ССС. Это подтверждает серия популяционных исследований, которые проанализированы в известном систематическом обзоре (включающем мета-анализ) Р. McGettigan и D. Henry [46]. Авторы оценили данные 30 исследований случаев – контроль, в которые вошло 184 946 больных с сердечно-сосудистыми осложнениями, и 21 когортное исследование (суммарно более 2,7 млн пациентов), выполненных к 2011 г. Суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений (ОР) при использовании целекоксиба составил 1,17 (1,08–1,27) и был несколько больше, чем на фоне приема напроксена (1,09; 1,02–1,16), и сопоставим с таковым ибупрофена (1,18; 1,11–1,25). При использовании других НПВП данный показатель оказался хуже: 1,20 (1,07–1,33) для мелоксикама, 1,30 (1,19–1,41) для индометацина, 1,40 (1,27–1,55) для диклофенака и 2,05 (1,45–2,88) для эторикоксиба.

В 2013 г. были опубликованы результаты нового мета-анализа (данные 25 популяционных исследований, проведенных в 18 независимых популяциях), в котором оценен индивидуальный риск сердечно-сосудистых осложнений при использовании различных НПВП (рис. 3).

Эти результаты касались только фатального и нефатального инфаркта миокарда, развитие которого было зафиксировано примерно у 100 000 пациентов. Наименьший

риск, как и ожидалось, был показан для напроксена – ОР 1,06 (0,94–1,2); близкие показатели получены для целекоксиба – 1,12 (1,00–1,29) и ибупрофена – 1,14 (0,98–1,31). Для других НПВП отмечено более значительное нарастание риска инфаркта миокарда: для мелоксикама – 1,25 (1,04–1,49), для диклофенака – 1,38 (1,26–1,52), для индометацина – 1,4 (1,21–1,62), для эторикоксиба – 1,97 (1,35–2,89) [47].

Таким образом, на сегодняшний день имеется достаточно доказательств терапевтических достоинств целекоксиба (см. таблицу).

Не вызывает сомнений его эффективность для купирования острой боли при травмах, хирургических вмешательствах и острой патологии опорно-двигательного аппарата. Целекоксиб – действенное средство для контроля хронической боли при ревматических заболеваниях. В настоящее время целекоксиб считается «золотым стандартом» низкого риска ЖКТ-осложнений. Это единственный НПВП, для которого четко доказано снижение частоты осложнений со стороны не только верхних, но и дистальных отделов ЖКТ, в частности ЖДА, ассоциированной с патологией тонкой кишки. В реальной клинической практике, отражением которой являются популяционные исследования, целекоксиб относительно редко вызывает сердечно-сосудистые осложнения. Хорошая переносимость и низкий риск осложнений со стороны ЖКТ и ССС позволяют успешно применять этот препарат в течение длительного времени (при необходимости), не опасаясь развития лекарственных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Яхно НН, Кукушкина МЛ. Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с. [Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachev). Yakhno NN, Kukushkina ML, editors. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2012. 512 p.]
2. McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001388. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001388. Epub 2013 Feb 12.
3. drugs.com [интернет] U.S. Pharmaceutical Sales – 2012 [доступ 02.10.2013]. Available from: <http://www.drugs.com/stats/top100/2012/units>
4. Каратеев АЕ. Использование целекоксиба в ревматологии, кардиологии, неврологии и онкологии. *Русский медицинский журнал.* 2007;15(22):1660–9. [Karateev AE. Ispol'zovanie tselekoksiba v revmatologii, kardiologii, nevrologii i onkologii. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2007;15(22):1660–9.]
5. Patel M, Arber N, Eagle C et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med.* 2006;355(9):885–95.
6. Bertagnolli M, Eagle C, Zauber A et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2006;355(9):873–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056%2FNEJMoa061355>.
7. Koo BK, Kim YS, Park KW et al. Effect of celecoxib on restenosis after coronary angioplasty with a Taxus stent (COREA-TAXUS trial): an open-label randomised controlled study. *Lancet.* 2007;370(9587):567–74.
8. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1302%2F0301-620X.89B2.17747>.
9. Lyketsos C, Breitner J, Green R et al. Naproxen and celecoxib do not prevent AD in early results from a randomized controlled trial. *ADAPT Research Group. Neurology.* 2007;68(21):1800–8.
10. Cudkovic M, Shefner J, Schoenfeld D et al. Trial of celecoxib in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 2006;60(1):22–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fana.20903>.
11. Müller N, Krause D, Dehning S et al. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. *Schizophr Res.* 2010;121(1–3):118–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.schres.2010.04.015>.
12. Sommer I, de Witte L, Begemann M, Kahn R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: ready for practice or a good start? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(04):414–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.4088%2FJCP.10r06823>.
13. Malmstrom K, Fricke J, Kotey P et al. A comparison of rofecoxib versus celecoxib in treating pain after dental surgery: a single-center, randomized, double-blind, placebo- and active-comparator-controlled, parallel-group, single-dose study using the dental impaction pain model. *Clin Ther.* 2002;24(10):1549–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2FS0149-2918%2802%2980059-5>.
14. Cheung R, Krishnaswami S, Kowalski K. Analgesic efficacy of celecoxib in postoperative oral surgery pain: a single-dose, two-center, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2007;29 Suppl:2498–510. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.12.008.
15. Gimbel J, Brugger A, Zhao W et al. Efficacy and tolerability of celecoxib versus hydrocodone/acetaminophen in the treatment of pain after ambulatory orthopedic surgery in adults. *Clin Ther.* 2001;23(2):228–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2FS0149-2918%2801%2980005-9>.
16. Romsing J, Moiré S. A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different-2 inhibitors for post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(5):525–46.

17. Chen L, Elliott R, Ascroft D. Systematic review of the analgesic efficacy and tolerability of COX-2 inhibitors in post-operative pain. *J Clin Pharm Ther.* 2004;29(3):215–29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1365-2710.2004.00558.x>.
18. Straube S, Derry S, McQuay H, Moore R. Effect of preoperative Cox-II-selective NSAIDs (coxibs) on postoperative outcomes: a systematic review of randomized studies. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(5):601–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1399-6576.2005.00666.x>.
19. Derry S, Moore RA. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14;3:CD004233. DOI: [10.1002/14651858.CD004233.pub3](http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004233.pub3).
20. Dietrich I, Ralha L, Chahade W et al. Efficacy and tolerability of celecoxib 200 mg bid versus diclofenac 75 mg bid in acute low back pain. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(Suppl II):238.
21. Petri M, Hufman S, Waser G et al. Celecoxib effectively treats patients with acute shoulder tendinitis/bursitis. *J Rheumatol.* 2004;31:1614–20.
22. Schumacher HR, Berger MF, Li-Yu J et al. Efficacy and tolerability of celecoxib in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol.* 2012 Sep;39(9):1859–66. DOI: [10.3899/jrheum.110916](http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.110916). Epub 2012 Aug 1.
23. O'Donnell J, Ekman E, Spalding W 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;37(6):1789–802. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177%2F147323000903700615>.
24. Zweers M, de Boer T, 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](http://dx.doi.org/10.1186/ar3437). Epub 2011 Sep 21.
25. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2006.052308>.
26. Strand V, Simon L, Dougados M et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *J Rheumatol.* 2011;38(12):2625–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899%2Fjrheum.110636>.
27. Poddubnyy D, Song I, Sieper J. A systematic comparison of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(4 Suppl 55):S148–51.
28. Wanders A, Heijde D, Landewe R et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1756–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.21054>.
29. Silverstein F, Faich G, Goldstein J et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA.* 2000;84:1247–55.
30. Singh G, Fort J, Goldstein J et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study. *Am J Med.* 2006;119:255–66.
31. Moore R, Derry S, Makinson G, McQuay H. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis on information from company clinical reports. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):S644–65. Epub 2005 Mar 24.
32. Simon L, Weaver A, Graham D. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized control trial. *JAMA.* 1999;282(20):1921–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001%2Fjama.282.20.1921>.
33. Emery P, Zeidler H, Kvien T et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomized double-blind comparison. *Lancet.* 1999;354:2106–11.
34. Каратеев АЕ, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Применение капсульной эндоскопии для оценки влияния мелоксикама и диклофенака на слизистую оболочку тонкой кишки у больных с анкилозирующим спондилитом: первый опыт. Научно-практическая ревматология. 2011;4:31–5. [Karateev AE, Bochkova AG, Rumyantseva OA et al. Use of capsule endoscopy to evaluate the effects of meloxicam and diclofenac on the small bowel mucosa in patients with ankylosing spondylitis: the first experience. *Rheumatology Science and Practice.* 2011;4:31–5.]
35. Davies N, Saleh J, Skjodt N. Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy. *J Pharm Pharm Sci.* 2000;3:137–55.
36. Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(9):1040–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.cgh.2007.04.031>. Epub 2007 Jul 10.
37. Sands G, Shell B, Zhang R. Adverse events in patients with blood loss: a pooled analysis of 51 clinical studies from the celecoxib clinical trial database. *Open Rheumatol J.* 2012;6:44–9.
38. Singh G, Agrawal N, Makinson G et al. Safety without borders: upper and lower gastrointestinal safety of celecoxib in a pooled analysis of 52 prospective, randomized, double-blinded, parallel-group clinical trials. *EULAR-2010 THU0437.*
39. Chan F, Lanais A, Scheiman J et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9736):173–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2FS0140-6736%2810%2960673-3>.
40. Goldstein J, Eisen G, Lewis B et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(2):133–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2FS1542-3565%2804%2900619-6>.
41. Cryer B, Li C, Simon L et al. GI-REASONS: A Novel 6-Month, Prospective, Randomized, Open-Label, Blinded Endpoint (PROBE) Trial. *Am J Gastroenterol.* 2012;108(3):392–400. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038%2Fajg.2012.467>.
42. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012;35(12):1127–46. DOI: [10.2165/11633470-000000000-00000](http://dx.doi.org/10.2165/11633470-000000000-00000).
43. Hochman J, Shah N. What Price Pain Relief? *Circulation.* 2006;113(25):2868–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161%2FCIRCULATIONAHA.106.634386>.
44. Hermann M. Cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11(1):31–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs11926-009-0005-5>.
45. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:c7086. DOI: [10.1136/bmj.c7086](http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c7086).
46. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011;8(9):e1001098. DOI: [10.1371/journal.pmed.1001098](http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001098). Epub 2011 Sep 27.
47. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22:559–70. DOI: [10.1002/pds.3437](http://dx.doi.org/10.1002/pds.3437).