

Насколько эффективна «средняя терапевтическая доза» нестероидного противовоспалительного препарата при остеоартрите?

Каратеев А.Е.

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

Международное многоцентровое исследование PRECISION, посвященное оценке кардиоваскулярной безопасности целекоксиба, напроксена и ибупрофена, находится под пристальным вниманием критиков. Одно из замечаний, которое высказывается в отношении этого исследования — применение относительно низкой дозы целекоксиба (в среднем чуть выше 200 мг/сут), которая, по мнению ряда экспертов, может быть недостаточно эффективной. Однако так ли это на самом деле?

В настоящем обзоре приведены данные многочисленных международных исследований, посвященных лечению остеоартрита (ОА), в которых целекоксиб в дозе 200 мг/сут сравнивали с парацетамолом 4000 мг/сут, опиоидами, диклофенаком 100–150 мг/сут, напроксеном 1000 мг/сут, ибупрофеном 2400 мг/сут, медленно действующими противовоспалительными средствами (глюкозамин, хондроитин и их комбинация). Практически во всех этих работах показано хорошее и быстрое анальгетическое действие целекоксиба 200 мг, не уступающее таковому препаратов контроля или превышающее его. Целекоксиб 200 мг/сут позволял контролировать боль при ОА на протяжении многих месяцев и препятствовать развитию рецидивов этого заболевания. Низкий риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, подтвержденный исследованием PRECISION, делает целекоксиб 200 мг/сут средством выбора для длительной терапии ОА, в том числе у больных с серьезным коморбидным фоном.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; целекоксиб; эффективность; осложнения; кардиоваскулярный риск; желудочно-кишечный тракт; остеоартрит.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Насколько эффективна «средняя терапевтическая доза» нестероидного противовоспалительного препарата при остеоартрите? Современная ревматология. 2019;13(1):108–113.

How effective is the average therapeutic dose of a nonsteroidal anti-inflammatory drug in osteoarthritis?

Karateev A.E.

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

The international multicenter PRECISION study evaluating the cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, and ibuprofen is under close scrutiny by critics. One of the criticisms about this study was that the use of relatively low dose (on average just above 200 mg/day) may not be effective enough. But is it really so?

This review gives data from numerous international studies dealing with the treatment of osteoarthritis (OA), in which celecoxib 200 mg/day is compared with paracetamol 4000 mg/day, diclofenac 100–150 mg/day, naproxen 1000 mg/day, ibuprofen 2400 mg/day and slow-acting anti-rheumatic drugs (glucosamine, chondroitin, and their combination). Almost all studies demonstrate that celecoxib 200 mg has a good and rapid analgesic effect that is not inferior to or exceed that of the reference drugs.

Celecoxib 200 mg/day could relieve pain in OA for many months and prevent disease recurrences. The low risk of gastrointestinal and cardiovascular complications, which has been confirmed by the PRECISION study, makes celecoxib 200 mg/day the drug of choice for long-term OA therapy, including in patients with serious comorbid conditions.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; celecoxib; efficacy; complications; cardiovascular risk; gastrointestinal tract; osteoarthritis.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. How effective is the average therapeutic dose of a nonsteroidal anti-inflammatory drug in osteoarthritis? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):108–113.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-108-113

Недавняя публикация данных исследования PRECISION (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen) [1] вызвала большую дискуссию на страницах мировой медицинской прессы [2–4]. Причем дискуссия эта была столь острой и шумной, что ее

отголоски коснулись и российской научной литературы, вызвав появление нескольких статей критического толка [5, 6]. Следует напомнить, что рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) PRECISION имело целью сравнение частоты осложнений со стороны сердечно-сосуди-

стой системы (ССС) при длительном использовании трех нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – цефекоксиба, напроксена и ибупрофена – у 24 081 больного остеоартритом (ОА) и ревматоидным артритом, исходно имевшего высокий кардиоваскулярный риск. В ходе этого продолжительного испытания (срок активного наблюдения 20,3+16,0 мес) было показано преимущество цефекоксиба по безопасности. Суммарное число кардиоваскулярных осложнений у больных, получавших этот препарат, не превышало число аналогичных осложнений на фоне приема напроксена и ибупрофена. Так, летальный исход вследствие патологии СССР отмечен у 0,8; 1,1 и 1,0% больных; нефатальный инфаркт миокарда – у 0,9; 0,7 и 0,7%; нефатальный инсульт – у 0,6; 0,7 и 0,7%. Но при этом общее число серьезных нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) было достоверно меньше при терапии цефекоксибом, чем на фоне приема напроксена и ибупрофена: 1,1; 1,5 и 1,6% соответственно [1]. Еще большей оказалась разница в отношении патологии верхних отделов ЖКТ (так называемые Clinical Significant Gastrointestinal Event, CSGIE – кровотечения, обструкция, перфорации или клинически выраженные язвы): 0,34; 0,74 и 0,66% соответственно ($p < 0,001$). Это особенно важно, поскольку все больные получали гастропротективную терапию ингибиторами протонной помпы (эзомепразол) [7].

Одной из проблем PRECISION, на которую указывают практически все его критики, является несоответствие доз сравниваемых препаратов [2–6]. Согласно плану исследования, доза НПВП могла варьироваться в широких пределах и подбирались лечащим врачом по собственному усмотрению, в зависимости от клинической ситуации и существующих национальных рекомендаций по лечению ОА и РА. В итоге средняя суточная доза цефекоксиба, которую принимали больные, составила 209 ± 37 мг, напроксена – 852 ± 103 мг, ибупрофена – 2045 ± 246 мг. Данный факт вызвал многочисленные замечания, суть которых сводится к следующему: PRECISION, несмотря на огромные финансовые и трудовые затраты, которые потребовались для его выполнения, на его длительность и огромную выборку пациентов, доказал безопасность цефекоксиба лишь *в малой терапевтической дозе*.

Однако является ли эта доза – 200 мг/сут – действительно «малой»? И так ли бесполезен для практикующего врача цефекоксиб 200 мг – препарат, который однозначно (и эта позиция уже не требует доказательств) обладает хорошей переносимостью и низким риском НР со стороны ЖКТ и СССР? На этот вопрос есть вполне определенный ответ: цефекоксиб 200 мг можно и нужно рассматривать как очень важный для реальной клинической практики инструмент терапии хронических ревматических заболеваний (РЗ). Прежде всего благодаря безопасности, которая делает его *идеальным* для длительного применения.

Хорошо известно, что при ряде РЗ, таких как спондилоартриты, НПВП являются одним из центральных патогенетических средств. Их использование при данной патологии направлено не только на контроль боли, но и прежде всего на замедление процесса разрушения структур аксиального скелета. Применение НПВП в этом случае должно носить постоянный и непрерывный характер и продолжаться многие годы, едва ли не пожизненно [8].

Однако длительное использование НПВП также может быть целесообразным и при ОА, наиболее распространен-

ном РЗ, с которым связаны тяжелые страдания и инвалидизация сотен миллионов жителей Земли [9]. В основе патогенеза ОА лежит низкоинтенсивное (low-grade) хроническое катаболическое воспаление, поражающее все структуры сустава – синовию, субхондральную кость, связочный аппарат. Именно воспаление вызывает прогрессирование ОА, появление боли и снижение толерантности ткани сустава к нагрузке, что резко усиливает их «механический стресс» [10, 11]. Воспаление при ОА может быть настолько выраженным, что позволяет ряду экспертов выделять особый «воспалительный» фенотип этого заболевания [12, 13]. Очевидно, что важная роль воспалительной реакции в патогенезе ОА определяет целесообразность применения эффективных противовоспалительных средств. И НПВП здесь могут быть очень полезны [14].

Цефекоксиб в дозе 200 мг/сут прошел наиболее тщательную проверку при лечении ОА. Результаты продолжительной серии клинических испытаний этого препарата, суммированные в ряде систематических обзоров и метаанализов, доказывают его эффективность и безопасность [15–18]. Так, С. Ху и соавт. [19] провели метаанализ 15 РКИ ($n=4155$), в которых цефекоксиб 200 мг сравнивался с плацебо при ОА. Согласно полученным данным, эффективность цефекоксиба в отношении купирования боли оказалась достоверно выше, чем плацебо: MD (среднее различие) = $-0,86$ (95% доверительный интервал, ДИ $1,10-0,62$). При этом число серьезных НР у получавших цефекоксиб и плацебо не различалось. Недавно Х. Zhu и соавт. [20] оценили результаты 61 РКИ, в котором сопоставлялись цефекоксиб, медленно действующие противовоспалительные средства (МДПВС) и парацетамол при ОА. Наиболее значимое снижение боли получено при использовании цефекоксиба: SMD (стандартное среднее различие) = $-0,80$ см (95% ДИ от $-0,95$ до $-0,63$). Этот показатель был выше, чем при приеме глюкозамина ($-0,33$ см), хондроитина ($-0,53$), их комбинации ($-0,58$) и парацетамола ($-0,35$ см).

Эффективность и безопасность цефекоксиба рассмотрены в метаанализе Кохрановского общества, включавшем 36 РКИ ($n=17\ 206$), в которых этот препарат сравнивался с плацебо и другими НПВП. Авторы метаанализа строго подошли к отбору материала и оценке полученных данных. Согласно их расчетам, цефекоксиб 200 мг в отношении купирования боли оказался несколько эффективнее плацебо (относительное улучшение в среднем на 16%) и не уступал другим НПВП (относительное улучшение в среднем на 11%). При этом число серьезных НР в группах цефекоксиба и плацебо не различалось: отношение шансов 0,95 (95% ДИ $0,66-1,36$) [21].

По мнению многих экспертов, позитивное влияние цефекоксиба при ОА не ограничивается лишь обезболивающим эффектом, который связан с блокадой циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и снижением синтеза простагландина (ПГ) E_2 . Цефекоксиб обладает многоплановым действием на развитие воспалительной реакции и способен снижать пролиферативную активность многих клеток, участвующих в дегенеративных и остеодеструктивных процессах [17]. Так, в ряде экспериментальных и клинических работ показано, что цефекоксиб влияет на экспрессию гена ЦОГ2 и матричной ПГЕ₂-синтетазы. Кроме того, он подавляет внутриклеточные сигнальные пути (в частности, связанные с NF- κ B и белками-регуляторами STAT), препятствуя продукции ин-

ОБЗОРЫ

терлейкина 1 α , 6 и фактора некроза опухоли α , а также индуцируемой формы NO-синтетазы, матриксных металлопротеиназ и фосфолипазы A₂. Важным аспектом фармакологического действия целекоксиба может быть влияние на рецепторы ПГЕ₂ – EP₁₋₄. Целекоксиб также способен подавлять активность факторов роста (в частности, сосудистого эндотелиального фактора роста), замедляя развитие неоангиогенеза. Вместе с тем целекоксиб блокирует эффекты костных морфогенетических белков (BMP), подавляя активацию остеобластов, препятствуя гетеротопической оссификации и останавливая формирование остеофитов [22–27].

Вероятно, наличием выраженного противовоспалительного эффекта объясняется то, что «малая» доза целекоксиба 200 мг/сут лучше действует при ОА, чем максимальная доза парацетамола – по 1 г 4 раза в сутки. Подтверждением этого стали два двойных слепых перекрестных РКИ PACES-a (n=524) и PACES-b (n=526). В обоих исследованиях сравнивалась эффективность целекоксиба 200 мг, парацетамола 4000 мг (!) и плацебо при ОА. При этом каждая работа предусматривала два 6-недельных периода лечения (с периодом «отмывки» 3–7 дней), в ходе которых терапия включенных в исследование больных менялась. Согласно полученным результатам, в обоих РКИ целекоксиб суммарно превосходил по эффективности и парацетамол, и плацебо (p<0,001; рис. 1). Число больных, отдавших предпочтение целекоксибу, составило в PACES-a и PACES-b 53 и 50%, парацетамолу – 24 и 32% соответственно (p<0,001) [28].

Интересно, что как препарат для длительного контроля боли при ОА целекоксиб не уступал опиоидным анальгетикам. Это подтвердили S.R. Smith и соавт. [29] в метаанализе серии РКИ, в которых сравнивалось обезболивающее действие различных НПВП, трамадола и более сильных опиоидов (оксикодон и гидроморфон). При применении целекоксиба (9 РКИ, 200 мг/сут), трамадола (11 РКИ, доза от 100 до 300 мг/сут) и «сильных» опиоидов (3 РКИ) наблюдалось снижение индекса WOMAC боль соответственно от -17 до -37; от -16 до -19 и от -19 до -21.

Конечно, в «полной» дозе (400 мг) целекоксиб не уступает наиболее мощным НПВП, например диклофенаку 150 мг/сут. Это было показано в масштабном РКИ CONDOR, в котором 4484 больных РА и ОА в течение 6 мес принимали целекоксиб 200 мг 2 раза в сутки или диклофенак 75 мг 2 раза в сутки + омепразол 20 мг/сут. По динамике общей оценки активности пациентом действие обоих препаратов не различалось: в среднем этот показатель снизился с 3,22 до 2,47 и с 3,22 до 2,46. Число больных, которые в конце исследования оценили результат лечения как «хороший» или «очень хороший», составило при использовании целекоксиба 56,6%, диклофенака 56,3%. При этом число серьезных НР со стороны ЖКТ на фоне приема целекоксиба по сравнению с диклофенаком было достоверно меньше: 0,9 и 3,8% (p<0,001) [30].

Но и в «малой» дозе целекоксиб является действенным обезболивающим и противовоспалительным средством. При длительном многомесячном использовании целекоксиб 200 мг/сут позволяет эффективно контролировать основные, наиболее неприятные проявления ОА – боль, скованность и локальное воспаление. По эффективности он не уступает МДПВС, таким как глюкозамин, хондроитин и их комбинация, а по ряду параметров превосходит их. Так, в исследованиях GAIT, MOVES, CONCEPT под влиянием це-

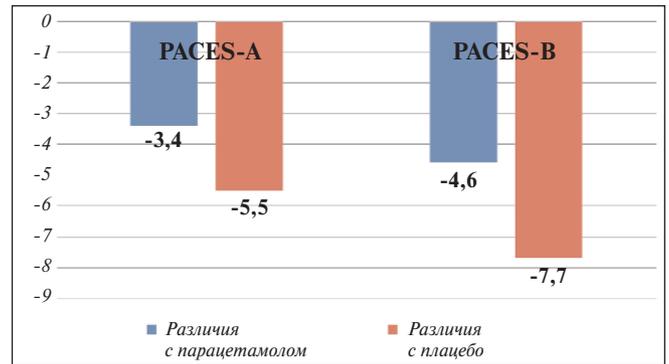


Рис. 1. Сравнение эффективности целекоксиба 200 мг, парацетамола 4000 мг и плацебо в РКИ PACES-a (n=524) и PACES-b (n=526; адаптировано из [28]). Различия в средней динамике WOMAC боль между целекоксибом, парацетамолом и плацебо

лекоксиба 200 мг быстро снижалась интенсивность боли (в первые 7–28 дней), а при его последующем приеме достигнутое клиническое улучшение поддерживалось на протяжении 6 мес. При этом переносимость целекоксиба не отличалась от таковой МДПВС [31–33].

Также показано, что длительная непрерывная терапия целекоксибом обеспечивает лучшие результаты, чем его использование только во время обострения заболевания. В подтверждение этого V. Strand и соавт. [34] провели 6-месячное исследование эффективности постоянного приема целекоксиба 200 мг/сут и его приема в режиме «по требованию» у 858 больных ОА коленного сустава. Было показано, что постоянный режим терапии обеспечивал достоверно лучший клинический результат: среднее число обострений ОА («прорывы» боли) в течение месяца за время наблюдения составило 0,5 и 0,93 случая соответственно (p<0,001). При этом число НР в группе постоянного приема целекоксиба не нарастало.

Справедливости ради нужно заметить, что при сравнении с максимальной суточной дозой других НПВП (например, диклофенака) целекоксиб 200 мг/сут не всегда проявлял равное терапевтическое действие. Так, P. Emery и соавт. [35] провели 12-недельное сравнение эффективности целекоксиба 200 мг 1 раз в день и диклофенака 50 мг 3 раза в день у 249 больных с тяжелым ОА тазобедренного сустава. В итоге среднее снижение выраженности боли на фоне приема среднетерапевтической дозы целекоксиба составило 20 мм, полной дозы диклофенака – 35 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). В то же время F. McKenna и соавт. [36], которые в течение 6 нед назначали 600 больным ОА целекоксиб 200 мг/сут, диклофенак 150 мг/сут и плацебо, достоверной разницы между целекоксибом и диклофенаком не отметили. При этом оба НПВП оказались значительно эффективнее плацебо.

Целекоксиб 200 мг/сут не уступает напроксену 1000 мг/сут. Это демонстрирует исследование A.J. Kivitz и соавт. [37], в котором сравнили действие напроксена 1000 мг/сут, целекоксиба 400, 200 и 100 мг/сут и плацебо у 1061 больного ОА тазобедренного сустава. Через 12 нед лечения целекоксиб во всех трех дозах превосходил по эффективности плацебо и не уступал напроксену. При этом наибольшее уменьшение средней интенсивности боли отмечалось при использовании целекоксиба 200 мг/сут (рис. 2).

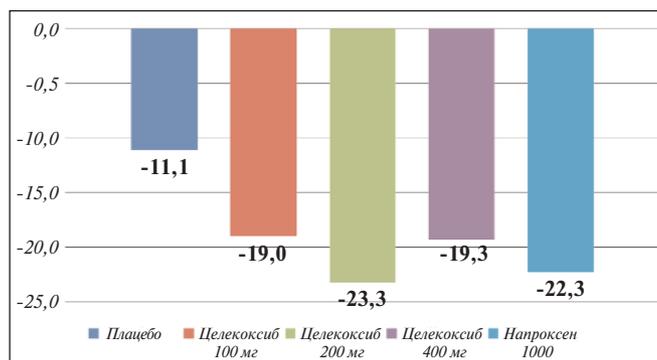


Рис. 2. Сравнение эффективности целекоксиба 100, 200, 400 мг/сут, напроксена 1000 мг/сут и плацебо (n=1061; адаптировано из [37]). Уменьшение выраженности боли по ВАШ через 12 нед терапии

Среднетерапевтическая доза целекоксиба не уступает максимальной дозе ибупрофена. Так, А.С. Gorдо и соавт. [38] сравнивали целекоксиб 200 мг, ибупрофен 2400 мг и плацебо у 388 больных ОА коленного сустава. Через 6 нед терапии снижение выраженности болевых ощущений в среднем составило 24,5; 32,8 и 28,4 мм.

Весьма показательны результаты 12-недельного международного исследования SUCCESS-I, в котором сопоставлялись эффективность и безопасность целекоксиба 200 и 400 мг/сут, напроксена 1000 мг/сут и диклофенака 100 мг/сут у 13 274 больных ОА коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей. Было показано, что в целом анальгетическое действие целекоксиба в дозе как 200 мг, так и 400 мг не отличалось от такового препаратов сравнения. Различия в эффективности колебались в широких пределах в зависимости от страны-участницы: от -2,65 до 4,15 мм для целекоксиба 200 мг и от -4,82 до 3,19 мм для целекоксиба 400 мг [39].

Целекоксиб прошел сравнение с другими представителями коксибов. Так, были проведены два идентичных 26-недельных исследования, в которых целекоксиб, эторикоксиб и плацебо были использованы у 599 и 608 больных ОА. Согласно полученным данным, среднее снижение интенсивности боли при приеме целекоксиба 200 мг, эторикоксиба 30 мг и плацебо составило соответственно 26,0; 28,0 и 12,5 мм в первом РКИ и 29; 28 и 15 мм во втором [40].

Недавно проведено российское многоцентровое наблюдательное исследование «ПРИНЦИП» (Применение Рекомендаций по Использованию НПВП: Целенаправленное Изменение Практики), в котором изучалась эффектив-

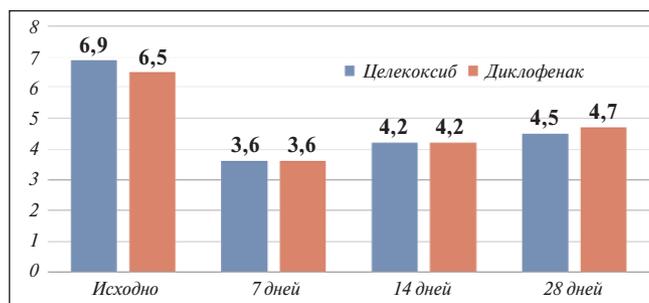


Рис. 3. Динамика боли по ВАШ (в мм) на фоне приема целекоксиба 400–200 мг/сут и диклофенака 150–100 мг/сут (данные исследования «ПРИНЦИП», n=439) [41]

ность различных НПВП, выбранных с учетом наличия тех или иных факторов риска на основании отечественных рекомендаций по безопасному применению этого класса лекарств. В исследовании участвовали 439 больных, преимущественно ОА. Большая часть пациентов из-за наличия факторов риска со стороны ЖКТ и ССС получала целекоксиб (57,4%), на втором месте по частоте назначения был диклофенак (16,6%). Как оказалось, анальгетическое действие этих препаратов почти не различалось (рис. 3). Однако число НР было достоверно выше у пациентов, получавших диклофенак, чем целекоксиб: диспепсия отмечена в 15,7 и 2,0% случаев соответственно [41].

Заключение

Оригинальный целекоксиб 200 мг/сут – надежное и безопасное средство для длительного контроля умеренно выраженной боли и воспаления при ОА. При длительном применении препарат превосходит по эффективности максимальные дозы парацетамола; в отличие от МДПВС (глюкозамин, хондроитин, их комбинация) действует гораздо быстрее и удобен в использовании. При этом он не уступает по эффективности средним дозам диклофенака и эторикоксиба и высоким (максимальным терапевтическим) дозам напроксена и ибупрофена. Основное достоинство целекоксиба 200 мг – хорошая переносимость и низкий риск опасных осложнений как со стороны ЖКТ, так и ССС. Это делает целекоксиб 200 мг препаратом выбора для длительного лечения ОА у лиц пожилого возраста, имеющих множественные коморбидные заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nissen S, Yeomans N, Solomon D, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med.* 2016 Dec 29;375(26):2519-29. doi: 10.1056/NEJMoa1611593. Epub 2016 Nov 13.
2. Fitzgerald GA. Imprecision: Limitations to Interpretation of a Large Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2017 Jan 10; 135(2):113-115. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026324. Epub 2016 Nov 13.
3. Patrono C, Baigent C. Coxibs, Traditional NSAIDs, and Cardiovascular Safety Post-

- PRECISION: What We Thought We Knew Then and What We Think We Know Now. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Aug; 102(2):238-245. doi: 10.1002/cpt.696. Epub 2017 May 26.
4. Rane MA, Foster JG, Wood SK, et al. Benefits and Risks of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: Methodologic Limitations Lead to Clinical Uncertainties. *Ther Innov Regul Sci.* 2018 Sep 3; 2168479018794159. doi: 10.1177/2168479018794159. [Epub ahead of print]

5. Муравьев ЮВ. Почему исследование комплексной безопасности целекоксиба при артритах, названное PRECISION, является последним по счету, а не по значимости? Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):324-6. [Murav'ev YuV. Why is the study of the complex safety of celecoxib for arthritis, which is called PRECISION, last but not least? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(3):324-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-324-326

6. Довгань ЕВ. Результаты исследования PRECISION: удалось ли ответить на вопрос, насколько безопасны коксибы в сравнении с «традиционными» нестероидными противовоспалительными препаратами у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений? Современная ревматология. 2017; 11(3):129–31. [Dovgan' EV. Results of the PRECISION study: Could an answer be given to the question of how safe coxibs versus traditional NSAIDs are in treating patients at high risk for cardiovascular events? *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):129–31. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-129-131
7. Yeomans ND, Graham DY, Husni ME, et al. Randomised clinical trial: gastrointestinal events in arthritis patients treated with celecoxib, ibuprofen or naproxen in the PRECISION trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jun;47(11):1453-1463. doi: 10.1111/apt.14610. Epub 2018 Apr 17.
8. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2017; 55(5):474-84. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritides. recommendations of the spondyloarthritis study group of experts, All-russian public organization «The association of rheumatology of Russia». *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):474-84. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-474-484
9. Зоннова ЕВ, Каратеев АЕ. Обоснованный подход к выбору нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрите. Современная ревматология. 2018;12(4):47-53. [Zonnova EV, Karateev AE. A sound approach to choosing nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):47-53. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-47-53
10. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Oct;12(10):580-92. doi: 10.1038/nrrheum.2016.136. Epub 2016 Aug 19.
11. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017 Feb 2;19(1):18. doi: 10.1186/s13075-017-1229-9.
12. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Oct 12;17(1):425.
13. Ong SM, Hadadi E, Dang TM, et al. The pro-inflammatory phenotype of the human non-classical monocyte subset is attributed to senescence. *Cell Death Dis*. 2018 Feb 15;9(3):266. doi: 10.1038/s41419-018-0327-1.
14. Timur UT, Caron MM, Bastiaansen-Jenniskens YM, et al. Celecoxib-mediated reduction of prostanoid release in Hoffa's fat pad from donors with cartilage pathology results in an attenuated inflammatory phenotype. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 May;26(5):697-706. doi: 10.1016/j.joca.2018.01.025. Epub 2018 Feb 7.
15. Song GG, Seo YH, Kim JH, et al. Relative efficacy and tolerability of etoricoxib, celecoxib, and naproxen in the treatment of osteoarthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials based on patient withdrawal. *Z Rheumatol*. 2016 Jun;75(5):508-16. doi: 10.1007/s00393-015-0023-9.
16. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2002 Sep 21;325(7365):619
17. Zweers MC, de Boer TN, van Roon J, et al. Celecoxib: considerations regarding its potential disease-modifying properties in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):239. doi: 10.1186/ar3437. Epub 2011 Sep 21.
18. Frampton JE, Keating GM. Celecoxib: a review of its use in the management of arthritis and acute pain. *Drugs*. 2007;67(16):2433-72.
19. Xu C, Gu K, Yasen Y, Hou Y. Efficacy and Safety of Celecoxib Therapy in Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(20):e3585. doi: 10.1097/MD.0000000000003585.
20. Zhu X, Wu D, Sang L, et al. Comparative effectiveness of glucosamine, chondroitin, acetaminophen or celecoxib for the treatment of knee and/or hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Jul-Aug;36(4):595-602. Epub 2018 Jan 31.
21. Puljak L, Marin A, Vrdoljak D. Celecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 22;5:CD009865. doi: 10.1002/14651858.CD009865.pub2.
22. Alvarez-Soria MA, 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. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Dec;16(12):1484-93. doi: 10.1016/j.joca.2008.04.022. Epub 2008 Jun 10.
23. Wang G, Li J, Zhang L, et al. Celecoxib induced apoptosis against different breast cancer cell lines by down-regulated NF-κB pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Aug 26;490(3):969-976. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.06.148. Epub 2017 Jun 27.
24. Zuo C, Hong Y, Qiu X, et al. Celecoxib suppresses proliferation and metastasis of pancreatic cancer cells by down-regulating STAT3 / NF-κB and L1CAM activities. *Pancreatology*. 2018 Apr;18(3):328-333. doi: 10.1016/j.pan.2018.02.006. Epub 2018 Feb 15.
25. Matsuyama A, Higashi S, Tanizaki S, et al. Celecoxib inhibits osteoblast differentiation independent of cyclooxygenase activity. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018 Jan;45(1):75-83. doi: 10.1111/1440-1681.12846. Epub 2017 Sep 20.
26. Chan PC, Hsiao FC, Chang HM, et al. Importance of adipocyte cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2-prostaglandin E receptor 3 signaling in the development of obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *FASEB J*. 2016 Jun;30(6):2282-97. doi: 10.1096/fj.201500127. Epub 2016 Mar 1.
27. Ilhan N, Gungor H, Gul HF, Eroksuz H. Expression of Endoglin and Vascular Endothelial Growth Factor as Prognostic Markers in Experimental Colorectal Cancer. *Anticancer Res*. 2016 Aug;36(8):3953-9.
28. Pincus T, Koch G, Lei H, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Aug;63(8):931-9. Epub 2004 Apr 13.
29. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Jun;24(6):962-72. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135. Epub 2016 Feb 1.
30. Kellner HL, Li C, Essex MN. Celecoxib and Diclofenac Plus Omeprazole are Similarly Effective in the Treatment of Arthritis in Patients at High GI Risk in the CONDOR Trial. *Open Rheumatol J*. 2013 Nov 13;7:96-100. doi: 10.2174/1874312901307010096. eCollection 2013.
31. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):795-808.
32. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792. Epub 2015 Jan 14.
33. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade

О Б З О Р Ы

- Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis.* 2017 Sep;76(9):1537-1543. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210860. Epub 2017 May 22.
34. Strand V, Simon LS, Dougados M, et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *J Rheumatol.* 2011 Dec;38(12):2625-34. doi: 10.3899/jrheum.110636. Epub 2011 Nov 1.
35. Emery P, Koncz T, Pan S, Lowry S. Analgesic effectiveness of celecoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis of the hip requiring joint replacement surgery: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, double-dummy, noninferiority study. *Clin Ther.* 2008 Jan;30(1):70-83. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.01.016.
36. McKenna F, Borenstein D, Wendt H, et al. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol.* 2001;30(1):11-8.
37. Kivitz AJ, Moskowitz RW, Woods E, et al. Comparative Efficacy and Safety of Celecoxib and Naproxen in the Treatment of Osteoarthritis of the Hip. *J Int Med Res.* 2001 Nov-Dec;29(6):467-79.
38. Gordo AC, Walker C, Armada B, Zhou D. Efficacy of celecoxib versus ibuprofen for the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized double-blind, non-inferiority trial. *J Int Med Res.* 2017 Feb;45(1):59-74. doi: 10.1177/0300060516673707. Epub 2017 Jan 12.
39. Singh G, Fort JG, Goldstein JL, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med.* 2006 Mar;119(3):255-66.
40. Bingham COnd, Sebba AI, Rubin BR, et al. Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Mar;46(3):496-507. Epub 2006 Aug 27.
41. Каратеев АЕ, Лила АМ, Чурюканов МВ и др. Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике. Результаты всероссийского проекта «ПРИНЦИП» (Применение Рекомендаций по Использованию НПВП: Целенаправленное Изменение Практики). Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):485-92. [Karateev AE, Lila AM, Churyukanov MV, et al. Evaluation of the effectiveness of a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) selection algorithm based on the analysis of risk factors for drug-induced complications in real clinical practice: the results of the all-russian PRINCIPLE project (application of recommendations for NSAID use: a goal-oriented change of practice). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):485-92. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-485-492

Поступила 12.02.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Пфайзер Инновации». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.