

# Перспективы применения целекоксиба у пациентов с анкилозирующим спондилитом: влияние на замедление прогрессирования заболевания

Ю.Л. Корсакова

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

*Анкилозирующий спондилит (АС) — одно из основных воспалительных заболеваний, при котором поражаются позвоночник и суставы. Основой лечения АС остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые не только уменьшают болевые ощущения и ригидность, но и замедляют рентгенологическое прогрессирование заболевания. Одним из эффективных и безопасных НПВП, перспективных для лечения АС, является целекоксиб.*

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, нестероидные противовоспалительные препараты, целекоксиб.

**Контакты:** Юлия Леонидовна Корсакова [julia\\_06@mail.ru](mailto:julia_06@mail.ru)

*Prospects for the use of celecoxib in patients with ankylosing spondylitis: impact on retarding disease progression*

*Yu.L. Korsakova*

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

*Ankylosing spondylitis (AS) is one of the major inflammatory diseases that affect the vertebral column and joints. The first-line drugs for the treatment of this disease are now nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that not only reduce painful sensations and rigidity, but also retard the radiological progression of AS. Celecoxib is one of the effective and safe NSAIDs that are promising for the treatment of AS.*

**Key words:** ankylosing spondylitis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, celecoxib.

**Contact:** Yulia Leonidovna Korsakova [julia\\_06@mail.ru](mailto:julia_06@mail.ru)

Анкилозирующий спондилит (АС, болезнь Бехтерева) представляет собой хроническое ревматическое заболевание неизвестной этиологии, при котором в первую очередь поражается позвоночник. Отличительной чертой АС является вовлечение крестцово-подвздошных суставов (сacroiliит). АС — одно из наиболее распространенных заболеваний группы серонегативных спондилоартропатий, в которую входят также реактивный артрит, псориазический спондилоартрит, спондилоартрит при воспалительных заболеваниях кишечника и недифференцированный спондилоартрит [1]. Обычно АС начинается в подростковом и юношеском возрасте, мужчины болеют в 2 раза чаще, чем женщины. Течение АС сильно варьирует, спонтанные ремиссии чередуются с обострениями. Распространенность заболевания различается в зависимости от этнической группы и расы: в Европе она составляет от 0,1 до 1,4%, приближаясь к 0,5% [2–5].

Патологический процесс при АС, как и при ревматоидном артрите (РА), сопровождается нарушением функциональных способностей, приводит к социальным и экономическим потерям. Терапия АС направлена на уменьшение боли, скованности и утомляемости, а также предотвращение структурного повреждения. Подходы к лечению АС отличаются от принципов терапии других ревматических заболеваний. В последние десятилетия основой противовоспалительной терапии АС является длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в сочетании с немедикаментозными методами (физические

упражнения и физиотерапия). НПВП относятся к числу наиболее важных симптоматических лекарственных средств при ревматических заболеваниях [6]. В НПВП уникально сочетаются противовоспалительные, анальгетические, жаропонижающие и антитромботические свойства, «перекрывающие» почти весь спектр основных симптомов этих заболеваний.

При АС в отличие от РА базисные противовоспалительные препараты (БПВП), например метотрексат, не имеют столь важного значения, особенно при преимущественном поражении позвоночника. БПВП, как препараты второй линии широко используются для терапии АС, но доказательства их эффективности недостаточно убедительны. Как оказалось, ни один из БПВП не способен предотвратить или значительно уменьшить прогрессирование структурно повреждения при АС. Наиболее часто при этой патологии применяют сульфасалазин, который хорошо изучен. Сульфасалазин назначают при низкой активности и медленном прогрессировании АС, однако он оказывает противовоспалительное действие на процесс в периферических суставах, но не в позвоночнике.

Достижения современной медицины, активное внедрение в практику ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ) кардинально изменили лечение АС. Согласно рекомендациям рабочей группы EULAR по оценке АС (Ankylosing Spondylitis Assessment Study — ASAS), именно НПВП, а также ингибиторы ФНО  $\alpha$  признаны эффектив-

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

ными препаратами для лечения АС [7]. По современным представлениям, при неэффективности как минимум двух НПВП, принимаемых в рекомендуемой дозе, показано назначение ингибиторов ФНО  $\alpha$  [8].

НПВП широко применяются в медицине для купирования болевого синдрома, симптомов, сопровождающих патологические процессы в позвоночнике и суставах. При АС НПВП по-прежнему остаются препаратами первой линии, так как положительно влияют на основные проявления заболевания: подавляют боль и скованность, способствуют улучшению подвижности позвоночника и суставов у многих пациентов. Позитивный эффект НПВП в первые 48 ч их приема — один из диагностических критериев АС.

Изучение свойств и механизма влияния НПВП на организм привело к созданию селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2) — коксибов. Эти препараты столь же эффективны, как обычные, неселективные, НПВП, но более безопасны для желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Существуют убедительные (уровень Ib) доказательства того, что НПВП уменьшают боль в спине и суставах и улучшают функциональные способности больных АС [7]. Селективные ингибиторы ЦОГ 2 (коксибы) эффективны при АС, как и неселективные НПВП, они положительно влияют на основные проявления заболевания, при этом оказывают более выраженное действие на позвоночник, чем на периферические суставы [9].

Одним из перспективных и эффективных препаратов для лечения АС является целекоксиб — селективный НПВП из группы коксибов. Препарат применяется при ряде заболеваний: остеоартрозе, РА, АС, при острой боли, болезненных менструациях. Целекоксиб зарегистрирован в России в 1999 г. под торговым названием «Целебрекс» (Celebrex). Целекоксиб избирательно нарушает образование простагландинов, участвующих в формировании воспалительной реакции, и не влияет на продукцию простагландинов, регулирующих почечный кровоток и целостность слизистой оболочки ЖКТ. Оказывает выраженное противовоспалительное и анальгезирующее действие, не влияет на агрегацию тромбоцитов. Угнетая ЦОГ 2, препарат уменьшает количество простагландинов преимущественно в очаге воспаления, подавляет экссудативную и пролиферативную фазы воспаления [10, 11].

M. Dougados и соавт. [10] опубликовали данные 6-недельного исследования эффективности НПВП (целекоксиб и кетопрофен) по сравнению с плацебо у 246 больных АС: целекоксиб 100 мг 2 раза в день не уступал по эффективности кетопрофену в дозе 100 мг 2 раза в день и оказался значительно более действенным, чем плацебо. После 6 нед терапии пациентов включили в 2-летнее исследование влияния НПВП на рентгенологическое прогрессирование АС. Все больные принимали целекоксиб по 100 мг 2 раза в день, дозу препарата можно было увеличивать до 200 мг 2 раза в день или перейти на прием другого НПВП. Пациенты были распределены в 2 группы: больные 1-й группы принимали НПВП регулярно, 2-й группы — по требованию. В 1-й группе темпы рентгенологического прогрессирования по индексу mSASSS были в 4 раза ниже, чем во 2-й. Это свидетельствует о том, что НПВП при АС оказывают базисное действие, и подчеркивает необходимость их систематического приема [12]. Нежелательные явления (НЯ), связанные с приемом препарата, несколько чаще встречались у больных 1-й группы, постоянно принимавших НПВП, чем у пациен-

тов 2-й группы. Так, повышение артериального давления (АД) отмечено у 9% больных 1-й группы и у 3% — 2-й, боль в животе — у 11 и 6% соответственно, диспепсия — у 41 и 38%. Данные, полученные в этом исследовании, согласуются с результатами более раннего (1976 г.) исследования, также свидетельствующими о возможном болезнью-модифицирующем эффекте непрерывной терапии НПВП [13].

Таким образом, длительное лечение НПВП замедляет рентгенологическое прогрессирование АС, а переносимость НПВП при продолжительном постоянном лечении незначительно отличается от таковой при нерегулярном их приеме.

Данные об уменьшении рентгенологического прогрессирования АС под влиянием НПВП требуют патогенетического обоснования. ЦОГ 2 участвует в формировании костной ткани: у экспериментальных мышшей, не имевших ЦОГ 2, и у мышшей, получавших препараты, ингибирующие ЦОГ 2, выявлено замедление формирования костной мозоли после переломов, что объясняется подавлением активности остеобластов [14]. Иммуногистохимическое исследование образцов синовиальной оболочки, полученных у больных АС, остеоартрозом, РА, а также псориазическим артритом, показало, что экспрессия ЦОГ 2 была наиболее высокой в образцах, взятых у пациентов с АС [15]. Если повышенный уровень ЦОГ 2 при АС действительно связан с увеличением активности остеобластов, что способствует усилению формирования костной ткани (синдесмофитов), то подавление ЦОГ 2 с помощью НПВП может предотвратить образование синдесмофитов. Как неселективные, так и ЦОГ 2-селективные НПВП подавляют ЦОГ 2, поэтому замедление рентгенологического прогрессирования при АС можно ожидать при приеме обоих видов НПВП. Клинические исследования показали, что обычные НПВП могут снизить риск появления гетеротопического остеогенеза после артропластики тазобедренных суставов на 50–65%, что согласуется с данными, полученными в эксперименте у животных [16, 17].

J. Sieperg и соавт. [18] изучили эффективность и безопасность различных доз целекоксиба и диклофенака у больных. Было проведено 12-недельное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование эффективности и безопасности различных доз целекоксиба (200 мг 1 раз в день и 200 мг 2 раза в день) и диклофенака (75 мг 2 раза в день) у больных АС. Анализировали основные показатели АС в динамике на фоне терапии: интенсивность боли по ВАШ, активность заболевания, нарушение функциональной способности, объем движений и НЯ. В исследовании участвовало 458 больных. Те, кто получал БПВП, продолжали принимать стабильную дозу препарата, кроме того, в исследование включены пациенты, леченные преднизолоном 10 мг/сут. Ингибиторы протонной помпы больные принимали по усмотрению врача. Целекоксиб в дозе 200 мг/сут получали 153 пациента, 200 мг 2 раза в день — 150, а диклофенак 75 мг 2 раза в день — 155. Интенсивность боли по ВАШ через 12 нед существенно уменьшилась во всех 3 группах и у леченных целекоксибом и диклофенаком не различалась. Критериям эффективности терапии при АС ASAS 20 соответствовало большее число больных в группах, получавших целекоксиб в дозе 400 мг/сут (59,7%) и диклофенак (60,2%), чем в группе принимавших целекоксиб 200 мг/сут (46,0%). Итак, было показано, что при АС эффективность целекоксиба в дозе 200 и 400 мг/сут в отношении болевого

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

синдрома сопоставима с таковой диклофенака 150 мг/сут, а параметры, характеризующие воспаление, улучшались при лечении целебрексом 400 мг/сут и диклофенаком более выражено, чем при приеме целебрекса 200 мг/сут.

Особое внимание в данной работе было уделено развитию НЯ у больных. В целом побочные реакции, требующие лечения, выявлены у 251 (54,8%) пациента. Анализ серьезных НЯ (стенокардия, одышка, обострение средиземноморской лихорадки) показал, что только одно из этих явлений было связано с приемом препарата (развитие одышки на фоне приема целекоксиба 200 мг 1 раз в день).

НЯ со стороны ЖКТ достоверно чаще возникали на фоне лечения диклофенаком (28,4%), чем целекоксибом 200 мг/сут (15,0%) или 400 мг/сут (16,7%;  $p=0,006$ ,  $\chi^2$ -test). Кардиологические нарушения выявлены у 6 (1,3%) пациентов (поровну в каждой группе терапии): у 3 больных, принимавших целекоксиб 200 мг/сут, отмечен приступ тахикардии и у 3 пациентов, принимавших диклофенак, — стенокардия и тахикардия. Повышение АД наблюдалось у 1 больного, принимавшего целекоксиб 200 мг/сут, и у 2 больных, леченных диклофенаком. При лечении диклофенаком чаще отмечалось повышение уровня печеночных трансаминаз. Появление головной боли встречалось неожиданно часто у больных всех групп. Прервали лечение из-за НЯ при приеме диклофенака 15 (9,7%) больных, целекоксиба 200 мг/сут — 8 (5,2%), целекоксиба 200 мг 2 раза в день — 12 (8%). Различия в группах оказались статистически недостоверными.

Благодаря высокой эффективности, хорошей переносимости, а также благоприятному действию на суставной хрящ целекоксиб широко используется для длительной симптоматической терапии различных заболеваний. В исследовании *in vitro* в хряще, полученном при хирургическом лечении больных остеоартрозом, изучено влияние целекоксиба и диклофенака на процессы метаболизма [19]. Согласно полученным данным, целекоксиб в отличие от диклофенака способствовал увеличению числа [3Н]-PG-молекул, участвующих в синтезе простагландинов хряща, увеличивал число вновь синтезированных молекул гиалуроновой кислоты, замедлял разрушение сети [3Н]-НА-молекул, участвующих в синтезе гиалуроновой кислоты. Позитивное действие целекоксиба на хрящ связано с предотвращением ингибции синтеза простагландинов хряща, индуцируемой ИЛ 1 и ФНО  $\alpha$  [20], и может иметь большое биологическое и клиническое значение.

Появляется все больше доказательств ускоренного развития атеросклероза на фоне различных ревматических заболеваний, в том числе АС [21, 22]. Кроме того, в последние годы особый интерес вызывает возможность развития тромбозомболических осложнений у больных, принимавших селективные НПВП. В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании, в котором больные РА и остеоартрозом получали целекоксиб в дозе 400 мг/сут и неселективные НПВП, не выявлено достоверных различий в частоте возникновения кардиоваскулярных осложнений на фоне лечения селективным и неселективным НПВП [23, 24]. Результаты еще двух исследований с применением целекоксиба в высоких дозах также позволили отказаться от суждений в отношении небезопасности только селективных НПВП. Это исследование PreSAP, в котором целекоксиб в дозе 400 мг/сут сравнивали с плацебо в отношении риска развития колоректальных аденом, и исследование ADAPT, в котором

оценивали влияние целекоксиба на течение болезни Альцгеймера, в развитии и прогрессировании которой также может играть роль активизация фермента ЦОГ. Результаты этих исследований решительно опровергли предположения о повышенной сердечно-сосудистой опасности целекоксиба. В исследовании PreSAP частота кардиоваскулярных осложнений в группе плацебо составила 1,8%, а в группе целекоксиба — 1,7% (относительный риск — 1,0) [25]. Аналогично в исследовании ADAPT риск сердечно-сосудистых осложнений в группах плацебо и целекоксиба был одинаковым, а в группе напроксена, который применяли в качестве препарата сравнения, он оказался вдвое выше [26]. На сегодняшний день, по данным клинических, ретроспективных наблюдательных и популяционных исследований, наименьший риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы демонстрирует целекоксиб. Пациенты, принимающие любые НПВП, включая напроксен, имеют более высокий риск развития кардиоваскулярных осложнений по сравнению с теми, кто не принимает препараты этой группы. Однако этот риск для целекоксиба представляется более низким по сравнению с таковым мелоксикама, нимесулида и эторикоксиба [27, 28].

К сожалению, терапия НПВП может сопровождаться различными осложнениями со стороны ЖКТ. Например, исследования в США показали, что 107 тыс. госпитализаций в год связано с развитием гастроинтестинальных осложнений при терапии НПВП [29–31].

Безопасность целекоксиба в отношении ЖКТ активно исследовалась в течение последних 10 лет. Длительное (6 мес) изучение безопасности целекоксиба (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study — CLASS) в дозе 800 мг/сут показало, что у леченных этим препаратом больных, не принимавших низкие дозы аспирина, частота развития язв была меньше, чем при приеме обычных НПВП (диклофенак 150 мг/сут и ибупрофен 2400 мг/сут) [23]. В других исследованиях, проведенных у больных РА или остеоартрозом, показано, что различные гастроинтестинальные нарушения (боль в животе, диспепсия, рвота) наблюдались чаще у принимавших напроксен, чем у леченных целекоксибом, а частота развития осложненных язв верхних отделов ЖКТ была ниже на фоне терапии этим селективным ингибитором ЦОГ 2, чем неселективными НПВП (напроксен, диклофенак или ибупрофен) [32, 33].

По данным метаанализа 52 рандомизированных клинических исследований, в которых целекоксиб сравнивали с плацебо и неселективными НПВП (диклофенак, ибупрофен и напроксен), частота осложнений со стороны ЖКТ (кровотечения и перфорации верхних и нижних отделов ЖКТ, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а также железодефицитная анемия на фоне приема целекоксиба) составила 1,8%, что намного ниже, чем при использовании «традиционных» препаратов (5,3%;  $p<0,0001$ ), но несколько выше (однако недостоверно), чем в группе плацебо (1,2%) [34].

В исследовании CONDOR (Celecoxib versus Omeprazole and Diclofenac in patients with Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis) больные РА и остеоартрозом в возрасте 18–59 лет с язвенным анамнезом и 60 лет и старше с наличием или отсутствием язвенного анамнеза, не инфицированные *H. pylori*, в течение 6 мес принимали целекоксиб 400 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут в комбинации с омепразолом 20 мг.

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Число серьезных осложнений со стороны ЖКТ в группе пациентов, принимавших комбинацию диклофенака и омепразола оказалось достоверно выше, чем в группе монотерапии целекоксибом: язвы желудка/двенадцатиперстной кишки возникли у 20 и 5 больных, железодефицитная анемия — у 77 и 15, а отмена лечения из-за осложнений со стороны ЖКТ потребовалась 8 и 6% соответственно ( $p < 0,001$ ). Таким образом, комбинация традиционного НПВП дикло-

фенака и ингибитора протонной помпы отчетливо уступала по безопасности целекоксибу [35].

Целекоксиб — единственный селективный НПВП, прошедший проверку по всем возможным параметрам безопасности [36]. Согласно данным клинических, ретроспективных наблюдательных и популяционных исследований, у целекоксиба установлен наименьший риск развития осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Khan M.A. Update on spondyloarthropathies. *Ann Int Med* 2002;136:896–907.
- Gran J.T., Husby G., Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromsø, northern Norway. *Ann Rheum Dis* 1985;44:359–67.
- Kaipainen-Seppänen O., Aho K., Heliövaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheum* 1997;24:496–9.
- Van der Linden S.M., Valkenburg H.A., de Jongh B.M. et al. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthr Rheum* 1984;27:241–9.
- Trontzas P., Andrianakos A., Miyakis S. et al. Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. The ESORDIG study. *Clin Rheum* 2005;24:583–9.
- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарты лечения. *PMЖ* 2001;7–9:265–70.
- Zochling J., van der Heijde D., Burgos-Vargas R. et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442–52.
- Braun J., Davis J., Dougados M. et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:316–20.
- Gossec L., van der Heijde D., Melian A. et al. Efficacy of cyclooxygenase-2 inhibition by etoricoxib and naproxen on the axial manifestations of ankylosing spondylitis in the presence of peripheral arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1563–7.
- 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 antiinflammatory drug. *Arthr Rheum* 2001;44:180–5.
- Barkhuizen A., Steinfeld S., Robbins J. et al. Celecoxib is efficacious in treating the signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl. 3):338.
- 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;52:1756–65.
- Boersma J.W. Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenylbutazone. *Scand J Rheum* 1976;5:60–4.
- Zhang X., Schwarz E.M., Young D.A. et al. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. *J Clin Invest* 2002;109:1405–15.
- Siegle I., Klein T., Backman J.T. 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;41:122–9.
- Ijiri K., Matsunaga S., Fukuda T. et al. Indomethacin inhibition of ossification induced by direct current stimulation. *J Orthop Res* 1995;13:123–31.
- Neal B., Rodgers A., Dunn L. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for preventing heterotopic bone formation after hip arthroplasty. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3:CD001160.
- 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;67:323–9.
- Hajjal H.E.L., Marcellis A., Devogelaer J.-P. et al. Celecoxib has a positive effect on the overall metabolism of hyaluronan and proteoglycans in human osteoarthritic cartilage. *J Rheum* 2003;30:2444–51.
- Mastberger S.C., Lafeber F.P., Bijlsma J.W. Selective COX-2 inhibition prevents proinflammatory cytokine-induced cartilage damage. *Rheumatology* 2002;41:801–8.
- Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology* 2005;44:1473–82.
- Peters M.J., van der Horst-Bruinsma I.E., Dijkman B.A. et al. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Sem Arthr Rheum* 2004;34:585–92.
- Silverstein F., Faich G., Goldstein J. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247–55.
- Singh G., Fort J.G., Goldstein J.L. et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 Study. *Am J Med* 2006;119:255–66.
- Arber N., Eagle C., Spicak J. et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006;355:885–95.
- Bertagnoli M.M., Eagle C.J., Zauber A.G. et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006;355:873–84.
- Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;11(342): 7086.
- Lanas A., Garcia-Rodriguez L.A., Arroyo M.T. et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55(12):1731–8.
- Fries J.F., Murtagh K.N., Bennett M. et al. The rise and decline of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2004;50:2433–40.
- Singh G., Rosen Ramey D. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective—1997. Arthritis, rheumatism, and aging medical information system. *J Rheum* 1998;51(Suppl.):8–16.
- Solomon D.H. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors and cardiovascular events. *Arthr Rheum* 2005;52:1968–78.
- Bensen W., Zhao S., Burke T. et al. Upper gastrointestinal tolerability of celecoxib, a COX-2 specific inhibitor, compared to naproxen and placebo. *J Rheum* 2000;27:1876–83.
- Goldstein J., Silverstein F., Agrawal N. et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1681–90.
- Singh G., Triadafilopoulos G., Agrawal N. et al. Safety without borders: upper and lower gastrointestinal safety of celecoxib in a pooled analysis of 52 prospective, randomised, doubleblinded, parallel-group clinical trials [abstract]. *Arthr Rheum* 2010;62(Suppl. 10):2205.
- Chan F.K., 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(9736):173–9.
- Каратеев А.Е. Целекоксиб, эторикоксиб, мелоксикам и нимесулид: сравнение достоинств и недостатков. *Совр ревматол* 2011;2:9–20.