

**НОВЫЕ ДАННЫЕ О СНИЖЕНИИ НПВП-АССОЦИИРОВАННОГО РИСКА:  
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ CONDOR***М.Л. Максимов*

Первый Московский государственный медицинский университет, Россия

**NEW DATA OF NSAIDS-RISK REDUCED: STUDY CONDOR RESULTS***M.L. Maximov*

First Moscow State Medical University Russia

© М.Л. Максимов, 2010 г.

Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), оказывающими селективное ингибирующее влияние на циклооксигеназу-2, и неселективными НПВП в сочетании с ингибиторами протонной помпы (ИПП) приводит практически к одинаковым последствиям со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Целью исследования КОНДОР явилось сравнение риска развития желудочно-кишечных осложнений при назначении цекоксиба и риска при применении диклофенака медленного высвобождения в сочетании с омепразолом. Риск развития клинически значимых изменений на протяжении всего желудочно-кишечного тракта у пациентов, которые получали цекоксиб, был ниже, чем у пациентов, получавших неселективные НПВП в сочетании с ИПП. Данные, полученные в результате исследования, должны способствовать пересмотру методов снижения риска осложнений при применении НПВП.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), циклооксигеназа-2, ингибиторы протонной помпы (ИПП), риск желудочно-кишечных осложнений.

Cyclo-oxygenase (COX)-2-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and non-selective NSAIDs plus a proton-pump inhibitor (PPI) have similar upper gastrointestinal outcomes, but risk of clinical outcomes across the entire gastrointestinal tract might be lower with selective drugs than with non-selective drugs. We aimed to compare risk of gastrointestinal events associated with celecoxib versus diclofenac slow release plus omeprazole. Risk of clinical outcomes throughout the gastrointestinal tract was lower in patients treated with celecoxib than in those receiving a non-selective NSAID plus a PPI. These findings should encourage review of approaches to reduce risk of NSAID treatment.

**Key words:** non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), cyclo-oxygenase-2, proton-pump inhibitors (PPIs), risk of gastrointestinal events

**Введение.** На сегодня в мировой медицинской литературе представлено огромное количество данных по побочным эффектам терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), прежде всего — по токсическому влиянию этой группы лекарственных средств на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Известно, что НПВП-индуцированное эрозивно-язвенное повреждение может быть локализовано практически в любом отделе пищеварительной трубки. Однако наиболее частым предметом дискуссии традиционно является НПВП-индуцированное повреждение слизистой гастродуоденальной зоны. Приверженность традициям доходит до того, что в сознании большинства коллег понятия «НПВП-индуцированное повреждение пищеварительного тракта» и «НПВП-гастропатия» являются абсолютно синонимичными. Тем не менее, токсическое воздействие НПВП на тонкую кишку (НПВП-индуцированная энтеропатия), несмотря на относительно редкое обсуждение в литературе, встречается значительно чаще, чем принято считать.

По данным A. Lanas, поражения гастродуоденальной зоны встречаются примерно в 5 раз чаще, чем поражение тонкой и толстой кишки. При этом летальность от НПВП-индуцированных желудочно-кишеч-

ных осложнений практически одинакова при локализации патологического процесса как в гастродуоденальной зоне, так и в нижних отделах ЖКТ [1]. По данным I. Bjarnason, количество побочных эффектов от НПВП в дистальных отделах кишечника может даже превышать таковое в гастродуоденальной зоне [2]. M. Langman сообщает, что основная причина интестинальных перфораций или кровотечений была связана именно с приемом нестероидных препаратов [3]. A. Morgis при изучении историй болезни 46 пациентов с ревматоидным артритом, принимающих НПВП, отметил, что в 41% случаев имела место железодефицитная анемия с характерной картиной гиперемии и изъязвлений при энтероскопии [4]. W. Kessler провел ретроспективное исследование распространенности хирургических осложнений со стороны тонкой кишки, вызванных приемом НПВП. Вдвое чаще язвы локализовались в подвздошной кишке, чем в тощей, причем в 50% случаев было выявлено распространенное поражение тонкой кишки. Осложнения, связанные с нестероидными язвами, в 50% проявлялись кровотечением, в 33% — перфорацией и в 17% случаев — кишечной обструкцией [5]. Также, известно, что у пациентов, принимающих

НПВП длительное время, развиваются воспалительные изменения в тонкой кишке на фоне анемии и гипоальбуминемии, которые могут сохраняться в течение 16 месяцев после отмены препарата [6, 7]. В целом эти исследования показали, что тонкая кишка достаточно часто является зоной хронической кровопотери у больных, принимающих НПВП.

Открытие двух изоформ циклооксигеназы побудило многих исследователей искать возможность для избирательного подавления активности ЦОГ-2 при минимальном влиянии на ЦОГ-1. Однако поскольку НПВП-индуцированное повреждение слизистой оболочки тонкой кишки связано не только с ингибированием простагландинов, вначале не было определенной ясности, насколько селективное подавление активности ЦОГ-2 способно уменьшить явления НПВП-энтеропатии. Обнадеживающими явились результаты экспериментальных и клинических исследований, в которых было показано, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 не проявляют таких гастротоксических свойств, как традиционные НПВП. В 1999 году группа исследователей во главе с I. Vjagnason опубликовала обзор экспериментальных исследований, в котором сравнивались влияние селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ на интенсивность и темпы кишечной проницаемости, а также суммарная площадь повреждений эпителия тонкой кишки при применении индометацина, диклофенака, мелоксикама и целекоксиба в эквивалентных дозах. При сопоставлении результатов клинических испытаний целекоксиба с данными литературы о частоте гастроэнтерологических побочных эффектов, возникающих на фоне лечения стандартными НПВП, оказалось, что применение целекоксиба позволяет примерно в 8 раз снизить частоту поражения ЖКТ. По данным J. Goldstein, при сравнительной оценке влияния на слизистую оболочку тонкой кишки неселективных НПВП (напроксен), принимаемых совместно с омепразолом и монотерапией целебрексом, было показано 9-кратное уменьшение подобных повреждений [8].

НПВП-индуцированная энтеропатия с точки зрения эпидемиологии и своих последствий представляет собой клинически значимый патологический процесс. Понимание серьезности данной проблемы требует, с одной стороны, контроля за возникновением и течением патологического процесса в тонкой кишке на фоне приема НПВП и позволяет, с другой стороны, представлять и проводить мероприятия по целенаправленной и патогенетически обоснованной профилактики НПВП-индуцированной энтеропатии.

Существующие в настоящее время подходы к снижению риска осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с применением НПВП, рекомендуют использовать неселективные НПВП в сочетании с ингибиторами протонной помпы (ИПП) или циклооксигеназа-2 селективные НПВП в виде монотерапии [9–11]. Однако данные, основанные на предшествующих работах [12–15], предполагают, что обе стратегии снижают риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, но в этих работах не было оценен риск развития изме-

нений в нижних отделах ЖКТ. Применение НПВП связано с повреждением тонкой кишки и ободочного отдела толстой кишки [12, 16–18], что может проявляться кровотечением, образованием язв, скрытой кровопотерей или развитием анемии. Данные факты позволяют предположить, что применение ЦОГ-2 селективных НПВП (целекоксиб) ассоциировано с меньшим риском повреждения слизистой оболочки тонкой кишки по сравнению с неселективными НПВП в сочетании с ИПП [19–20]. Так как повреждение тонкой и ободочного отдела толстой кишки не является кислотозависимым, можно предположить, что риск клинических осложнений со стороны ЖКТ в целом, ассоциированных с приемом целекоксиба, будет ниже по сравнению с изменениями, связанными с приемом диклофенака в сочетании с омепразолом. Чтобы подтвердить это предположение, необходимы результаты сравнительного влияния терапии целекоксибом и комбинации неселективных НПВП в сочетании с ИПП на риск развития желудочно-кишечных осложнений на протяжении всего ЖКТ.

**Исследование CONDOR.** В 2010 году были представлены результаты сравнительного исследования влияния терапии целекоксибом и комбинации диклофенака с омепразолом у пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом на риск развития желудочно-кишечных осложнений — исследование CONDOR (Celecoxib versus Omeprazol and Diclofenac in patients with Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis. Прим. ред.) [21]. Данное исследование было проведено в 32 странах на клинических базах 196 исследовательских центров. В исследование были включены пациенты с клиническим диагнозом остеоартроз или ревматоидный артрит, кому был показан регулярный прием НПВП в течение не менее 6 месяцев. В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 60 лет, с указанием на наличие в анамнезе гастродуоденальных язв и кровотечений или без них. Тест на *Helicobacter pylori* на момент скрининга у этих пациентов был отрицательным. Из исследования исключались пациенты, принимавшие антиагрегационные или антикоагулянтные препараты, страдающие ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, облитерирующими заболеваниями периферических артерий, то есть пациенты, имеющие сердечно-сосудистые риски.

Пациенты, включенные в исследование (4484 пациента), были рандомизированы в группы лечения в соотношении 1:1 — группа пациентов, которые получали целекоксиб в дозе 200 мг два раза в день (2238) и группа пациентов (2246), получавших диклофенак медленного высвобождения в дозе 75 мг два раза в день плюс омепразол 20 мг один раз в день в течение 6 месяцев. Исследование и наблюдение за пациентами продолжалось в течение всего периода лечения, равного 6 месяцам. В рамках дизайна исследования пациентам были назначены фиксированные сроки наблюдения, во время которых проводилось физикальное обследование, оценивалось соблюдение режима приема исследуемого препарата, применение сопутствующих препаратов, безопасность, опреде-

лялся показатель общей оценки артрита пациентом, уровень гемоглобина и гематокрита, биохимические показатели изменений со стороны ЖКТ представлены в таблице.

Таблица

## Основной критерий оценки и его компоненты

Виды осложнений	Препараты	
	целекоксиб (n=2238)	диклофенак + омепразол (n=2246)
Клинически значимые явления со стороны ЖКТ, всего	20	81
Гастродуоденальное кровотечение	3	3
Стеноз выходного отдела желудка	0	0
Гастродуоденальная, тонко- или толстокишечная перфорация	0	0
Тонкокишечное кровотечение	0	0
Толстокишечное кровотечение	1	1
Клинически значимая анемия установленного ЖК-происхождения, всего	5	24
Гастродуоденальные язвы или эрозии	5	20
Ранний рак желудка	0	1
Кровотечение из нижних отделов ЖКТ*	0	1
Язвы или эрозии нижних отделов ЖКТ	0	2
Острое ЖК кровотечение неясного происхождения, включая предполагаемое тонкокишечное кровотечение	1	0
Клинически значимая анемия предполагаемого скрытого ЖК происхождения, включая вероятную тонкокишечную анемию	10	53

Примечание: данные представлены в виде числа пациентов. \* — Эндоскопическая оценка анемии выявила ангиодисплазию толстой кишки у одного пациента в группе диклофенак + омепразол.

маркеры. Безопасность оценивали на основании данных физикального осмотра, лабораторных исследований, с помощью регистрации нежелательных явлений. Ввиду отсутствия критериев, оценивающих изменения как верхних, так и нижних отделов ЖКТ, в нашем исследовании в качестве стандартной основы был применен сложный критерий оценки клинически значимых изменений ЖКТ в целом, включавший клинически значимые изменения в верхних или нижних отделах ЖКТ. Этот критерий был разработан для оценки нескольких потенциальных исходов, значимых для клинической практики, начиная с прекращения лечения вследствие предполагаемой скрытой кровопотери, до госпитализации в стационар в связи с жизнеугрожающими осложнениями.

**Результаты исследования.** За время наблюдения в группах терапии было установлено 253 случая развития желудочно-кишечных осложнений (71 в группе целекоксиба и 182 в группе диклофенак + омепразол). Из них 20 клинически значимых желудочно-кишечных осложнений в группе пациентов, получавших целекоксиб и 81 — у пациентов, принимавших диклофенак + омепразол. Доля пациентов, которые достигли первичного критерия эффективности в течение 6 месяцев терапии, составила 0,9% (0,5–1,3) в группе целекоксиба и 3,8% (2,9–4,3) в группе диклофенак + омепразол ( $p < 0,0001$ ). Коэффициент риска составил 4,3 (2,6–7,0) в пользу препарата целекоксиб, то есть риск развития клинически значимых желудочно-кишечных осложнений в группе пациентов, получавших целекоксиб, был в 4 раза ниже, чем у пациентов, принимавших диклофенак + омепразол. Основные пока-

В группе пациентов, принимавших целекоксиб, было отмечено 15 случаев значимого снижения гемоглобина, тогда как в группе терапии диклофенаком + омепразолом — у 77 пациентов было выявлено снижение уровня гемоглобина. Из 92 пациентов, у которых отмечено снижение уровня гемоглобина на 20 г/л или более, при выявленных или не выявленных поражениях, у 50 пациентов отмечена концентрация гемоглобина ниже 115 г/л, из них, у 5 пациентов (10%) из группы терапии группы целекоксибом и 45 пациентов (90%) — группа лечения диклофенак + омепразол.

У 63 пациентов выявлены изменения, которые были расценены как клинически значимая анемия предполагаемого желудочно-кишечного происхождения, включая скрытую кровопотерю из тонкой кишки. Из них у 56 пациентов (89%) была выполнена гастроскопия, у 27 пациентов (43%) — колоноскопия, у 7 пациентов (11%) не было проведено ни одно из исследований; таким образом, сохраняется вероятность, что источником кровотечения была тонкая кишка.

152 случая вероятных желудочно-кишечных осложнений были расценены как не достигшие первичного критерия, из них в 51 случае в группе лечения целекоксибом отмечены 18 (35%) случаев — анемия вследствие нежелудочно-кишечных причин и 33 (65%) не соответствовали заранее определенным критериям, 101 случай — в группе терапии диклофенак + омепразол 26 (26%) случаев — анемия вследствие нежелудочно-кишечных причин и 75 (74%) не соответствовали заранее определенным критериям.

В группе пациентов, получавших терапию целекоксибом, отмечено достоверно меньше случаев возник-

новения симптоматических язв (25 пациентов, 1%), по сравнению с группой лечения диклофенак + омепразол (92 пациента, 5%) ( $p < 0,0001$ ).

На момент окончания исследования число пациентов с абдоминальными симптомами умеренной и тяжелой степени в группе терапии цефекоксибом составило 336 (16%), в группе диклофенак + омепразол — 384 пациента (19%) ( $p = 0,03$ ). В течение исследования 114 пациентов (6%) в группе цефекоксиба и 167 пациентов (8%) в группе диклофенак + омепразол были исключены из исследования вследствие развития желудочно-кишечных осложнений ( $p = 0,0006$ ).

**Обсуждение.** В данной популяции пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом, которые не получали антитромбоцитарные или антикоагулянтные препараты, частота клинически значимых желудочно-кишечных осложнений была в 4 раза выше в группе пациентов, принимавших диклофенак + омепразол по сравнению с группой лечения цефекоксибом. Отмечены существенные различия в отношении вероятности клинически значимой кровопотери из ЖКТ, в особенности, частота язв или эрозий в верхних отделах ЖКТ, ассоциированных со снижением гемоглобина, была значительно выше в группе диклофенак + омепразол по сравнению с группой пациентов, принимавших цефекоксиб.

Снижение уровня гемоглобина, в отсутствие установленных поражений, отмечено в 5 раз чаще у пациентов, принимавших диклофенак + омепразол по сравнению с теми, кто принимал цефекоксиб. Снижение уровня гемоглобина — это важная, однако редко признаваемая находка, поскольку скрытая кровопотеря редко оценивается в исследованиях. В отличие от явного кровотечения, скрытая кровопотеря из ЖКТ не обязательно приводит к госпитализации, как в нашем исследовании. Тем не менее, нельзя недооценивать значимость выраженного снижения гемоглобина, поскольку в клинической практике эта находка часто обуславливает дальнейшее обследование и преждевременное прекращение лечения. Результаты эпидемиологических исследований подтверждают, что даже незначительное снижение гемоглобина (на нижней границе нормы или несколько ниже нее) связано с повышением риска заболеваемости, плохих функциональных исходов, госпитализации и смертности.

Терапия препаратом цефекоксиб было ассоциирована с более низкой частотой возникновения абдоминальных симптомов и преждевременного исключения пациентов из исследования, вследствие развития желудочно-кишечных осложнений по сравнению с лечением диклофенаком в сочетании с омепразолом. Это небольшие, но значимые различия противостоят результатам недавно проведенного метаанализа [22], которые заставили предположить, что комплексная терапия неселективными НПВП + ИПП лучше переносится по сравнению с монотерапией ЦОГ-2 селективными НПВП.

Результаты исследования CONDOR представляют глобальную значимость для всего медицинского сообщества. Во-первых, проведено прямое строгое срав-

нение двух распространенных стратегий снижения НПВП-ассоциированного риска. Во-вторых, в отличие от предшествующих исследований исходов желудочно-кишечных кровотечений, которые были сосредоточены только на проявлениях, возникающих в верхних отделах ЖКТ, в данном исследовании был применен сложный критерий оценки, охватывающий многие желудочно-кишечные осложнения, начиная с прекращения лечения вследствие снижения гемоглобина до госпитализации вследствие осложнений. В-третьих, результаты исследования будут иметь влияние на клиническую практику, так как они демонстрируют клиническую важность снижения гемоглобина, ассоциированного с использованием НПВП, даже если у пациента нет, явных клинических признаков заболевания ЖКТ. Полученные в ходе исследования CONDOR результаты должны способствовать пересмотру рекомендаций по лечению пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом.

ЦОГ-2-селективные НПВП были разработаны с целью обеспечить противовоспалительное лечение; предотвратить ингибирование ЦОГ-1 и недостаток фермента в кишечнике поддерживающего целостность слизистой. Несколько крупных исследований [23–25] продемонстрировали меньшую частоту образования язв в верхних отделах ЖКТ и осложнений у пациентов, которые применяют эти препараты, по сравнению с неселективными НПВП. Хотя ИПП эффективно подавляют образование язв в верхних отделах желудочно-кишечного тракта [12, 14], исследование CONDOR, путем прямого сравнения стратегий снижения желудочно-кишечного риска, представило новые данные о влиянии двух лечебных подходов на желудочно-кишечный тракт.

Кроме того, результаты исследования CONDOR позволяют считать препаратом выбора для лечения пациентов с хроническими заболеваниями, требующими длительного приема НПВП именно цефекоксиб. Принимая во внимание высокую частоту НПВП-индуцированных эрозивно-язвенных поражений пищеварительного тракта, осложненных кровотечением, трудности диагностики и бесперспективность лечения пациентов с данной патологией, а также малую эффективность в этой ситуации традиционных противоязвенных препаратов, именно цефекоксиб является тем единственным средством, которое способно предотвратить зачастую фатальные осложнения терапии НПВП, и тем самым сохранить жизнь больному.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Lanas A. et al.* Am. J. Gastroenterol. 2005; 100:1685–1693.
2. *Bjarnason I., Zanelli G., Prouse P., Williams P., Gumpel M.J., Levi A.J.* Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the human small intestine. *Drugs* 1986; 32 (Suppl): 35–41.
3. *Langman M.J.S, Morgan L., Worall A.* Use of inflammatory drugs by patients admitted with small or

- large bowel perforations and haemorrhage. *Br. Med. J.* 1985; 290: 347–349.
4. *Morris A.J., Wasson L.A., Mackenzie J.F.* Small bowel enteroscopy in undiagnosed gastrointestinal blood loss *Gut* 1992; 887–889.
  5. *Kessler W.F., Shires G.T.* 3<sup>rd</sup>, *Fahey T.J.* 3<sup>rd</sup>. Surgical complications of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced small bowel ulceration. *J. Am. Coll. Surg.* 1997; 185(3): 250–4.
  6. *Bjarnason I., Zanelli G., Smith T., Prouse P., Williams P., Smethurst P., Delacey G., Gumpel M.J., Levi A.J.* Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987; 93: 480–489.
  7. *Bjarnason I., Zanelli G., Smith T., Smethurst P., Price A.B., Gumpel M.J., Levi A.J.* The pathogenesis and consequence of non-steroidal anti-inflammatory drug induced small intestinal inflammation. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 1987; 64: 55–62.
  8. *Goldstein J.L., Silverstein F.E., Agrawal N.M. et al.* Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am. J. Gastroenterol.* 2000, 95, 1681–1690.
  9. *Chan F.K., Abraham N.S., Scheiman J.M., Laine L.* Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 2908–2918.
  10. *Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G., Abramson S., Altman R.D., Arden N.* OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 137–162.
  11. *Scheiman J.M., Fendrick A.M.* Summing the risk of NSAID therapy. *Lancet* 2007; 369: 1580–1581.
  12. *Chan F.K., Hung L.C., Suen B.Y., et al.* Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 2104–2110.
  13. *Lanas A., Bajador E., Serrano P., et al.* Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 834–839.
  14. *Lai K.C., Chu K.M., Hui W.M., et al.* Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am. J. Med.* 2005; 118: 1271–1278.
  15. *Ray W.A., Chung C.P., Stein C.M., et al.* Risk of peptic ulcer hospitalizations in users of NSAIDs with gastroprotective cotherapy versus coxibs. *Gastroenterology* 2007; 133: 790–798.
  16. *Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, Lee FD, Russell RI.* Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 749–754.
  17. *Bjarnason I., O'Morain C., Levi A.J., Peters T.J.* Absorption of 51chromium-labeled ethylenediaminetetraacetate in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1983; 85: 318–322.
  18. *Graham D.Y., Opekun A.R., Willingham F.F., Qureshi W.A.* Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3: 55–59.
  19. *Goldstein J.L., Eisen G.M., Lewis B., Gralnek I.M., Zlotnick S., Fort J.G.* Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3: 133–141.
  20. *Goldstein J.L., Eisen G.M., Lewis B., et al.* Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 25: 1211–1222.
  21. *Francis K. L. Chan et al.* Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. // *The Lancet*, Volume 376, Issue 9736, P. 173–179.
  22. *Spiegel B.M., Farid M, Dulai G.S., Gralnek I.M., Kanwal F.* Comparing rates of dyspepsia with coxibs vs NSAID+PPI: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2006; 119: 448. e27–36.
  23. *Bombardier C., Laine L., Reicin A., et al,* for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1520–1528.
  24. *Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L., et al.* Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247–1255.
  25. *Singh G, Fort J.G., Goldstein J.L., et al,* for the SUCCESS-I Investigators. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am. J. Med.* 2006; 119: 255–266.