

Целекоксиб, эторикоксиб, мелоксикам и нимесулид: сравнение достоинств и недостатков

А.Е. Каратеев

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев aekarateev@rambler.ru

Contact: Andrei Evgenyevich Karateyev aekarateev@rambler.ru

Основное направление современной фармакотерапии ревматических заболеваний (РЗ) — раннее и агрессивное лечение, цель которого — замедление прогрессирования болезни вплоть до достижения медикаментозной ремиссии [1].

Однако даже *правильная* патогенетическая терапия не всегда позволяет достичь полного успеха и быстрого облегчения страданий у всех больных. Так, по данным Российского регистра инфликсимаба, среди 225 больных ревматоидным артритом (РА), получавших этот генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) не менее 1 года, ремиссия (DAS <2,6) была достигнута лишь у 16,9% [2]. Кроме того, пациенты, с которыми в основном приходится иметь дело ревматологам, болеют в течение длительного времени. Многие из них не получали ранее *правильное* лечение и в настоящее время серьезно инвалидизированы (выраженная деформация суставов и стойкие нарушения функции опорно-двигательной системы). Поэтому одним из центральных направлений комплексной терапии РЗ остается купирование основных симптомов поражения суставов и позвоночника, прежде всего хронической боли. С этой целью наиболее широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1, 3, 4]. По замечанию главного ревматолога России акад. Е.Л. Насонова, значение НПВП для ревматологии заключается в том, что действие этих препаратов позволяет «перекрывать» практически весь спектр основных симптомов, связанных с РЗ [3, 4].

Необходимость использования НПВП в современной ревматологии убедительно показана немецкими исследователями S. Ziegler и соавт. [5], которые сравнили изменение тяжести течения и исходы РА за 10 лет (1997—2007), основываясь на анализе национальной базы данных, содержащей информацию о 38 723 таких больных. Согласно полученным результатам, внедрение новых методов лечения, прежде всего ГИБП, а также комбинированное использование базисных противовоспалительных препаратов позволили достичь впечатляющих успехов. Оказалось, что число больных с высоким уровнем активности (DAS 28 >5,1) снизилось с 35,9% в 1997 г. до 10% в 2007; при этом число лиц с низкой активностью РА (DAS 28 <3,2) выросло более чем в 2 раза — 22,5 и 49,1%, как и число больных с ремиссией (DAS 28 <2,6) — 13,7 и 27,3% соответственно. **Но при этом выраженность болевых ощущений, оцениваемая по ВАШ (10 см), осталась практически на прежнем уровне.** Если в 1997 г. средняя оценка боли составляла 4,7 балла, то в 2007 г. — 4,5 балла; сильная боль (от 7 до 10 баллов) была выявлена у

27,6 и 23,2% пациентов соответственно. Поэтому потребность в симптоматических средствах практически не изменилась, и если в 1997 г. НПВП принимали 47,3% больных, то в 2007 г. — 44,7%. Однако при этом с 7,5 до 11,4% выросло и количество потребителей других анальгетиков.

Россия — уникальная страна по числу зарегистрированных НПВП. На нашем фармацевтическом рынке их насчитывается 16: *ацеклофенак, диклофенак, ибупрофен, кеторолак, кетопрофен, лорноксикам, мелоксикам, метамизол, напроксен, нимесулид, пироксикам, теноксикам, фенилбутазон, флупирпрофен, целекоксиб и эторикоксиб.* Здесь перечислены лишь так называемые непатентованные международные наименования; препаратов, выпускаемых различными фирмами, конечно, на порядок больше. Такое разнообразие создает серьезные трудности для практикующих врачей, поскольку зачастую даже эксперты не могут точно определить, в чем достоинства и недостатки того или иного лекарства по сравнению с другими представителями этой группы препаратов. Однако только на основании сравнения достоинств и недостатков различных лекарств можно сделать рациональный выбор конкретного НПВП для конкретной клинической ситуации. Несомненно, основным источником достоверной информации являются хорошо организованные многоцентровые рандомизированные клинические исследования (РКИ). Кроме того, ценные данные о безопасности препаратов в реальной клинической практике дают популяционные ретроспективные исследования. Работы эпидемиологов представляют в этом плане особый интерес, поскольку РКИ из-за известных ограничений, в частности, исключения больных с серьезными факторами риска, не всегда позволяют оценить вероятность развития ряда опасных, но относительно редких побочных эффектов [4].

Настоящий обзор представляет собой краткий анализ достоинств и недостатков четырех препаратов, которые в России относятся к группе селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2) — с-НПВП: *мелоксикам, нимесулид, целекоксиб и эторикоксиб.*

Сравнение эффективности мелоксикама, нимесулида, целекоксиба и эторикоксиба

Имеется очень ограниченное число хорошо организованных крупных исследований, целью которых было прямое («head to head») сравнение терапевтического потенциала различных с-НПВП. Тем не менее такие исследования проводились, например сравнение эффективности целекоксиба

200 мг/сут, эторикоксиба 30 мг/сут и плацебо у 1200 больных остеоартрозом — ОА (два РКИ). При этом существенной разницы между двумя «коксибами» по выраженности уменьшения боли и улучшения самочувствия не выявлено [6].

Имеется несколько локальных работ, посвященных сравнению нимесулида, мелоксикама и целекоксиба, в которых первый препарат демонстрировал более быстрое и сильное анальгетическое действие. Однако эти РКИ были непродолжительными, а число их участников не превышало нескольких десятков, что существенно ограничивает их значение и не позволяет делать глобальные выводы о достоинствах этого препарата [7, 8].

Среди показателей терапевтического потенциала лекарства одним из наиболее ценных и доступных для систематического анализа представляется число больных, которые прерывают лечение из-за его неэффективности. Изучению этого показателя посвящено исследование R. Moore и соавт. [9]. Используя результаты серии РКИ, в которых изучалась эффективность НПВП при ОА, авторы сравнили число больных, прервавших лечение целекоксибом в суточной дозе 200/400 мг, эторикоксибом 30/60 мг, ибупрофеном 2400 мг, напроксеном 1000 мг и плацебо. Напроксен оказался наиболее эффективным — терапию этим препаратом прервали лишь 4% больных; целекоксиб фактически не отличался от эторикоксиба — 8 против 6—8%, и лишь ибупрофен оказался явно хуже — 13%. При этом все НПВП превосходили плацебо, прием которого прекратили 19% пациентов.

Большой интерес представляет метаанализ, проведенный китайскими учеными, которые сравнивали эффективность и безопасность 7 разных НПВП. Авторы использовали данные 19 РКИ продолжительностью от 2 до 8 нед, выполненных в Китае (суммарно 4657 больных ОА и РА). Согласно полученным результатам, нимесулид демонстрировал несколько лучшее лечебное действие, чем мелоксикам, — он был оценен как «эффективный» у 79,8% больных (75,7—84,0%). Мелоксикам давал значимое улучшение у 68,4% (59,2—79,6%) больных. Среди пациентов, получавших диклофенак, терапия оказалась эффективной у 77,1% (69,2—85,0%) [10].

Тем не менее подавляющее число экспертов считают, что в средних и высоких терапевтических дозах при достаточном времени наблюдения (хотя бы несколько дней) все препараты этой группы, как с-НПВП, так и неселективные (н-НПВП), демонстрируют одинаковую эффективность. Следует отметить, что в ряде РКИ между препаратами отмечались определенные различия. Например, в исследовании CLASS, в ходе которого примерно 8000 больных РА и ОА в течение 6 мес получали целекоксиб 800 мг/сут, диклофенак 150 мг/сут или ибупрофен 2400 мг/сут, было показано достоверное (хотя и небольшое) преимущество с-НПВП. При использовании целекоксиба терапия была прервана из-за неэффективности у 12,8%, а при приеме препаратов сравнения — у 14,8% больных ($p < 0,05$) [11]. Напротив, в не менее крупном, но кратковременном исследовании MELISSA (4 нед, $n=9323$), в котором сравнивали мелоксикам 7,5 мг/сут и диклофенак 100 мг/сут, первый препарат оказался менее эффективным — терапия была прервана из-за неудовлетворенности ее результатами у 1,7 и 1,0% больных [12].

Однако на общую тенденцию эти примеры не влияют. И хотя крупных исследований с прямым изучением эффективности нимесулида, мелоксикама и коксибов не проводи-

лось, нет серьезных оснований считать, что эти препараты различаются по обезболивающему и противовоспалительному потенциалу. Поэтому главным различием между ними является частота класс-специфических осложнений, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы. Риск побочных эффектов — основной фактор, ограничивающий использование НПВП. Именно поэтому частота осложнений является важнейшим критерием достоинства тех или иных представителей с-НПВП. Ведь эта лекарственная группа и создавалась в качестве более безопасной альтернативы традиционным НПВП.

Целекоксиб и риск развития патологии ЖКТ: данные РКИ

Единственным с-НПВП, прошедшим проверку *по всем возможным параметрам безопасности*, является целекоксиб. Ученые из разных стран тщательно изучали и продолжают изучать действие этого препарата на ЖКТ, сердечно-сосудистую систему, почки, печень, кожу, органы дыхания и т. д. Поэтому доказательная база для оценки опасности развития каких-либо осложнений при использовании целекоксиба является самой большой. Основным доказательством снижения риска развития опасных ЖКТ-осложнений при использовании целекоксиба служат два масштабных РКИ — CLASS и SUCCESS 1 [11, 13]. В первом из них целекоксиб (800 мг/сут) и препараты сравнения (диклофенак 150 мг/сут и ибупрофен 2400 мг/сут) назначали в течение 6 мес 3987; 1996 и 1985 больным РА и ОА. По показаниям пациенты могли принимать низкие дозы аспирина (до 325 мг/сут), его получали около 20% участников. Суммарно опасные ЖКТ-осложнения развились у 0,76% больных, получавших целекоксиб, и у 1,45% пациентов, принимавших препараты сравнения, при этом разница, хотя и была очевидной, оказалась статистически недостоверной. Однако в подгруппе больных, не получавших аспирин, достоверность различий была четкой: 0,44% против 1,27% ($p < 0,05$).

Исследование SUCCESS 1 было менее продолжительным (3 мес), но более масштабным. Целекоксиб в дозе 200 или 400 мг/сут получали 8800 больных ОА, диклофенак 100 мг/сут или напроксен 1000 мг/сут — 4394. Аспирин использовали гораздо реже (7,1%), поэтому результаты были однозначны: ЖКТ-кровотечения и перфорации язв выявлены у 2 и 7 больных ($p=0,008$).

Низкий риск опасных ЖКТ-осложнений при использовании целекоксиба подтверждают результаты метаанализа R. Moore и соавт. [14], основанного на данных 31 РКИ, проведенного к 2005 г. и включавшего 39 605 больных РА и ОА. В этих РКИ зафиксировано суммарно 184 эпизода клинически выраженных язв и кровотечений. Было показано, что опасные ЖКТ-осложнения на фоне приема целекоксиба возникали более чем в 2 раза реже, чем в контроле, — 0,4 и 0,9% случаев соответственно.

Важные данные получены в ходе двух РКИ, в которых оценивали появление язв желудка и/или ДПК на фоне приема целекоксиба 400 мг/сут, напроксена 1000 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут по данным эндоскопического исследования, которое выполняли всем больным. В эти два исследования вошли больные РА ($n=659$ и $n=400$), период наблюдения составил 3 и 6 мес. За это время язвы были выявлены у 4 и 25% ($p=0,001$) и у 4 и 15% больных ($p=0,001$) соответственно [15, 16].

Сегодня представление о негативном влиянии НПВП на ЖКТ существенно изменилось. Еще несколько лет назад основное внимание было нацелено на учет так называемой НПВП-гастропатии, характеризующейся повреждением желудка и начального отдела двенадцатиперстной кишки (ДПК). Теперь же основным критерием безопасности становится состояние ЖКТ на всем протяжении. Ведь НПВП могут вызывать осложнения со стороны не только проксимальных отделов пищеварительной трубки, но и тонкой и толстой кишки. Эта патология часто проявляется малозаметной кровопотерей, источником которой могут быть эрозивные изменения слизистой оболочки тощей кишки, приводящие к развитию клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА).

Комплексный подход к оценке ЖКТ-осложнений, вызываемых НПВП, использовали G. Singh и соавт [17]. Это исследование представляет собой метаанализ 52 РКИ ($n=51\ 048$), в которых целекоксиб сравнивали с плацебо и н-НПВП — преимущественно диклофенаком, ибупрофеном и напроксеном. Общая частота осложнений со стороны ЖКТ, включающая ЖКТ-кровотечения и перфорации верхних и нижних отделов ЖКТ, язвы желудка и ДПК, а также ЖДА, составила на фоне приема целекоксиба 1,8%. Это было недостоверно выше, чем на фоне плацебо — 1,2%, но гораздо меньше, чем при использовании н-НПВП — 5,3% ($p<0,0001$).

В минувшем году опубликованы результаты РКИ CONDOR, которое стало одним из наиболее ярких и ожидаемых научных событий последних лет. Это исследование позволило, наконец, ответить на вопрос, давно волновавший практикующих врачей и организаторов медицины: что безопаснее в плане развития ЖКТ-осложнений — с-НПВП или традиционные препараты в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП)? И ответ на этот вопрос был получен именно с точки зрения современного комплексного подхода к оценке состояния пищеварительного тракта [18].

В ходе этого исследования 4481 больной с РА или ОА с повышенным риском развития НПВП-гастропатии (язвенный анамнез или возраст старше 60 лет), но не инфицированный *H. pylori*, в течение 6 мес принимал целекоксиб 400 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут + омепразол 20 мг/сут. Оказалось, что сочетание традиционного НПВП и ИПП отчетливо уступает по безопасности с-НПВП. Так, число серьезных осложнений со стороны ЖКТ при использовании этой комбинации оказалось достоверно выше: язвы желудка/ДПК возникли соответственно у 20 и 5 больных, ЖДА — у 77 и 15, а отмена лечения из-за ЖКТ-осложнений потребовалась 8 и 6% больных ($p<0,001$; рис. 1).

Дополнительным доказательством относительной безопасности целекоксиба в отношении патологии тонкой кишки является работа J. Goldstein и соавт. [19], основанная на применении методики капсульной эндоскопии (КЭ). В этом испытании 356 добровольцев, у которых по данным КЭ не выявлено патологии тонкой кишки, в течение 2 нед получали

целекоксиб 400 мг/сут, напроксен 1000 мг/сут + омепразол 20 мг/сут или плацебо. Различия во влиянии на состояние слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ между группами не было, но в отношении патологии тонкой кишки ситуация оказалась иной. На фоне приема целекоксиба больных с выявленным повреждением слизистой оболочки тонкой кишки было достоверно меньше, чем при лечении напроксеном, — 16 и 55% ($p<0,001$), хотя и больше по сравнению с плацебо (7%).

Эторикоксиб и риск развития патологии ЖКТ: данные РКИ

Этот препарат, аналогично целекоксибу, был специально создан для снижения риска развития ЖКТ-осложнений. Сегодня эторикоксиб является наиболее селективным ЦОГ 2-ингибитором. Меньшая опасность развития осложнений ЖКТ по сравнению с н-НПВП — его основное достоинство, подтвержденное серией масштабных, организованных с соблюдением всех требований доказательной медицины исследований.

Метаанализ данных РКИ, законченных к 2003 г. (всего 5441 больной), в ходе которых сравнивали эторикоксиб и ряд н-НПВП, показал существенно меньшую частоту опасных ЖКТ-осложнений при использовании первого препарата. Общая частота ЖКТ-кровотечений, перфораций и клинически выраженных язв на фоне приема эторикоксиба 60—120 мг/сут составила 1,24%, в то время как при использовании препаратов сравнения (диклофенак, напроксен, ибупрофен) — 2,48% ($p<0,001$) [20].

Неоспоримым доказательством большей безопасности эторикоксиба в отношении развития НПВП-гастропатии стали два масштабных 12-недельных РКИ ($n=742$ и $n=680$), в которых оценивали частоту развития эндоскопических язв у пациентов с РА и ОА, принимавших эторикоксиб 120 мг/сут, ибупрофен 2400 мг/сут, напроксен 1000 мг/сут или плацебо. Суммарная частота язв желудка и ДПК на фоне приема эторикоксиба составила 8,1 и 7,4%, что более чем в 2 раза ниже по сравнению с н-НПВП — 17 и 25,3% ($p<0,001$), хотя и выше по сравнению с плацебо (1,9 и 1,4%). Необходимо отметить, что прием эторикоксиба не увеличивал выделение кро-

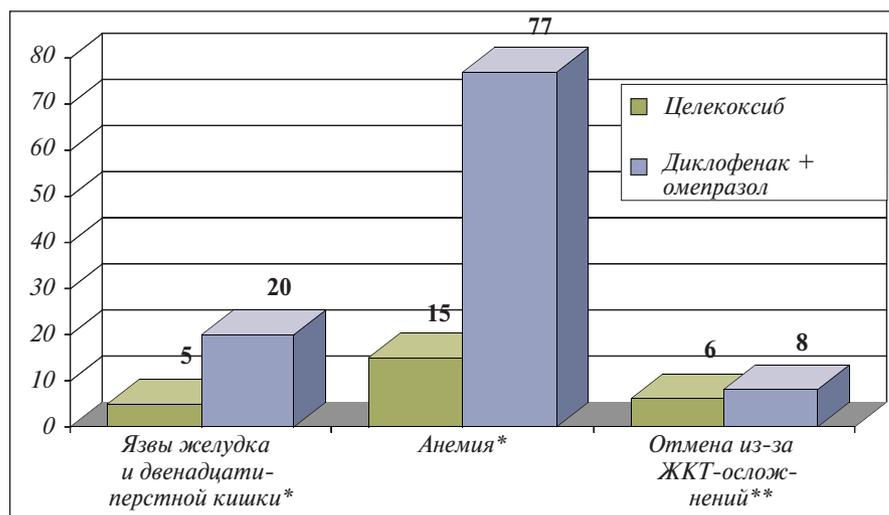


Рис. 1. Результаты 6-месячного исследования CONDOR ($n=4481$): сравнение частоты ЖКТ-осложнений на фоне приема целекоксиба 400 мг/сут или диклофенака 150 мг/сут + омепразол 20 мг/сут [18]. * — число больных, ** — процент больных

ви с калом, в то время как на фоне ибупрофена кровопотеря выросла более чем в 3 раза (3,26; $p < 0,001$) [21].

Основным испытанием эторикоксиба стала исследовательская программа MEDAL, наиболее крупное и длительное исследование НПВП в мировой практике. В него было включено 34 701 пациент с ОА и РА, которые в среднем в течение 1,5 лет непрерывно принимали эторикоксиб 60 или 90 мг или диклофенак 150 мг/сут. Организаторы MEDAL стремились моделировать реальную клиническую практику и разрешали назначение гастропротекторов (ИПП) у больных с повышенным риском НПВП-гастропатии, а также низких доз аспирина при наличии факторов риска сердечно-сосудистых осложнений [22].

Общая частота ЖКТ-осложнений при использовании эторикоксиба оказалась существенно ниже, чем при назначении диклофенака, — 1,0 и 1,4% соответственно ($p < 0,001$), как и число отмен терапии из-за ЖКТ-осложнений — до 8,6 и 11,2% соответственно ($p < 0,001$) [23].

Однако количество ЖКТ-кровотечений и перфораций на фоне приема эторикоксиба и диклофенака оказалось фактически одинаковым: 0,3 и 0,32 на 100 пациентов/лет. Этот факт вызывает некоторое недоумение, ведь именно снижение риска опасных ЖКТ-осложнений считается основным достоинством эторикоксиба, отличающим его в лучшую сторону от традиционных НПВП. Конечно, такой результат имеет вполне рациональное объяснение. Существенная часть больных получала низкие дозы аспирина (а он, как показало исследование CLASS, значительно повышает частоту ЖКТ-осложнений), и столь же большая часть больных принимала ИПП, которые «защищали» тех, кто имел факторы риска НПВП-гастропатии и использовал диклофенак [23].

Труднее объяснить другой результат — было показано, что частота осложнений со стороны дистальных отделов ЖКТ также фактически не различалась при приеме эторикоксиба и диклофенака: 0,32 и 0,38 на 100 пациентов/лет. При этом наиболее частыми из этих осложнений были кишечные кровотечения — 0,19 и 0,23 эпизода соответственно. И здесь уже нельзя говорить о роли ИПП, ведь они способны «защищать» лишь верхние отделы ЖКТ [24].

Мелоксикам и нимесулид:

риск развития патологии ЖКТ по данным РКИ

В России мелоксикам и нимесулид считаются с-НПВП. С этим, правда, согласны далеко не все эксперты, однако для клинической практики важно не наименование препарата в соответствии с той или иной классификацией, а его реальная безопасность.

Мелоксикам существенно лучше переносится, чем н-НПВП, *если используется в дозе 7,5 мг/сут*. Доказательством этого являются результаты двух масштабных 4-недельных РКИ (суммарно почти 18 000 больных) MELISSA и SELECT [12, 25]. Так, в исследовании MELISSA ($n=9323$) прием мелоксикама 7,5 мг/сут достоверно реже, чем прием диклофенака 100 мг/сут, вызывал нежелательные эффекты со стороны ЖКТ: 13,3 и 18,7%, в том числе потребовавшие прекращения терапии: 3,0 и 6,1% ($p < 0,001$). При этом серьезные ЖКТ-осложнения на фоне приема мелоксикама и диклофенака отмечались примерно одинаково часто — всего 5 и 7 случаев. РКИ SELECT ($n=8656$) проводилось по аналогичному плану, но в качестве препарата сравнения использовали пироксикам 20 мг. Здесь было получено достоверное преимуще-

ство мелоксикама в отношении риска развития серьезных ЖКТ-осложнений: они возникли у 7 и 16 больных соответственно ($p < 0,05$). Как и в исследовании MELISSA, диспепсия и связанные с ней эпизоды отмены терапии достоверно чаще отмечались у больных, получавших препарат сравнения: 10,3 и 3,8% против 15,4 и 5,3% соответственно ($p < 0,001$).

В то же время длительные исследования, в которых изучали безопасность более высоких доз мелоксикама — 15 и 22,5 мг/сут, не позволили выявить существенных различий в частоте опасных ЖКТ-осложнений у этого препарата и диклофенака [26, 27]. Это положение демонстрируют результаты метаанализа 28 РКИ ($n=24\ 196$), в которых мелоксикам сравнивали с н-НПВП: частота ЖКТ-кровотечений при использовании дозы 7,5 мг/сут составила 0,03%, а 15 мг/сут — уже 0,2%, в то время как на фоне приема диклофенака 100—150 мг/сут — 0,15% [28].

Безопасность нимесулида не проходила проверки в крупных РКИ, сопоставимых по масштабу с исследованиями целекоксиба, эторикоксиба и мелоксикама. При этом в Европе и России было проведено немало работ, посвященных оценке лечебного действия и переносимости нимесулида при самых разных заболеваниях. Среди них есть и длительные (6—12 мес) исследования нимесулида у больных ОА. Их результаты показали, что суммарное число осложнений со стороны ЖКТ при использовании нимесулида достоверно ниже, чем при приеме н-НПВП. Однако речь идет лишь о диспепсии или неосложненных язвах. Поскольку число пациентов в этих исследованиях было относительно невелико (от нескольких десятков до 300), явных доказательств снижения риска опасных ЖКТ-осложнений, таких как кровотечения, в этих работах получить не удалось [29—35].

Мы не нашли информации о крупных и хорошо организованных испытаниях мелоксикама и нимесулида, основанных на проведении плановой эндоскопии верхних отделов ЖКТ у всех включенных в них больных (так называемые эндоскопические исследования). Также нет четких данных о риске развития осложнений со стороны тонкой и толстой кишки при использовании этих препаратов.

Кардиоваскулярные осложнения при применении целекоксиба, эторикоксиба, мелоксикама и нимесулида: данные РКИ

После печально знаменитого «кризиса коксибов» оценка риска развития кардиоваскулярных осложнений при применении целекоксиба и эторикоксиба стала предметом самого тщательного контроля со стороны как исследователей, так и организаторов медицины. Для оценки этого параметра у целекоксиба W. White и соавт. [36] провели метаанализ данных РКИ ($n=33\ 763$), в которых изучали эффективность и безопасность препарата при РЗ. Согласно результатам исследования, риск кардиоваскулярных катастроф на фоне приема целекоксиба не превышал аналогичный для н-НПВП. Суммарно сердечно-сосудистые осложнения возникли на фоне приема целекоксиба и н-НПВП у 0,96 и 1,12% больных, из них острая коронарная смерть — у 0,21 и 0,41%, инфаркт миокарда — у 0,57 и 0,34%, а ишемический инсульт — у 0,18 и 0,34%.

Для оценки кардиоваскулярной безопасности НПВП принципиальное значение имеет риск дестабилизации артериальной гипертензии (АГ). С одной стороны, АД легко поддается инструментальному контролю и поэтому может

считаться весьма удобным показателем негативного влияния НПВП на сердечно-сосудистую систему. С другой стороны, АГ — один из наиболее важных факторов риска кардиоваскулярных катастроф.

В этом плане очень интересна работа W. White и соавт. [37], которые оценивали влияние цефекоксиба 400 мг/сут и плацебо на уровень АД по данным суточного мониторирования АД (СМАД) у 178 больных, получавших эффективную антигипертензивную терапию (лизиноприл 10–40 мг/сут). Через 4 нед наблюдения не отмечено достоверной отрицательной динамики АД как в основной, так и в контрольной группе: изменение систолического АД (САД) в среднем составило 2,6±0,9 и 1,0±1,0 мм рт. ст., а диастолического АД (ДАД) — 1,5±0,6 и 0,3±0,6 мм рт. ст. соответственно. При этом соотношение больных, у которых при контрольном СМАД отмечалось повышение АД в среднем >5 мм рт. ст., оказалось одинаковым.

Важные результаты дало РКИ CRESCENT, в котором оценивали влияние цефекоксиба на АД у больных с высоким кардиоваскулярным риском. В работу было включено 411 пациентов с ОА и сахарным диабетом (СД) 2-го типа, имевших контролируемую АГ. Согласно плану исследования, в течение 6 нед они принимали цефекоксиб 200 мг/сут, рофекоксиб 25 мг/сут или напроксен 1000 мг/сут. Дестабилизация АГ (среднее повышение САД >135 мм рт. ст.) на фоне приема цефекоксиба отмечена у 16% больных, в то время как на фоне приема напроксена — у 19%, а рофекоксиба — у 30% [81]. Таким образом, цефекоксиб влиял на АД даже в меньшей степени, чем общепризнанный стандарт кардиоваскулярной безопасности напроксен [38].

Эторикоксиб также активно изучался в плане риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Анализ предрегистрационных исследований (фаза IIb/III), в которых сравнивали эффективность и безопасность эторикоксиба с плацебо и н-НПВП у пациентов, страдающих ОА, РА, анкилозирующим спондилитом и болью в нижней части спины, не показал существенного риска. Среди примерно 6500 больных, включенных в эти исследования, кардиоваскулярные катастрофы отмечены лишь у 64. Оказалось, что существенной разницы между эторикоксибом и плацебо в отношении риска развития этой патологии не было (ОР 1,11; ДИ 0,32–3,81). По сравнению с ибупрофеном и диклофенаком прием эторикоксиба ассоциировался с меньшей частотой кардиоваскулярных осложнений (ОР 0,83; ДИ 0,26–2,64), хотя и уступал по этому показателю напроксену (ОР 1,70; ДИ 0,91–3,18) [39].

Главной проверкой кардиоваскулярной переносимости эторикоксиба стало упомянутое выше исследование MEDAL. Следует отметить, что больные, включенные в исследование, имели серьезные кардиоваскулярные факторы риска. При среднем возрасте 63,2 года около 41% в каждой группе составляли лица старше 65 лет, по 38% имели 2 и более стандартных фактора риска сердечно-сосудистых осложнений.

В обеих группах примерно 47% больных страдали АГ. Тем не менее частота кардиоваскулярных осложнений на фоне приема эторикоксиба и диклофенака была одинаковой — всего 320 и 323 эпизода (1,24 и 1,3 на 100 пациентов/лет). Одинаковым оказалось и число летальных исходов, связанных с кардиоваскулярными осложнениями, — по 43 (0,26%) [40].

Но при этом эторикоксиб оказывал явное негативное действие на АД. Так, для эторикоксиба и диклофенака среднее повышение САД составило 3,4–3,6/1,0–1,5 и 0,9–1,9/0,0–0,5 мм рт. ст. соответственно. Терапия была прервана из-за развития или дестабилизации АГ у 2,2–2,5% больных, получавших эторикоксиб, и 0,7–1,6% пациентов, леченных диклофенаком [40].

Последней из опубликованных работ, в которых сравнивали риск кардиоваскулярных осложнений при использовании различных с-НПВП («коксибов»), в том числе цефекоксиба и эторикоксиба, стало исследование S. Trelle и соавт. [41]. Авторы провели метаанализ 31 РКИ (суммарно 116 429 участников), в которых изучались цефекоксиб, эторикоксиб, лумирококсиб и рофекоксиб, различные традиционные НПВП в качестве активного контроля, а также плацебо. Критерием оценки являлся риск развития инфаркта миокарда, инсульта и смерти вследствие кардиоваскулярных причин. В соответствии с полученными данными ни один из этих препаратов нельзя считать полностью безопасным. Так, риск инфаркта миокарда на фоне приема цефекоксиба оказался выше, чем при приеме эторикоксиба (ОР 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 цефекоксиб 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). Риск гибели от кардиоваскулярных причин при использовании цефекоксиба был выше (2,07) по сравнению с напроксеном (0,98), но несколько ниже по сравнению с ибупрофеном (2,39) и значительно ниже по сравнению с диклофенаком (3,98) и эторикоксибом (4,07; рис. 2).

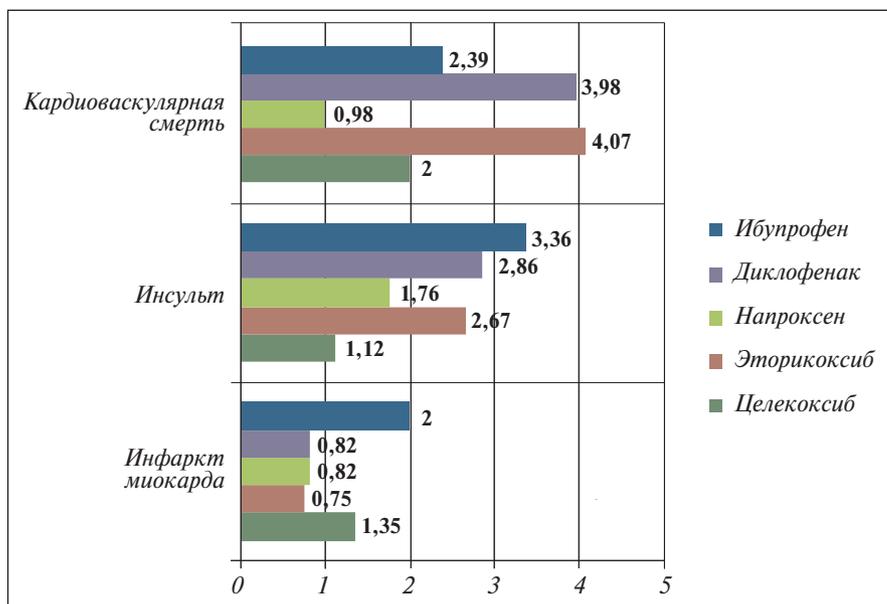


Рис. 2. Риск кардиоваскулярных осложнений при использовании цефекоксиба, эторикоксиба и различных н-НПВП: сравнение с плацебо (данные метаанализа 31 РКИ, n=116 429) [41]

Кардиоваскулярная безопасность мелоксикама изучена недостаточно. Практически все исследования этого препарата проводились в 90-е годы, когда активного интереса к проблеме сердечно-сосудистых осложнений НПВП еще не проявляли. В то же время наиболее крупные РКИ — MELISSA и SELECT — слишком кратковременны, чтобы выявить существенную разницу в частоте подобных осложнений между мелоксикамом и препаратами сравнения.

Данные плацебоконтролируемых РКИ показывают отсутствие разницы во влиянии на развитие тромбоэмболических осложнений между мелоксикамом и плацебо, однако эти работы непродолжительны и невелики [42].

Согласно данным метаанализа 28 РКИ (10 709 больных, принимавших мелоксикам 7,5 мг/сут, 4644 — мелоксикам 15 мг/сут и 5957 — диклофенак 100–150 мг/сут), частота сердечно-сосудистых осложнений при использовании обеих доз мелоксикама составляла 0,09 и 0,19%, при приеме диклофенака — 0,22% [28].

Нет четких данных о кардиоваскулярной безопасности нимесулида, основанных на результатах контролируемых клинических исследований.

Сравнение безопасности различных с-НПВП по данным РКИ

Как было отмечено выше, клинические исследования, в которых проводили прямое сопоставление эффективности и безопасности с-НПВП, очень немногочисленны. Одной из подобных работ является сравнение эторикоксиба 30 мг/сут и целекоксиба 200 мг/сут в ходе двух хорошо организованных многоцентровых 6-месячных РКИ. Препараты назначали больным ОА, при этом 477 пациентов получали эторикоксиб, 488 — целекоксиб, а 244 — плацебо. Число осложнений достоверно не различалось — суммарно терапия из-за побочных эффектов была прервана у 3,9; 4,1 и 7,4% пациентов, при этом осложнения со стороны ЖКТ потребовали прекращения лечения у 1,3; 0,82 и 2,0%. Серьезных ЖКТ-осложнений (клинически выраженные язвы) было лишь 2 — по 1 на фоне приема эторикоксиба и целекоксиба. Число кардиоваскулярных осложнений не различалось — за все время было отмечено лишь 3 таких эпизода (2 — при лечении целекоксибом и 1 — эторикоксибом). Развитие или дестабилизация АГ потребовали прервать лечение у 4% больных, получавших эторикоксиб, 2,5% — целекоксиб и 0,8% — плацебо [6].

Нам не удалось найти информации о хорошо организованных исследованиях, посвященных сравнению безопасности нимесулида, целекоксиба и эторикоксиба. Сопоставить частоту осложнений, возникающих на фоне мелоксикама и нимесулида, можно по данным приведенного выше метаанализа 19 РКИ, выполненных в Китае (n=4657). Согласно его результатам, мелоксикам оказался безопаснее: суммарное число осложнений при его использовании составило 10,2% (4,2–16,2%), тогда как при приеме нимесулида — в 2 раза больше, т. е. 20,2% (16,0–24,3%). Для сравнения: использование диклофенака сопровождалось осложнениями у 19,3% (11,9–26,7%) больных. К сожалению, оценить значение этого интереснейшего исследования трудно из-за сложности доступа к первоисточникам (статья опубликована на китайском языке) [10].

Сравнение безопасности различных с-НПВП по данным популяционных и ретроспективных наблюдательных исследований

Одним из главных источников объективной информации об истинном уровне безопасности тех или иных препаратов являются крупные эпидемиологические и ретроспективные наблюдательные исследования. Они дают возможность сравнить риск развития ЖКТ- и сердечно-сосудистых осложнений при использовании различных с-НПВП и таким образом компенсируют недостаток проспективных сравнительных исследований.

Пример такого сравнительного анализа — исследование (случай—контроль) итальянских ученых J. Laporte и соавт. [43]. Авторы использовали информацию о 2813 эпизодах ЖКТ-кровотечения, 7193 человека составили группу контроля. ОР кровотечения оказался наименьшим для целекоксиба (0,3) и существенно выше для мелоксикама (5,7) и нимесулида (3,2). По сути риск ЖКТ-кровотечения для нимесулида и мелоксикама был равен аналогичному показателю для диклофенака — 3,7.

Весьма наглядны данные метаанализа E. Gonzalez и соавт. [44], изучивших сравнительный риск ЖКТ-кровотечений для наиболее популярных в Европе НПВП. В этой работе использованы результаты 9 крупных популяционных исследований, опубликованных с 2000 по 2008 г., в которых оценивали риск данного осложнения. Согласно полученным данным, минимальным оказался риск при приеме целекоксиба (1,4); существенно выше — при приеме мелоксикама (4,2), что даже несколько больше, чем при лечении диклофенаком (4,0). Интересно, что низкий уровень риска ЖКТ-кровотечения, фактически равный таковому при использовании целекоксиба (1,42), установлен у одного из традиционных НПВП — ацеклофенака.

Британские исследователи провели ретроспективный анализ сравнительной безопасности мелоксикама и целекоксиба. Они сравнили частоту клинически значимых ЖКТ-осложнений на фоне приема мелоксикама (19 111 больных, 1996–1997 гг.) и целекоксиба (17 567 больных, 2000 г.) в реальной клинической практике. По данным этого исследования, серьезная патология ЖКТ возникла у 7,2% больных, получавших мелоксикам, и у 6,0% больных, принимавших целекоксиб. При этом кровотечения и перфорации язв у больных, леченных мелоксикамом, возникали в 2 раза чаще по сравнению с теми, кому назначали целекоксиб, — 0,4 и 0,2%. Приняв за 1,0 риск ЖКТ-кровотечения при использовании н-НПВП, после переоценки данных с учетом наличия факторов риска (с-НПВП чаще назначали больным с высоким риском), исследователи получили снижение риска данного осложнения при использовании мелоксикама и целекоксиба, составившее 14 и 62% соответственно [45].

Эторикоксиб нечасто фигурирует в популяционных работах, вероятно, потому, что он появился сравнительно недавно. Тем не менее есть ретроспективное исследование таиландских ученых, в котором сравнивали безопасность этого препарата и целекоксиба. Авторы наблюдали 1030 больных, которые с 2004 по 2007 г. регулярно получали НПВП: 31,6% — н-НПВП (к которым, кстати, были отнесены нимесулид и мелоксикам), 35,2% — целекоксиб и 33,2% — эторикоксиб. Приняв риск осложнений со стороны ЖКТ при использовании н-НПВП за 1,0, они рассчитали, что риск развития данной патологии для целекоксиба составляет 0,36, а для эторикоксиба — 0,52 [46].

В последние годы в разных странах была выполнена серия эпидемиологических исследований, позволяющих оценить сравнительный риск сердечно-сосудистых катастроф на фоне приема различных с-НПВП. Правда, эторикокиб и нимесулид упоминаются лишь в единичных работах, а в большей части исследований изучали целекоксиб и мелоксикам.

Последним эпидемиологическим исследованием (2010), посвященным проблеме сравнительной сердечно-сосудистой безопасности НПВП, является работа датских ученых E. Fosbøl и соавт. [47]. Они проанализировали частоту кардиоваскулярных катастроф у 1 028 427 условно здоровых жителей Дании, которые за 5 лет до включения в анализ не госпитализировались по поводу какого-либо заболевания. С 1997 по 2005 г. почти половине из них хотя бы один раз назначали НПВП: 301 001 обследованный получал ибупрофен, 172 362 — диклофенак, 40 904 — напроксен, 16 079 — рофекоксиб и 15 599 — целекоксиб. Среди этих пациентов от патологии сердечно-сосудистой системы умерли 2204. Сопоставив частоту сердечно-сосудистых осложнений у получавших и не получавших НПВП, авторы определили ОР развития данной патологии для различных представителей этой лекарственной группы. Так, риск гибели от кардиоваскулярных причин не был повышен для напроксена, ибупрофена и целекоксиба — 0,84 (ДИ 0,50—1,42), 1,08 (ДИ 0,90—1,29) и 0,92 (ДИ 0,56—1,51) соответственно, но был значимо выше для рофекоксиба — 1,66 (ДИ 1,06—2,59) и особенно для диклофенака — 1,91 (ДИ 1,62—2,42). Весьма интересными оказались результаты анализа риска развития отдельных осложнений (кардио- и цереброваскулярных). Риск коронарной смерти и нефатального инфаркта миокарда был повышен для ибупрофена, диклофенака и обоих «коксибов» — 1,52; 1,82; 1,72; 1,93 соответственно. Лишь прием напроксена не ассоциировался с повышением этого риска (0,98). Зато прием напроксена отчетливо повышал риск развития фатального и нефатального инсульта (1,91), даже больше, чем использование диклофенака (1,71); ибупрофен, рофекоксиб и целекоксиб выглядели существенно более безопасными (ОР 1,29; 1,14 и 1,2 соответственно). Очевидно, по всем параметрам целекоксиб оказался более безопасным в отношении сердечно-сосудистой системы, чем диклофенак.

Уровень кардиоваскулярного риска при использовании различных с-НПВП был сопоставлен в ходе эпидемиологического исследования, проведенного в США, которое включало 15 343 больных, перенесших инфаркт миокарда, и 61 372 испытуемых контрольной группы. Мелоксикам демонстрировал несколько более высокий риск развития инфаркта миокарда (1,32) по сравнению с целекоксибом (1,09) и диклофенаком (1,05) [48].

Аналогичные результаты получены в исследовании P. McGettigan и D. Henry [49], которые провели метаанализ данных 17 исследований случай—контроль (86 193 больных инфарктом миокарда и 527 236 — контроль) и 6 когортных исследований: с-НПВП (75 520 больных), н-НПВП (375 619), 594 720 обследованных служили контролем. ОР кардио-

васкулярной катастрофы для целекоксиба составил 1,06, для мелоксикама — 1,25.

В то же время, по данным описанного выше ретроспективного анализа, проведенного в Великобритании, общее число сердечно-сосудистых осложнений при использовании целекоксиба по сравнению с мелоксикамом оказалось недостоверно выше. Так, частота кардиоваскулярных осложнений составила 0,16 и 0,1%, цереброваскулярных — 0,39 и 0,27% соответственно. При этом тромбозы периферических сосудов возникали одинаково часто — в 0,1 и 0,1% случаев [50].

Представляется, что наиболее интересную информацию о сравнительной безопасности оцениваемых нами препаратов дают два масштабных эпидемиологических исследования, проведенных в Финляндии под руководством A. Helin-Salmivaara [51, 52]. В этих работах, основанных на весьма внушительном материале и выполненных на высоком методическом уровне, фигурируют все представители «четверки» с-НПВП. Первая из этих работ посвящена риску ЖКТ-осложнений. Используя национальную базу здравоохранения, финские ученые проанализировали влияние различных НПВП на развитие 9191 эпизода ЖКТ-кровотечений, перфорации и появления язв (потребовавших госпитализации). Соответствующую по полу и возрасту группу контроля составили 41 780 испытуемых. Согласно полученным данным, наименьший риск отмечен для целекоксиба (ОР 2,11; ДИ 1,46—3,04). Соответствующий показатель для мелоксикама и нимесулида оказался значимо выше (ОР 3,63; ДИ 3,08—4,28 и ОР 3,41; ДИ 2,57—4,53 соответственно). Самый высокий риск показан, как ни странно, для эторикоксиба (ОР 4,40; ДИ 2,40—8,05). Любопытно, что традиционные НПВП, согласно полученным данным, ассоциировались с меньшей опасностью развития ЖКТ-осложнений, чем с-НПВП (за исключением целекоксиба) — для них средний ОР составил 2,97 (ДИ 2,70—3,29; рис. 3).

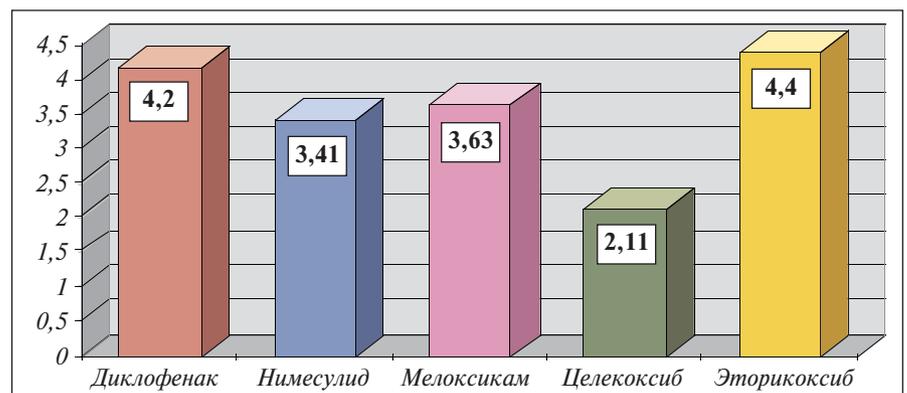


Рис. 3. ОР развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ при использовании различных НПВП: результаты популяционного исследования (Финляндия, 9191 осложнение, 41 780 лиц — контроль) [51]

Второе исследование — значительно более масштабное, посвящено оценке риска кардиоваскулярных осложнений. Исследуемую группу составили 33 309 больных, перенесших инфаркт миокарда, а контроль (1:4) — 138 949 условно здоровых соответствующего пола и возраста. В этой работе целекоксиб демонстрировал минимальный риск кардиоваскулярных катастроф (ОР 1,06; ДИ 0,83—1,34). Для других с-НПВП этот показатель был несколько выше: для мелоксикама — 1,24 (ДИ 0,99—1,55),

нимесулида — 1,69 (ДИ 1,43—1,99) и явно выше для эторикоксиба — 2,21 (ДИ 1,18—4,14; рис. 4).

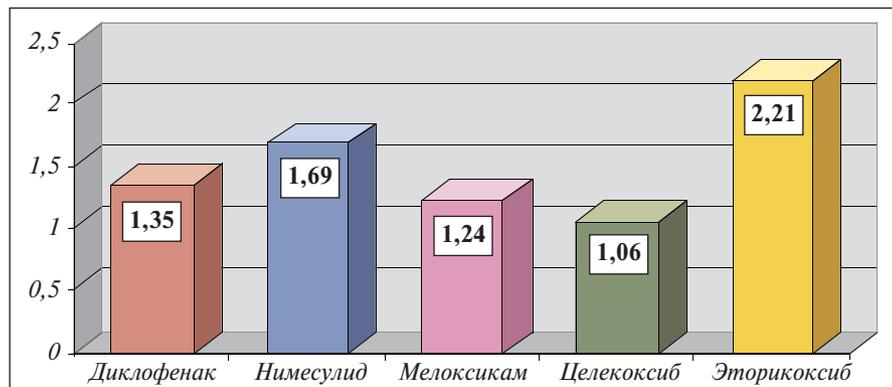


Рис. 4. ОР развития инфаркта миокарда при использовании различных НПВП: результаты популяционного исследования (Финляндия, 33 309 эпизодов инфаркта миокарда, 138 949 лиц — контроль) [52]

По данным эпидемиологических исследований, пациенты, принимающие целекоксиб (как и любые другие НПВП, включая напроксен), имеют более высокий риск развития кардиоваскулярных осложнений по сравнению с теми, кто не получает препараты этой группы. Однако этот риск для целекоксиба представляется более низким по сравнению с мелоксикамом, нимесулидом и эторикоксибом (табл. 2).

Эторикоксиб, как целекоксиб, реже вызывает серьезные осложнения со стороны ЖКТ по сравнению с н-НПВП. Этот факт отчетливо подтвержден в серии хорошо организованных клинических исследований. Однако речь идет лишь о патологии верхних отделов ЖКТ. В отношении

Таблица 1. Риск осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы при использовании с-НПВП и н-НПВП: данные клинических исследований

Параметры оценки безопасности	Целекоксиб	Эторикоксиб риск осложнений	Мелоксикам	Нимесулид
Общая частота осложнений со стороны ЖКТ (включая диспепсию)	Достоверно ниже по сравнению с н-НПВП	Достоверно ниже по сравнению с н-НПВП	Достоверно ниже по сравнению с н-НПВП	Достоверно ниже по сравнению с н-НПВП
Серьезные осложнения со стороны верхних отделов ЖКТ	Достоверно ниже по сравнению с н-НПВП	Достоверно ниже по сравнению с н-НПВП	Ниже по сравнению с н-НПВП в дозе 7,5 мг; в более высоких дозах не отличается от н-НПВП	Нет данных
Эндоскопические язвы	Достоверно ниже по сравнению с н-НПВП	Достоверно ниже по сравнению с н-НПВП	Нет данных*	Нет данных*
Серьезные осложнения со стороны нижних отделов ЖКТ	Достоверно ниже по сравнению с н-НПВП	Не отличается от такового н-НПВП (диклофенак)	Нет данных	Нет данных
Кардиоваскулярные осложнения	Не отличается от такового н-НПВП	Не отличается от такового н-НПВП**	Не отличается от такового н-НПВП	Не отличается от такового н-НПВП

Примечание. *— Имеются отдельные открытые кратковременные или ретроспективные исследования, показывающие меньший риск развития эндоскопических язв при использовании нимесулида и мелоксикама по сравнению с н-НПВП, однако уровень исполнения этих исследований не слишком высокий.

**— Оказывает отчетливое негативное влияние на дестабилизацию АД.

Заключение

На сегодняшний день, по данным клинических, ретроспективных наблюдательных и популяционных исследований, наименьший риск развития осложнения со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы установлен для целекоксиба. По сравнению с неселективными НПВП при использовании этого препарата четко доказана более низкая частота осложнений со стороны как верхних отделов ЖКТ (кровотечения; эндоскопические язвы; диспепсия), так более дистальных отделов пищеварительной трубки (энтеропатия; кишечные кровотечения; ЖДА, связанная с повышением кишечной проницаемости). По данным наблюдательных ретроспективных и эпидемиологических исследований, в реальной клинической практике целекоксиб реже вызывает серьезные ЖКТ-осложнения, чем мелоксикам, нимесулид и эторикоксиб (табл. 1).

дистальных отделов пищеварительной трубки ситуация с эторикоксибом остается неясной, поскольку в наиболее крупном РКИ этого препарата (MEDAL) не показано достоверной разницы в частоте кишечных осложнений при использовании этого препарата по сравнению с диклофенаком.

По данным проспективных исследований, опасность кардиоваскулярных катастроф на фоне приема эторикоксиба не отличается от таковой при использовании н-НПВП. Но в отличие от других с-НПВП эторикоксиб оказывает отчетливое негативное влияние на АД, способствуя дестабилизации АД.

По данным двух крупных проспективных исследований, эторикоксиб не отличается по частоте ЖКТ-осложнений от целекоксиба.

Масштабное эпидемиологическое исследование, проведенное в Финляндии, оказалось крайне неудачным для эторикоксиба: расчетный риск осложнений со стороны

О Б З О Р

Таблица 2. Риск осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы при использовании с-НПВП и н-НПВП: данные популяционных и ретроспективных наблюдательных исследований

Параметры оценки безопасности	Целекоксиб	Эторикоксиб риск осложнений	Мелоксикам	Нимесулид
Серьезные ЖКТ-осложнения	Существенно ниже по сравнению с н-НПВП, мелоксикамом и нимесулидом	Выше по сравнению с другими с-НПВП*	Не отличается от такового н-НПВП (диклофенак, ибупрофен, напроксен)	Не отличается от такового н-НПВП (диклофенак, ибупрофен, напроксен)
Кардиоваскулярные катастрофы	Ниже по сравнению с диклофенаком, но выше по сравнению с напроксеном	Выше по сравнению с другими с-НПВП*	Примерно равен таковому другим НПВП, включая целекоксиб	Примерно равен таковому другим НПВП, включая целекоксиб

Примечание. *— Заключение основано на данных единственного популяционного исследования и ограниченном материале.

ЖКТ и сердечно-сосудистой системы при использовании этого препарата был выше, чем для целекоксиба, нимесулида и мелоксикама. Однако это фактически единственная крупная популяционная работа, в которой изучали эторикоксиб. Несомненно, требуются дальнейшие исследования безопасности этого препарата в реальной клинической практике, что позволит сформулировать более взвешенное заключение.

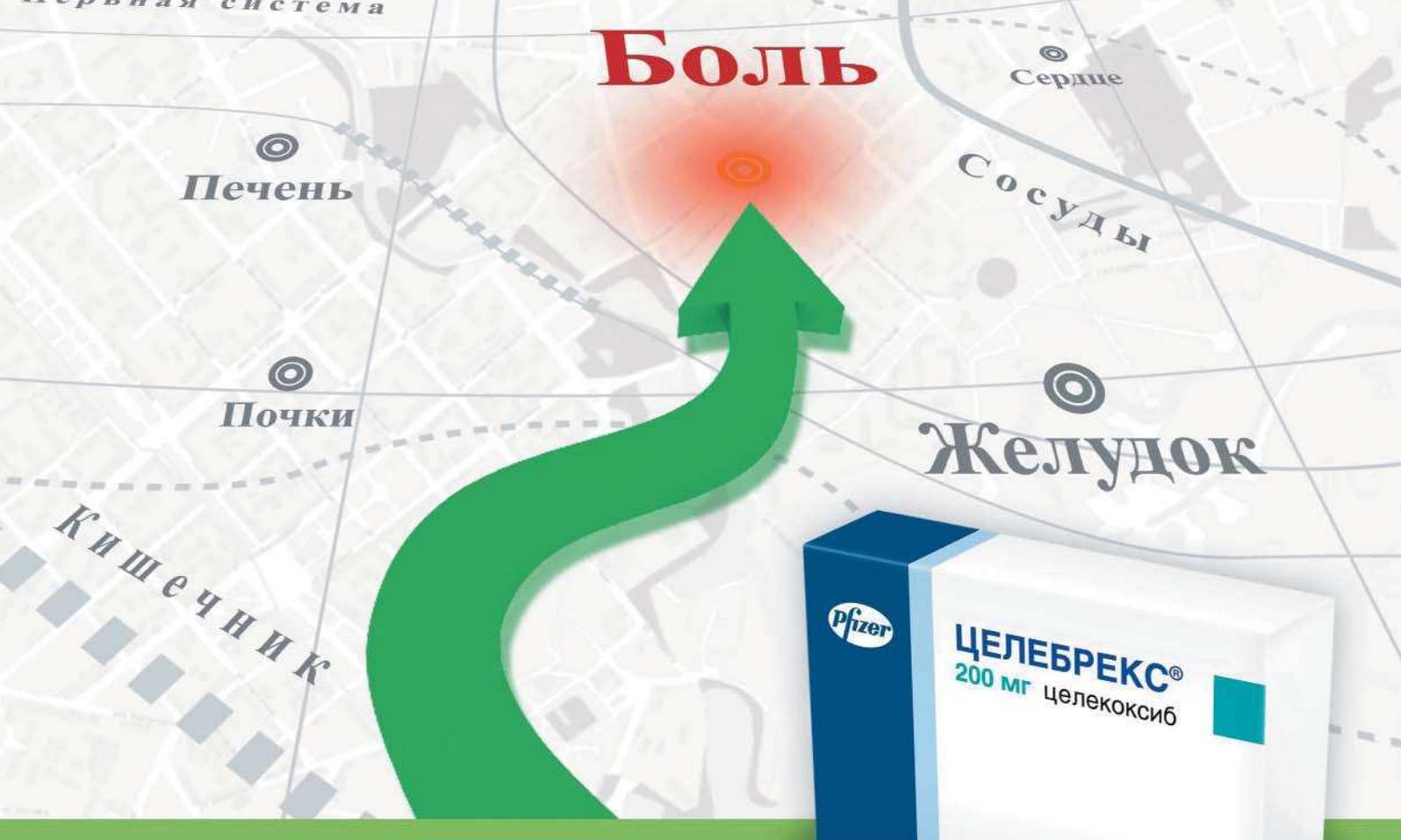
Мелоксикам и нимесулид в целом переносятся лучше, чем н-НПВП. Но снижение частоты серьезных ЖКТ-осложнений доказано лишь при использовании мелоксикама в дозе 7,5 мг, при приеме большей дозы (15 мг) риск развития осложнений не отличается от такового для диклофена-

ка. Есть вопросы, касающиеся применения нимесулида. По устойчивому мнению российских врачей, этот препарат более безопасен в отношении ЖКТ-осложнений, чем традиционные НПВП. Однако определенного подтверждения этого мнения до настоящего времени не получено. Нет также четких доказательств того, что мелоксикам и нимесулид реже вызывают язвы верхних отделов ЖКТ и патологию тонкой и толстой кишки по сравнению с н-НПВП.

Аналогично этому в эпидемиологических исследованиях не выявлена значительная разница в риске развития ЖКТ- и кардиоваскулярных осложнений при использовании мелоксикама и нимесулида по сравнению с традиционными НПВП.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. акад. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;752 с.
2. Амирджанова В.Н., Кайгородцева Е.Ю., Горячев Д.В. и др. Российский регистр Инфликсимаба. Влияние терапии на функциональное состояние больных ревматоидным артритом. Науч-практич ревматол 2010;6:23—30.
3. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М.: Анко, 2000;142 с.
4. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009;167 с.
5. Ziegler S., Huscher D., Karberg K. et al. Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997—2007: results from the National Database of the German Collaborative arthritis Centers. ARD 2010;69:1803—8.
6. Bingham C., Sebba A., Rubin V. 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;46(3):496—507.
7. De Menezes S., Cury P. Efficacy of nimesulide versus meloxicam in the control of pain, swelling and trismus following extraction of impacted lower third molar. Int J Oral Maxillofac Surg 2010;39(6):580—4.
8. Bianchi M., Broggini M., Balzarini P. et al. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract 2007;61(8):1270—7.
9. Moore R., Derry S., McQuay H. Discontinuation rates in clinical trials in musculoskeletal pain: meta-analysis from etoricoxib clinical trial reports. Arthr Res Ther 2008;10(3):R53.
10. Shi W., Wang Y., Cheng N. et al. Meta-analysis on the effect and adverse reaction on patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2003;24(11):1044—8.
11. 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.
12. Hawkey C., Kahan A., Steinbrüj K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumat 1998;37:1142—7.
13. 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.
14. Moore R., Derry S., Makinson G. et al. 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. Arthr Res Ther 2005;7:644—65.
15. Simon L., Weaver A., Graham D. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized control trial. JAMA 1999;282:1921—8.
16. 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.
17. 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.
18. Chan F., Lanas A., Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. Lancet 2010;376:173—9.
19. Goldstein J., Eisen G., Lewis B. et al.



Боль

Сердце

Сосуды

Печень

Почки

Желудок

Кишечник



Устрани боль, не навредив желудку!

ЦЕЛЕБРЕКС® (ЦЕЛЕКОКСИБ)

Стандарт безопасности терапии НПВП²

Показания к применению: **болевого синдром** (боль в спине, костно-мышечные, послеоперационные и другие виды боли), симптоматическое лечение ревматоидного артрита, остеоартроза, анкилозирующего спондилита, лечение первичной дисменореи¹.



1. Инструкция к медицинскому применению препарата Целебрекс П N015986/01-200209. 2. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б., Кукушкин М.Л., Дроздов В.Н., Исаков В.А., Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. – С.114–121.

Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн»: 109147, г. Москва, ул. Таганская, 17–23. Тел.: (495) 258 5535; факс: (495) 258 5538.

Краткая инструкция по медицинскому применению

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП).
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Целекоксиб обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием, блокируя образование воспалительных простагландинов (P_g) в основном за счёт ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Индукция ЦОГ-2 происходит в ответ на воспаление и приводит к синтезу и накоплению простагландинов, в особенности простагландина E₂, при этом происходит усиление проявлений воспаления (отёк и боль). В терапевтических дозах у человека целекоксиб значительно не ингибирует циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) и не оказывает влияния на простагландины, синтезируемые в результате активации ЦОГ-1, а также не оказывает влияния на нормальные физиологические процессы, связанные с ЦОГ-1 и протекающие в тканях, и прежде всего в тканях желудка, кишечника и тромбоцитах. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Симптоматическое лечение остеоартроза, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита. Болевой синдром (боли в спине, костно-мышечные, послеоперационные и другие сравнимые по интенсивности боли). Лечение первичной дисменореи. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к целекоксибу или любому другому компоненту препарата. Известная повышенная чувствительность к сульфонамидам, бронхиальная астма, крапивница или аллергические реакции после приема ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, включая другие ингибиторы ЦОГ-2. Операции аорто-коронарного шунтирования. Пептическая язва в стадии обострения или желудочно-кишечное кровотечение. Воспалительные заболевания кишечника. Сердечная недостаточность (NYHA II - IV). Клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и цереброваскулярные заболевания в выраженной стадии. Беременность и период лактации (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»). Тяжелая печеночная и почечная недостаточность (нет опыта применения). Возраст до 18 лет (нет опыта применения). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Целебрекс® следует принимать с осторожностью при следующих состояниях: заболевания желудочно-кишечного

тракта (язвенная болезнь, кровотечения в анамнезе), наличие инфекции *Helicobacter pylori*; совместное использование с антикоагулянтами (варфарин), антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), пероральными глюкокортикостероидами (преднизолон), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин); задержка жидкости и отеки; нарушения функции печени средней степени тяжести; заболевания сердечно-сосудистой системы; церебро-васкулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; заболевания периферических артерий; одновременное применение с ингибиторами СYP2C9; длительное использование НПВП; тяжелые соматические заболевания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, не разжевывая, запивая водой, независимо от приема пищи. Максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме – 400 мг. Симптоматическое лечение остеоартроза: Рекомендованная доза составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приема. Отмечена безопасность приема доз до 400 мг 2 раза в сутки. Симптоматическое лечение ревматоидного артрита: Рекомендованная доза составляет 100 или 200 мг 2 раза в сутки. Отмечена безопасность доз до 400 мг 2 раза в сутки. Симптоматическое лечение анкилозирующего спондилита: Рекомендованная доза составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приема. По назначению врача доза может быть увеличена до 400 мг в сутки. Лечение болевого синдрома и первичной дисменореи: Рекомендованная начальная доза составляет 400 мг, с последующими, при необходимости, приемом дополнительной дозы в 200 мг, в первый день. В последующие дни рекомендованная доза составляет 200 мг 2 раза в сутки, по необходимости. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ (НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ):** обострение аллергических заболеваний, гриппоподобный синдром, случайные травмы, периферические отеки, абдоминальная боль, диарея, диспепсия, метеоризм, заболевания зубов (постэкстракционный луночковый альвеолит), головокружение, повышение мышечного тонуса, бессонница, инфекция мочевых путей, бронхит, кашель, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, кожный зуд, кожная сыпь. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Капсулы по 100 мг и 200 мг.

- Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:3.
20. Ramey D., Watson D., Yu C. et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin* 2005;21(5):715–22.
21. Hunt R., Harper S., Watson D. et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol* 2003;98(8):1725–33.
22. Cannon C., Curtis S., FitzGerald G. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;18;368(9549):1771–81.
23. Laine L., Curtis S.P., Cryer B. et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2007;369:465–73.
24. Laine L., Curtis S., Langman M. et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology* 2008;135(5):1517–25.
25. Dequerker J., Hawkey C., Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large Scale Evaluation of COX inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:946–51.
26. Yocum D., Fleischmann R., Dalgin P. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000;160:2947–54.
27. Furst D., Kolba K., Fleischmann R. Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: a 12 week multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. *J Rheumatol* 2002;29:436–46.
28. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med* 2004;117:100–6.
29. Ljckner P., Pawlowski C., Friedrich I. et al. Double-blind, randomised, multi-centre clinical study evaluating the efficacy and tolerability of nimesulide in comparison with etodolac in patients suffering from osteoarthritis of the knee. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1994;14(2):29–38.
30. Huskisson E., Macciocchi A., Rahlfs V. et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. *Curr Ther Res* 1999;60:253–65.
31. Kriegel W., Korff K., Ehrlich J. et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract* 2001;55(8):510–4.
32. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice. *Int J Clin Pract (Suppl.)* 2004;144:27–32.
33. Минушкин О.Н. Использование препарата «Найз» у больных, страдающих сочетанной патологией суставов и поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Науч-практич ревматол* 2003;5:72–6.
34. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите. *PMЖ* 2006;16:24–9.
35. Каратеев А., Каратеев Д., Насонов Е. Гастроудаленная переносимость нimesулида (НИМЕСИЛ, Berlin Chemie) у больных с язвенным анамнезом: первое проспективное исследование безопасности селективных ЦОГ-2 ингибиторов у больных с высоким риском развития НПВП-индуцированных гастропатий. *Науч-практич ревматол* 2003;1:45–8.
36. White W., West C., Borer J. et al. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2007;99(1):91–8.
37. White W., Kent J., Taylor A. et al. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. *Hypertension* 2002;39(4):929–34.
38. Sowers J., White W., Pitt B. et al. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165(2):161–8.
39. Curtis S., Ko A., Bolognese J. et al. Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective Inhibitor etoricoxib. *Curr Med Res Opin* 2006;22(12):2365–74.
40. Combe B., Swergold G., McLay J. et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(4):425–32.
41. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:7086 doi:10.1136.
42. Chen Y., Jobanputra P., Barton P. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008;12(11):1–278, iii.
43. Laporte J., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety* 2004;27:411–20.
44. Gonzalez E., Patrignani P., Tacconelli S. et al. Variability of risk of upper gastrointestinal bleeding among nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthr Rheum* 2010;62(6):1592–601.
45. MacDonald T., Morant S., Goldstein J. et al. Channelling bias and the incidence of gastrointestinal haemorrhage in users of meloxicam, coxibs, and older, non-specific nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2003;52(9):1265–70.
46. Turajane T., Wongbunnak R., Patcharatrakul T. et al. Gastrointestinal and cardiovascular risk of non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors in elderly patients with knee osteoarthritis. *J Med Assoc Thai* 2009;92(Suppl. 6):19–26.
47. Fosbol E., Folke F., Jacobsen S. et al. Cause-Specific Cardiovascular Risk Associated With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Among Healthy Individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:395–405.
48. Singh G., Mithal A., Triadafilopoulos G. Both selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs increase the risk of acute myocardial infarction in patients with arthritis; selectivity is with patients, not the drug. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl. 3):85.
49. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. *JAMA* 2006;296:1633–44.
50. Layton D., Hughes K., Harris S. et al. Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using Prescription-Event Monitoring (PEM) data. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(11):1354–64.
51. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Veslainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart* 2006;27:1657–63.
52. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Veslainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart* 2006;27:1657–63.