

Дайджест подготовлен  
по материалам журналов  
«JAMA» и «Lancet»

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕЛЕКОКСИБА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**Ключевые слова:**  
ревматоидный артрит,  
лечение, специфический  
ингибитор циклооксигеназы-2,  
ЦЕЛЕКОКСИБ.

**Резюме.** Представлены результаты клинических испытаний применения специфического ингибитора циклооксигеназы-2 ЦЕЛЕКОКСИБА при лечении больных с ревматоидным артритом. Выявлена более высокая эффективность ЦЕЛЕКОКСИБА по сравнению с напроксеном, диклофенаком и плацебо, а также его безопасность в отношении воздействия на слизистую оболочку пищеварительного тракта.

Лечение ревматоидного артрита (РА) является актуальной проблемой, поскольку заболевание выявляют более чем у 1% взрослого населения (Noshberg M.C., 1981). В США ежегодно регистрируют более 9 млн обращений к врачам и 250 тыс. госпитализаций (Allaire S.L. et al., 1994; Cooper N.J., 2000). РА является социально значимой проблемой, поскольку инвалидизация вследствие этого заболевания приводит к значительным экономическим потерям.

Основными препаратами, широко применяемыми в лечении больных РА, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). По данным Е.Л. Насонова (2001), НПВП принимает каждый 7-й пациент с ревматическими заболеваниями и каждый 5-й — с состояниями, ассоциирующимися с болью и воспалительным процессом. Однако при назначении НПВП необходимо учитывать высокую вероятность развития серьезных осложнений (прежде всего со стороны пищеварительного тракта), нередко представляющих угрозу для жизни пациента (Singh G., Triadafilopoulus G., 1999).

Открытие изоформ циклооксигеназы (ЦОГ) и установление значения ЦОГ-2 в синтезе провоспалительных простагландинов повысило интерес к препаратам, селективно ингибирующим ЦОГ-2. Селективными ингибиторами ЦОГ-2 свойственны положительные характеристики НПВП, но они не оказывают при этом токсического воздействия. Первым препаратом, ингибирующим ЦОГ-2, является ЦЕЛЕКОКСИБ. Проведены исследования, подтверждающие его высокую эффективность и безопасность при лечении больных РА.

### ЦЕЛЕКОКСИБ В СРАВНЕНИИ С ДИКЛОФЕНАКОМ В ДЛИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

*Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison*

P. Emery, H. Zeidler, T.K. Kvien, M. Guslandi, R. Naudin, H. Stead, K.M. Verburg, P.C. Isakson, R.C. Hubbard, G.S. Geis (1999) *Lancet*, 354: 2106–2111.

### ВВЕДЕНИЕ

НПВП, применяемые в лечении РА, действуют посредством ингибирования ЦОГ, принимающей участие в превращении арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ) (Vane J.R., 1971; Needleman P. et al., 1986). Хорошо известные ограничения применения НПВП, обусловленные риском возникновения таких клинически значимых повреждений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, как изъязвление, прободение и кровотечение (Singh G., Ramey D.R., 1998). Такие побочные явления существенно ограничивают применение НПВП; около 20–30% пациентов, принимающих НПВП, отмечают развитие различных гастроинтестинальных симптомов и более 10% всех пациентов вынуждены вследствие этого прекратить лечение (Singh G., Ramey D.R., 1998).

ЦОГ существует в двух изоформах (Kujubu D.A. et al., 1991; Xie W.L. et al., 1991). ЦОГ-1 — широко распространенный фермент, участвующий в продукции ПГ, выполняющих цитопротекторную и регуляторную функцию в слизистой оболочке пищеварительного тракта, тромбоцитах и клетках почек (Smith W.L., DeWitt D.L., 1996); ЦОГ-2 — цитокин-индуцируемый фермент, участвующий в продукции ПГ, индуцирующих развитие боли и воспаления (Seibert K. et al., 1994; Vane J.R. et al., 1994). За исключением мозга, репродуктивных органов и почек, в норме ЦОГ-2 в незначительных концентрациях находится в большинстве тканей, однако его экспрессия резко возрастает в таких клетках воспаления, как активированные макрофаги и синовиоциты (Sano H. et al., 1992; Crofford L.J. et al., 1994; Seibert K. et al., 1994).

Все НПВП ингибируют как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, но каждую в разной степени (Gierse J.K. et al., 1995). Это наблюдение дало основание предположить, что терапевтический эффект НПВП достигается ингибированием ЦОГ-2, а множество токсических эффектов, наиболее частыми из которых являются гастродуоденальные повреждения — результат ингибирования ЦОГ-1. В отличие от традиционных НПВП, ЦЕЛЕКОКСИБ был разработан как специфический ингибитор ЦОГ-2. ЦЕЛЕКОКСИБ селектив-

но ингибирует ЦОГ-2 *in vitro* так же хорошо, как и *in vivo*, и оказывает эффективное противовоспалительное и анальгезирующее действие с минимальным токсическим воздействием на пищеварительный тракт, что было продемонстрировано на животных и на здоровых добровольцах (Simon L.S. et al., 1998). Для клинического подтверждения гипотезы о том, что ЦЕЛЕКОКСИБ оказывает противовоспалительное и анальгезирующее действие посредством ингибции ЦОГ-2 без токсического воздействия на пищеварительный тракт, обусловленного ингибированием ЦОГ-1, оценивали эффективность, безопасность длительного воздействия на пищеварительный тракт и общую переносимость ЦЕЛЕКОКСИБА в сравнении с диклофенаком (Voltarol 75 slow-release, Ciba-Geigy, UK) (ДК) при длительном лечении РА. Сравнение этих двух препаратов обусловлено тем, что ДК наиболее часто выписываемый НПВП с предполагаемым минимальным негативным воздействием на пищеварительный тракт (Langman M.J.S. et al., 1994).

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Двойное слепое рандомизированное параллельное исследование проводили в 132 научных центрах Европы, Израиля, Южной Африки, Австралии и Новой Зеландии. В исследовании приняли участие 655 пациентов, у которых в течение последних 6 мес в соответствии с критериями Американской ассоциации ревматологов (ACR) (Arnett F.C. et al., 1987) был диагностирован РА. Больные с диагностированной пептической язвой или при наличии ее симптомов, с желудочно-кишечным кровотечением, нарушением свертываемости крови, со злокачественными новообразованиями, гиперчувствительностью к ингибиторам ЦОГ-2 и другим НПВП из исследования были исключены. После скрининга пациентов с помощью компьютерной рандомизации разделили на группы: принимающие ЦЕЛЕКОКСИБ в дозе 200 мг, принимающие ДК — 75 мг 2 раза в сутки. Антикоагулянты, НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту в низких дозах), иные анальгетические или противовоспалительные препараты не применяли. Скрининг, физикальный осмотр и лабораторные исследования проводили на предварительном этапе в течение 1 нед до приема первой дозы препарата. Эффективность и переносимость лечения оценивали при осмотре в начале терапии, в конце 4, 8, 12, 16, 20 и 24-й недели лечения (или на момент прекращения лечения). Основные детерминанты первичной оценки эффективности лечения РА: самооценка состояния пациентом; оценка состояния пациента врачом; количество болезненных суставов и количество опухших суставов (Cooperating Clinics Committee of American Rheumatism Association, 1965; Ward J.R. et al., 1983). Вторичная оценка включала количество пациентов, поддающихся лечению в соответствии с критериями ACR (ACR-20), оценку функциональной нетрудоспособности, длительность утренней скованности, оценку боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (ARA Glossary Committee, 1988), уровень

C-реактивного белка (СРБ) и количество случаев неэффективной терапии.

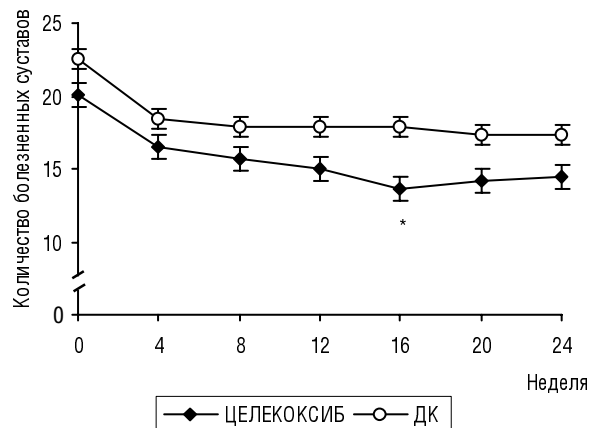
Безопасность воздействия на желудочно-кишечный тракт оценивали по результатам эндоскопического исследования его верхних отделов, проводимом на 24-й неделе лечения, при досрочном прекращении исследования или не позже 7-го дня после приема последней дозы исследуемого препарата.

Гастроинтестинальную и общую переносимость оценивали на основании результатов клинико-лабораторных исследований (включая гематологические, биохимические анализы и анализ мочи), осмотра врача, наблюдения и документализации побочных эффектов, отмены препарата вследствие возникновения побочных явлений. Данные, свидетельствующие о возможных осложнениях гастродуоденальной язвы (перфорация, кровотечение или обструкция), оценивал комитет независимых гастроэнтерологов, не участвовавших в исследовании.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ЦЕЛЕКОКСИБ получали 326 пациентов, ДК — 329. Эзофагогастродуоденальную фиброскопию (ЭГДФС) проводили у 212 пациентов, принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ, и у 218, принимавших ДК. Исследование прекратили досрочно у 158 пациентов из-за нарушения протокола (12), неэффективности терапии (48) и развития побочных явлений (98).

Оценка таких показателей эффективности, как болевой синдром и воспалительный процесс, свидетельствовала о том, что результаты терапии ЦЕЛЕКОКСИБОМ и ДК сопоставимы. Количество болезненных суставов и количество опухших суставов уменьшилось в обеих группах. Различия в эффективности лечения в обеих группах было недостоверным в течение всего времени, вплоть до 16-й недели, когда количество болезненных суставов стало достоверно меньшим в группе пациентов, принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ (рис. 1).



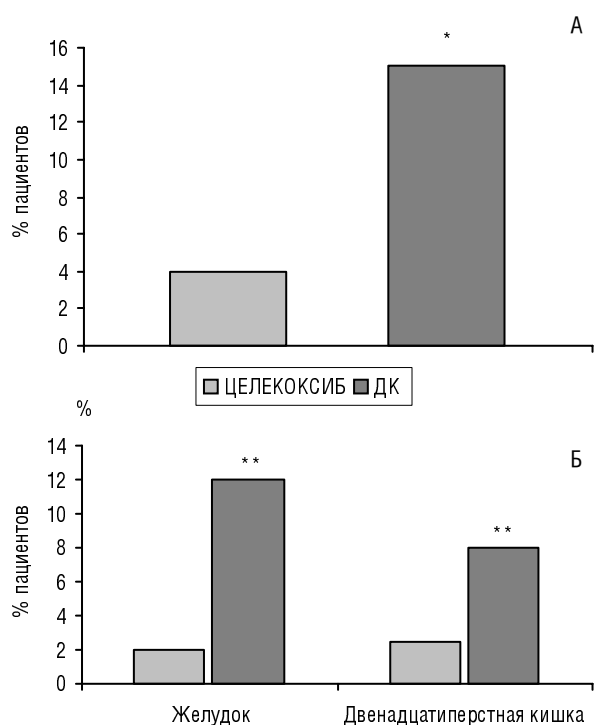
\* $p=0,012$ .

Рис. 1. Количество болезненных суставов при лечении ДК и ЦЕЛЕКОКСИБОМ

Вторичная оценка показала, что оба вида лечения обладают сходной эффективностью воздействия на воспалительный процесс и боль при РА.

Ни по одной из вторичных оценок не была отмечена разница между двумя группами. При оценке боли пациентами отмечено уменьшение к 24-й неделе боли по ВАШ до 6,6 мм в группе принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ и 8,6 мм — в группе ДК. Длительность утренней скованности к 24-й неделе у пациентов, принимавших ДК, составила 13,9 мин по сравнению с 2,7 мин у принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ. При оценке индекса функциональной нетрудоспособности на 24-й неделе лечения разницы между двумя группами не выявлено. Также ни в одной из групп не отметили разницы в уровне СРБ, хотя только на 4-й и на 8-й неделе лечения этот показатель был значительно ниже в группе больных, принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ ( $p < 0,05$ ), чем в группе принимавших ДК. При оценке индекса ACR-20 отмечено улучшение у 80 (25%) больных, принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ, и у 73 (22%) — принимавших ДК.

Анализ оценки безопасности применения препарата свидетельствует, что частота выявления гастроуденальных язв при проведении ЭГДФС у больных, принимавших ДК, была выше, чем у принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ (рис. 2). Средний размер таких язв у пациентов, принимавших ДК, составлял



\* $p < 0,001$ ; \*\* $p < 0,01$ .

Рис. 2. Количество (А) и локализация (Б) выявленных гастроуденальных язв

1 см, а у принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ — 0,5 см. Анализ язвенной локализации свидетельствует о том, что чаще язву желудка или двенадцатиперстной кишки выявляли у больных, принимавших ДК. При сравнении переносимости препаратов отмечено, что побочные эффекты со стороны пищеварительного тракта возникли у 159 (48%) пациентов, принимавших ДК, и у 118 (36%) — ЦЕЛЕКОКСИБ. Боль в области живота возникала достоверно реже при приеме ЦЕЛЕКОКСИБА (11%), чем ДК (21%). Частота

других гастроинтестинальных побочных явлений у пациентов, применявших ДК, по сравнению с принимавшими ЦЕЛЕКОКСИБ, не была достоверно выше. При приеме ДК отмечено 5 побочных явлений со стороны пищеварительного тракта: у одного пациента развились множественные эрозии желудка, в связи с чем выполнено переливание крови, у одного — анемия, обусловленная язвой желудка, у двух — гастрит, у одного — стеноз кишечника. Частота прекращения лечения вследствие возникновения побочных явлений со стороны пищеварительного тракта была приблизительно втрое выше среди больных, принимавших ДК (51 (16%), чем ЦЕЛЕКОКСИБ (18 (6%),  $p < 0,001$ ).

У 239 (73%) пациентов, принимавших ДК, и у 222 (68%), принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ, отмечены побочные явления; разница между группами достоверная. Наиболее часто выявляли периферические отеки (3% у принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ и 2% — ДК) и артериальную гипертензию (1 и 2% соответственно). Из принимавших ДК 64 (19%) пациента и 34 (10%) из принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ прекратили исследование вследствие развития побочных эффектов ( $p = 0,001$ ), причем принимавшие ДК ( $p = 0,001$ ) прекращали исследование по этой причине в более ранние сроки, чем принимавшие ЦЕЛЕКОКСИБ. Отмечено, что уровень гемоглобина, определяемый в ходе исследования, был значительно ниже, чем в начале у больных, принимавших ДК, в то время как у принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ он оставался на прежнем уровне (рис 3).

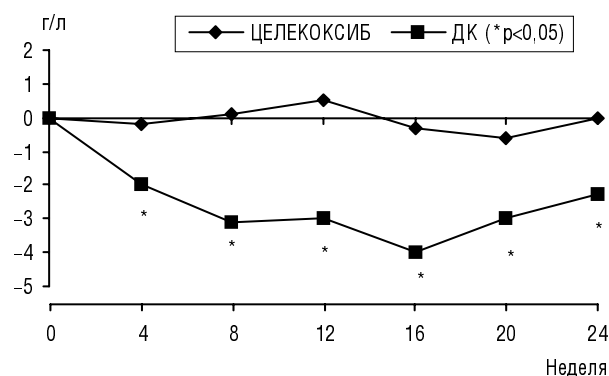


Рис. 3. Динамика уровня гемоглобина у обследованных больных

## ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты проведенного исследования убедительно доказали высокую безопасность ЦЕЛЕКОКСИБА при долгосрочном лечении РА в отношении пищеварительного тракта. Прием ЦЕЛЕКОКСИБА в дозе 200 мг 2 раза в сутки обусловил такой же противовоспалительный и анальгетический эффект, как и прием ДК по 75 мг 2 раза в сутки, однако ЦЕЛЕКОКСИБ безопаснее и лучше переносился больными. Низкая частота возникновения эндоскопически выявленных язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта при применении ЦЕЛЕКОКСИБА клинически важна, поскольку они могут быть косвенным маркером опасных язвенных осложнений (перфорации, кровотечения или обструкции).

## ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ЦЕЛЕКОКСИБА И ЕГО ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

*Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial*

L.S. Simon, A.L. Weaver, D.Y. Graham, A.J. Kivitz, P.E. Lipsky, R.C. Hubbard, P.C. Isakson, K.M. Verburg, S.S. Yu, W.W. Zhao, G.S. Geis (1999) *JAMA*, 282: 1921–1928

### ВВЕДЕНИЕ

В последнее время специалисты уделяют большое внимание изучению роли простагландинов (ПГ), синтез которых обусловлен физиологическими стимулами, направленными на модулирование и поддержку гомеостаза. ПГ также вырабатываются при остром или хроническом воспалительном процессе и могут быть связующим звеном таких симптомов воспаления, как отек и боль (Abramson S.R., Weissman C., 1989; Vane J.R., Botting R.M., 1994). В процессе превращения арахидоновой кислоты в ПГ принимают участие два изофермента — ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (Smith W.L., Dewitt D.L., 1996). Результаты последних фармакологических исследований свидетельствуют о повышении вероятности того, что эти изоферменты обеспечивают разные биологические функции (Xie W. et al., 1991; Kujubu D.A., Herschman H.R., 1992). ЦОГ-1 регулирует продукцию ПГ, участвует в регуляции нормальных клеточных процессов (Xie W. et al., 1991; O'Neill G.P., Ford-Hutchinson A.W., 1993). ЦОГ-2 в норме выявлена в незначительном количестве в большинстве тканей и резко активируется провоспалительными цитокинами или факторами роста (Fu J.Y. et al., 1990; Crofford U. et al., 1994; DuBois R.N. et al., 1994; Seibert K. et al., 1994). На основании результатов исследований, определивших роль ЦОГ-2 в продукции ПГ (Raz A. et al., 1989; Fu J.Y. et al., 1990; O'Banion M.K. et al., 1991; Xie W. et al., 1991; Kujubu D.A., Herschman H.R., 1992), разработана группа противовоспалительных и анальгетических препаратов, которые оказывают преимущественно ингибирующее действие на ЦОГ-2 и незначительное — на ЦОГ-1 (Chan C. et al., 1995; Glerse J.K. et al., 1995). Цель этой разработки состояла в том, что препараты этой группы не должны влиять на такие гомеостатические ПГ-зависимые процессы, как защита слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта и агрегация тромбоцитов. Это очень важно, поскольку у пациентов, принимающих НПВП, ингибирующие ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (Glerse J.K. et al., 1995), в 3–10 раз повышен риск развития гастродуоденальных поражений и смерти по сравнению с пациентами, не принимающими НПВП (Henry D. et al., 1993; MacDonald T.M. et al., 1997).

При эндоскопических исследованиях выявлено, что в среднем у 15–30% пациентов, принимавших традиционные НПВП, возникали гастродуоденальные язвы (Agrawal N.M. et al., 1995; Roth S.H. et al.,

1995; Taha A.S. et al., 1996; Cheatum D.E. et al., 1999). Результаты больших рандомизированных исследований позволяют предположить, что язвы, выявляемые эндоскопически, могут быть косвенным маркером таких НПВП-индуцированных осложнений, как кровотечение, прободение или обструкция (Graham D.Y. et al., 1993; Silverstein F.E. et al., 1995).

Приблизительно у 20–30% пациентов, принимавших традиционные НПВП, развиваются стойкие побочные явления, в связи с чем более 10% больных прерывают лечение (Shoen R.T., Vender R.J., 1989).

Предстояло проверить гипотезу, что препараты, ингибирующие ЦОГ-2 и незначительно ЦОГ-1, обладают такой же эффективностью, как и НПВП (ингибирующие в равной мере и ЦОГ-1, и ЦОГ-2), однако в терапевтических дозах не влияют на такие ПГ-зависимые гомеостатические процессы, как сохранение целостности слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

*In vitro* выявлена роль ЦЕЛЕКОКСИБА как ингибитора активности ЦОГ-2 и незначительно ЦОГ-1, а также оказывающего *in vivo* противовоспалительное и анальгезирующее влияние (Seibert K. et al., 1994; Anderson G.D. et al., 1996; Simon L.S. et al., 1998), что позволило рекомендовать ЦЕЛЕКОКСИБ (в дозе 100 мг 2 раза или 200 мг 1 раз в сутки) для лечения остеоартроза, а также РА (в дозе 100–200 мг 2 раза в сутки). Для подтверждения гипотезы о том, что ЦЕЛЕКОКСИБ является эффективным противовоспалительным и анальгетическим препаратом, воздействующим в эффективных дозах посредством ингибирования ЦОГ-2 при незначительной активности ЦОГ-1 (о чем свидетельствует снижение частоты повреждений слизистой оболочки пищеварительного тракта, выявляемых эндоскопически), проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 12 нед. Эффективность ЦЕЛЕКОКСИБА и его безопасность в отношении воздействия на слизистую оболочку пищеварительного тракта оценивали в сравнении с воздействием напроксена и плацебо.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании принимали участие 1149 пациентов обоего пола в возрасте 18 лет и старше, у которых в течение последних 3 мес и более диагностирован РА в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологов (ACR) (Arnett F.C. et al., 1987), а также выявлены функциональные нарушения суставов I, II или III класса (Hochberg M.C. et al., 1992). Пациенты в течение исследования принимали ацетилсалициловую кислоту в дозе, не превышающей 325 мг в сутки (около 10% больных), и ацетаминофен — не более 2 г в сутки. Эти препараты применяли не дольше трех дней подряд и не позже чем за 48 ч до оценки выраженности артрита, в течение которых анальгетические препараты не использовали. Также допускалось применение пероральных кортикостероидов (не более 10 мг преднизолона в сутки), лекарственных

средств, модифицирующих течение заболевания, или метотрексата в постоянных дозах. Инъекционные кортикостероиды, НПВП, антикоагулянты и противоязвенные препараты не применяли.

Исследование проводили как проспективное рандомизированное двойное слепое в 79 центрах США и Канады в соответствии с требованиями Надлежащей клинической практики (GCP) и Хельсинской декларации.

При проведении скрининга или базисной клинической оценки РА состояние пациента по шкале от 1 (очень хорошо) до 5 (очень плохо) оценивал как врач, так и сам больной; боль в суставах оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 (без боли) до 100 мм (выраженная боль); определяли количество болезненных и опухших суставов; продолжительность утренней скованности; индекс функциональной нетрудоспособности; уровень С-реактивного белка (СРБ) (Langley G.B., Sheppard H., Lequesne M.G. et al., 1984, 1987; Wolfe F. et al., 1988; Felson D.T. et al., 1993; Egger M.J. et al., 1995).

Состояние пищеварительного тракта оценивали по данным эзофагогастродуоденофиброскопии (ЭГДФС) в течение недели перед приемом первой дозы препарата. Определяли наличие петехий, эрозии или язвы в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Язвой считали глубокое нарушение слизистой оболочки минимум 3 мм в диаметре.

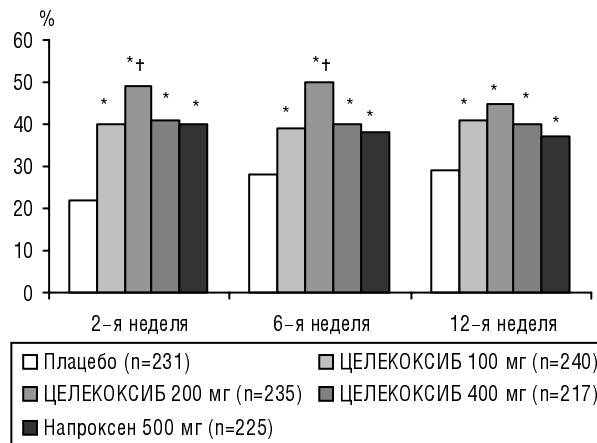
По результатам исходной ЭГДФС существенных отличий по группам не выявлено: слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки более чем у половины всех пациентов была в норме, ни у одного больного не было обнаружено язвы. Разница в количестве положительных серологических реакций на наличие *Helicobacter pylori* среди больных разных групп была статистически недостоверной и колебалась от 23 до 34%.

Пациентов разделили на 5 групп: 1-я группа — принимавшие плацебо (231 пациент); 2-я — ЦЕЛЕКОКСИБ по 100 мг 2 раза в сутки (240); 3-я — ЦЕЛЕКОКСИБ по 200 мг 2 раза в сутки (235); 4-я — ЦЕЛЕКОКСИБ по 400 мг 2 раза в сутки (218) и 5-я — напроксен по 500 мг 2 раза в сутки (225). Все группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам.

Эффективность и безопасность проводимой терапии определяли на 2, 6-й и 12-й неделе лечения по тем же критериям, что и при скрининге и первичном обследовании. Безопасность терапии оценивали с учетом побочных реакций и изменений показателей лабораторных исследований. В конце исследования каждому пациенту проводили ЭГДФС и СЛО-тест на наличие *Helicobacter pylori*.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Выявлено, что у пациентов, принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ, значительно снизилась выраженность симптоматики РА. Уменьшение количества болезненных или припухших суставов было статистически достоверным и максимально выраженным ко 2-й неделе 12-недельного лечения ЦЕЛЕКОКСИБОМ. Результаты исследования свидетельствуют, что независимо от принимаемых доз, эффективность лечения ЦЕЛЕКОКСИБОМ сопоставима с эффективностью напроксена в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Доля больных, состояние которых по критериям ACR улучшилось на 2, 6-й и 12-й неделе лечения, представлена на рис. 4. Улучшение других показателей, достигнутых к 12-й неделе лечения, отражено в таблице.



\* p<0,05 в сравнении с плацебо;

† p<0,05 в сравнении с напроксеном.

Рис. 4. Доля больных, состояние которых по критериям ACR улучшилось

Как по оценке врачей, так и по самооценке пациентов, эффективность ЦЕЛЕКОКСИБА, независимо от дозы, в сравнении с плацебо статистически достоверна. При оценке эффективности напроксена на 12-й неделе не было отмечено достоверной разницы в

Изменение симптомов РА на 12-й неделе лечения

Показатель	Плацебо, n=231	ЦЕЛЕКОКСИБ (2 раза в сутки)			Напроксен, n=225
		100 мг, n=240	200 мг, n=235	400 мг, n=218	
Улучшение состояния по критериям ACR, количество (%)	66 (29)	95 (40) <sup>3</sup>	103 (44) <sup>3</sup>	85 (39) <sup>3</sup>	81 (36) <sup>3</sup>
Улучшение состояния пациента по самооценке, количество (%)	36 (16)	52 (22) <sup>3</sup>	71 (30) <sup>2,3,4</sup>	55 (25) <sup>3</sup>	42 (19)
Улучшение состояния пациента по оценке врача, количество (%)	35 (15)	51 (21)	70 (30) <sup>2,3,4</sup>	54 (25) <sup>3</sup>	45 (20)
Количество болезненных суставов <sup>1</sup>	-7,6	-11,6 <sup>3</sup>	-12,4 <sup>3</sup>	-11,7 <sup>3</sup>	-9,5
Количество припухших суставов <sup>1</sup>	-5,5	-7,5 <sup>3</sup>	-9,1 <sup>3</sup>	-7,0 <sup>3</sup>	-6,9 <sup>3</sup>
Боль в суставах по ВАШ, мм <sup>1</sup>	-9,3	-16,9 <sup>3</sup>	-20,7 <sup>3</sup>	-18,1 <sup>3</sup>	-16,9 <sup>3</sup>
Индекс функциональной нетрудоспособности <sup>1</sup>	-0,1	-0,1	-0,3 <sup>3</sup>	-0,2 <sup>2,3</sup>	-0,2 <sup>3</sup>
СРБ, мг/л <sup>1</sup>	0,6	-0,8	-0,9	4,6	-2,0
Длительность утренней скованности, мин (%) <sup>1</sup>	8,9 (31,7)	-97,8 (26,8) <sup>3</sup>	-153,0 (27,7) <sup>3</sup>	-126,4 (33,2) <sup>3</sup>	-90,1 (28,3) <sup>3</sup>

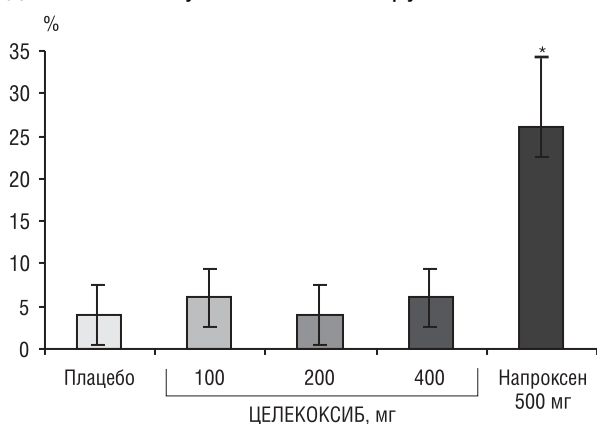
<sup>1</sup> изменение по отношению к исходному уровню; <sup>2</sup> p<0,05 в сравнении с напроксеном; <sup>3</sup> p<0,05 в сравнении с плацебо;

<sup>4</sup> p<0,05 в сравнении с ЦЕЛЕКОКСИБОМ в дозе 100 мг 2 раза в сутки.

ставнении с группой плацебо. При оценке пациентами выраженности и продолжительности утренней скованности достоверно лучшие результаты отмечены во всех группах по сравнению с группой плацебо.

При оценке нетрудоспособности улучшение отмечено в 3-й и 4-й ( $p < 0,001$ ), а также в 5-й группе при сравнении с 1-й ( $p = 0,008$ ). Ни ЦЕЛЕКОКСИБ, ни напроксен не оказывали достоверного влияния на уровень СРБ. Прекращение исследования в следствие неэффективности лечения статистически достоверно ниже у больных 2–4-й групп, принимавших НПВП ( $p < 0,001$  во 2–4-й), чем в 1-й группе: 104 пациента (45%) 1-й группы в сравнении с 67 (28%) 2-й, 50 (21%) 3-й, 59 (27%) 4-й, 65 (29%) 5-й.

Результаты ЭГДФС, проведенного по завершении 12-недельного лечения, представлены на рис. 5. В 1-й группе из 99 пациентов, завершивших исследование, язвенное поражение выявлено у 4 (4%), во 2-й из 148 — у 9 (6%), в 3-й из 145 — у 6 (4%), в 4-й из 130 — у 8 (6%). Для сравнения из 137 больных 5-й группы, завершивших исследование, гастродуоденальные язвы обнаружены у 36 (26%). Необходимо отметить, что разница в количестве эндоскопически выявленных язв между больными 1-й (плацебо) и 2–4-й (ЦЕЛЕКОКСИБ) групп, была статистически недостоверной ( $p > 0,4$ ), в то время, как у больных 5-й группы (напроксен) гастродуоденальные язвы возникали достоверно чаще, чем во 2–4-й группах (ЦЕЛЕКОКСИБ) ( $p < 0,001$ ). Характерно, что доза ЦЕЛЕКОКСИБА не влияла на частоту развития гастродуоденальных язв у больных 2–4-й групп.



\*  $p < 0,001$  в сравнении с плацебо и ЦЕЛЕКОКСИБОМ.

**Рис. 5.** Доля гастродуоденальных язв, выявленных после 12-недельного лечения

Все пациенты 2–4-й групп хорошо перенесли лечение ЦЕЛЕКОКСИБОМ, независимо от дозы препарата. Общее количество побочных явлений в этих группах было несколько выше, чем в группе принимавших плацебо, однако не зависело от дозы препарата. Среди побочных явлений наиболее частыми были головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, диспепсические явления, диарея и боль в животе. Случаи наиболее часто выявляемых побочных явлений со стороны пищеварительного тракта (диспепсия, диарея, боль в животе, тошнота, метеоризм) отмечены у 19% больных 1-й группы, у 28% — 2-й, у 25% — 3-й, у 26% — 4-й и у 31% — 5-й. Никаких нарушений функции почек у

больных, принимавших ЦЕЛЕКОКСИБ, не отмечено. Случаев возникновения периферических отеков и повышения артериального давления было очень мало (0–2%), одинаково по всем группам.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о большей безопасности ЦЕЛЕКОКСИБА по сравнению с напроксеном в отношении возникновения эндоскопически подтвержденных гастродуоденальных язв. Более того, в сравнении с плацебо даже четырехкратное повышение рекомендуемой дозы ЦЕЛЕКОКСИБА не обусловило достоверного повышения частоты развития гастродуоденальных язв.

Следует отметить, что в данном исследовании количество выявленных гастродуоденальных язв у пациентов 1-й группы (плацебо) было приблизительно таким же, как и в других исследованиях при проведении ЭГДФС у добровольцев, не предъявлявших никаких жалоб (Ihmaki T. et al., 1979; Akdamar K. et al., 1986). В этих исследованиях гастродуоденальные язвы выявлены у 1,7–4,3% нелеченных пациентов. В нашем исследовании среди больных 5-й группы у 26% выявлена гастродуоденальная язва, что соответствует результатам предыдущих эндоскопических исследований поврежденных верхних отделов желудочно-кишечного тракта, обусловленных приемом напроксена или других НПВП (Agrawal N.M. et al., 1995; Roth S.H. et al., 1995; Taha A.S. et al., 1996; Cheatum D.E. et al., 1999).

Отмеченная разница в частоте возникновения гастродуоденальной язвы вследствие приема ЦЕЛЕКОКСИБА или напроксена очень важна, поскольку язва может быть предшественником вероятных фатальных осложнений (Graham D.Y. et al., 1993; Silverstein F.E. et al., 1995). Полученные данные свидетельствуют, что в сравнении с традиционными НПВП, препараты, проявляющие ингибирующую активность в отношении ЦОГ-2 и незначительную — в отношении ЦОГ-1, могут снизить частоту язвенных осложнений.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, по результатам исследования установлено благоприятное клиническое воздействие ЦЕЛЕКОКСИБА при лечении РА. В течение 12-недельного приема ЦЕЛЕКОКСИБА отмечено уменьшение выраженности симптоматики РА, сравнимое с эффективностью напроксена, однако со значительным снижением частоты эндоскопически верифицированных гастродуоденальных язв.

Следовательно, гастродуоденальная токсичность, ограничивающая эффективное применение традиционных НПВП, может быть устранена при применении ЦЕЛЕКОКСИБА — первого представителя нового поколения НПВП — специфических ингибиторов ЦОГ-2.

## ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л. (2001) Целебрекс — доказанная эффективность и безопасность (новые данные). *Терапевт. арх.*, 5: 2–5.
- Abramson S.R., Weissman G. (1989) The mechanisms of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum.*, 32: 1–9.
- Agrawal N.M., Van Kerckhove H.E., Erhardt L.J., Geis G.S. (1995) Misoprostol coadministered with didofenac for prevention of gastroduodenal ulcers a one-year study *Dig. Dis. Sci.*, 40: 1125–1131.

- Akdamar K, Ertan A, Agrawal N.M.** (1986) Upper gastrointestinal endoscopy in normal asymptomatic volunteers. *Gastrointest. Endosc.*, 32: 78–80.
- Allaire S.L., Prashker M., Meenan R.** (1994) The cost of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*, 6: 513–522.
- Anderson G.D., Hauser S.D., McGarity K.L. et al.** (1996) Selective inhibition of cyclooxygenase (COX)-2 reverses inflammation and expression of COX-2 and interleukin 6 in rat adjuvant arthritis. *J. Clin. Invest.*, 97: 2672–2679.
- ARA Glossary Committee** (1988) Dictionary of the Rheumatic Disease. Vol 1: Signs and symptoms. New York: Contact Associates International Ltd.
- Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al.** (1987) The American Rheumatism Association revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 31: 315–324.
- Chan C., Boyce S., Bndeau C. et al.** (1995) Pharmacology of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, L-745,337 a novel nonsteroidal anti-inflammatory agent with an ulcerogenic sparing effect in rat and nonhuman primate stomach. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 274: 1531–1537.
- Cheatum D.E., Arvanitakis C., Gumpel M. et al.** (1999) An endoscopic study of gastroduodenal lesions induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Ther.*, 21: 992–1003.
- Cooper N.J.** (2000) Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology*, 39: 28–33.
- Cooperating Clinics Committee of American Rheumatism Association (1965) A seven-day variability study of 499 patients with peripheral rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 8: 302–334.
- Crofford L.J., Wilder R.L., Ristimaki A.P. et al.** (1994) Cyclooxygenase-1 and -2 expression in rheumatoid synovial tissues: effects of interleukin-1 $\beta$ , phorbol ester, and corticosteroids. *J. Clin. Invest.*, 93: 1095–1101.
- DuBois R.N., Awad J., Morrow J., Roberts U., Bishop P.R.** (1994) Regulation of eicosanoid production and mitogen-esis in rat intestinal epithelial cells by transforming growth factor and phorbol ester. *J. Clin. Invest.*, 93: 493–498.
- Egger M.J., Huth D.A., Ward J.R., Reading J.C., Williams H.J.** (1985) Reduced joint count indices in the evaluation of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 28: 613–619.
- Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. et al.** (1993) The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis trials. *Arthritis Rheum.*, 36: 729–740.
- Fu J.Y., Masferrer J.L., Seibert K., Raz A., Needleman P.** (1990) The induction and suppression of prostaglandin H<sub>2</sub> synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J. Chem.*, 265: 16737–16740.
- Gierse J.K., Hauser S.D., Creely D.P. et al.** (1995) Expression and selective inhibition of the constitutive and inducible forms of human cyclooxygenase. *Biochem. J.*, 305: 479–484.
- Gierse J.K., Hauser S.D., Creely D.P.** (1995) Expression and selective inhibition of the constitutive and inducible forms of human cyclooxygenase. *Biochem. J.*, 305: 479–484.
- Graham D.Y., White R.H., Moreland L.W. et al.** (1993) Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. *Ann. Intern. Med.*, 119: 257–262.
- Henry D., Dobson A., Turner C.** (1993) Variability in the risk of major gastrointestinal complications from non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*, 105: 1078–1088.
- Hochberg M.C.** (1981) Adult and juvenile rheumatoid arthritis: current epidemiologic concepts. *Epidemiol. Rev.*, 3: 27–44.
- Hochberg M.C., Chang R.W., Dwoosh I., Linsey S., Pin-cus T., Wolfe F.** (1992) The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 35: 498–502.
- Ihmaki T., Vans K., Siurala M.** (1997) Morphological, functional and immunological state of the gastric mucosa in gastric carcinoma families. *Scand. J. Gastroenterol.*, 14: 801–812.
- Kujubu D.A., Fletcher B.S., Varnum B.C., Lim R.W., Herschman H.R.** (1991) TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase-cyclooxygenase homologue. *J. Biol. Chem.*, 266: 12866–12872.
- Kujubu D.A., Herschman H.R.** (1992) Dexamethasone inhibits mitogen induction of the TIS 10 prostaglandin synthase/cyclooxygenase gene S. *Biol. Chem.*, 267(7): 7991–7994.
- Langley G.B., Sheppard H.** (1984) Problems associated with pain measurement in arthritis: comparison of visual analogue and verbal rating scales. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2: 231–234.
- Langman M.J.S., Weil J., Wainwright P. et al.** (1994) Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 343: 1075–1078.
- Lequesne M.G., Mery C., Samson M., Gerard P.** (1987) Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee validation value in comparison with other assessment tests. *Scand. J. Rheumatol.*, 65(Suppl.): 85–89.
- MacDonald T.M., Morant S.V., Robinson G.C. et al.** (1997) Association of upper gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure cohort study. *BMJ*, 315: 1333–1337.
- Needleman P., Turk J., Jakschik B.A., Morrison A.R., Lefkowitz J.B.** (1986) Arachidonic acid metabolism. *Ann. Rev. Biochem.*, 55: 69–102.
- O'Neill G.P., Ford-Hutchinson A.W.** (1993) Expression of messenger mRNA for cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human tissues. *FEBS Lett.*, 330: 156–160.
- O'Banion M.K., Sadowski H.B., Winn V.** (1991) A serum and glucocorticoid-regulated 4 kilobase mRNA encodes a cyclooxygenase-related protein. *J. Biol. Chem.*, 266(6): 23261–23267.
- Raz A., Wyche A., Siegel N., Needleman P.** (1989) Temporal and pharmacological division of fibroblast cyclooxygenase expression into transcriptional and translational phases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86: 1657–1661.
- Roth S.H., Bennett R.E., Caldron P.H., Mitchell C.S., Swenson C.M.** (1995) Endoscopic evaluation of the long-term effects of didofenac sodium and naproxen in elderly patients with arthritis. *Clin. Drug. Invest.*, 9: 171–179.
- Sano H., Hla T., Maier J.A. et al.** (1992) *In vivo* cyclooxygenase expression in synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis and rats with adjuvant and streptococcal cell wall arthritis. *J. Clin. Invest.*, 89: 97–108.
- Seibert K., Zhang Y., Leahy K. et al.** (1994) Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91: 12013–12017.
- Shoen R.T., Vender R.J.** (1989) Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am. J. Med.*, 86: 449–458.
- Silverstein F.E., Graham D.Y., Senior J.R. et al.** (1995) Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 123: 241–249.
- Simon L.S., Lanza F.L., Lipsky P.E. et al.** (1998) Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. *Arthritis Rheum.*, 41: 1591–1602.
- Singh G., Ramey D.R.** (1998) NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective II 1997. *J. Rheumatol.*, 25(Suppl. 51): 8–16.
- Singh G., Triadafilopoulos G.** (1999) Epidemiology of NSAID-induced gastrointestinal complication. *J. Rheumatol.*, 29(Suppl.): 18–24.
- Smith W.L., DeWitt D.L.** (1996) Prostaglandin endoperoxide, H synthases-1 and -2. *Adv. Immunol.*, 62: 167–215.
- Taha A.S., Hudson N., Hawkey C.J. et al.** (1996) Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.*, 334: 1435–1439.
- Vane J.R.** (1971) Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat. New Biol.*, 231: 232–235.
- Vane J.R., Mitchell J.A., Appleton I. et al.** (1994) Inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric oxide synthase in inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91: 2046–2050.
- Vane J.R., Botting R.M.** (1994) Biological properties of cyclooxygenase products. In *Lipid Mediators*. England Academic Press Ltd, London, p. 61–97.
- Ward J.R., Williams H.J., Egger M.J. et al.** (1983) Comparison of auranofin, gold sodium thiomalate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 26: 1303–1315.
- Wolfe F., Kleinheksel S.M., Cathey M.A., Hawley D.J., Spitz P.W., Fries J.F.** (1988) The clinical value of the Stanford health assessment questionnaire functional disability index in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 15: 1480–1488.
- Xie W.L., Chipmans J.G., Robertson D.L., Erikson R.L., Simmons D.L.** (1991) Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88: 2692–2696.