

Современные вызовы терапии коморбидных пациентов: новый взгляд на целекоксиб

С.К. Зырянов, Е.А. Байбулатова✉

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Аннотация

Использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в качестве лекарственной терапии широкого спектра заболеваний растет, отчасти – из-за увеличения численности пожилого населения. Пациенты пожилого возраста отличаются повышенной уязвимостью для нежелательных реакций от лекарственных средств, включая побочные эффекты и неблагоприятные последствия межлекарственных взаимодействий, часто встречающихся у данной категории пациентов в связи с полиморбидностью и полипрагмазией. Одним из наиболее популярных в мире НПВП является целекоксиб. Это селективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ)-2, ингибирующее действие которого на ЦОГ-2 в 375 раз сильнее, чем на ЦОГ-1. Благодаря этому целекоксиб имеет более высокий профиль безопасности для желудочно-кишечного тракта по сравнению с неселективными НПВП. Переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта является важным фактором, который врачи должны учитывать при выборе НПВП для пациентов пожилого возраста. Целекоксиб можно применять при широком спектре заболеваний опорно-двигательного аппарата и ревматологических заболеваниях, для лечения острой боли у женщин при первичной дисменорее. Он также все чаще используется как часть мультимодального режима периоперационного обезболивания. Появляются убедительные доказательства того, что ЦОГ-2 активно участвует в патогенезе ишемического повреждения головного мозга, а также в развитии и прогрессировании нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера. НПВП являются терапией 1-й линии при лечении острых приступов мигрени. Целекоксиб хорошо переносится пациентами, имеющими факторы риска развития НПВП-ассоциированной нефропатии. Данный препарат не вызывает снижения скорости клубочковой фильтрации у больных пожилого возраста и пациентов с хронической почечной недостаточностью. Многочисленные метаанализы и эпидемиологические исследования не подтвердили повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, наблюдавшийся в предыдущих клинических исследованиях, и не выявили повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний при приеме целекоксиба независимо от дозировки. Активация ЦОГ-2 является одним из ключевых факторов, способствующих воспалению, связанному с ожирением. Специфическое ингибирование ЦОГ-2 целекоксибом повышает чувствительность к инсулину у пациентов с избыточной массой тела или ожирением. Использование комбинированной терапии может стать новой многообещающей областью лечения ожирения и сахарного диабета.

Ключевые слова: целекоксиб, нестероидные противовоспалительные препараты, пожилые, заболевания центральной нервной системы, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение, хроническая болезнь почек, заболевания желудочно-кишечного тракта
Для цитирования: Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Современные вызовы терапии коморбидных пациентов: новый взгляд на целекоксиб. Терапевтический архив. 2024;96(5):531–542. DOI:10.26442/00403660.2024.05.202769

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Current challenges for therapy of comorbid patients: a new look at celecoxib. A review

Sergey K. Zyryanov, Elena A. Baybulatova✉

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Abstract

The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for a wide range of diseases is increasing, in part due to an increasing elderly population. Elderly patients are more vulnerable to adverse drug reactions, including side effects and adverse effects of drug-drug interactions, often occurring in this category of patients due to multimorbidity and polypharmacy. One of the most popular NSAIDs in the world is celecoxib. It is a selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor with 375 times more COX-2 inhibitory activity than COX-1. As a result, celecoxib has a better gastrointestinal tract safety profile than non-selective NSAIDs. Gastrointestinal tolerance is an essential factor that physicians should consider when selecting NSAIDs for elderly patients. Celecoxib can be used in a wide range of diseases of the musculoskeletal system and rheumatological diseases, for the treatment of acute pain in women with primary dysmenorrhea, etc. It is also increasingly used as part of a multimodal perioperative analgesia regimen. There is strong evidence that COX-2 is actively involved in the pathogenesis of ischemic brain damage, as well as in the development and progression of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease. NSAIDs are first-line therapy in the treatment of acute migraine attacks. Celecoxib is well tolerated in patients with risk factors for NSAID-associated nephropathy. It does not decrease the glomerular filtration rate in elderly patients and patients with chronic renal failure. Many meta-analyses and epidemiological studies have not confirmed the increased risk of cardiovascular events reported in previous clinical studies and have not shown an increased risk of cardiovascular events with celecoxib, irrespective of dose. COX-2 activation is one of the key factors contributing to obesity-related inflammation. Specific inhibition of COX-2 by celecoxib increases insulin sensitivity in overweight or obese patients. Combination therapies may be a promising new area of treatment for obesity and diabetes.

Keywords: celecoxib, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, elderly, diseases of the central nervous system, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, obesity, chronic kidney disease, gastrointestinal diseases

For citation: Zyryanov SK, Baybulatova EA. Current challenges for therapy of comorbid patients: a new look at celecoxib. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(5):531–542. DOI:10.26442/00403660.2024.05.202769

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Байбулатова Елена Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. общей и клинической фармакологии.
E-mail: baybulatova-ea@rudn.ru

✉ **Elena A. Baybulatova.** E-mail: baybulatova-ea@rudn.ru;
ORCID: 0000-0003-3013-5697

Зырянов Сергей Кенсаринвич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии

Sergey K. Zyryanov. ORCID: 0000-0002-6348-6867

Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее часто используемых препаратов в мире. Это разнообразная группа лекарственных средств (ЛС) с анальгезирующим, противовоспалительным и жаропонижающим терапевтическими свойствами [1]. На их долю приходится примерно 5–10% всех лекарств, назначаемых ежегодно [2]. Наиболее частыми причинами приема НПВП являются боль в суставах и головная боль. Основные потребители НПВП – лица пожилого (ПВ) и старческого возраста. Их получают более 1/3 лиц старше 65 лет, из них 70% – не реже 1 раза в неделю, а 10–40% – ежедневно. У амбулаторных пациентов старше 65 лет распространенность использования НПВП достигает 33–96% [3].

Использование НПВП в качестве лекарственной терапии широкого спектра заболеваний растет, отчасти – из-за увеличения численности населения ПВ, что повышает риск развития нежелательных реакций (НР), поэтому выбор подходящего НПВП с учетом соотношения риска и пользы очень важен для пожилых людей [4].

Одним из наиболее популярных в мире НПВП является целекоксиб.

Механизм действия НПВП

Действие НПВП впервые описано в 1971 г., когда J. Vane и Riper продемонстрировали, что НПВП ингибируют биосинтез простагландинов (ПГ), предотвращая связывание субстрата арахидоновой кислоты с активным центром фермента циклооксигеназы (ЦОГ) [5].

Впоследствии обнаружено, что фермент ЦОГ существует в двух изоформах. ЦОГ-1 конститутивно экспрессируется и катализирует выработку ПГ, которые участвуют в многочисленных физиологических функциях, включая поддержание нормальной функции почек, защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и синтез проагрегационного тромбосана А2 в тромбоцитах [5, 6]. Напротив, экспрессия ЦОГ-2 может индуцироваться цитокинами и другими медиаторами воспаления в ряде тканей, включая эндотелиальные клетки, и считается, что этот изофермент играет роль в патогенезе боли, воспаления и лихорадки [1, 5, 7].

Однако их длительное применение связано с хорошо известным спектром побочных эффектов, в частности со стороны ЖКТ [8]. Появление НПВП, селективных к ЦОГ-2, предложило альтернативу традиционным НПВП с аналогичной эффективностью и улучшенной желудочно-кишечной переносимостью [1].

Целекоксиб – высоколипофильный препарат (коэффициент распределения $\log P=3,5$), проявляющий слабощелочные свойства, растворимость целекоксиба не зависит от рН, если его исследовать в физиологических пределах [9].

Исходя из данных свойств препарат может применяться независимо от приема пищи.

После перорального приема целекоксиба относительная биодоступность препарата у человека составляет 99%, его максимальные уровни в плазме крови наблюдались примерно через 3 ч после приема внутрь, но ограниченная растворимость препарата приводила к высокой вариабельности всасывания и продолжительному периоду полувыведения ($T_{1/2}=11-15$ ч). Целекоксиб прочно связывается с белками, главным образом с альбумином (приблизительно 97%). Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Целекоксиб метаболизируется в печени путем гидроксирования, окисления и частичного глюкуроноирования. Метаболизм в основном протекает с участием цитохрома Р450 СYP 2С9. Метаболиты, обнаруживаемые в крови, фармакологически не активны в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2, выводятся с мочой и калом* [10, 11]. Основные фармакокинетические характеристики целекоксиба представлены в табл. 1.

Показания к применению целекоксиба

Целекоксиб можно применять при широком спектре заболеваний опорно-двигательного аппарата и ревматологических заболеваниях, включая анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит.

Целекоксиб также имеет показания Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration) для лечения острой боли у женщин при первичной дисменорее.

Препарат все чаще используется в больничных протоколах как часть мультимодального режима периоперационного обезболивания, часто назначаемого перед операцией вместе с дополнительными обезболивающими препаратами [12].

Послеоперационная анальгезия

Наиболее распространенным способом купирования воспалительной боли является использование НПВП, снижающих выработку простаноидов, например селективных ингибиторов ЦОГ-2. ПГ, образующиеся после индукции ЦОГ-2 в иммунных клетках воспаленной ткани, способствуют как самому воспалению, так и болевой гиперчувствительности, воздействуя на периферические окончания ноцицепторов. ЦОГ-2 также индуцируется после периферического воспаления в нейронах центральной нервной системы (ЦНС), где она способствует развитию центрального компонента воспалительной болевой гиперчувствительности за счет увеличения возбуждения нейронов и уменьшения торможения.

Механическая боль является основным симптомом большинства воспалительных состояний, таких как после-

Таблица 1. Характеристика целекоксиба по селективности к ЦОГ-2, химическим и фармакокинетическим свойствам [1]

Table 1. Characteristics of celecoxib by COX-2 selectivity, chemical and pharmacokinetic properties [1]

НПВП	Биодоступность, %	$T_{1/2}$, ч	Объем распределения, л	Клиренс, мл/мин	Пик, ч	Степень связывания с белками, %	Почечная элиминация, %	Клиническая доза, мг/сут*
Целекоксиб	Не указано	8–12 при повторном применении	500	500	2–3	97	27	200

*Стандартная клиническая доза для остеоартрита.

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симкоксиб (<https://grls.rosminzdrav.ru>).

операционная боль и артрит, и, по-видимому, этому способствует индукция ЦОГ-2 в нервных клетках ЦНС [13].

Коксибы быстро проникают в ЦНС человека в концентрациях, достаточных для ингибирования активности ЦОГ-2. Между коксибами наблюдались значительные различия в проникновении в спинномозговую жидкость. Концентрация несвязанного (свободного) коксиба в плазме была основным фактором, определяющим концентрацию в спинномозговой жидкости. Это подтверждает гипотезу о том, что коксибы могут частично действовать на ЦНС человека, предоставляя важную новую информацию о механизме лечения боли, что поможет с определением выбора коксиба для терапевтических исследований, когда желательно проникновение препарата в ЦНС.

Ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) могут сами по себе облегчить легкую послеоперационную боль, а также снизить на 20–50% дозу опиоидов, необходимую для лечения умеренной и сильной боли [14–18].

Основным преимуществом коксибов по сравнению с неселективными НПВП является отсутствие у них влияния на функцию тромбоцитов и риск развития кровотечения. Это дает возможность введения препарата до операции, чтобы предотвратить высвобождение медиаторов воспаления, которые инициируют болевой каскад, а не после операции, после запуска каскада [19].

Целекоксиб является селективным ингибитором ЦОГ-2, ингибирующее действие которого на ЦОГ-2 в 375 раз сильнее, чем на ЦОГ-1 [20–22]. В различных моделях воспаления и боли целекоксиб вызывает меньшее повреждение слизистой оболочки ЖКТ и меньшее нарушение функции тромбоцитов, чем обычные НПВП в дозах, демонстрирующих аналогичный противовоспалительный/болеутоляющий эффект [22]. В клинических исследованиях (КИ) обнаружено, что частота эндоскопически подтвержденных гастродуоденальных язв была значительно ниже у пациентов, получавших целекоксиб, чем у тех, кто получал неселективные НПВП, и была аналогична частоте возникновения в группе плацебо, что указывает на то, что целекоксиб безопаснее для верхних отделов ЖКТ по сравнению с неселективными НПВП [23–25].

Некоторая информация предполагает роль коксибов в ЦНС в обеспечении анальгезии. Воспалительная боль является реакцией на хирургическую или другую травму [26]. Периферическая и центральная сенсibilизация (ЦС), а также нейропластичность считаются ключевыми в патогенезе посттравматической боли, особенно при переходе от острой боли к хронической [27, 28]. У животных простаноиды ЦНС ответственны за значительную часть гипералгезии и аллодинии, которые характеризуют посттравматическую гиперчувствительность, недавно определена роль ЦОГ-2 в ЦНС в опосредовании такой боли, а ингибирование ЦОГ-2 ноцицептивных путей ЦНС может быть важным механизмом анальгезии [29–31]. У грызунов ЦОГ-2 активируется в спинном и головном мозге в ответ на повреждение нервов, что приводит к увеличению синтеза ПГЕ2 в спинном мозге и его концентрации в спинномозговой жидкости, а следовательно, к ЦС, аллодинии и гиперчувствительности, тогда как ингибирование ЦОГ-2 предотвращало увеличение концентрации ПГЕ2 в спинном мозге, вызванное болезненным воспалением лапы, и ослабляло болевой ответ [30–34]. Более того, ПГЕ2 регулирует долгосрочную передачу сигналов и пластичность гиппокампа у животных [35]. Аналогичная роль ПГЕ2 у людей может объяснить развитие острой или хронической боли. Интересно, что концентрации основного метаболита про-

стациклина (6-кето-ПГ F1 α) в спинномозговой жидкости увеличивались после торакотомии, и это увеличение подавлялось селективным ингибитором ЦОГ-2 нимесулидом, хотя ПГЕ2 не оценивался [36]. Традиционно считалось, что активация и экспрессия ЦОГ-2 в спинном мозге необходимы для анальгезии НПВП и коксибов, что представляет собой «поздний» ответ [30], новые данные на животных показывают, что конститутивная экспрессия ЦОГ-2 в спинном мозге, по-видимому, выше, чем предполагалось ранее, а ингибирование конститутивной ЦОГ-2 сразу после травмы (до повышения регуляции ЦОГ-2) уменьшало связанную с травмой активацию нейронов и гипералгезию [30, 37]. Таким образом, коксибы могут иметь немедленный эффект, что позволяет предположить, что блокада конститутивной ЦОГ-2 до повреждения тканей может снизить как периферическую сенсibilизацию, так и ЦС [37].

Достоверность представления о ЦС и ее реакции на коксибы у людей зависит от демонстрации того, что коксибы достигают терапевтических концентраций в ЦНС человека [19].

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное КИ (РКИ) в параллельных группах проводилось в 79 центрах Японии. Субъектами были пациенты, перенесшие удаление остеосинтетического имплантата, остеосинтез, реконструкцию связок, артроскопическую менискэктомию или восстановление мениска, восстановление сухожилий, удаление доброкачественных опухолей и операцию по поводу синдрома запястного канала, синдрома кубитального канала, вросшего ногтя на ноге, паховой грыжи и варикозного расширения вен. В исследование подходили только пациенты, у которых послеоперационная боль могла контролироваться только пероральными НПВП. Целекоксиб, этодолак или плацебо назначали, если у пациентов возникла спонтанная боль в течение 24 ч после операции.

Степень эффективности, основанная на общей оценке исследуемого препарата каждым пациентом, была основной конечной точкой этого исследования; она составила 63,7% в группе плацебо, 76,2% – в группе целекоксиба и 68,0% – в группе этодолака. Уровень эффективности был значительно выше в группе целекоксиба, чем в группе плацебо, тогда как между группами этодолака и плацебо не наблюдалось существенных различий. Уровень эффективности также был значительно выше в группе целекоксиба, чем в группе этодолака.

Частота нежелательных явлений (НЯ) составила 33,1% (41/124 пациентов) в группе плацебо, 30,2% (75/248 пациентов) в группе целекоксиба и 34,4% (84/244 пациента) в группе этодолака, причем все показатели были одинаковыми.

Настоящее исследование продемонстрировало, что целекоксиб полезен для лечения послеоперационной боли, поскольку частота НЯ не увеличивается при введении препарата вскоре после операции. Адекватный ранний анальгетический эффект мог способствовать более высокой эффективности целекоксиба, а также низкой частоте прекращения лечения из-за отсутствия эффективности.

Между 3 группами не наблюдалось заметной разницы в безопасности. В частности, частота желудочно-кишечных симптомов и положительных результатов анализов кала на скрытую кровь в группе целекоксиба и этодолака была аналогична таковой в группе плацебо.

Это исследование показало безопасность ингибиторов ЦОГ-2 для контроля послеоперационной боли, при этом целекоксиб более эффективен, чем этодолак, по данному показанию [25].

Целекоксиб и заболевания ЦНС Послеоперационная когнитивная дисфункция

Нейровоспаление, вызванное хирургическим вмешательством, играет ключевую роль в развитии и прогрессировании послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) [38, 39]. Высокие концентрации провоспалительных цитокинов нарушают неврологические функции и вызывают повреждение нейронов [40]. Ферменты ЦОГ могут индуцировать выработку цитокинов и повышать проницаемость ГЭБ [41]. Поскольку целекоксиб легко проникает через ГЭБ [42], ЦОГ-2 в ЦНС и других тканях будет ингибироваться данным препаратом. Исследования на животных показали, что ингибиторы ЦОГ-2 ослабляют нейровоспаление и ПОКД, вызванные хирургическим вмешательством. Текущие данные также продемонстрировали, что целекоксиб эффективно снижает уровни ЦОГ-2 и провоспалительных цитокинов в плазме после операции.

Широкий спектр противовоспалительных функций целекоксиба способствует смягчению повреждения нейронов. Поскольку боль приводит к нейровоспалению [43], послеоперационная боль может иметь решающее значение для облегчения ПОКД.

Целекоксиб может снизить частоту возникновения ранней ПОКД после тотального эндопротезирования коленного сустава у гериатрических пациентов, что может быть опосредовано подавлением воспаления и острой послеоперационной боли, вызванной хирургической травмой [44].

Нейродегенеративные заболевания

Терапевтическая ценность ингибиторов ЦОГ-2 не ограничивается артритическим воспалением и болью. Появляются убедительные доказательства того, что ЦОГ-2 активно участвует в патогенезе ишемического повреждения головного мозга, а также в развитии и прогрессировании нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона и боковой амиотрофической склероз [19, 45–48].

Болезнь Альцгеймера – наиболее распространенная форма деменции. Имеются данные о наличии воспаления мозга при болезни Альцгеймера *in vivo* и *in vitro* [2, 49].

Результаты тестов на поведение и память показали, что целекоксиб улучшает нейроповеденческую реакцию. Улучшение можно объяснить уменьшением нейровоспаления ($p < 0,05$) и астроглиоза ($p < 0,05$) в различных областях мозга.

Целекоксиб и психические расстройства Депрессивные расстройства

Большое депрессивное (БДР) и биполярное расстройства – это расстройства настроения, которые ухудшают качество жизни и сокращают продолжительность жизни [50]. Исследования показывают, что БДР и биполярное расстройство затрагивают 246 млн и более 39 млн человек во всем мире соответственно [51, 52]. Из-за высокого уровня резистентности к лечению рассматриваются новые методы лечения. Особо следует отметить гипотезу, включающую роль воспалительного фона в расстройствах настроения. Это происходит на основе исследований коморбидности расстройств настроения и хронических воспалительных заболеваний, нейровизуализации, уровней про- и противовоспалительных биомаркеров, а также посмертных исследований мозга.

Среди противовоспалительных средств ингибиторы ЦОГ-2 являются потенциальным средством лечения расстройств настроения [53].

В многочисленных исследованиях изучалась эффективность целекоксиба при лечении психических расстройств, таких как депрессия. Пониманию связи между воспалением и депрессией в последнее время уделяется все больше внимания. Сообщалось, что баланс между воспалительными цитокинами: интерлейкином (ИЛ)-1, ИЛ-6 и фактором некроза опухоли α (ФНО- α) нарушается у пациентов с БДР. Эти цитокины влияют на синтез ПГ и активируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, влияя на адрен- и серотонинергические нейроны. Следовательно, ингибиторы ЦОГ-2, блокирующие синтез ПГ, могут уменьшить воспалительные процессы и улучшить симптомы депрессии [54]. Результаты метаанализа, проведенного Z. Wang и соавт. [55], показали, что прием 400 мг целекоксиба в день может оказывать благотворное влияние на лечение депрессии. Препарат назначали одновременно с сертралином (50–200 мг/сут), флуоксетином (40 мг/сут), эсциталопрамом (20 мг/сут) или ребоксетином (4–10 мг/сут). Однако авторы подчеркнули, что не у всех пролеченных пациентов наблюдался аномально высокий уровень провоспалительных цитокинов. У этих пациентов целекоксиб, вероятно, не улучшит течение депрессии [2, 11, 49].

Проанализированы данные как доклинических исследований, так и КИ с учетом эффективности и безопасности целекоксиба при лечении расстройств настроения, а также корреляции параметров воспаления с эффектом терапии целекоксибом (включено 44 исследования). Получены доказательства, подтверждающие антидепрессивную эффективность целекоксиба в дозе 400 мг в день, применяемого в течение 6 нед в качестве дополнительного лечения при БДР (SMD – Standardized Mean Difference, стандартизованная разница средних $-1,12$, 95% доверительный интервал – ДИ $-1,71$ – $-0,52$; $p=0,0002$) и мании (SMD $-0,82$, 95% ДИ $-1,62$ – $-0,01$; $p=0,05$). Антидепрессивная эффективность целекоксиба в указанной выше дозировке, используемого в качестве монотерапии, также подтверждена у пациентов с депрессией и сопутствующими соматическими заболеваниями (SMD $-1,35$, 95% ДИ $-1,95$ – $-0,75$; $p < 0,0001$) [53].

Мигрень

НПВП являются терапией 1-й линии при лечении острых приступов мигрени [56]. Несмотря на связанные с этим риски, НПВП обеспечивают доказанную безопасность и эффективность и остаются неотъемлемой частью лечения острой мигрени.

В 2020 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США также одобрило пероральный раствор селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба из-за его доказанной эффективности при лечении острых приступов мигрени [57, 58]. Результаты 2 основных исследований подтверждают, что пероральный раствор целекоксиба демонстрирует значительную эффективность при остром лечении приступов мигрени [57, 58]. Участники сообщили о значительном улучшении избавления от наиболее беспокоящих симптомов и головной боли через 2 ч после приема дозы препарата по сравнению с плацебо [57–59].

Целекоксиб и влияние на функцию органов ЖКТ у пациентов ПВ

Старение само по себе может увеличить риск желудочно-кишечных кровотечений (ЖККТ) [60]. Известно, что ЖККТ и изъязвления, вызванные приемом НПВП, увеличиваются по тяжести и частоте с возрастом [61]. Использование НПВП повышает риск ЖККТ у пожилых людей в 4 раза [60]. Механизм, лежащий в основе развития побоч-

ных эффектов со стороны ЖКТ, заключается в том, что эти препараты ингибируют синтез гастропротективных ПП, вызывая ослабление защитного барьера слизистой оболочки ЖКТ, предрасполагая к ЖККТ.

Гастроудоденальные язвы, вызванные НПВП, можно предотвратить с помощью гастропротективных средств, таких как мизопростол, антагонистов H_2 -гистаминовых рецепторов или ингибиторов протонной помпы [62]. Эта стратегия используется примерно у 20% пациентов ПВ, постоянно принимающих НПВП [63]. Другая стратегия минимизации побочных эффектов со стороны ЖКТ заключается в замене неселективных НПВП на селективные препараты. Многочисленные исследования показали, что ингибиторы ЦОГ-2, такие как лумиракоксиб, целекоксиб и рофекоксиб, вызывают меньшее повреждение слизистой оболочки ЖКТ по сравнению с неселективными НПВП [64–66]. E. Rahme и соавт. подтвердили эти результаты, когда изучали пациентов ПВ, принимавших низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. Они обнаружили, что целекоксиб имеет более высокий профиль безопасности для ЖКТ по сравнению с неселективными НПВП [2, 67].

Переносимость со стороны ЖКТ является важным фактором, который врачи должны учитывать при выборе НПВП для пациентов ПВ с артритом. Целью данного исследования было сравнение желудочно-кишечной переносимости селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба и неселективных НПВП у пациентов с артритом в возрасте 65 лет и старше.

Всего отобрано 21 исследование с участием 9461 пациента ПВ (средний возраст – 71,9 года). Из них 5872 получали целекоксиб, 1104 – напроксен, 151 – ибупрофен и 2334 – диклофенак. Совокупная частота НЯ, связанных с желудочно-кишечной непереносимостью, зарегистрирована у значительно меньшего числа пациентов, получавших целекоксиб (16,7%), чем напроксен (29,4%; $p < 0,0001$), ибупрофен (26,5%; $p = 0,0016$) или диклофенак (21,0%; $p < 0,0001$). Частота прекращения лечения из-за НЯ, связанных с желудочно-кишечной непереносимостью, была значительно ниже для целекоксиба (4,0%) по сравнению с напроксеном (8,1%; $p < 0,0001$) и ибупрофеном (7,3%; $p < 0,05$), но не для диклофенака (4,2%; $p = 0,75$).

Среди пациентов ПВ с артритом частота возникновения НЯ, связанных с желудочно-кишечной непереносимостью, была ниже при приеме целекоксиба, чем при приеме напроксена, ибупрофена или диклофенака. Меньше пациентов ПВ прекратили лечение из-за непереносимости со стороны ЖКТ при приеме целекоксиба, чем при приеме напроксена или ибупрофена [68].

Влияние целекоксиба на функцию почек у пациентов ПВ

По сравнению с желудочно-кишечными и сердечно-сосудистыми рисками побочные эффекты НПВП со стороны почек считаются редкостью. Однако ПВ подвергает пациентов более высокому риску развития нефротоксических реакций при приеме НПВП [2].

Со старением связано прогрессивное снижение функции почек. Исследования здоровых мужчин и женщин демонстрируют снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) примерно на 10 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ за десятилетие начиная с 30 лет [69, 70]. Это снижение функции почек – СКФ – имеет особое значение для безопасного применения терапии НПВП у пожилых людей, поскольку снижение почечной перфузии может подвергать их повышенному риску развития острой почечной недостаточности,

вызванной НПВП [71–73]. В почках относительная физиологическая роль 2 изоферментов ЦОГ остается невыясненной. Хотя теперь очевидно, что ЦОГ-2 конститутивно экспрессируется в почках [74–78], дифференциальная экспрессия и локализация ЦОГ-1 и ЦОГ-2 позволяют предположить, что 2 изофермента могут иметь разные физиологические функции, а также видовые различия в своих эффектах. Таким образом, некоторые или, возможно, все НР НПВП можно устранить или значительно уменьшить, ингибируя только ЦОГ-2, сохраняя при этом ЦОГ-1-опосредованную выработку почечных ПП [79].

Целекоксиб хорошо переносится пациентами, имеющими факторы риска нефротоксичности, например пожилыми людьми, пациентами с артериальной гипертензией или ранее существовавшими хроническими заболеваниями сердца [80, 81] (табл. 2).

В простом слепом перекрестном РКИ сравнивалось влияние целекоксиба, селективного ингибитора ЦОГ-2, с неселективным ингибитором ЦОГ-1 и ЦОГ-2 напроксеном на функцию почек у 29 здоровых пожилых людей. После приема 1-й дозы наблюдалась тенденция к большему снижению СКФ при применении напроксена ($-5,31 \text{ мл/мин на } 1,73 \text{ м}^2$) по сравнению с целекоксибом ($-0,86 \text{ мл/мин на } 1,73 \text{ м}^2$). Разница в лечении стала статистически значимой на 6-й день ($-7,53 \text{ мл/мин на } 1,73 \text{ м}^2$ против $-1,11 \text{ мл/мин на } 1,73 \text{ м}^2$ для напроксена и целекоксиба соответственно; $p = 0,004$). Экскреция ПГЕ2 и 6-кето-ПП F1a с мочой была значительно снижена по сравнению с исходным уровнем в течение всего интервала лечения как целекоксибом, так и напроксеном ($p < 0,04$). Не было существенных различий в экскреции ПП между этими 2 препаратами ($p \geq 0,07$). Небольшое преходящее снижение ($p < 0,05$) экскреции натрия с мочой наблюдалось после начала лечения как целекоксибом, так и напроксеном. К концу исследования значения экскреции натрия вернулись к исходному уровню.

Результаты показывают, что специфическое ингибирование ЦОГ-2 у здоровых пожилых людей может сохранить гемодинамическую функцию почек, хотя влияние на экскрецию натрия, а также на экскрецию ПГЕ2 и 6-кето-ПП F1a с мочой, по-видимому, сходно с таковым у неселективных ингибиторов ЦОГ, таких как напроксен [81].

Целекоксиб не вызывает снижения СКФ у пациентов ПВ и больных с хронической почечной недостаточностью, транзитно снижает выведение ионов натрия.

Целекоксиб и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов ПВ

Исследование PRECISION [82] разработано после отмены рофекоксиба в период серьезных научных и общественных споров о сердечно-сосудистой безопасности селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Всего 24 081 пациент был случайным образом распределен в группу целекоксиба (средняя суточная доза $\pm SD$ [стандартное отклонение] $209 \pm 37 \text{ мг}$), группу напроксена ($852 \pm 103 \text{ мг}$) или группу ибупрофена ($2045 \pm 246 \text{ мг}$) для средней продолжительности лечения $20,3 \pm 16,0$ мес, средней период наблюдения – $34,1 \pm 13,4$ мес.

Основной целью исследования была оценка сердечно-сосудистых исходов.

Исследование PRECISION предоставило статистически убедительные доказательства того, что сердечно-сосудистый риск, связанный с приемом умеренных доз целекоксиба, не выше, чем риск, связанный с неселективными НПВП.

Лечение целекоксибом также приводило к более низкой частоте желудочно-кишечных событий, чем при примене-

Таблица 2. Факторы риска развития НПВП-ассоциированной нефропатии [80]**Table 2. Risk factors for NSAID-associated nephropathy [80]**

НР	Факторы риска
Острое повреждение почек	Истинное истощение объема циркулирующей крови, вызванное физической нагрузкой, диарей, рвотой, чрезмерным диурезом, плохим пероральным приемом; эффективное истощение циркулирующего объема: нефротический синдром, цирроз печени, хроническая сердечная недостаточность, гипоальбуминемия; воздействие высокой кумулятивной дозы; одновременное применение ингибиторов кальциневрина и других вазоконстрикторов; сопутствующая терапия ингибиторами РААС, диуретиками или ими обоими
Гиперкалиемия	Одновременное применение препаратов, способствующих развитию гиперкалиемии: ингибиторов РААС, триметоприма, гепарина, других препаратов; воздействие рентгеноконтрастного вещества с сопутствующим приемом ингибиторов РААС; возраст старше 65 лет; гипоренинемический гипоальдостеронизм; почечный канальцевый ацидоз 4-го типа
Гипонатриемия	Истинное или эффективное истощение объема циркулирующей крови; условия, связанные с SIADH; увеличение потребления свободной воды ± увеличение потерь натрия (например, при экстремальных физических нагрузках); применение тиазидов у пациентов ПВ
Гиперволемия	Основные сопутствующие состояния, способствующие задержке натрия, включая застойную сердечную недостаточность, цирроз печени и нефротический синдром
Ухудшение гипертонии	Основная артериальная гипертензия, в том числе при эффективном лечении; гипоренинемические состояния, наблюдаемые у пожилых людей и больных СД
Прогрессирование хронической болезни почек	Возраст старше 65 лет; воздействие высокой кумулятивной дозы; ишемическая болезнь сердца; комбинированные анальгетики (запрещены)

Примечание. РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, SIADH – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, СД – сахарный диабет.

нии любого препарата сравнения, и к более низкой частоте НЯ со стороны почек, чем при приеме ибупрофена [82].

Метаанализ, проведенный В. Gunter и соавт. [83], в котором изучены 8 НПВП (3 неселективных НПВП и 5 коксибов) как по отдельности, так и по группам (неселективные НПВП в сравнении с коксибами), призван определить, связан ли риск с селективностью ингибирования ЦОГ-2. Данные оценивали как с рофекоксибом, так и без него, для того чтобы определить уровень систематической ошибки, которую может представлять рофекоксиб. Анализ включал РКИ и проспективные когорты, в которых НПВП сравнивались как с плацебо, так и с НПВП.

В метаанализ включены 26 исследований, из них 24 РКИ и 2 проспективных когортных исследования.

Из всех 26 исследований представлен 228 391 пациент, причем наибольшую долю составил целекоксиб – 28,6% ($n=65\,341$), наименьшую – ибупрофен – 2,79% ($n=6382$).

Целекоксиб в целом продемонстрировал меньшую частоту развития комбинированного сердечно-сосудистого исхода по сравнению со всеми НПВП (отношение шансов 0,805, 95% ДИ 0,658–0,986; $p=0,036$) и другими коксибами (отношение шансов 0,557, 95% ДИ 0,404–0,767; $p<0,001$). Этого преимущества не выявлено, когда рофекоксиб был исключен из группы коксибов.

Результаты этого метаанализа позволяют предположить, что побочные эффекты НПВП на сердечно-сосудистую систему не могут быть основаны на селективности НПВП в отношении ЦОГ-2. Рофекоксиб был единственным НПВП, продемонстрировавшим увеличение побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, тогда как другие коксибы не показали никаких различий по сравнению с плацебо и неселективными НПВП. Целекоксиб продемонстрировал меньший риск развития инсульта по сравнению с неселективными НПВП [83].

В метаанализе провели сравнение сердечно-сосудистой безопасности напроксена, ибупрофена, диклофенака и це-

лекоксиба [84]. В анализ включено 31 РКИ ($N=120$ тыс. пациентов) с продолжительностью наблюдения более 100 пациенто-лет в каждой группе лечения. В РКИ сообщалось о сердечно-сосудистых конечных точках, таких как инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смертность и смерть от любой причины. Ни один из препаратов существенно не повышал риск инфаркта миокарда. По сравнению с плацебо диклофенак повышал риск инсульта, общую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (отношение рисков – ОР 4,0; 95% ДИ 1,5–13) и смертность от всех причин (ОР 2,3, 95% ДИ 1,0–4,9). Ибупрофен, напроксен и целекоксиб не оказали существенного влияния на общую смертность от ССЗ или смертность от всех причин [84].

Недавний метаанализ и 2 эпидемиологических исследования не подтвердили повышенный риск ССЗ, наблюдавшийся в предыдущих КИ, и не выявили повышения риска ССЗ при приеме целекоксиба, независимо от дозировки [59, 85–87].

НПВП и артериальное давление

Почти 60% пациентам ПВ назначали НПВП одновременно с антигипертензивными средствами и/или препаратами для лечения застойной сердечной недостаточности [63]. Известно, что неселективные НПВП ослабляют гипотензивный эффект некоторых антигипертензивных средств, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Однако при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 подобного эффекта не наблюдалось [2, 88].

В метаанализ, проведенный В. Cheng и соавт. [85], включено 21 исследование. Общий суммарный коэффициент риска сердечно-сосудистых событий для целекоксиба по сравнению с любыми неселективными НПВП составил 0,89 (95% ДИ 0,80–1,00). Объединенный коэффициент риска смертности от всех причин при применении целекоксиба по сравнению с неселективными НПВП составил 0,81

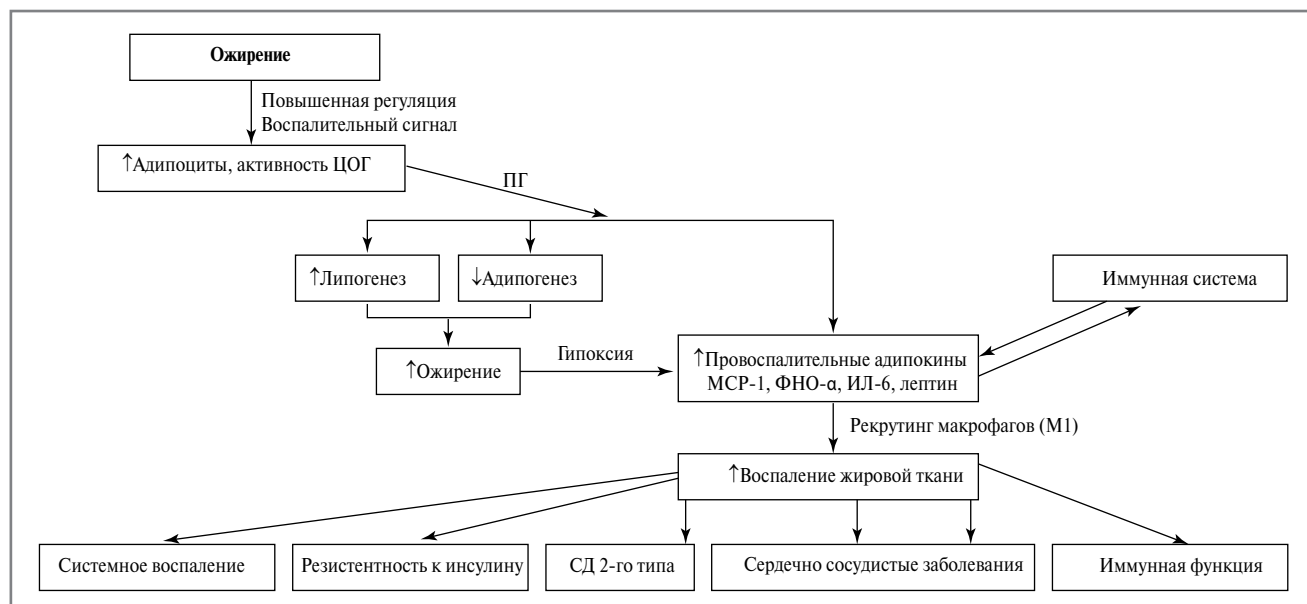


Рис. 1. Пагубное влияние передачи сигналов, опосредованной ЦОГ-2, на ожирение и резистентность к инсулину [90].

Примечание. МСР-1 – моноцитарный хемотаксический белок-1.

Fig. 1. Adverse effects of COX-2-mediated signaling on obesity and insulin resistance [90].

(95% ДИ 0,66–0,98). Уровень сердечно-сосудистой смертности при приеме целекоксиба был ниже, чем при приеме неселективных НПВП (ОР 0,75, 95% ДИ 0,57–0,99). Не выявлено существенных различий между целекоксибом и неселективными НПВП или плацебо в отношении риска других сердечно-сосудистых событий [85]. Высокие дозы целекоксиба не оказывают существенного влияния на антигипертензивный эффект иАПФ лизиноприла. Изменения суточного артериального давления (АД) за вычетом плацебо (1,6/1,2 мм рт. ст.) меньше, чем те, которые наблюдались при применении НПВП у пациентов, получавших иАПФ [88].

База данных кардиоренальной безопасности из исследования долгосрочной безопасности целекоксиба при артрите (CLASS) [89] показала, что сверхтерапевтическая доза (400 мг 2 раза в день) целекоксиба связана с улучшенным профилем кардиоренальной безопасности по сравнению со стандартными дозами ибупрофена или диклофенака. Целекоксиб ассоциировался с более низкой частотой развития гипертензии или отеков, чем ибупрофен. В группе целекоксиба было значительно меньше случаев начала антигипертензивной терапии, чем у пациентов, принимавших ибупрофен. Повышение систолического АД >20 мм рт. ст. и выше 140 мм рт. ст. при приеме целекоксиба наблюдалось значительно реже по сравнению с ибупрофеном или диклофенаком [89]. В подгруппе пациентов с преренальной азотемией у значительно меньшего числа пациентов, принимавших целекоксиб, наблюдалось клинически значимое снижение функции почек (3,7%) по сравнению с диклофенаком (7,3%) или ибупрофеном (7,3%). Сделан вывод о том, что целекоксиб часто может быть более подходящим средством лечения хронической боли и воспаления, чем неселективные НПВП, у пациентов с нарушенной функцией почек [89].

Целекоксиб и ожирение

Ожирение является серьезной проблемой здравоохранения XXI в. и одной из основных причин метаболического синдрома. Ожирение представляет собой серьезную

эпидемию, поскольку его распространенность растет как в развитых, так и в развивающихся странах. Вместе с тем эффективная терапевтическая стратегия лечения кардиометаболических нарушений, связанных с ожирением, пока не разработана. Показано, что ПГ, полученные при участии ЦОГ-2, повышают уровень липолиза и, таким образом, могут вызвать снижение массы тела. Однако трудно игнорировать тот факт, что активация ЦОГ-2 является одним из ключевых факторов, способствующих воспалению, связанному с ожирением [90] (рис. 1).

Специфическое ингибирование ЦОГ-2 целекоксибом повышало чувствительность к инсулину у пациентов с избыточной массой тела или ожирением без изменений уровня С-реактивного белка, гомоцистеина и метаболического профиля [91].

Целекоксиб и СД

Хроническое воспаление, опосредованное ЦОГ-2, по-видимому, участвует в развитии резистентности к инсулину при СД 2 [92]. Предыдущее исследование продемонстрировало, что ЦОГ-опосредованное воспаление и окислительный стресс связаны с СД 2 у пожилых мужчин [93]. Более того, другой отчет предполагает, что хроническое ЦОГ-2-опосредованное воспаление жировой ткани имеет решающее значение для резистентности к инсулину, связанной с ожирением [94, 95]. E. Alpert и соавт. [96] показали, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 увеличивают скорость поглощения глюкозы плазматической мембраной инсулиннезависимым образом. Благоприятное влияние ингибитора ЦОГ-2 на резистентность к инсулину частично проявляется за счет косвенного ослабления ЦОГ-2-опосредованного воспаления в жировой ткани [95, 97].

Повышенную резистентность к инсулину у диабетиков с ожирением из-за увеличения воспалительных адипоцитокинов – висфатина, лептина и ФНО-α – и снижения уровня адипонектина можно обратить вспять при совместном лечении ингибитором ЦОГ-2 (целекоксибом).

Таблица 3. Лекарственное взаимодействие НПВП и часто используемых ЛС [2]**Table 3. Drug-drug interactions between NSAIDs and commonly used medications [2]**

ЛС	Взаимодействие с НПВП
Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел)	Увеличивает риск ЖККТ
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина	Повышение АД за счет ослабления антигипертензивного эффекта
β-Блокаторы	Повышение АД за счет ослабления антигипертензивного эффекта
Антагонисты кальция	Повышение АД за счет ослабления антигипертензивного эффекта
Кортикостероиды	Увеличивает риск ЖККТ
Сердечные гликозиды	Повышение уровня дигоксина в сыворотке
Диуретики	Повышение АД за счет ослабления антигипертензивного эффекта
Метотрексат	НПВП снижают почечную экскрецию метотрексата, повышая его токсичность
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Увеличивает риск ЖККТ
Варфарин и другие антикоагулянты	Увеличивает риск ЖККТ

Таким образом, ингибирование ЦОГ-2 может быть терапевтической мишенью для лечения пациентов с ожирением и СД 2 и предотвращения или задержки развития у них осложнений. Необходимы более обширные исследования для оценки использования противовоспалительных стратегий, особенно ингибиторов ЦОГ-2, в качестве профилактических и терапевтических мер при ожирении и СД 2 [97].

Целекоксиб и печеночная недостаточность

Накопленные данные свидетельствуют о том, что гепатотоксичность одобренных в настоящее время коксибов, целекоксиба и эторикоксиба, встречается реже, чем у неселективных НПВП [98].

Целекоксиб и эторикоксиб, по-видимому, связаны с меньшим риском поражения печени, хотя качество имеющихся данных недостаточно для определения точности заболеваемости [98]. P. Soni и соавт. [99] подтвердили низкую частоту гепатотоксичности, объединив результаты 41 РКИ. Кроме того, в исследовании, проведенном F. Silverstein и соавт. [64], РКИ целекоксиба по сравнению с другими НПВП показало увеличение уровня фермента трансаминазы в 0,6% образцов, из которых 0,02% имели повышение аланинаминотрансферазы в 3 раза больше нормы. Эти данные соответствовали результатам настоящего исследования, которое показало очень низкую долю клинически значимых гепатотоксических явлений (0,0013–0,003) [100].

Целекоксиб и аллергические реакции

НПВП являются распространенной причиной гиперчувствительности [101], ответственной за значительную долю анафилаксии в клинической практике [102–105]. Механизмы НПВП-индуцированной анафилаксии в большинстве случаев неизвестны, хотя предполагается ускоренное образование иммуноглобулина E для арилпропионовых препаратов (ибупрофена, кетопрофена, флурбипрофена, напроксена, фенпрофена, оксапрозина, ацеклофенака и фенклофенака) и транзитное конкурентное ингибирование биосинтеза простаноидов, что способствует возникновению симптомов [105]. Другая гипотеза: НПВП могут

повышать уровень аденозина, активируя аденозиновые рецепторы, что может привести к дегрануляции тучных клеток [106]. Ацетаминофен является лидером среди ингибиторов ЦОГ по общему количеству лекарственных анафилаксий.

Исследование O. Butranova и соавт. [107] показало, что ингибиторы ЦОГ (НПВП, ацетаминофен и метамизол натрия) являются 3-й группой, наиболее распространенной, среди причин общего числа случаев лекарственной анафилаксии (10,1%, основной препарат: ацетаминофен) и 4-й – среди пожилых людей (7,7%, основной препарат: диклофенак).

При исследовании переносимости целекоксиба у пациентов с гиперчувствительностью (преимущественно кожными реакциями) к НПВП в РКИ отмечено, что переносимость целекоксиба составила 98,9% у 92 пациентов с исключительно кожными реакциями и препарат хорошо переносили все 28 пациентов с респираторными или анафилактическими симптомами, связанными с приемом НПВП [108].

Однако, поскольку побочные реакции на целекоксиб нельзя полностью исключить, контролируемый пероральный тест по-прежнему является обязательным для надлежащего ведения пациентов с непереносимостью НПВП [109].

Целекоксиб и аденоматоз толстой кишки

Колоректальный рак является третьим по распространенности среди онкологических заболеваний в мире. Широко признано, что полипы являются предшественниками спорадического колоректального рака [110].

Целекоксиб эффективен в уменьшении рецидивирующих колоректальных аденом, но его долгосрочные эффекты неизвестны [110].

Результаты метаанализа [110] показали, что целекоксиб продемонстрировал дозозависимый эффект в снижении рецидива аденомы и риска серьезных НЯ в течение периода наблюдения до 3 лет. Это может быть особенно привлекательно у пациентов с высоким риском аденом, но с низким риском ССЗ.

Межлекарственные взаимодействия

По мере увеличения возраста пациента и увеличения количества принимаемых ЛС НПВП пожилым людям следует назначать с осторожностью. НПВП, одновременно применяемые со специфическими лекарствами, могут увеличить риск желудочно-кишечных язв и/или ЖККТ. К этим препаратам относятся селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, кортикостероиды, гликозиды наперстянки, диуретики, β -блокаторы, антагонисты кальция, иАПФ, варфарин, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота и другие антикоагулянты [63, 111–113]. Обнаружено, что некоторые специфические НПВП снижают почечный клиренс метотрексата, широко используемого препарата при ревматоидном артрите [114]. Примеры межлекарственных взаимодействий НПВП с наиболее часто используемыми ЛС приведены в **табл. 3**.

Заключение

НПВП являются одними из наиболее часто назначаемых пожилым людям препаратов [3]. Имеются некоторые сведения, подтверждающие роль НПВП, и в частности целекоксиба, в профилактике деменции [19], снижении риска развития и лечения некоторых специфических видов рака [110].

Наиболее обнадеживающие результаты получены в РКИ при их применении в качестве средств для профилактики колоректального рака, в том числе у пациентов с врожденным семейным полипозом [110]. НПВП изучаются в качестве противопаразитарных, антибактериальных [11] и противодиабетических препаратов [97], препаратов для лечения психических расстройств [2, 11, 53].

Многие из этих эффектов могут быть полезны для лиц ПВ с коморбидностью. Выбор определенного препарата конкретному пациенту обуславливается в первую очередь его безопасностью. Целекоксиб – один из наиболее безопасных НПВП, обладающий высокой селективностью по отношению к ЦОГ-2. Это особенно важно для пациентов ПВ, которые очень чувствительны к побочным эффектам НПВП [2, 3].

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АД – артериальное давление
БДР – большое депрессивное расстройство
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДИ – доверительный интервал
ЖККТ – желудочно-кишечное кровотечение
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИЛ – интерлейкин
КИ – клиническое исследование
ЛС – лекарственное средство
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НР – нежелательная реакция
НЯ – нежелательное явление

ОР – отношение рисков
ПВ – пожилой возраст
ПГ – простагландин
ПОКД – послеоперационная когнитивная дисфункция
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ЦНС – центральная нервная система
ЦОГ – циклооксигеназа
ЦС – центральная сенсibilизация
SMD (Standardized Mean Difference) – стандартизованная разница средних

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

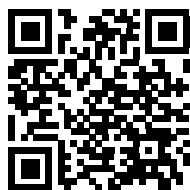
- Conaghan P.G. A turbulent decade for NSAIDs: Update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int.* 2012;32(6):1491-502. DOI:10.1007/s00296-011-2263-6
- Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging Dis.* 2018;9(1):143-50. DOI:10.14336/AD.2017.0306
- Зырянов С.К., Ушкалова Е.А., Бутранова О.И. Анальгетики в гериатрии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023 [Zyrianov SK, Ushkalova EA, Butranova OI. Anal'getiki v geriatrii. Moscow: GEOTAR-Media, 2023 (in Russian)]. DOI:10.33029/9704-7879-0-ANA-2023-1-272
- Monteiro C, Silvestre S, Duarte AP, Alves G. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the elderly: An analysis of published literature and reports sent to the portuguese pharmacovigilance system. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(6):3541. DOI:10.3390/ijerph19063541
- Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1998;104(3A):2S-8S; discussion 21S-2S. DOI:10.1016/s0002-9343(97)00203-9
- Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci.* 2008;11(2):81s-110s. DOI:10.18433/j3t886
- Vane JR. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *J Physiol Pharmacol.* 2000;51(4 Pt. 1):573-86. PMID: 11192932
- García Rodríguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology.* 2007;132(2):498-506. DOI:10.1053/j.gastro.2006.12.007
- Zhang W, Doherty M, Arden N, et al.; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISt). EULAR evidence based recommendations for the management

- of hip osteoarthritis: Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):669-81. DOI:10.1136/ard.2004.028886
10. Paulson SK, Vaughn MB, Jessen SM, et al. Pharmacokinetics of celecoxib after oral administration in dogs and humans: Effect of food and site of absorption. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;297(2):638-45. PMID: 11303053
 11. Bąk U, Krupa A. Challenges and opportunities for celecoxib repurposing. *Pharm Res*. 2023;40(10):2329-45. DOI:10.1007/s11095-023-03571-4
 12. Pitchon DN, Dayan AC, Schwenk ES, et al. Updates on multimodal analgesia for orthopedic surgery. *Anesthesiol Clin*. 2018;36(3):361-73. DOI:10.1016/j.anclin.2018.05.001
 13. Vardeh D, Wang D, Costigan M, et al. COX2 in CNS neural cells mediates mechanical inflammatory pain hypersensitivity in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(2):287-94. DOI:10.1172/JCI37098
 14. Gilron I, Milne B, Hong M. Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain management: Current evidence and future directions. *Anesthesiology*. 2003;99(5):1198-208. DOI:10.1097/0000542-200311000-00029
 15. Gajraj NM. Cyclooxygenase-2 inhibitors. *Anesth Analg*. 2003;96(6):1720-38. DOI:10.1213/01.ANE.0000061461.55712.C5
 16. Joshi W, Connelly NR, Reuben SS, et al. An evaluation of the safety and efficacy of administering rofecoxib for postoperative pain management. *Anesth Analg*. 2003;97(1):35-8. DOI:10.1213/01.ane.0000069507.93582.6e
 17. Rømsing J, Moïniche S. A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(5):525-46. DOI:10.1111/j.0001-5172.2004.00379.x
 18. Kharasch ED. Perioperative COX-2 inhibitors: Knowledge and challenges. *Anesth Analg*. 2004;98(1):1-3. DOI:10.1213/01.ANE.0000100738.05755.6F
 19. Dembo G, Park SB, Kharasch ED. Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans. *Anesthesiology*. 2005;102(2):409-15. DOI:10.1097/0000542-200502000-00026
 20. Kato M, Nishida S, Kitasato H, et al. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Investigation using human peripheral monocytes. *J Pharm Pharmacol*. 2001;53(12):1679-85. DOI:10.1211/0022357011778070
 21. Penning TD, Talley JJ, Bertenshaw SR, et al. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: Identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzene nesulfonamide (SC-58635, celecoxib). *J Med Chem*. 1997;40(9):1347-65. DOI:10.1021/jm960803q
 22. Yoshino T, Kimoto A, Kobayashi S, et al. Pharmacological profile of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(7):394-402. DOI:10.1055/s-0031-1296878
 23. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282(20):1921-8. DOI:10.1001/jama.282.20.1921
 24. Singh G, Fort JG, Goldstein JL, et al.; SUCCESS-I Investigators. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med*. 2006;119(3):255-66. DOI:10.1016/j.amjmed.2005.09.054. Erratum in: *Am J Med*. 2006;119(9):801.
 25. Ishiguro N, Hanaoka A, Okada T, Ito M. Efficacy and safety of celecoxib compared with placebo and etodolac for acute postoperative pain: A multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, controlled trial. *Nagoya J Med Sci*. 2015;77(1-2):81-93. PMID: 25797973
 26. Woolf CJ; American College of Physicians; American Physiological Society. Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med*. 2004;140(6):441-51. DOI:10.7326/0003-4819-140-8-200404200-00010
 27. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia: Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*. 1993;77(2):362-79. DOI:10.1213/0000539-199377020-00026
 28. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain. *Science*. 2000;288(5472):1765-9. DOI:10.1126/science.288.5472.1765
 29. Dirks J, Moïniche S, Hilsted KL, Dahl JB. Mechanisms of postoperative pain: Clinical indications for a contribution of central neuronal sensitization. *Anesthesiology*. 2002;97(6):1591-6. DOI:10.1097/0000542-200212000-00035
 30. Samad TA, Sapirstein A, Woolf CJ. Prostanoids and pain: Unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets. *Trends Mol Med*. 2002;8(8):390-6. DOI:10.1016/s1471-4914(02)02383-3
 31. Svensson CI, Yaksh TL. The spinal phospholipase-cyclooxygenase-prostanoid cascade in nociceptive processing. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2002;42:553-83. DOI:10.1146/annurev.pharmtox.42.092401.143905
 32. Geisslinger G, Muth-Selbach U, Coste O, et al. Inhibition of noxious stimulus-induced spinal prostaglandin E2 release by flurbiprofen enantiomers: A microdialysis study. *J Neurochem*. 2000;74(5):2094-100. DOI:10.1046/j.1471-4159.2000.0742094.x
 33. Yaksh TL, Dirig DM, Conway CM, et al. The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs and release of spinal prostaglandin E2 is mediated by the inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1. *J Neurosci*. 2001;21(16):5847-53. DOI:10.1523/JNEUROSCI.21-16-05847.2001
 34. Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, et al. Interleukin-1 β -mediated induction of COX-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature*. 2001;410(6827):471-5. DOI:10.1038/35068566
 35. Chen C, Magee JC, Bazan NG. Cyclooxygenase-2 regulates prostaglandin E2 signaling in hippocampal long-term synaptic plasticity. *J Neurophysiol*. 2002;87(6):2851-7. DOI:10.1152/jn.2002.87.6.2851
 36. McCrory C, Fitzgerald D. Spinal prostaglandin formation and pain perception following thoracotomy: A role for cyclooxygenase-2. *Chest*. 2004;125(4):1321-7. DOI:10.1378/chest.125.4.1321
 37. Ghilardi JR, Svensson CI, Rogers SD, et al. Constitutive spinal cyclooxygenase-2 participates in the initiation of tissue injury-induced hyperalgesia. *J Neurosci*. 2004;24(11):2727-32. DOI:10.1523/JNEUROSCI.5054-03.2004
 38. Terrando N, Monaco C, Ma D, et al. Tumor necrosis factor- α triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(47):20518-22. DOI:10.1073/pnas.1014557107
 39. Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, et al. Role of interleukin-1 β in postoperative cognitive dysfunction. *Ann Neurol*. 2010;68(3):360-8. DOI:10.1002/ana.22082
 40. Bernardino L, Xapelli S, Silva AP, et al. Modulator effects of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α on AMPA-induced excitotoxicity in mouse organotypic hippocampal slice cultures. *J Neurosci*. 2005;25(29):6734-44. DOI:10.1523/JNEUROSCI.1510-05.2005
 41. Banks WA, Gray AM, Erickson MA, et al. Lipopolysaccharide-induced blood-brain barrier disruption: Roles of cyclooxygenase, oxidative stress, neuroinflammation, and elements of the neurovascular unit. *J Neuroinflammation*. 2015;12:223. DOI:10.1186/s12974-015-0434-1
 42. Novakova I, Subileau EA, Toegel S, et al. Transport rankings of non-steroidal antiinflammatory drugs across blood-brain barrier in vitro models. *PLoS One*. 2014;9(1):e86806. DOI:10.1371/journal.pone.0086806
 43. Cahill CM, Taylor AM. Neuroinflammation-a co-occurring phenomenon linking chronic pain and opioid dependence. *Curr Opin Behav Sci*. 2017;13:171-7. DOI:10.1016/j.cobeha.2016.12.003
 44. Zhu Y, Yao R, Li Y, et al. Protective effect of celecoxib on early postoperative cognitive dysfunction in geriatric patients. *Front Neurol*. 2018;9:633. DOI:10.3389/fneur.2018.00633
 45. Wyss-Coray T, Mucke L. Inflammation in neurodegenerative disease: A double-edged sword. *Neuron*. 2002;35(3):419-32. DOI:10.1016/s0896-6273(02)00794-8
 46. Hoozemans JJ, Veerhuis R, Rozemuller AJ, Eikelenboom P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase in Alzheimer's disease. *Curr Drug Targets*. 2003;4(6):461-8. DOI:10.2174/1389450033490902
 47. Teismann P, Tieu K, Choi DK, et al. Cyclooxygenase-2 is instrumental in Parkinson's disease neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(9):5473-8. DOI:10.1073/pnas.0837397100
 48. Candelario-Jalil E, Gonzalez-Falcon A, Garcia-Cabrera M, et al. Wide therapeutic time window for nimesulide neuroprotection in a model of transient focal cerebral ischemia in the rat. *Brain Res*. 2004;1007(1-2):98-108. DOI:10.1016/j.brainres.2004.01.078

49. Wang X, Zhu M, Hjorth E, et al. Resolution of inflammation is altered in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015;11(1):40-50.e1-2. DOI:10.1016/j.jalz.2013.12.024
50. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30925-9
51. Santomauro DF, Herrera AMM, Shadid J, et al. Global Prevalence and Burden of Depressive and Anxiety Disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021;398:1700-12. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02143-7
52. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators Global, Regional, and National Burden of 12 Mental Disorders in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatr*. 2022;9(2):137-50. DOI:10.1016/S2215-0366(21)00395-3
53. Gędek A, Szular Z, Antosik AZ, et al. Celecoxib for mood disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med*. 2023;12(10):3497. DOI:10.3390/jcm12103497
54. Faridhosseini F, Sadeghi R, Farid L, Pourgholami M. Celecoxib: A new augmentation strategy for depressive mood episodes. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2014;29(3):216-23. DOI:10.1002/hup.2401
55. Wang Z, Wu Q, Wang Q. Effect of celecoxib on improving depression: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2022;10(22):7872-82. DOI:10.12998/wjcc.v10.i22.7872
56. Pardutz A, Schoenen J. NSAIDs in the acute treatment of migraine: A review of clinical and experimental data. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(6):1966-87. DOI:10.3390/ph3061966
57. Lipton RB, Munjal S, Brand-Schieber E, et al. Efficacy, tolerability, and safety of DFN-15 (celecoxib oral solution, 25 mg/mL) in the acute treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2020;60(1):58-70. DOI:10.1111/head.13663
58. Lipton RB, Munjal S, Tepper SJ, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy, tolerability, and safety of celecoxib oral solution (ELYXYB) in acute treatment of episodic migraine with or without aura. *J Pain Res*. 2021;14:2529-42. DOI:10.2147/JPR.S322292
59. Ailani J, Nahas SJ, Friedman DI, Kunkel T. The safety of celecoxib as an acute treatment for migraine: A narrative review. *Pain Ther*. 2023;12(3):655-69. DOI:10.1007/s40122-023-00501-5
60. Sabzwari SR, Qidwai W, Bhanji S. Polypharmacy in elderly: A cautious trail to tread. *J Pak Med Assoc*. 2013;63(5):624-7. PMID: 23757993
61. Abdulla A, Adams N, Bone M, et al.; British Geriatric Society. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing*. 2013;42(Suppl. 1):i1-57. DOI:10.1093/ageing/afs200
62. Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD002296. DOI:10.1002/14651858.CD002296
63. Vandraas KF, Spigset O, Mahic M, Slørdal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Use and co-treatment with potentially interacting medications in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(8):823-9. DOI:10.1007/s00228-010-0825-2
64. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000;284(10):1247-55. DOI:10.1001/jama.284.10.1247
65. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, et al.; TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: Randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):675-84. DOI:10.1016/S0140-6736(04)16894-3
66. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al.; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(21):1520-8, 2 p following 1528. DOI:10.1056/NEJM200011233432103
67. Rahme E, Bardou M, Dasgupta K, et al. Hospitalization for gastrointestinal bleeding associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs among elderly patients using low-dose aspirin: A retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(2):265-72. DOI:10.1093/rheumatology/kel223
68. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(7):1359-66. DOI:10.1185/03007995.2011.581274
69. Beck LH. Changes in renal function with aging. *Clin Geriatr Med*. 1998;14(2):199-209. PMID: 9536101
70. Epstein M. Aging and the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(8):1106-22. DOI:10.1681/ASN.V781106
71. Lash JP, Gardner C. Effects of aging and drugs on normal renal function. *Coron Artery Dis*. 1997;8(8-9):489-94. PMID: 9431475
72. Cooper K, Bennett WM. Nephrotoxicity of common drugs used in clinical practice. *Arch Intern Med*. 1987;147(7):1213-8. PMID: 3300586
73. Blackshear JL, Davidman M, Stillman MT. Identification of risk for renal insufficiency from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med*. 1983;143(6):1130-4. PMID: 6860044
74. Khan KNM, Venturini CM, Bunch RT, et al. Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: Implications in nonsteroidal anti-inflammatory drug-related nephrotoxicity. *Toxicol Pathol*. 1998;26(5):612-20. DOI:10.1177/019262339802600504
75. Harris RC, McKanna JA, Akai Y, et al. Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J Clin Invest*. 1994;94(6):2504-10. DOI:10.1172/JCI117620
76. Vio CP, Cespedes C, Gallardo P, Masferrer JL. Renal identification of cyclooxygenase-2 in a subset of thick ascending limb cells. *Hypertension*. 1997;30(3 Pt. 2):687-92. DOI:10.1161/01.hyp.30.3.687
77. O'Neill GP, Ford-Hutchinson AW. Expression of mRNA for cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human tissues. *FEBS Lett*. 1993;330(2):156-60. DOI:10.1016/0014-5793(93)80263-t
78. Kömhoff M, Gröne H-J, Klein T, et al. Localization of cyclooxygenase-1 and -2 in adult and fetal human kidney: implication for renal function. *Am J Physiol*. 1997;272(4 Pt. 2):F460-8. DOI:10.1152/ajprenal.1997.272.4.F460
79. Whelton A, Schulman G, Wallemark C, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med*. 2000;160(10):1465-70. DOI:10.1001/archinte.160.10.1465
80. Baker M, Perazella MA. NSAIDs in CKD: Are they safe? *Am J Kidney Dis*. 2020;76(4):546-57. DOI:10.1053/j.ajkd.2020.03.023
81. Whelton A, Maurath CJ, Verburg KM, Geis GS. Renal safety and tolerability of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor. *Am J Ther*. 2000;7(3):159-75. DOI:10.1097/00045391-200007030-00004. Erratum in: *Am J Ther*. 2000;7(5):341.
82. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al.; PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2519-29. DOI:10.1056/NEJMoa1611593
83. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(1):27-38. DOI:10.1111/jcpt.12484
84. Sherve K, Gerard CJ, Neher JO, St Anna L. Cardiovascular effects of NSAIDs. *Am Fam Physician*. 2014;90(4). PMID: 25251008
85. Cheng BR, Chen JQ, Zhang XW, et al. Cardiovascular safety of celecoxib in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(12):e0261239. DOI:10.1371/journal.pone.0261239
86. Hernández-Díaz S, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(3):266-74. DOI:10.1111/j.1742-7843.2006.pto_302.x
87. Hirayama A, Tanahashi N, Daida H, et al. Assessing the cardiovascular risk between celecoxib and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Circ J*. 2014;78(1):194-205. DOI:10.1253/circj.CJ-12-1573
88. White WB, 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. DOI:10.1161/01.hyp.000014323.99765.16
89. Whelton A, Lefkowitz JL, West CR, Verburg KM. Cardiorenal effects of celecoxib as compared with the nonsteroidal anti-inflammatory

- drugs diclofenac and ibuprofen. *Kidney Int.* 2006;70(8):1495-502. DOI:10.1038/sj.ki.5001766
90. Chan PC, Liao MT, Hsieh PS. The dualistic effect of COX-2-mediated signaling in obesity and insulin resistance. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3115. DOI:10.3390/ijms20133115
91. González-Ortiz M, Pascoe-González S, Esperanzamartínez-Abundis, et al. Effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2-specific inhibitor, on insulin sensitivity, C-reactive protein, homocysteine, and metabolic profile in overweight or obese subjects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2005;3(2):95-101. DOI:10.1089/met.2005.3.95
92. Konheim YL, Wolford JK. Association of a promoter variant in the inducible cyclooxygenase-2 gene (PTGS2) with type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Hum Genet.* 2003;113(5):377-81. DOI:10.1007/s00439-003-1000-y
93. Helmersson J, Vessby B, Larsson A, Basu S. Association of type 2 diabetes with cyclooxygenase-mediated inflammation and oxidative stress in an elderly population. *Circulation.* 2004;109(14):1729-34. DOI:10.1161/01.CIR.0000124718.99562.91
94. Hsieh PS, Tsai HC, Kuo CH, et al. Selective COX2 inhibition improves whole body and muscular insulin resistance in fructose-fed rats. *Eur J Clin Invest.* 2008;38(11):812-9. DOI:10.1111/j.1365-2362.2008.02026.x
95. Hsieh PS, Jin JS, Chiang CF, et al. COX-2-mediated inflammation in fat is crucial for obesity-linked insulin resistance and fatty liver. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(6):1150-7. DOI:10.1038/oby.2008.674
96. Alpert E, Gruzman A, Tennenbaum T, Sasson S. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors stimulate glucose transport in L6 myotubes in a protein kinase Cdelta-dependent manner. *Biochem Pharmacol.* 2007;73(3):368-77. DOI:10.1016/j.bcp.2006.10.008
97. El-Bahrawy H, Hegazy S, Farrag W, Werida R. Targeting inflammation using celecoxib with glimepiride in the treatment of obese type 2 diabetic Egyptian patients. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2017;37:97-102. DOI:10.1007/s13410-015-0355-7
98. Bessone F, Hernandez N, Roma MG, et al. Hepatotoxicity induced by coxibs: How concerned should we be? *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(11):1463-75. DOI:10.1080/14740338.2016.1225719
99. Soni P, Shell B, Cawkwell G, et al. The hepatic safety and tolerability of the cyclooxygenase-2 selective NSAID celecoxib: Pooled analysis of 41 randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(8):1841-51. DOI:10.1185/03007990903018279
100. Sriuttha P, Sirichanchuen B, Permsuwan U. Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A systematic review of randomized controlled trials. *Int J Hepatol.* 2018;2018:5253623. DOI:10.1155/2018/5253623
101. Demir S, Erdenen F, Gelincik A, et al. Evaluation of the potential risk factors for drug-induced anaphylaxis in adult patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;178(2):167-76. DOI:10.1159/000494130
102. Alen Coutinho I, Ferreira D, Regateiro FS, et al. Anaphylaxis in an emergency department: A retrospective 10-year study in a tertiary hospital. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2020;52(1):23-34. DOI:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.98
103. Nguyen KD, Nguyen HA, Vu DH, et al. Drug-induced anaphylaxis in a vietnamese pharmacovigilance database: Trends and specific signals from a disproportionality analysis. *Drug Saf.* 2019;42(5):671-82. DOI:10.1007/s40264-018-0758-8
104. Sari Dogan F, Ozaydin V. Drug-induced anaphylaxis in the emergency department – A prospective observational study. *North Clin Istanbul.* 2021;8(6):595-600. DOI:10.14744/nci.2021.56667
105. Blanca-Lopez N, Soriano V, Garcia-Martin E, et al. NSAID-induced reactions: Classification, prevalence, impact, and management strategies. *J Asthma Allergy.* 2019;12:217-33. DOI:10.2147/JAA.S164806
106. Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, et al. Mechanisms, cofactors, and augmenting factors involved in anaphylaxis. *Front Immunol.* 2017;8:1193. DOI:10.3389/fimmu.2017.01193
107. Butranova O, Zyryanov S, Gorbacheva A, et al. Drug-induced anaphylaxis: National database analysis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024;17(1):90. DOI:10.3390/ph17010090
108. Viola M, Quaratino D, Gaeta F, et al. Celecoxib tolerability in patients with hypersensitivity (mainly cutaneous reactions) to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005;137(2):145-50. DOI:10.1159/000085794
109. Roll A, Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier P, et al. Tolerance to celecoxib in patients with a history of adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Swiss Med Wkly.* 2006;136(43-44):684-90. DOI:10.4414/smw.2006.11358
110. Veettil SK, Nathisuwan S, Ching SM, et al. Efficacy and safety of celecoxib on the incidence of recurrent colorectal adenomas: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2019;11:561-71. DOI:10.2147/CMAR.S180261
111. Meara AS, Simon LS. Advice from professional societies: Appropriate use of NSAIDs. *Pain Med.* 2013;14 (Suppl. 1):S3-10. DOI:10.1111/pme.12282
112. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(11):2227-46. DOI:10.1111/jgs.13702
113. Jørgensen HS, Christensen HR, Kampmann JP. Interaction between digoxin and indomethacin or ibuprofen. *Br J Clin Pharmacol.* 1991;31(1):108-10. DOI:10.1111/j.1365-2125.1991.tb03867.x
114. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1061-75. DOI:10.2147/TCRM.S79135

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.02.2024



OMNIDOCTOR.RU