

# Эторикоксиб — новый селективный ингибитор циклооксигеназы 2

А.Е. Каратеев

НИИ ревматологии РАМН, Москва

*Представлена клиническая характеристика эторикоксиба (Аркоксия) — нового селективного ингибитора циклооксигеназы 2, обладающего уникальными свойствами, что позволяет выделить его среди других нестероидных противовоспалительных препаратов.*

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, остеоартроз, боль в нижней части спины, острый подагрический артрит, остеопороз, эторикоксиб.

**Контакты:** Андрей Евгеньевич Каратеев [aekarateev@rambler.ru](mailto:aekarateev@rambler.ru)

## ETORICOXIB IS A NEW SELECTIVE CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOR

A.E. Karateev

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

*The paper provides the clinical characteristics of etoricoxib (Arcoxia), a new selective cyclooxygenase-2 inhibitor having unique properties, which permits it to be distinguished among other nonsteroidal anti-inflammatory agents.*

**Key words:** rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, osteoarthritis, low back pain, acute gouty arthritis, osteoporosis, etoricoxib.

Появление в России эторикоксиба — нового представителя генерации селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2), так называемых коксибов, — яркое и значимое явление на отечественном фармацевтическом рынке. Несомненно, этот препарат обладает уникальными свойствами, выделяющими его среди других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Однако наиболее важным как для организаторов медицины, так и для практических врачей является чрезвычайно высокий уровень доказательств основных клинических достоинств эторикоксиба, которые предоставляет фирма-производитель как обоснование целесообразности его использования в нашей стране. Не будет преувеличением сказать, что это обоснование полностью соответствует основным положениям «медицины, основанной на доказательствах», и может рассматриваться в этом плане как определенный эталон.

С другой стороны, появление эторикоксиба, являющегося мощным и надежным инструментом лечения боли, позволяет еще раз оценить важнейшее значение НПВП, составляющих основу симптоматической терапии ревматических заболеваний (РЗ).

Анальгетическая терапия — необходимая составляющая современной противоревматической терапии, поскольку боль является главным и наиболее тягостным проявлением патологии опорно-двигательного аппарата, существенно снижающим качество жизни пациентов [1, 2]. Более того, хроническая боль рассматривается как весьма серьезный фактор, влияющий на жизненный прогноз. Ведь основные проявления реакции организма на некупированную боль (так называемый болевой синдром), включающие стойкое возбуждение симпатoadrenalовой системы, депрессию, тревожность, нарушение сна и др., способны при-

водить к развитию и прогрессированию патологии сердечно-сосудистой системы [3–6]. Так, наглядным подтверждением данного положения стало недавнее исследование австралийских ученых К. Zhu и соавт. [7]. В течение 5 лет они наблюдали когорту из 1484 женщин старше 70 лет, страдающих от боли в нижней части спины (БНЧС). Среди этих пациенток 21,7% исходно и 26,9% в конце периода наблюдения испытывали боль ежедневно. Оказалось, что в подгруппе женщин, у которых боль отмечалась не менее 1 раза в день, риск гибели от кардиоваскулярных осложнений оказался выше более чем в 2 раза — отношение рисков (ОР) 2,13 (1,35–3,34).

Современная ревматология добилась огромных успехов в лечении наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний — прежде всего ревматоидного артрита (РА). Внедрение в клиническую практику биологических препаратов и стратегия ранней агрессивной терапии с использованием базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) сделали реальным достижение стойкой клинической ремиссии у существенной части больных. Тем не менее, симптоматические обезболивающие средства сохраняют при этой патологии важнейшую позицию [1].

В частности, это показывает метаанализ результатов 3 известных исследований эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  (инфликсимаб, адалимумаб и этернерсепт) при раннем РА — BeSt, PREMIER и TEMPO [5]. Ко 2–3-му году лечения ремиссия была достигнута у приблизительно 50% больных [8]. Это, без сомнения, прекрасный результат, однако он означает, что почти у половины пациентов даже при своевременно начатой активной патогенетической терапии сохранились клинические признаки заболевания, следовательно, осталась потребность в симптоматических анальгетиках.

Необходимо отметить, что большая часть пациентов с РА, которых приходится наблюдать в реальной клинической практике, длительно страдают этим заболеванием, и у них базисная терапия была безуспешной или в силу различных причин не проводилась. Это инвалидизированные больные, имеющие выраженные деформации суставов, сопровождающиеся значительными нарушениями функции. В подобной ситуации даже эффективное снижение системной воспалительной активности не позволяет купировать хронические суставные боли полностью, и обезболивающая терапия становится важнейшим направлением терапевтического вмешательства.

Зависимость между длительностью РА и потребностью в НПВП подтверждает исследование, проведенное в НИИ ревматологии. В ходе этой работы были сопоставлены активность заболевания (по DAS 28), степень функциональной недостаточности (HAQ) и использование НПВП у 212 больных ранним РА (длительность  $6,1 \pm 4,4$  мес) и 108 пациентов, страдающих этим заболеванием не менее 5 лет. Обе группы были сопоставимы по полу и среднему возрасту. Результаты анализа показали достоверно большую активность процесса у больных ранним РА — среднее значение DAS 28 у них составило  $5,55 \pm 2,4$  по сравнению с  $4,84 \pm 2,1$  у длительно болевших ( $p < 0,05$ ). Однако степень функциональной недостаточности у больных ранним РА была выражена достоверно меньше: значение HAQ оказалось равным  $1,23 \pm 0,4$  и  $1,5 \pm 0,38$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Более выраженные функциональные нарушения определяли более частое назначение НПВП. Так, среди больных ранним РА их регулярно принимали 78,8%, а среди пациентов с поздним РА — 99,2% ( $p < 0,05$ ) [9].

Согласно результатам большого числа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) использование НПВП позволяет достичь значимого уменьшения боли и улучшения общего состояния (на 25–50%) примерно у половины больных РА. Хорошей иллюстрацией этого может служить наиболее крупное и длительное РКИ, в котором оценивался терапевтический потенциал НПВП при РА, — VIGOR (рофекоксиб 50 мг по сравнению с напроксеном 1000 мг). Исследуемую группу составляли 8076 больных РА (>70% РФ +), более половины из которых принимали глюкокортикоиды (ГК) и практически все — БПВП (около 50% — метотрексат). Об успехе лечения судили по динамике показателя общей оценки активности болезни (в баллах от 0 до 4, исходно  $2,0 \pm 0,9$ ). Через 12 мес этот индекс снизился на  $0,51 \pm 0,93$  и  $0,53 \pm 0,94$  соответственно. Таким образом, улучшение в обеих группах достигло >25% от исходного уровня [10].

Особое значение имеет применение НПВП для лечения анкилозирующего спондилита (АС), поскольку у таких пациентов эффективность БПВП в целом меньше, чем при РА. По этой причине при болезни Бехтерева, особенно при ее центральной форме, НПВП (которые обычно используются длительно и в максимальных противовоспалительных дозах) до настоящего времени остаются основным классом противоревматических препаратов. Необходимо отметить, что при АС терапевтический потенциал НПВП более высок, чем при других РЗ [1, 11].

Тем не менее, основными потребителями НПВП остаются пациенты, страдающие наиболее распространенным РЗ — остеоартрозом (ОА). К сожалению, ни методы нефармакологического лечения, ни современная патогенетиче-

ская терапия этого заболевания (пероральные хондропротекторы, препараты гиалуроновой кислоты) не позволяют избавиться от необходимости применения быстродействующих симптоматических средств.

Согласно имеющимся рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR) препаратом 1-й линии для купирования боли при ОА является простой анальгетик парацетамол [12, 13]. Важнейшее достоинство этого препарата — сравнительно низкий риск развития серьезных осложнений. Однако даже в максимальной дозе (4 г/сут) парацетамол уступает по эффективности среднетерапевтическим дозам НПВП, что было подтверждено серией масштабных исследований — PACES-a, PACES-b, VACT, IPSO [14–16].

Высокий анальгетический потенциал НПВП в сочетании с противовоспалительным эффектом обеспечивает очевидное преимущество этих препаратов по сравнению с парацетамолом. Более того, «мягкие» опиоидные препараты (трамадол, кодеин и др.), которые нередко рекомендуют использовать в качестве альтернативы НПВП, по данным серии РКИ, не демонстрируют клинического преимущества при таких заболеваниях, как ОА и БНЧС [17–22]. Недостатки же опиоидов, такие как сложность выписки (что особенно важно для нашей страны), отсутствие противовоспалительного и жаропонижающего действия, а также риск развития осложнений со стороны ЦНС, совершенно очевидны.

Необходимо отметить, что адекватное лечение хронической боли у больных РЗ может считаться позитивным фактором, снижающим риск прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы. В отношении НПВП возникает любопытная ситуация. С одной стороны, эти препараты способны оказывать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, с другой — эффективно снижая выраженность болевого синдрома, они должны уменьшать опасность развития сопряженных с хронической болью кардиоваскулярных осложнений. В настоящее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что влияние анальгетического эффекта НПВП на жизненный прогноз более значимо, чем риск возникновения НПВП-ассоциированных кардиоваскулярных осложнений.

Так, Т. Lee и соавт. [23], наблюдавшие когорту 565 454 ветеранов США, страдающих ОА, пришли к заключению, что больные, регулярно принимавшие НПВП, достоверно реже (>20%) погибали от кардиоваскулярных катастроф по сравнению с лицами, не получавшими эти препараты.

Интересные результаты были получены в исследовании N. Goodson и соавт. [24], включавшем 923 больных с воспалительными полиартритами. С 1990 по 1994 г. (время создания регистра) было зафиксировано 203 летальных исхода, 85 из которых произошли вследствие кардиоваскулярных осложнений. В наблюдаемой когорте изначально 66% больных регулярно принимали НПВП. К удивлению исследователей оказалось, что регулярное использование этих препаратов не только не увеличивало, но даже снижало риск гибели от кардиоваскулярных катастроф — ОР для принимающих НПВП составил 0,66 (0,4–1,08).

**Тем не менее, приведенные выше соображения не снимают хорошо известной практическим врачам и организатором медицины проблемы развития серьезных осложнений, связанных с применением НПВП.**

Основная мишень для всех НПВП — фермент ЦОГ 2, активно образующийся в очагах тканевого повреждения и воспаления и отвечающий за синтез предшественников простагландинов, оказывающих в свою очередь мощное провоспалительное действие и являющихся важнейшими медиаторами боли [25].

К сожалению, неизбежным следствием основного фармакологического эффекта НПВП становится вмешательство в систему физиологической регуляции синтеза эйкозаноидов — предшественников тканевых регуляторов гомеостаза, таких как простагландин E<sub>2</sub>, простациклин и тромбоксан A<sub>2</sub>. Это определяет возможность развития класс-специфических побочных эффектов. Принципиальное значение здесь имеет подавление активности структурного фермента ЦОГ 1, возникающее как побочный эффект при применении неселективных НПВП (н-НПВП). Именно это негативное влияние является ключевым звеном в патогенезе специфической для НПВП патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характеризующейся наличием эрозий, язв и гастроинтестинальных катастроф — кровотечения и перфорации (НПВП-гастропатия). Как известно, риск развития данных осложнений у лиц, регулярно принимающих НПВП, возрастает по сравнению с популяцией более чем в 4 раза и составляет примерно 0,5—1 эпизод на 100 пациентов в год. Пациенты, регулярно принимающие НПВП, погибают от подобных осложнений в 2—3 раза чаще по сравнению с людьми, не принимающими НПВП [25].

С другой стороны, и ЦОГ 2 не может рассматриваться как однозначно патологический фермент, поскольку его экспрессия нередко имеет важное приспособительное значение в условиях патологии. Так, активность ЦОГ 2 необходима для репарации повреждений различных тканей, регуляции свертывающей системы крови (синтез простациклина — важнейшего антикоагулянтного фактора), а также регуляции АД, особенно при наличии артериальной гипертензии (АГ) [26, 27]. В связи с этим и блокада ЦОГ 2 также может приводить к развитию различных побочных эффектов, к важнейшим из которых относятся протромботическое действие и возможность дестабилизации АГ [25].

Это негативное влияние реализуется в повышении риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, имеющих, по мнению многих экспертов, едва ли не большее значение, чем опасность развития НПВП-гастропатии. В настоящее время не вызывает сомнений, что использование НПВП ассоциируется с определенным повышением частоты кардиоваскулярных катастроф (внезапная коронарная смерть, инфаркт миокарда, ишемический инсульт). Необходимо отметить, что эти опасные осложнения могут возникать на фоне приема любых НПВП (в большей или меньшей степени), как селективных (с-НПВП), так и н-НПВП. Однако именно с-НПВП после печально знаменитого «кризиса коксибов» вызывают в последние годы наибольшее пристальное внимание исследователей и организаторов медицины в плане оценки реального риска развития кардиоваскулярных осложнений [25].

Все НПВП способны вызывать дестабилизацию АГ. Так, по данным метаанализа Т. Аw и соавт. [28], изучивших данные 52 РКИ, прием коксибов ассоциировался с повышением систолического АД в среднем на 3,85, диастолического — на 1,06 мм рт. ст., прием н-НПВП — на 2,81 и 1,34 мм рт. ст. соответственно. При этом повышение АД на фоне приема

НПВП должно рассматриваться не как самостоятельный нежелательный эффект, а прежде всего как серьезный фактор риска развития кардиоваскулярных катастроф.

Таким образом, на сегодняшний день НПВП — наиболее удобное, проверенное временем, эффективное средство симптоматической терапии РЗ, не лишённое, однако, серьезного недостатка — возможности развития серьезных класс-специфических побочных эффектов.

**На основании этого положения можно сформулировать основные критерии, по которым следует оценивать достоинства любого нового представителя группы НПВП, выходящего на фармацевтический рынок.**

1. *Препарат должен давать хороший, максимально быстрый и стойкий анальгетический эффект, позволяющий купировать интенсивную боль после однократного приема на длительное время.*

2. *Поскольку боль у пациентов с РЗ тесно связана с выраженным воспалением, нужно, чтобы препарат оказывал значимое противовоспалительное действие.*

3. *Необходимость длительной симптоматической терапии при хронических РЗ требует, чтобы НПВП сохранял свой лечебный потенциал при максимально длительном использовании.*

Поскольку именно при длительном применении НПВП реализуются их основные побочные эффекты, новый НПВП должен соответствовать современным требованиям безопасности. Важнейшим среди них является хорошая переносимость со стороны ЖКТ — минимальная частота диспепсических симптомов и низкий риск развития НПВП-гастропатии. Как известно, селективность в отношении ЦОГ 2 — основной фактор, определяющий снижение негативного влияния НПВП на ЖКТ. Чем меньше соотношение ингибирующей концентрации ЦОГ 1/ЦОГ 2, тем выше риск возникновения опасных гастроинтестинальных осложнений. Причем зависимость эта носит фактически линейный характер, формируя классический для н-НПВП ряд: кеторолак > индометацин > напроксен > ибупрофен = диклофенак. Соответственно применение с-НПВП с высоким соотношением ингибирующей концентрации ЦОГ 1/ЦОГ 2 ассоциируется с закономерно меньшим риском развития НПВП-гастропатии [25]. Следовательно, селективность в отношении ЦОГ 2 должна рассматриваться как несомненное достоинство нового препарата. Вместе с тем очень важно, чтобы риск развития опасных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы был достаточно низким, по крайней мере не превышал аналогичный для наиболее популярных традиционных НПВП.

Теперь, с учетом приведенных выше параметров, мы можем реально оценить достоинства и недостатки эторикоксиба.

Фармакологические свойства этого препарата весьма благоприятны (табл. 1). На сегодняшний день эторикоксиб — **наиболее селективный** ингибитор ЦОГ 2, превосходящий по данному параметру другие НПВП. Так, *in vitro* эторикоксиб демонстрирует соотношение ингибирующей концентрации ЦОГ 1/ЦОГ 2, равное **344**, что во много раз превышает аналогичное соотношение для целекоксиба и нимесулида (~7), мелоксикама и диклофенака (~2) [29—32].

J. Schwartz и соавт. [33] провели исследование селективности эторикоксиба в дозе 90 мг (однократно) в сравнении с диклофенаком (75 мг 2 раза в сутки), целекоксибом (200 мг 2 раза в сутки) и плацебо. В качестве модели для оценки

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

влияния НПВП использовался синтез тромбосана  $V_2$ , являющийся строго ЦОГ 1-зависимым процессом. Согласно полученным данным эторикоксиб снижал образование тромбосана  $V_2$  лишь на 15% (плацебо — на 2,4%), в то время как препараты контроля — на 92,2 и 20,2% соответственно ( $p < 0,01$  по сравнению с диклофенаком).

Эторикоксиб обладает высокой биодоступностью (около 100%), обеспечивающей достижение пиковой концентрации в крови уже через 1–3 ч после перорального приема. Следовательно, по скорости наступления анальгетического эффекта он не уступает любым НПВП, используемым для ургентного обезболивания. Период полувыведения эторикоксиба составляет 22 ч (биотрансформация препарата происходит в печени, 70% метаболитов выделяется почками, 20% — через кишечник), и на протяжении всего этого времени сохраняется эффективное подавление активности ЦОГ 2. Таким образом, в течение суток после однократного приема эторикоксиба сохраняется стабильный обезболивающий и противовоспалительный эффект [29–32].

**Эторикоксиб: доказательства эффективности (табл. 2)**

Высокий анальгетический потенциал эторикоксиба был подтвержден при купировании зубной боли — классической модели, используемой для оценки эффективности НПВП при ургентной патологии. В работе К. Malmstrom и соавт. [34] 201 больной, испытывающий выраженную боль после удаления 2 зубов или более, непосредственно после стоматологического вмешательства получил эторикоксиб 120 мг, напроксен 550 мг, комбинированный препарат, содержащий 60 мг кодеина и 600 мг парацетамола, или плацебо. Уже через 30 мин пациенты, получавшие любой активный препарат, отметили облегчение. Однако спустя 8 ч полное купирование зубной боли было отмечено у 20,9 и 21,3% больных после приема эторикоксиба и напроксена, а на фоне использования комбинации кодеина и парацетамола — лишь у 11,5% ( $p < 0,001$ ). В группе плацебо аналогичный эффект был зафиксирован только у 5,4% ( $p < 0,001$ ). Как видно, эторикоксиб не уступал представителю традиционных НПВП и существенно превосходил «мягкий» опиоидный препарат.

Аналогичный результат показан в работе D. Chang и соавт. [35], изучавших обезболивающий эффект эторикоксиба 120 мг в сравнении с опиоидным препаратом оксикодон 10 мг (в комбинации с 650 мг парацетамола) и плацебо. Исследуемую группу составили 225 пациентов с выраженной болью после удаления 3-го моляра. Как и в исследовании [34], эторикоксиб оказался более эффективным анальгетиком, превосходя комбинированный опиоидный препарат как по выраженности, так и по длительности обезболивающего действия.

Анальгетическая эффективность однократного приема эторикоксиба в дозе 120 мг при острой послеоперационной боли подтверждается данными метаанализа 5 РКИ (всего 880 больных, получавших активный препарат, и 655, принимавших плацебо). Эторикоксиб показал высокий анальгетический потенциал — облегчение боли на 50% и более было зафиксировано в среднем у 64% больных, получивших

Таблица 1. Фармакологические свойства эторикоксиба

Параметр	Значение
Соотношение ингибирующей концентрации ЦОГ 1/ЦОГ 2	344 (наибольшее среди всех с-НПВП)
Биодоступность, %	~100
Связывание с белком, %	92
Максимальное время, ч	1–3
Время полувыведения, ч	22
Кратность приема	1 раз в день
Эффективные дозы, мг	30–120
Максимальная суточная доза, мг	120

этот препарат, и лишь у 10%, принимавших плацебо ( $p < 0,001$ ). Еще одним критерием эффективности эторикоксиба стало достоверно меньшее число пациентов, которым в течение первых суток после этого препарата потребовалось проведение дополнительного обезболивания [36].

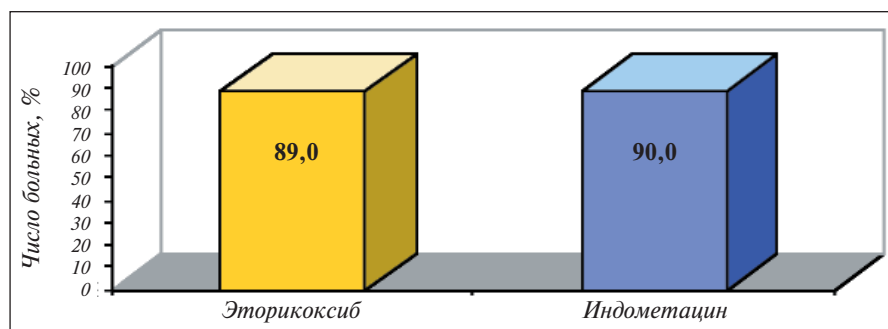
Серьезной проверкой терапевтических возможностей НПВП является опыт использования данных препаратов после крупных хирургических операций, поскольку именно в этой ситуации в полной мере можно оценить их способность влиять на развитие острой боли, связанной с массивным тканевым повреждением. Большой опыт использования НПВП в анестезиологической практике подтвердил, что их применение в качестве компонента комплексного анестезиологического пособия позволяет не только существенно уменьшить боль и улучшить общее самочувствие, но и снизить потребность в «жестких» опиоидах, а следовательно, риск развития связанных с этими препаратами побочных эффектов (так называемое опиоид-сберегающее действие) [25, 37].

В этом плане большой интерес представляет РКИ G. Rasmussen и соавт. [38], которые изучали эффективность обезболивания у 228 больных, перенесших эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава и получавших эторикоксиб в дозе 120 мг (1 раз в сутки), напроксен (1100 мг/сут) или плацебо. По результатам работы, число пациентов, у которых была достигнута первая «конечная» точка — полное купирование боли через 8 ч, на фоне приема эторикоксиба и напроксена было в 2 раза больше, чем среди получивших плацебо. Хороший или превосходный ответ на терапию наблюдался у 53, 60 и 26% больных соответственно. Кроме того, в отличие от группы плацебо у пациентов, получивших эторикоксиб, отмечалось достоверное (на 35%) снижение потребности в наркотических анальгетиках.

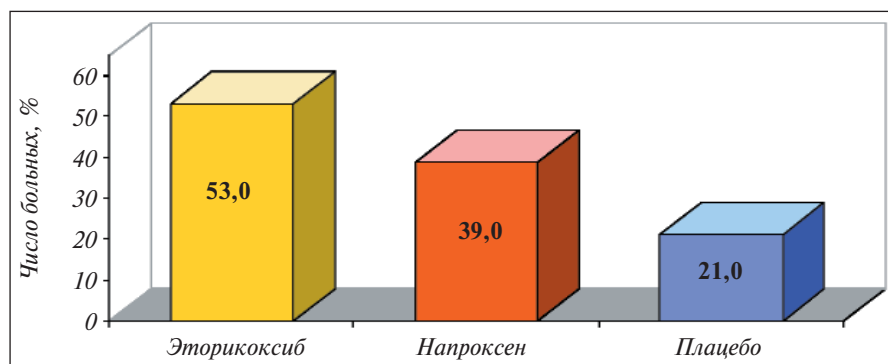
Серия РКИ показала эффективность эторикоксиба при обезболивании после лапароскопической холецистэктомии, гинекологических операций и манипуляций, при урологических операциях, а также после хирургических вмешательствах на щитовидной железе [39–44].

Недавно были опубликованы результаты РКИ A. Siddiqui и соавт. [45], которые определяли анальгетический потенциал эторикоксиба 120 мг (в сравнении с плацебо) у 200 больных с острыми травмами, нуждающихся в операции. Использование эторикоксиба существенно снизило потребность в опиоидных анальгетиках. У больных, полу-

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я



**Рис. 1.** Купирование острого подагрического артрита к 8-му дню лечения: прием эторикоксиба в дозе 120 мг 1 раз в день и индометацина 50 мг 3 раза в день (n=150) [46]



**Рис. 2.** Ответ на терапию (ACR 20) у больных РА: прием эторикоксиба в дозе 90 мг 1 раз в день, напроксена 500 мг 2 раза в день и плацебо (12 нед; n=816) [48]

чивших эторикоксиб, средняя доза морфина составила 35,1±7,0 мг, в то время как в контрольной группе — 44,2±8,2 мг (p<0,001).

Одним из наиболее ярких доказательств высокого терапевтического потенциала эторикоксиба является опыт использования этого препарата для лечения подагры. Эта модель чрезвычайно интересна, поскольку купирование микрокристаллического артрита прежде всего связано не с анальгетическим, а с противовоспалительным действием лекарственных препаратов. По этой причине для терапии острого подагрического артрита применяют НПВП с наиболее выраженным противовоспалительным эффектом. Долгое время «золотым стандартом» при этой патологии считался индометацин [25].

В связи с этим именно индометацин в максимальной дозе (150 мг/сут) стал препаратом сравнения в 2 однотипных РКИ, в которых определялась эффективность эторикоксиба 120 мг для купирования острого подагрического артрита (рис. 1).

Так, в работе Н. Schumacher и соавт. [46] 150 больных с этой патологией получали эторикоксиб в дозе 120 мг/сут 1 раз или индометацин по 50 мг 3 раза в сутки. Снижение интенсивности боли определялось в баллах от 0 до 4 (исходно ее уровень составил в среднем 2,88 и 2,99 балла соответственно). На 3-й день терапии отмечалось выраженное улучшение, не отличавшееся на фоне приема эторикоксиба и индометацина: интенсивность боли снизилась на 1,66 и 1,76 балла соответственно. К 8-му дню наблюдения у 89 и 90% больных имело место купирование основных клинических проявлений артрита. При этом серьезные побочные эффекты, такие как язва желудка и кровотечение, от-

сутствовали у больных, принимавших эторикоксиб, но развились у 3 пациентов, получавших индометацин.

Этот результат был подтвержден в ходе более позднего исследования, проведенного В. Rubin и соавт. (n=189) [47]. Скорость наступления эффекта, подавление признаков воспаления и динамика общей оценки состояния больного на фоне приема эторикоксиба и индометацина практически не отличались; не было разницы и по основному критерию эффективности терапии — динамике оценки боли в пораженных суставах (по шкале Likert). Однако число побочных эффектов на фоне приема эторикоксиба оказалось в 2 раза меньше — суммарно 16,5 и 37,2%.

Терапевтический потенциал эторикоксиба при длительной симптоматической терапии хронических РЗ доказан серией хорошо организованных, масштабных и длительных РКИ, охватывающих наиболее распространенные нозологические формы — РА, ОА, АС, БНЧС. Эторикоксиб демонстрировал высокую эффективность, обеспечивая стойкое уменьшение боли, воспалительной активности и улучшение самочувствие больных.

В целом его эффективность при данной патологии не уступает или несколько превышает лечебное действие н-НПВП и других с-НПВП [29, 32].

Так, в работе А. Matsumoto и соавт. [48] были представлены данные 12-недельного РКИ, в котором сравнивалась эффективность эторикоксиба 90 мг/сут, напроксена 1000 мг/сут и плацебо у 816 больных РА (рис. 2). Согласно полученным результатам эторикоксиб оказался достоверно эффективнее как плацебо, так и препарата сравнения — значимое улучшение состояния (ACR 20) было отмечено у 53, 39 и 21% пациентов соответственно (p<0,001).

Еще более интересен опыт применения эторикоксиба при ОА. В 2 однотипных плацебоконтролируемых исследованиях, проведенных А. Ruorolo и соавт. (n=548) [49] и С. Wiesenhutter и соавт. (n=528) [50], определялась эффективность эторикоксиба в минимальной терапевтической дозе (30 мг) и максимальной дозы ибупрофена (2400 мг/сут). В обоих исследованиях по выраженности снижения боли и нарушения функции (WOMAC, шкала Likert) эторикоксиб несколько не уступал ибупрофену. Более того, по отдельным показателям, в частности меньшему количеству использованного дополнительного анальгетика (парацетамол), эторикоксиб достоверно превосходил препарат сравнения.

Эффективность эторикоксиба в дозе 30 мг при ОА также подтвердили результаты двух 6-месячных РКИ (суммарно 1207 больных), в которых он оказался достоверно эффективнее плацебо и не уступал целекоксибу в дозе 200 мг/сут [51].

Вопрос выбора критерия для оценки эффективности обезболивающего действия того или иного препарата весьма сложен, особенно если необходимо сравнить результаты

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

различных клинических исследований. По мнению ряда экспертов, одним из объективных показателей клинического потенциала НПВП может считаться частота прерывания лечения из-за неэффективности. С целью оценки этого параметра для эторикоксиба R. Moore и соавт. [52] провели метаанализ данных наиболее крупных и хорошо организованных РКИ, в которых изучались эффективность и безопасность этого препарата у больных ОА и РА.

Согласно полученным результатам у пациентов с ОА, получавших эторикоксиб в дозе 30 и 60 мг, число отмен терапии из-за ее неэффективности составило 8 и 6% к 12-й неделе наблюдения. Данный показатель среди получавших плацебо был равен 19%, при использовании ибупрофена — 13%, напроксена — 4%, целекоксиба 200/400 мг — 8%.

Аналогичная ситуация отмечалась при РА. Эторикоксиб при этом заболевании был в 2 раза эффективнее плацебо и не уступал другим НПВП. Так, среди больных, получавших эторикоксиб в дозе 90 мг/сут, к 12-й неделе прервали лечение из-за неэффективности 18%, среди получавших 120 мг — 6% (плацебо — 30%, напроксен 15%) [52].

Эффективность эторикоксиба при АС была подтверждена в ходе исследования D. van der Heijde и соавт. [53]. В этой работе 387 пациентов с болезнью Бехтерева в течение 1 года получали эторикоксиб в дозе 90 и 120 мг, напроксен

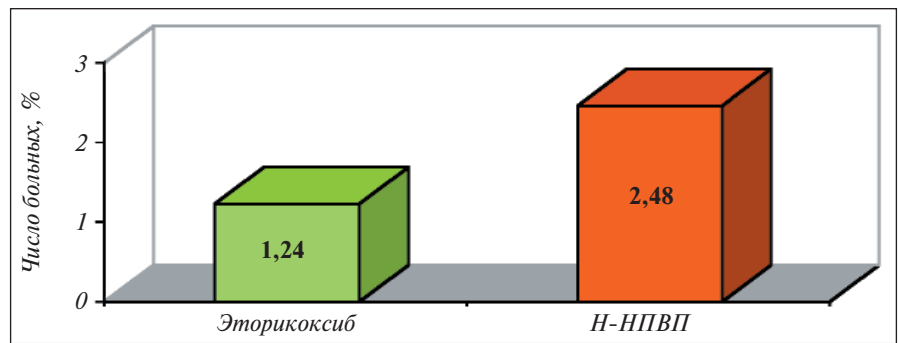


Рис. 3. Частота развития опасных ЖКТ-осложнений (кровотечения, перфорации, язвы) на фоне приема эторикоксиба и н-НПВП (метаанализ, n=5441) [57]

Во всех работах эторикоксиб демонстрировал существенное уменьшение выраженности боли, улучшение функции позвоночника и общего самочувствия больных. По эффективности он не уступал диклофенаку, однако суммарно реже вызывал побочные эффекты.

**Эторикоксиб: доказательства безопасности (см. табл. 2)**

*Имеется несколько основных параметров оценки гастроинтестинальной безопасности НПВП.* Важнейший из них — определение риска развития угрожающих жизни осложнений (кровотечения, перфорации, клинически выраженные язвы). Оценка этого параметра базируется на результатах масштабных (несколько тысяч пациентов) и длительных (от 3 мес) клинических исследований или популяционных исследованиях (типа случай—контроль), основанных на ретроспективном анализе частоты развития подобных осложнений в реальной клинической практике при многолетнем наблюдении.

Таблица 2. Клинические достоинства эторикоксиба (степень доказательности А — подтверждено в ходе одного или нескольких хорошо организованных двойных слепых контролируемых исследований и соответствующего метаанализа)

Эффективность	Безопасность
Эффективен в качестве анальгетика после хирургических операций и острых травм (А), оказывает опиоид-сберегающее действие (А), не уступает н-НПВП (А), превосходит «мягкие» опиоидные препараты и парацетамол (А)	Достоверно реже вызывает ЖКТ-кровотечения, перфорации язв и клинически выраженные язвы по сравнению с н-НПВП (А)
Эффективен при остром подагрическом артрите (А), не уступает максимальной дозе индометацина (А)	Достоверно реже (более чем в 2 раза) по сравнению с н-НПВП вызывает развитие эндоскопических язв желудка и/или ДПК* (А)
Эффективен для длительной терапии хронической боли при ОА (А), РА (А) и АС (А); не уступает н-НПВП, таким как ибупрофен, диклофенак и напроксен в максимальных дозах (А)	Достоверно реже по сравнению с н-НПВП вызывает диспепсию (А)
Эффективен для лечения хронической БНЧС (А), не уступает н-НПВП (диклофенак)	Кардиоваскулярные катастрофы (инфаркт миокарда) возникают не чаще, чем при использовании диклофенака (А)
	Достоверно реже по сравнению с диклофенаком вызывает гепатотоксические осложнения (А), а по сравнению с н-НПВП — развитие реакций гиперчувствительности (В)

Примечание. \*ДПК — двенадцатиперстная кишка.

1000 мг/сут или плацебо. Лечебное действие НПВП оценивалось в отношении выраженности боли в спине, активности заболевания и динамики функции позвоночника. Эторикоксиб по всем параметрам превосходил плацебо и суммарно (в обеих дозировках) оказался эффективнее, чем препарат сравнения.

Эффективность эторикоксиба в дозе 60 и 90 мг/сут при БНЧС была показана в 3 хорошо организованных РКИ, в 2 из которых этот препарат сравнивался с плацебо, а в 1 — с диклофенаком в дозе 150 мг/сут (всего 1087 больных) [54—56].

Другим критерием безопасности НПВП является выявление язв желудка и/или ДПК. Следует отметить, что «эндоскопические» язвы, большинство из которых могут быть бессимптомны, не имеют столь существенного клинического значения, как кровотечения и перфорации. Тем не менее, они рассматриваются как важнейший «суррогатный маркер» угрожающих жизни осложнений и, поскольку развитие язв четко определяется системным действием НПВП, являются наглядным и точным показателем степени негативного влияния этих препаратов на ЖКТ. Для изучения частоты воз-

никновения НПВП-индуцированных язв проводятся специальные клинические исследования, в ходе которых всем больным до и после курса НПВП (обычно 3—6 мес) выполняются эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ.

Третьим параметром оценки безопасности НПВП служит так называемая НПВП-ассоциированная диспепсия — комплекс неприятных ощущений со стороны верхних отделов ЖКТ, не связанных с повреждением слизистой оболочки. Несмотря на то что это осложнение не представляет прямой угрозы для жизни пациентов, оно возникает очень часто (у 20—30% больных) и нередко становится причиной прекращения приема НПВП. По данным большого числа РКИ, 10—15% пациентов, получавших НПВП, прекратили их использование именно из-за появления неприятных ощущений со стороны ЖКТ (из-за серьезных осложнений — около 1%) [25]. Развитие НПВП-ассоциированной диспепсии — важнейший критерий переносимости конкретного препарата.

Все представленные выше параметры ЖКТ-безопасности эторикоксиба были предметом тщательного изучения.

Подтверждением относительно низкого риска развития опасных гастроинтестинальных осложнений на фоне приема эторикоксиба является метаанализ данных серии длительных РКИ, законченных к 2003 г. ( $n=5441$ ). Согласно полученным результатам у больных, принимавших эторикоксиб в дозе 60—120 мг, суммарная частота ЖКТ-кровотечений, перфораций и клинически выраженных язв составила 1,24% (рис. 3). Это было в 2 раза меньше по сравнению с пациентами, получавшими диклофенак, напроксен или ибупрофен — суммарно 2,48% ( $p<0,001$ ) [57].

Для изучения влияния эторикоксиба на развитие эндоскопических язв были проведены 2 масштабных РКИ. В них были включены 1422 пациента с РА и ОА, принимавших эторикоксиб 120 мг, ибупрофен 2400 мг, напроксен 1000 мг или плацебо и прошедших эндоскопическое исследование до и после окончания 12-недельного курса терапии. Суммарная частота язв желудка и ДПК на фоне приема эторикоксиба оказалась как минимум в 2 раза меньше и составила 8,1 и 7,4% (17 и 25,3% в контрольных группах;  $p<0,001$ ). При этом на фоне приема эторикоксиба не повышалось выделение крови с калом. В то же время у больных, получавших ибупрофен, кровопотеря с калом увеличивалась более чем в 3 раза (3,26,  $p<0,001$ ) [58].

Не вызывает сомнения и меньшая частота развития диспепсии на фоне приема эторикоксиба. Доказательством этого могут служить результаты метаанализа 9 РКИ, в которых изучались эффективность и переносимость эторикоксиба у больных РА, ОА и БНЧС. При использовании этого препарата частота отмен терапии из-за развития диспепсии составила 1,5 на 100 пациентов/лет — в 2 раза меньше по сравнению с н-НПВП (2,7 на 100 пациентов/лет,  $p=0,007$ ). Потребность в гастропротективных средствах для купирования неприятных ощущений со стороны ЖКТ у больных, получавших эторикоксиб, также оказалась достоверно меньше, чем у принимавших н-НПВП [59].

Эторикоксиб — наиболее селективный среди всех НПВП. В связи с этим опасность развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных, получающих этот препарат, привлекает пристальное внимание исследователей. Однако результаты серии предрегистрационных исследований (фаза IIb/III), в которых оценивались сравнительная эффективность и безопасность эторикокси-

ба у больных РА, ОА, АС и БНЧС, а контролем являлись плацебо и н-НПВП, не показали существенного повышения риска возникновения подобных осложнений. Суммарно приблизительно у 6500 пациентов, включенных в эти исследования, было выявлено 64 эпизода инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Достоверного отличия между эторикоксибом и плацебо в отношении риска развития этой патологии не отмечено (ОР 1,11; 0,32—3,81). При этом использование эторикоксиба ассоциировалось с меньшей частотой возникновения сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с ибупрофеном и диклофенаком (ОР 0,83; 0,26—2,64), хотя он несколько уступал напроксену (ОР 1,70; 0,91—3,18) [60].

Эти данные представляются вполне убедительными. Тем не менее, для получения максимально полной информации сравнительной безопасности эторикоксиба как в отношении ЖКТ, так и сердечно-сосудистой системы была проведена исследовательская программа MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term).

На сегодняшний день это наиболее масштабное и длительное исследование безопасности НПВП в мировой практике. Программа MEDAL включала 34 701 больного ОА и РА, который в течение 1,5 года непрерывно принимал эторикоксиб в дозе 60 или 90 мг или диклофенак 150 мг/сут. При этом в ходе MEDAL предлагалось моделировать реальную клиническую практику: так, у больных с серьезными факторами риска развития НПВП-гастропатии допускалось использование гастропротекторов (ингибиторы протонной помпы — ИПП), а при наличии сердечно-сосудистых факторов риска — низких доз аспирина [61, 62].

Программа MEDAL стала дополнительным доказательством терапевтического потенциала эторикоксиба, поскольку по эффективности он не уступал диклофенаку. Так, число эпизодов прерывания терапии из-за неэффективности составило 9,0 и 9,8% соответственно.

Однако наибольшую ценность представляют данные о сравнительной безопасности эторикоксиба. Суммарная частота развития осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема этого препарата оказалась существенно меньше по сравнению с диклофенаком — 1,0 и 1,4% соответственно,  $p<0,001$ . В то же время число эпизодов ЖКТ-кровотечений и перфораций оказалось очень близким — 0,3 и 0,32 на 100 пациентов/лет, что, несомненно, является следствием применения ИПП более чем у половины больных. К тому же на фоне приема эторикоксиба терапия прерывалась из-за ЖКТ-осложнений значительно реже — суммарно около 8,6% случаев, в то время как в контрольной группе аналогичный показатель составил 11,2% ( $p<0,001$ ) [61].

Особое внимание исследователей было уделено патологии сердечно-сосудистой системы. Необходимо отметить, что исследуемая группа включала очень большое число лиц с серьезно повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, около 41% пациентов каждой группы составляли лица старше 65 лет и по 38% — имели 2 и более стандартных факторов риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Около половины больных в обеих подгруппах (по 47%) имели диагностированную АГ.

В ходе исследования было показано достоверное повышение риска дестабилизации АГ у пациентов, получавших

эторикоксиб. Однако частота развития кардиоваскулярных осложнений на фоне приема этого препарата и диклофенака оказалась фактически одинаковой — всего 320 и 323 эпизода (1,24 и 1,3 на 100 пациентов/лет). Одинаковым было и число летальных исходов, связанных с кардиоваскулярными осложнениями, — по 43 (0,26%) [62].

Таким образом, в ходе программы MEDAL эторикоксиб еще раз подтвердил свою эффективность и хорошую гастроинтестинальную переносимость. Важно, что длительный прием этого препарата у больных, многие из которых имели коморбидную патологию сердечно-сосудистой системы, не привел к нарастанию частоты развития опасных кардиоваскулярных осложнений по сравнению с «традиционным» НПВП.

Следует отметить, что по сравнению с диклофенаком частота возникновения гепатотоксических реакций при использовании эторикоксиба оказалась почти в 10 раз (!) меньше.

В конце нашего обзора, посвященного безопасности НПВП, необходимо обратить внимание на низкую частоту реакций гиперчувствительности при использовании эторикоксиба. Есть данные, свидетельствующие о возможности использования этого препарата у больных, у которых ранее на фоне приема н-НПВП возникали аллергические реакции. Также показана возможность безопасного применения эторикоксиба у лиц, страдающих аспирином-индуцированным респираторным заболеванием [63—65].

Следовательно, эторикоксиб (зарегистрирован в РФ под торговым названием Аркоксиа®) — мощный и быстрый анальгетик, обладающий выраженными противовоспалительными свойствами, со стойким и продолжительным действием. Этот универсальный препарат может с успехом использоваться как для ургентного обезболивания, так и в качестве компонента симптоматической терапии при хронических РЗ (в РФ зарегистрированными показаниями являются остеопороз, РА, АС, острый подагрический артрит). Широкий диапазон эффективных доз (от 30 до 120 мг/сут; в РФ зарегистрированы дозы 60, 90 и 120 мг) и удобная схема применения — 1 раз в день, несомненно, должны привлечь внимание к этому препарату практикующих врачей и пациентов.

Эторикоксиб способен вызывать класс-специфические осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. В частности, требуется особое внимание при использовании его у больных АГ. Однако существенного (выделяющего его среди других НПВП) повышения риска развития кардиоваскулярных катастроф, таких как инфаркт миокарда или ишемический инсульт, а также связанной с ними летальности, для эторикоксиба не доказано. При этом эторикоксиб безопаснее, чем традиционные НПВП, в отношении развития патологии ЖКТ, поражения печени, кожных и респираторных реакций, что определяет целесообразность его применение при наличии соответствующих факторов риска.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М.: Анко, 2000.
3. Camu F., Van Lersberghe C., Lauwers M. Cardiovascular risks and benefits of perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment. *Drugs* 1992;44(Suppl 5):42—51.
4. Phillips D. JCAHO pain standart are unveiled. *JAMA* 2000; 284: 428—9.
5. Clark J. Chronic pain prevalence and analgesic prescribing in a general medical population. *J Pain Symp Manag* 2002;23:131—7.
6. Rainsford K. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem* 2007;42:3—27.
7. Zhu K., Devine A., Dick I., Prince R. Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women. *Spine* 2007;32(18):2012—8.
8. Alonso-Ruiz A., Pijoan J., Ansuategui E. et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:52.
9. Karateev D., Karateev A., Luchikhina L. The need of use of NSAIDs in patients with early and long-standing rheumatoid arthritis. *ACR* 2008.
10. Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343(21):1520—8.
11. Song I., Poddubnyy D., Rudwaleit M., Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthrit Rheum* 2008;58(4):929—38.
12. Zhang W., Doherty M., Arden N. et al. 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 Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2005, 64(4):655—66.
13. Jordan K., Arden N., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62(12):1145—55.
14. Schnitzer T., Weaver A., Polis A. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in patients with osteoarthritis of the knee. A combined analysis of the VACT studies. *J Rheumatol* 2005;32:1093—105.
15. Pincus T., Koch G., Lei H. et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:931—9.
16. Boureau F., Schneid H., Zeghari N. et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1028—35.
17. Parr D., Darekar B., Fletcher A., Bulpitt C. Joint pain and quality of life: results of a randomized trial. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:235—42.
18. Pavelka K., Pelikova Z., Stehlikova H. et al. Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clin Drug Investig* 1998;16(6):421—9.
19. Beaulieu A., Peloso P., Haraoui B. et al. Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Pain Res Manag* 2008;13(2):103—10.
20. Martell B., O'Connor P., Kerns R. et al. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy and association with addiction. *Ann Intern Med* 2007;146(2):116—27.
21. O'Donnell J., Ekman E., Spalding W., McCabe D. Analgesic effectiveness, tolerability, and safety of celecoxib versus tramadol in patients with chronic low back pain. *ACR* 2007.
22. Metscher B., Kübler U., Jahnel-Kracht H. Dexametopfen-trometamol and tramadol in acute lumbago. *Fortschr Med Orig* 2001;118(4):147—51.
23. Lee T., Bartle B., Weiss K. Impact of NSAIDs on mortality and the effect of pre-existing coronary artery disease in US veterans. *Am J Med* 2007;120(1):98.
24. Goodson N., Brookhart A., Symmons D. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients



## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

- with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68(3):367–72.
25. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
26. Simon D., Botting R., Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 2004;56:387–437.
27. Grosser T., Fries S., FitzGerald G. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006;116:4.
28. Aw T.-J., Haas S., Liew D. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005;165:490–6.
29. Matsumoto A., Cavanaugh P. Etoricoxib. *Drugs Today* 2004;40(5):395–414.
30. Patrignani P., Capone M., Tacconelli S. Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX2 inhibitor. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(2):265–84.
31. Martina S., Vesta K., Ripley T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor. *Ann Pharmacother* 2005;39(5):854–62.
32. Brooks P., Kubler P. Etoricoxib for arthritis and pain management. *Ther Clin Risk Manag* 2006;2(1):45–57.
33. Schwartz J., Dallob A., Larson P. et al. Comparative inhibitory activity of etoricoxib, celecoxib, and diclofenac on COX-2 versus COX-1 in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2008;48(6):745–54.
34. Malmstrom K., Sapre A., Couglin H. et al. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. *Clin Ther* 2004;26(5):667–79.
35. Chang D., Desjardins P., King T. et al. The analgesic efficacy of etoricoxib compared with oxycodone/acetaminophen in an acute postoperative pain model: a randomized, double-blind clinical trial. *Anesth Analg* 2004;99(3):807–15.
36. Clarke R., Derry S., Moore R., McQuay H. Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;15(2):CD004309.
37. Stephens J., Pashos C., Haider S., Wong J. Making progress in the management of postoperative pain: a review of the cyclooxygenase 2-specific inhibitors. *Pharmacotherapy* 2004;24(12):1714–31.
38. Rasmussen G., Malmstrom K., Bourne M. et al. Etoricoxib provides analgesic efficacy to patients after knee or hip replacement surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2005;101(4):1104–11.
39. Puura A., Puolakka P., Rorarius M. et al. Etoricoxib premedication for post-operative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50(6):688–93.
40. Liu W., Loo C., Tan H. et al. Comparison of preemptive analgesia efficacy between etoricoxib and rofecoxib in ambulatory gynecological surgery. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2004;26(6):666–70.
41. Manyou B., Phupong V. Prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of preoperative etoricoxib for pain relief in uterine fractional curettage under paracervical block. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;140(1):90–4.
42. Chau-in W., Thienthong S., Pulnitiporn A. et al. Prevention of post operative pain after abdominal hysterectomy by single dose etoricoxib. *J Med Assoc Thai* 2008;91(1):68–73.
43. Tanprasertkul C., Pongrojpow D. Efficacy of etoricoxib for pain relief during endometrial biopsy: a double blind randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2008;91(1):13–8.
44. Smirnov G., Terävä M., Tuomilehto H. et al. Etoricoxib for pain management during thyroid surgery—a prospective, placebo-controlled study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138(1):92–7.
45. Siddiqui A., Sadat-Ali M., Al-Ghamdi A. et al. The effect of etoricoxib premedication on postoperative analgesia requirement in orthopedic and trauma patients. *Saudi Med J* 2008;29(7):966–70.
46. Schumacher H., Boice J., Dahikh D. et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002;324:1488–92.
47. Rubin B., Burton R., Navarra S. et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(2):598–606.
48. Matsumoto A., Melian A., Mandel D. et al. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29(8):1623–30.
49. Puopolo A., Boice J., Fidelholtz J. et al. A randomized placebo-controlled trial comparing the efficacy of etoricoxib 30 mg and ibuprofen 2400 mg for the treatment of patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15(12):1348–56.
50. Wiesenhutter C., Boice J., Ko A. et al. Evaluation of the comparative efficacy of etoricoxib and ibuprofen for treatment of patients with osteoarthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80(4):470–9.
51. Bingham C. 3rd, Sebba A., Rubin B. et al. Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies. *Rheumatology* 2007;46(3):496–507.
52. Moore R., Derry S., McQuay H. Discontinuation rates in clinical trials in musculoskeletal pain: meta-analysis from etoricoxib clinical trial reports. *Arthritis Res Ther* 2008;10(3):53.
53. Van der Heijde D., Baraf H., Ramos-Remus C. et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1205–15.
54. Birbara C., Puopolo A., Munoz D. et al. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disabilityPa randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain* 2003;4(6):307–15.
55. Pallay R., Seger W., Adler J. et al. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol* 2004;33(4):257–66.
56. Zerbinì C., Ozturk Z., Grifka J. et al. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin* 2005;21(12):2037–49.
57. Ramey D., Watson D., Yu C. et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin* 2005;21(5):715–22.
58. Hunt R., Harper S., Callegari P. et al. Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:201–10.
59. Watson D., Bolognese J., Yu C. et al. Use of gastroprotective agents and discontinuations due to dyspepsia with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib compared with non-selective NSAIDs. *Curr Med Res Opin* 2004;20(12):1899–908.
60. Curtis S., Ko A., Bolognese J. et al. Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective Inhibitor etoricoxib. *Curr Med Res Opin* 2006;22(12):2365–74.
61. Laine L., Curtis S.P., Cryer B. et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2007;369:465–73.
62. Cannon C., Curtis S., FitzGerald G. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;18:368(9549):1771–81.
63. Quercia O., Emiliani F., Foschi F., Stefanini G. Safety of etoricoxib in patients with reactions to NSAIDs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(3):163–7.
64. Viola M., Quarantino D., Gaeta F. et al. Etoricoxib tolerability in patients with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143(2):103–8.
65. El Miedany Y., Youssef S., Ahmed I., El Gaafary M. Safety of etoricoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(1):105–9.