

2-week infusion with the impairment after acute and 2-week infusion with the hemoderivative Actovegin: double-blind, placebo-controlled trials. *Neuropsychobiol* 1990;91;24:135–48.

5. Herrmann W.M., Bohn-Olszewsky W.J., Kuntz G. Infusionstherapie mit Actovegin bei Patienten mit primar degenerativer Demenz vom Alzheimer Typ und Multiinfarkt-Demenz. *Z Geriatrie* 1992;5:46–55.

6. Oswald W.D., Steger W., Oswald B. et al. Increase of fluid cognitive components as an aspect in evaluation drug efficacy. A double-controlled study with Actovegin. *Zeitschrift fur Gerontopsychologie und Psychiatrie* 1991;4(4):209–20.

7. Jansen W., Brueckner G.W. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже Актовегин форте (двойное слепое плацебоконтролируемое исследование). *РМЖ* 2002;10(12–13):543–7.

8. Semlitsch H.V., Anderer P., Saletu B. et al. Topographic mapping of cognitive event-related potentials in a double-blind, placebo-controlled

study with the hemoderivative Actovegin in age-associated memory impairment. *Neurophychobiol* 1990–91;24:49–56.

9. Строчков И.А., Моргоева Ф.Э., Строчков К.И. и др. Терапевтическая коррекция диабетической полиневропатии и энцефалопатии Актовегином. *РМЖ* 2006;9:698–703.

10. Захаров В.В., Сосина В.Б. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом. *Неврологич журн* 2008;5:39–43.

11. Скоромец А.А., Ковальчук В.В. Анализ эффективности различных лекарственных препаратов в лечении инсультов. Сб. научно-практических статей «Актовегин в неврологии». М., 2002;152–64.

12. Федин А.И., Румянцева С.А. Антиоксидантная терапия нарушений мозгового кровообращения. Лечение нервных болезней 2001;2:7–12.

13. Федин А.И., Румянцева С.А. Принципы антигипоксической терапии у больных с инсультом. Интенсивная терапия ишемического инсульта. Руководство для врачей. М.,

2004; 160–251.

14. Михалович Н., Хак Дж. Антигипоксанты в неотложной терапии черепно-мозговых травм. *РМЖ* 2004;10:621–5.

15. Шмырев В.И., Боброва Т.А. Актовегин и ксефокам в комбинированной терапии вертеброгенных болевых синдромов у пожилых. *Лечение нервных болезней* 2002;1:37–9.

16. Моргоева Ф.Э., Аметов А., Строчков И.А. Диабетическая энцефалопатия и полиневропатия: терапевтические возможности Актовегина. *РМЖ* 2005;6:302–4.

17. Яворская В.А., Егоркина О.В., Машкин О.Н. и др. Клинический опыт применения Актовегина при диабетической полинейропатии. В сб.: Опыт клинического применения актовегина в эндокринологии. М., 2005;27–30.

18. Jansen W., Beck E. Лечение диабетической полинейропатии. Контролируемое двойное слепое исследование. В сб.: Опыт клинического применения актовегина в эндокринологии. М., 2005;11–20.

А.Е. Каратеев

НИИР РАМН, Москва

Терапевтический потенциал эторикоксиба

ETORICOXIB: THERAPEUTIC POTENTIAL

A.E. Karateev

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

The paper describes the therapeutic properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), among them there is etoricoxib, the most selective current COX-2 inhibitor that may be successfully used for both acute analgesia and the treatment of chronic pain in patients with dorsopathies. The important advantages of the drug are its easiness-to-use (once-daily dosing), a wide range of effective doses (from 30 to 120 mg/day), lower risk of gastrointestinal events, liver damage, and skin and respiratory reactions as compared with nonselective NSAIDs, which make etoricoxib an appropriate treatment option if relevant risk factors are present.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, etoricoxib.

Andrei Evgeniyevich Karateev: dekar@inbox.ru

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) не относятся к числу специфических средств, используемых для лечения заболеваний центральной и периферической нервной системы. Тем не менее они хорошо известны неврологам и занимают важное место в их терапевтическом арсенале — прежде всего как надежный и удобный инструмент симптоматического лечения дорсопатий. Эта патология весьма распространена: неспецифическая боль в области туловища и/или конечностей, связанная с дегенеративным поражением позвоночника и имеющая острый или хронический характер, является одной из наиболее частых причин обращения к неврологам. Эффективная коррекция основных клинических проявлений дорсопатии относится к числу повседневных задач, которые приходится решать врачам этой специальности [1–3].

Разумеется, НПВП не рассматриваются как единственное средство для лечения дорсопатии. Современная концепция купирования боли, особенно хронической, — гибкая многокомпонентная терапия, направленная на различные звенья патогенеза, включающая использование НПВП, опиоидных анальгетиков, местных анестетиков, миорелаксантов и др. Отдельная и сложная тема — своевременная диагностика и адекватная специфическая терапия нейропатической составляющей хронической боли (НПВП при этом, как известно, малоэффективны) [1–5]. Но НПВП, несомненно, являются наиболее популярным и удобным средством, используемым в начале эмпирической терапии при этом страдании.

Развитие острой и хронической боли при дорсопатиях связано с различными механизмами: повреждением связоч-

Таблица 1. Фармакологические свойства эторикоксиба

Параметр	Значение
Соотношение ингибирующей концентрации ЦОГ 1/ЦОГ 2	344 (наибольшее среди всех с-НПВП)
Биодоступность	Около 100%
Связывание с белком	92%
T _{max} , ч	1—3
Время полувыведения, ч	22
Кратность приема	1 раз в день
Эффективные дозы, мг	От 30 до 120
Максимальная суточная доза, мг	120

ного аппарата и дегенеративными изменениями различных структур позвоночника вследствие нарушения естественной биомеханики, артрозом дугоотростчатых суставов, локальным перенапряжением паравертебральных мышц и др. Однако в любом случае тканевое повреждение и повышение чувствительности периферических ноцицепторов, как и процесс передачи болевого импульса, обусловлены активацией циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2) и синтезом провоспалительных простагландинов. Этот механизм — основная «мишень» для НПВП, являющихся неселективными или селективными ингибиторами ЦОГ 2. Поэтому использование НПВП для купирования боли при дорсопатиях является патогенетически обоснованным [3, 6].

Эффективность НПВП при дорсопатиях не вызывает сомнений. Этот факт нашел подтверждение в результатах недавнего метаанализа Cochrane (2008), в котором проводилась оценка лечебного потенциала НПВП при острой и хронической боли в нижней части спины (БНЧС). Для проведения анализа авторы использовали данные 65 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), суммарно включавших 11 237 пациентов. Не менее 40% из включенных в метаанализ РКИ соответствовали критериям работ хорошего методического качества. На основании проведенного исследования эксперты Cochrane сделали однозначный вывод: НПВП действительно эффективны для купирования как острой, так и хронической БНЧС [7].

Сегодня на фармацевтическом рынке России имеется огромное число НПВП, при этом 14 основных наименований оригинальных лекарств дополняется на порядок большим числом соответствующих генериков. С одной стороны, такое обилие представителей одной лекарственной группы, существенно различающихся как по фармакологическим свойствам, так и по цене, является благоприятным фактором. Это позволяет врачу индивидуально подбирать препарат не только с учетом особенностей клинической ситуации, но и личностных и социальных факторов. С другой стороны, обилие рекламной информации, определяемой конкурентной борьбой между производителями НПВП, затрудняет формирование объективного мнения об истинных достоинствах различных препаратов этой группы. Это связано в первую очередь с тем, что отсутствует общепризнанная практика оценки сравнительной эффективности и безопасности лекарств, основанной на доказательствах высокого уровня.

В ближайшее время в России ожидается появление нового НПВП — эторикоксиба, одного из наиболее совершенных представителей этой группы препаратов, что является хорошим поводом для более четкого и досконального обсуждения вопроса объективного анализа клинических достоинств НПВП. Естественно, что такая оценка должна носить систематический характер и опираться не на субъективное мнение отдельных экспертов, а на объективные параметры.

Клинические возможности препарата зависят прежде всего от его фармакологических особенностей. Для НПВП принципиальное значение имеет селективность в отношении ЦОГ 2,

поскольку зависимость между этим показателем и риском развития наиболее опасных класс-специфических осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта — ЖКТ (язвы, кровотечения и перфорация) имеет линейный характер, формируя классический ряд: кеторолак > кетопрофен > напроксен > ибупрофен = диклофенак. Поэтому селективные ингибиторы ЦОГ 2 (с-НПВП), к которым в нашей стране относят нимесулид, мелоксикам и целекоксиб, вызывают серьезные осложнения со стороны ЖКТ закономерно реже, чем традиционные, неселективные НПВП (н-НПВП) [8].

Эторикоксиб сегодня является *наиболее селективным* ингибитором ЦОГ 2, превосходя по данному параметру все другие НПВП. Соотношение ингибирующей концентрации ЦОГ 1/ЦОГ 2 у препарата *in vitro* составляет 344, что существенно выше, чем у всех высокоселективных ингибиторов ЦОГ 2 (так называемые коксибы) [9—12] (табл. 1).

Высокая сравнительная селективность эторикоксиба продемонстрирована в исследовании J. Schwartz и соавт., которые изучали влияние приема диклофенака (75 мг 2 раза в сутки), целекоксиба (200 мг 2 раза в сутки), эторикоксиба (90 мг 1 раз в сутки) и плацебо на синтез тромбксана В2. Этот биохимический процесс является строго ЦОГ 1-зависимым. Полученные результаты показали, что ингибирующая активность этих препаратов составила 92,2; 20,2; 15,5 и 2,4% соответственно ($p < 0,01$ по сравнению с диклофенаком) [13].

Эторикоксиб имеет весьма благоприятную фармакодинамику. Благодаря высокой биодоступности, приближающейся к 100%, его пиковая концентрация в крови достигается через 1—3 ч после перорального приема. По скорости действия эторикоксиб не уступает любым НПВП, используемым для ургентного обезболивания. Однако при этом период его полувыведения составляет 22 ч (он подвергается биотрансформации в печени, 70% метаболитов выводится через почки, 20% — с калом), и в течение всего этого времени сохраняется эффективное подавление активности ЦОГ 2, в частности в мононуклеарных клетках. Таким образом, после однократного приема стабильный обезболивающий и противовоспалительный эффект эторикоксиба сохраняется в течение суток [9—12].

Однако единственным критерием, определяющим терапевтический потенциал НПВП, является его клиническое использование, документированное результатами хорошо организованных контролируемых исследований. При этом следует отдельно рассматривать возможность при-

Таблица 2. Клинические достоинства эторикоксиба (степень доказательности А — подтверждено в ходе 1 или нескольких хорошо организованных двойных слепых контролируемых исследований и соответствующего метаанализа)

Эффективность	Безопасность
Эффективен в качестве анальгетика после хирургических операций и острых травм (А), обладает опиоидсберегающим действием (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 двенадцатиперстной кишки (А)
Эффективен для длительной терапии хронической боли при ОА (А), РА (А) и АС (А); не уступает н-НПВП, (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) и реже по сравнению с н-НПВП развитие реакций гиперчувствительности (В)

менения препарата в качестве ургентного обезболивающего средства и как средства для длительного (многomeсячного) лечения хронической боли (табл. 2).

Наилучшим образом оценить терапевтический потенциал НПВП (способность влиять на развитие острой боли, связанной с массивным тканевым повреждением) позволяет анестезиологическая практика. НПВП зарекомендовали себя в качестве эффективного компонента мультимодальной (многокомпонентной) послеоперационной анальгезии. Их применение у больных, перенесших оперативное вмешательство, позволяет существенно уменьшить интенсивность боли, потребность в опиоидных анальгетиках («опиоидсберегающее действие»), улучшить общее самочувствие [14–16]. Поэтому данные, касающиеся использования эторикоксиба для послеоперационной анальгезии, и сравнение его эффективности с таковой традиционных НПВП представляют большой интерес.

G. Rasmussen и соавт. (2005) провели 7-дневное исследование эффективности обезболивания у 228 больных, перенесших эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава и получавших эторикоксиб 120 мг (1 раз в сутки), напроксен (1100 мг/сут) или плацебо. НПВП показали очевидное преимущество — число больных, у которых была достигнута первичная «конечная» точка (полное купирование боли через 8 ч), на фоне приема эторикоксиба и напроксена было в 2 раза больше, чем в контрольной группе. Соответственно у 53; 60 и 26% больных отмечен хороший или превосходный ответ на анальгетическую терапию. В течение всего наблюдения у больных, получавших эторикоксиб, наблюдалось достоверное (на 35%), снижение потребности в опиоидных анальгетиках по сравнению таковым при использовании плацебо [17].

Эторикоксиб оказался эффективен и при полостных операциях. Так, А. Риша и соавт. изучали эффективность эторикоксиба 120 мг и эторикоксиба 120 мг + парацетамол 1 г для уменьшения послеоперационной боли после лапароскопической холецистэктомии (n=75). Препараты или плацебо (контроль) назначали за 1,5 ч до операции (предоперационная анальгезия). Согласно полученным результатам оба режима активной терапии позволили достоверно по сравне-

нию с плацебо ($p=0,001$) снизить потребность в опиоидных анальгетиках в течение первых суток после операции [18].

В серии исследований показана эффективность эторикоксиба при гинекологических, урологических операциях, а также после хирургических вмешательств на щитовидной железе [19–22].

В 2008 г. были представлены данные исследования А. Siddiqui и соавт., в котором изучалась эффективность эторикоксиба 120 мг и плацебо у 200 больных с острыми травмами, нуждающихся в операции. Применение НПВП позволило существенно уменьшить потребность в опиоидных анальгетиках. Так, средняя суточная доза морфина у получивших эторикоксиб составила $35,1 \pm 7,0$ мг, а при использовании плацебо — $44,2 \pm 8,2$ мг ($p < 0,001$). Соответственно в первой группе отмечалось достоверно меньше опиодассоциированных побочных эффектов [23].

Высокий анальгетический потенциал эторикоксиба показало исследование К. Malmstrom и соавт., в ходе которого изучали эффективность препарата у пациентов, испытывающих острую боль после удаления 2 или более зубов. Исследуемую группу составил 201 больной, получивший непосредственно после стоматологического вмешательства эторикоксиб 120 мг, напроксен 550 мг, комбинированный препарат, содержащий 60 мг кодеина и 600 мг парацетамола, или плацебо. Во всех группах, в которых назначали активную терапию, уменьшение боли отмечено уже в течение 30 мин после приема препаратов; для эторикоксиба этот показатель составлял в среднем 24 мин. Спустя 8 ч выраженность анальгезии существенно различалась. Так, полное купирование зубной боли на фоне приема эторикоксиба и напроксена констатировано у 20,9 и 21,3% пациентов, в то время как при использовании комбинации кодеина и парацетамола — у 11,5% ($p < 0,001$), а плацебо — лишь у 5,4% ($p < 0,001$) [24].

Близкое по дизайну исследование было проведено D. Chang и соавт. Эторикоксиб 120 мг назначали 100 больным после удаления 3-го моляра, однако контроль, помимо плацебо (25 больных), составили 100 пациентов, получавших опиоидный препарат оксикодон 10 мг в комбинации с парацетамолом 650 мг. Результаты соответствовали данным

работы К. Malmstrom и соавт. — эторикоксиб достоверно превосходил опиоидный препарат как по выраженности, так и по длительности анальгетического эффекта [25].

В этом году были представлены данные метаанализа 5 хорошо организованных исследований, в которых определяли эффективность однократного приема эторикоксиба 120 мг для купирования острой послеоперационной боли ($n=880$). Контроль составили 655 больных, получивших плацебо. Эторикоксиб продемонстрировал прекрасное обезболивающее действие: снижение выраженности боли не менее чем на 50% отмечено в среднем в 64% случаев, в то время как при назначении плацебо — лишь в 10% ($p<0,001$). Достоверно меньшему числу получавших эторикоксиб требовались дополнительное обезболивание и повторная анальгезия в течение первых суток после приема препарата [26].

Важнейшим критерием эффективности эторикоксиба стало использование его для купирования острого подагрического артрита. Эта патология — наиболее значимый пример высокого терапевтического потенциала НПВП. Ведь среди всех неинфекционных заболеваний именно микрокристаллический синовит при подагре, возникающий вследствие моноцитарно-макрофагальной реакции и сопровождающийся массивным выбросом провоспалительных медиаторов и протеолитических ферментов, проявляется наиболее яркой картиной локального воспаления.

Традиционно для лечения острого подагрического артрита используются НПВП с наиболее выраженным противовоспалительным эффектом, и золотым стандартом в этих случаях долгое время оставался индометацин [8]. Поэтому Н. Schumacher и соавт. при оценке лечебного действия эторикоксиба у больных острым подагрическим артритом выбрали в качестве препарата контроля именно индометацин. В ходе исследования 150 больных острым подагрическим артритом принимали эторикоксиб 120 мг/сут (на 1 прием) или индометацин 150 мг/сут (по 50 мг 3 раза в день). Динамику боли оценивали в баллах от 0 до 4, причем исходно ее уровень составил в исследуемых группах соответственно в среднем 2,88 и 2,99. На 3-й день терапии отмечалось выраженное улучшение, и по этому параметру эторикоксиб и индометацин не отличались: уменьшение боли на 1,66 и 1,76 балла. К 8-му дню наблюдения артрит был купирован у 89 и 90% больных. При этом серьезные побочные эффекты (язва желудка и кровотечение) развились у 3 больных, получавших индометацин, и вообще не наблюдались у больных, получавших эторикоксиб [27].

Эффективность эторикоксиба для лечения хронической боли хорошо доказана. На сегодняшний день имеется серьезный опыт применения этого препарата как симптоматического обезболивающего средства при наиболее распространенных ревматических заболеваниях — ревматоидном артрите (РА) и остеоартрозе (ОА). Эторикоксиб демонстрировал высокий терапевтический потенциал, обеспечивая стойкое уменьшение боли, воспалительной активности и улучшая общее самочувствие больных. В целом по эффективности при этой патологии он не уступает н-НПВП и другим с-НПВП или несколько превосходит их [11, 12]. Важно отметить, что при ОА, по данным двух 6-месячных РКИ (суммарно 1207 больных), эторикоксиб в минимальной дозе 30 мг/сут оказался достоверно эффективнее плацебо и был равен целекоксибу 200 мг/сут [28].

Весьма точным и объективным показателем терапевтической ценности НПВП является частота прерывания лече-

ния из-за неэффективности. Определению этого параметра посвящен специальный метаанализ, проведенный R. Moore и соавт., результаты которого опубликованы в 2008 г. Так, у больных ОА, получавших эторикоксиб в дозе 30 и 60 мг/сут, показатель отмены терапии из-за неэффективности к 12-й неделе наблюдения составлял 8 и 6% соответственно. Аналогичный показатель у получавших плацебо достигал 19%, при использовании ибупрофена — 13%, напроксена — 4%, целекоксиба 200/400 мг/сут — 8%. При РА ситуация была похожей: среди получавших эторикоксиб в дозе 90 мг/сут к 12-й неделе прервали лечение из-за неэффективности 18% больных, среди получавших 120 мг/сут — 6% (плацебо — 30%, напроксен — 15%) [29]. Как следует из этих данных, эторикоксиб при ОА и РА как минимум в 2 раза эффективнее плацебо и не уступает по эффективности другим НПВП или превосходит их.

Огромное значение имеет применение НПВП для терапии анкилозирующего спондилоартрита (АС), особенно центральной формы этого тяжелого заболевания. При АС в отличие от РА и других воспалительных заболеваний суставов и позвоночника применение базисных противовоспалительных препаратов (за исключением биологических средств) не дает столь выраженного клинического эффекта. Поэтому НПВП до настоящего времени остаются важнейшим средством лечения больных АС, страдающих от мучительных болей в позвоночнике [8].

Наилучшим доказательством высокой эффективности эторикоксиба для лечения болезни Бехтерева стало исследование D. van der Heijde и соавт. В ходе этой работы 387 больных АС в течение 1 года получали эторикоксиб 90 и 120 мг/сут, напроксен 1000 мг/сут или плацебо. Действие НПВП оценивали в отношении выраженности боли в спине, активности заболевания и динамики функции позвоночника. По всем параметрам эторикоксиб превосходил плацебо и суммарно (в обеих дозировках) оказался эффективнее, чем препарат сравнения [30].

Однако для неврологов наиболее интересны данные об успешном использовании эторикоксиба для лечения БНЧС. Сегодня имеется как минимум 3 хорошо организованных РКИ, в которых изучалось лечебное действие эторикоксиба при этой патологии (в 2 из них — в сравнении с плацебо и в 1 — в сравнении с диклофенаком). Так, С. Virbar и соавт. сравнивали действие эторикоксиба в дозе 60 и 90 мг/сут с плацебо у 319 пациентов, страдающих БНЧС. На фоне приема НПВП отмечалось достоверное преимущество в плане эффективной анальгезии. К 4-й неделе лечения различие в снижении боли составило для обеих дозировок эторикоксиба в отличие от плацебо 12,9 и 10,3 мм по ВАШ ($p<0,001$), а к 12-й неделе — 10,5 и 7,5 мм по ВАШ ($p=0,001$). При этом также отмечались достоверное улучшение функции позвоночника и снижение потребности в дополнительной анальгетике (больные «по требованию» получали парацетамол) [31].

Аналогичным по дизайну, количеству больных ($n=325$) и длительности наблюдения было РКИ, проведенное R. Pallaу и соавт. Эторикоксиб в дозе 60 и 90 мг/сут также продемонстрировал не вызывающее сомнений преимущество по сравнению с плацебо. Различие в анальгетическом эффекте было максимальным к 4-й неделе наблюдения — соответственно 15 и 13 мм по ВАШ для обеих дозировок препарата ($p=0,001$) [32].

Изучению сравнительной эффективности эторикоксиба 60 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут при БНЧС посвящено

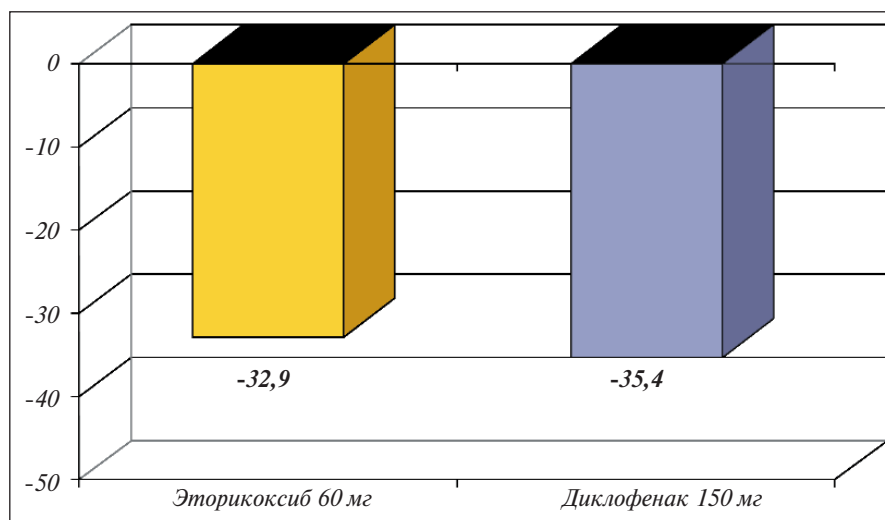
масштабное исследование С. Zerbinì и соавт., которое включало 446 больных с хронической БНЧС. К концу 4-й недели наблюдения уменьшение выраженности боли на фоне приема эторикоксиба было весьма значительным и составило в среднем -32,9 мм по ВАШ, что фактически не отличалось от действия диклофенака (различие на 2,5 мм по ВАШ) (см. рисунок). Помимо обезболивающего действия, оба препарата одинаково и значимо улучшали функцию позвоночника и общее самочувствие больных [33].

К сожалению, оценка преимуществ того или иного препарата не может основываться только на данных его эффективности. Любые действенные лекарства, влияющие на значимые патофизиологические механизмы, способны вызывать серьезные побочные эффекты. Поэтому для реальной клинической практики важнейшее значение имеет цена, которую приходится платить за достижение терапевтического эффекта, выраженная в риске развития лекарственных осложнений [8].

Для НПВП это вопрос принципиальный, поскольку опасность развития класс-специфических побочных эффектов существенно снижает терапевтические достоинства этих препаратов. В первую очередь это касается опасности развития типичной патологии со стороны верхних отделов ЖКТ: эрозий, язв и «гастроинтестинальных катастроф» — кровотечений и перфораций (НПВП-гастропатия). Риск появления данных осложнений у пациентов, 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 теми, кто НПВП не получает [8].

Оценка сравнительной безопасности НПВП в отношении ЖКТ базируется на нескольких основных параметрах. Первый из них — риск развития угрожающих жизни осложнений (кровотечения, перфорации, клинически выраженные язвы). Для оценки этого параметра необходимы масштабные клинические исследования, включающие тысячи пациентов, со сроком наблюдения не менее 3 мес или эпидемиологические работы, основанные на ретроспективном анализе многолетней частоты развития подобных осложнений в реальной клинической практике (случай—контроль).

Второй параметр — частота развития язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки, выявляемых при тотальном эндоскопическом контроле. Эта патология, конечно, не имеет столь существенного клинического значения, как кровотечения и перфорации (большинство подобных язв, как известно, бессимптомны), однако рассматривается как важнейший «суррогатный маркер» более опасных осложнений. Поэтому «эндоскопические» язвы, развитие которых четко определяется системным действием НПВП, являются очень наглядным и точным показателем степени негативного влияния этих препаратов на ЖКТ. Для изучения частоты возникновения НПВП-индуцированных



Динамика хронической БНЧС (ВАШ, мм) к 4-й неделе лечения: прием эторикоксиба 60 мг и диклофенака 150 мг (n=446) [33]

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

Третьим важнейшим параметром оценки безопасности (а точнее, переносимости) НПВП является развитие неприятных ощущений со стороны верхних отделов ЖКТ, не связанных с повреждением слизистой оболочки — так называемая НПВП-ассоциированная диспепсия. Хотя эта патология непосредственно не угрожает жизни больных, значение ее чрезвычайно велико. Ведь это наиболее частое осложнение НПВП (возникает у 20—30% больных) и наиболее частая причина прерывания терапии. Так, по данным большого числа РКИ, 10—15% больных, получавших НПВП, прекратили лечение именно из-за появления неприятных ощущений со стороны ЖКТ (из-за серьезных осложнений — около 1%) [8].

Безопасность и хорошая переносимость эторикоксиба в отношении ЖКТ хорошо доказана по всем представленным выше показателям.

Метаанализ данных серии длительных РКИ, законченных к 2003 г. (всего 5441 больной), в ходе которых сравнивалась безопасность эторикоксиба и ряда н-НПВП у больных с ревматическими заболеваниями, продемонстрировал существенно меньшую частоту опасных ЖКТ-осложнений при использовании этого препарата. Так, общая частота гастроинтестинальных кровотечений, перфораций и клинически выраженных язв на фоне приема эторикоксиба 60—120 мг составила 1,24%, в то время как при использовании препаратов сравнения (диклофенак, напроксен, ибупрофен) — 2,48% ($p < 0,001$) [34].

Большая безопасность эторикоксиба в отношении развития НПВП-гастропатии отчетливо подтверждена в 2 крупных 12-недельных РКИ ($n=742$ и $n=680$), в которых оценивалась частота развития «эндоскопических» язв у пациентов с РА и ОА, принимавших эторикоксиб 120 мг, ибупрофен 2400 мг, напроксен 1000 мг или плацебо. Суммарная частота язв желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне приема эторикоксиба составила 8,1 и 7,4%, что оказалось более чем в 2 раза меньше по сравнению с контрольными НПВП — 17 и 25,3% ($p < 0,001$), хотя и больше по сравнению

с плацебо (1,9 и 1,4%). Следует отметить, что прием эторикоксиба не увеличивал выделение крови с калом, в то время как на фоне приема ибупрофена частота кровопотери возрастала более чем в 3 раза (3,26 по сравнению с плацебо и 3,08 по сравнению с эторикоксибом, $p < 0,001$) [35].

Относительно низкая частота развития НПВП-ассоциированной диспепсии при использовании эторикоксиба также не вызывает сомнений, что подтвердил метаанализ данных 9 РКИ, в которых изучалась эффективность и безопасность эторикоксиба у больных РА, ОА и с БНЧС. Число эпизодов отмены терапии из-за развития диспепсии на фоне приема эторикоксиба составило 1,5 на 100 пациентов/лет, что было на 50% меньше по сравнению с н-НПВП — 2,7 на 100 пациентов/лет ($p = 0,007$). При этом потребность в гастропротективных средствах для купирования неприятных ощущений со стороны ЖКТ при использовании эторикоксиба была почти на 30% меньше [36].

К сожалению, спектр серьезных осложнений, связанных с приемом НПВП, не исчерпывается только патологией ЖКТ. Не меньшее (а по мнению многих экспертов, даже большее) значение имеет риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (прежде всего кардиоваскулярных катастроф: инфаркта миокарда — ИМ, внезапной коронарной смерти, ишемического инсульта), который может повышаться у больных, регулярно длительное время принимающих высокие дозы НПВП. Эти осложнения связывают с прокоагулянтным действием этих препаратов вследствие нарушения равновесия между синтезом тромбосана А2 (ЦОГ 1-зависимый процесс) и простаглицлина (ЦОГ 2-зависимый процесс). Теоретически все НПВП обладают подобным негативным влиянием. Однако после изъятия с фармацевтического рынка рофекоксиба (печально знаменитый «кризис коксибов») — препарата, для которого повышение риска развития ИМ и ишемического инсульта при длительном применении было четко доказано, проблема кардиоваскулярных осложнений в большей степени ассоциируется именно с селективными ЦОГ 2-ингибиторами [8].

Естественно, что эторикоксиб как наиболее селективный из всех НПВП находился под пристальным вниманием ученых и организаторов медицины в плане риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако тщательный анализ предрегистрационных исследований (фаза IIb/III), в которых сравнивали эффективность и безопасность эторикоксиба с плацебо и н-НПВП у пациентов, страдающих ОА, РА, АС и БНЧС, отверг возможные опасения. Среди около 6500 больных, включенных в эти работы, кардиоваскулярные осложнения суммарно развились у 64. Оказалось, что существенной разницы между эторикоксибом и плацебо в отношении риска развития этой патологии не было (ОР 1,11; 0,32—3,81). По сравнению с ибупрофеном и диклофенаком прием эторикоксиба ассоциировался с меньшей частотой кардиоваскулярных осложнений (ОР 0,83; 0,26—2,64), хотя по этому параметру он уступал напроксену (ОР 1,70; 0,91—3,18) [37].

Для окончательного решения вопроса о сравнительной безопасности эторикоксиба как в отношении кардиоваскулярных, так и ЖКТ-осложнений проведено исследование MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term), ставшее для мирового медицинского сообщества одним из наиболее ярких событий последних лет.

Это самое большое и длительное исследование НПВП в мировой практике, включавшее 34 701 пациента с ОА и РА. Большинство из участников исследования в среднем 1,5 года непрерывно принимали эторикоксиб 60 или 90 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут (37% пациентов получали лечение >2 лет). Дизайн MEDAL моделировал реальную клиническую практику и допускал использование гастропротекторов (ингибиторы протонной помпы) при серьезных факторах риска НПВП-гастропатии и аспирина в низкой дозе при кардиоваскулярных факторах риска [38, 39].

Программа MEDAL вновь продемонстрировала хороший терапевтический потенциал эторикоксиба — его эффективность несколько не уступала недавнему «золотому стандарту». Так, число эпизодов прерывания терапии из-за неэффективности составило 9,0% для эторикоксиба и 9,8% для диклофенака.

Полученные результаты подтвердили лучшую ЖКТ-переносимость эторикоксиба. Общая частота гастроинтестинальных осложнений при использовании этого препарата оказалась существенно ниже по сравнению с диклофенаком — 1,0 и 1,4% соответственно ($p < 0,001$), хотя число эпизодов ЖКТ-кровотечений и перфораций было практически одинаковым — 0,3 и 0,32 на 100 пациентов/лет (сказался прием гастропротектора). Число отмен терапии из-за ЖКТ-осложнений также было значительно ниже при использовании эторикоксиба и составляло (в зависимости от дозы и диагноза) 8,6%, в то время как в контрольной группе — до 11,2% ($p < 0,001$) [38].

У пациентов исследуемой группы отмечались серьезные кардиоваскулярные факторы риска. При среднем возрасте 63,2 года около 41% больных в каждой группе были старше 65 лет, по 38% имели 2 и более стандартных фактора риска сердечно-сосудистых осложнений. В обеих группах примерно 47% больных страдали диагностированной артериальной гипертензией.

Тем не менее частота кардиоваскулярных осложнений на фоне приема эторикоксиба и диклофенака была одинаковой — всего 320 и 323 эпизода (1,24 и 1,3 на 100 пациентов/лет). Одинаковым оказалось и число летальных исходов, связанных с кардиоваскулярными осложнениями — по 43 (0,26%) [39].

Таким образом, в исследовании MEDAL доказана эффективность и хорошая переносимость эторикоксиба в отношении ЖКТ-осложнений. Даже сверхдлительный прием этого высокоселективного ЦОГ 2-ингибитора у больных с серьезными кардиоваскулярными факторами риска не привел к существенному нарастанию риска угрожающих жизни осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с традиционными НПВП.

Помимо оценки ЖКТ- и кардиоваскулярного риска, исследование MEDAL также показало низкую частоту гепатотоксических реакций при использовании эторикоксиба, оказавшуюся примерно в 10 раз (!) меньше, чем при лечении диклофенаком.

Завершая обзор данных о безопасности эторикоксиба, хотим отметить низкую частоту реакций гиперчувствительности. Имеются четкие данные о возможности использования этого препарата у пациентов, у которых ранее отмечались кожные аллергические реакции на фоне приема н-НПВП. Также показана возможность безопасного применения эторикоксиба у лиц, страдающих аспириновой индуцированным респираторным заболеванием [40—42].

Таким образом, эторикоксиб (в России зарегистрирован под торговым названием Аркоксиа, «Мерк и Ко., Инк.»)

является действенным НПВП, который может с успехом использоваться как для ургентного обезболивания, так и для лечения хронической боли у пациентов с дорсопатиями. Важными достоинствами препарата являются удобная схема использования — 1 раз в день и широкий диапазон эффективных доз (от 30 до 120 мг/сут). Не вызывает сомнения, что эторикоксиб безопаснее н-НПВП в отношении развития патологии ЖКТ, поражения печени, кожных и респираторных

реакций, что определяет целесообразность его назначения при наличии соответствующих факторов риска. Эторикоксиб способен вызывать класс-специфические осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности, требуется особое внимание при его использовании у больных с артериальной гипертензией. Однако существенного повышения риска сердечно-сосудистых катастроф по сравнению с другими НПВП при применении этого препарата не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М., 2001;1.
2. Алексеев В.В., Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Алгоритмы диагностики и лечения пациентов с болевыми синдромами в пояснично-крестцовой области. *Боль* 2006;29—37.
3. Кукушкин М.Л. Значение местных анестетиков в комплексной терапии пациентов с болями в спине. *Трудный пациент* 2008;10(6):13—7.
4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006;15:192—300.
5. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006;15:169—91.
6. Шостак Н.А. Дорсопатии — совершенствование терапевтических возможностей. *Трудный пациент* 2006;10:23—8.
7. Roelofs P., Deyo R., Koes B. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23(1):CD000396.
8. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: Алмаз, 2006;88 с.
9. Matsumoto A., Cavanaugh P. Etoricoxib. *Drugs Today (Barc)* 2004;40(5):395—414.
10. Patrignani P., Capone M., Tacconelli S. Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX-2 inhibitor. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(2):265—84.
11. Martina S., Vesta K., Ripley T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor. *Ann Pharmacother* 2005;39(5):854—62.
12. Brooks P., Kubler P. Etoricoxib for arthritis and pain management. *Ther Clin Risk Manag* 2006;2(1):45—57.
13. 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.
14. White P. Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain. *Curr Opin Investig Drugs* 2008;9(1):76—82.
15. Ochroch E., Mardini I., Gottschalk A. What is the role of NSAIDs in pre-emptive analgesia? *Drugs* 2003;63(24):2709—23.
16. Stephens J., Pashos C., Haider S. et al. Making progress in the management of postoperative pain: a review of the cyclooxygenase 2-specific inhibitors. *Pharmacotherapy* 2004;24(12):1714—31.
17. 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.
18. Puura A., Puolakka P., Rorarius M. et al. Etoricoxib pre-medication for post-operative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50(6):688—93.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Smirnov G., Teräva 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.
23. 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.
24. Malmstrom K., Sapre A., Coughlin 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 May;26(5):667—79.
25. 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 Sep;99(3):807—15.
26. Clarke R., Derry S., Moore R. et al. Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;15(2):CD004309.
27. 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.
28. Bingham C. 3rd, Seeba 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 (Oxford)* 2007;46(3):496—507.
29. 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):R53.
30. 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.
31. 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 disability—a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain* 2003;4(6):307—15.
32. 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.
33. Zerbini 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, multi-national, randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin* 2005;21(12):2037—49.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Quercia O., Emiliani F., Foschi F. et al. Safety of etoricoxib in patients with reactions to NSAIDs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(3):163—7.
41. 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.
42. El Miedany Y., Youssef S., Ahmed I. et al. 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.