

УДК 616-009.7+615.212.7

ГАЛАЕВА Я.Ю., ЕВТУШЕНКО И.С., ГАЛАЕВА А.А., ПЛАХОВА А.А.  
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького  
ДОКМО, терапевтическое отделение для участников ЛПА на ЧАЭС

## ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦОГ-2 СЕЛЕКТИВНОГО ПРЕПАРАТА ЭТОРИКОКСИБА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

**Резюме.** Проблема фармакотерапии хронической боли остается одной из ключевых в терапевтической, ревматологической, неврологической и травматологической практике. Одним из возможных эффективных и безопасных препаратов для лечения синдрома хронической боли является эторикоксиб — селективный ЦОГ-2 нестероидный противовоспалительный препарат. Эторикоксиб зарекомендовал себя как эффективный способ для ургентного обезболивания при ортопедических операциях, а также при острых травмах в дозе 120 мг. При хроническом болевом синдроме доза эторикоксиба составляет 60 мг 1 раз в сутки.

**Ключевые слова:** синдром хронической боли, спондилоартриты, коксартроз, эторикоксиб.

Как известно, боль является физиологическим механизмом защиты и неспецифическим сигналом различных патологических состояний. При хронических заболеваниях опорно-двигательного аппарата боль становится практически постоянным спутником пациентов, то есть носит монотонный и диффузный характер. Боль, выраженность которой увеличивается при физической активности, является основным симптомом дегенеративно-воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата. Понятие «синдром хронической боли» применимо к длительно существующим болевым ощущениям, когда причина, их вызвавшая, уже устранена, например после купирования пояснично-крестцового радикулита или после проведения ортопедических операций.

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP) боль — это ощущение неприятного сенсорного и эмоционального переживания, связанного с истинным или потенциальным повреждением ткани. В связи с этим принято считать, что боль включает [1]:

- собственно боль — неприятное ощущение и эмоции, связанные с возможным повреждением тканей;
- страдание — эмоциональную реакцию организма на боль;
- болевое поведение — поведение больного, позволяющее врачу заключить, что пациент испытывает боль.

В настоящее время боль подразделяют на ноцицептивную, невропатическую и психогенную.

При поражении связок, сухожилий, суставов или костей возникает так называемая соматическая боль. В связи с не-

большим количеством болевых рецепторов в этих участках соматическая боль носит разлитой продолжительный характер. Она возникает вследствие раздражения ноцицепторов синтезируемыми или высвобождающимися в результате повреждения тканей веществами (кинины, гистамин, ионы водорода в высоких концентрациях, капсоицин, субстанция Р, ацетилхолин, адреналин и норадреналин в низких концентрациях, простагландины). Кроме того, простагландины, синтезируемые в процессе воспаления, повышают чувствительность болевых окончаний к медиаторам болевой чувствительности [3]. Вторичная активация ноцицептивной системы связана с тем, что импульсы из спинного мозга стимулируют выделение пептидных медиаторов из других болевых окончаний. Центральные нервные структуры производят отбор и переработку информации о болевом воздействии, формируют болевое поведение, превращают чувство боли в страдание [8].

В организме человека наряду с механизмом формирования боли существуют и механизмы ее контроля (антиноцицептивная система). Антиноцицептивная система активируется при сильной боли, тревоге и страхе. Взаимосвязанные нейронные и гуморальные механизмы этой системы способны блокировать болевую импульсацию на всех уровнях — от рецепторов до центральных структур.

По определению IASP хроническая боль — это боль, которая продолжается после нормального периода заживления и длится более 3 месяцев. Хроническая боль обычно обусловлена наличием какого-либо заболевания, однако эта боль часто приобретает статус самостоятельной болезни. С течением времени хроническая боль

может уже не зависеть от основного заболевания или повреждающего фактора и развивается по своим законам. Однако главным отличием хронической боли от острой является не временной фактор, а качественно иные нейрофизиологические, биохимические и клинические соотношения.

Одним из доказательств существования различных механизмов острой и хронической боли является вовлечение различных рецепторов. На постсинаптической мембране чувствительных нейронов задних рогов спинного мозга существует 2 типа глутаматных рецепторов. Первый — рецепторы альфа-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовой кислоты (AMPA-рецепторы), которые вовлекаются в острый болевой процесс; второй — N-метил-D-аспартат-рецепторы (NDMA) — вовлекаются в процесс хронической боли [8].

При развитии хронической боли процесс поляризации и деполяризации клеточных мембран претерпевают глубокие изменения. Субстанция P, находящаяся вместе с глутаматом в центральных окончаниях первичных афферентных волокон при раздражении нерва выделяется и активирует нейрокинин-1-рецепторы, в результате чего увеличивается время деполяризации и внутриклеточная концентрация ионов кальция. Этот процесс активирует протеинкиназу-C, которая фосфорилирует белковые фрагменты NMDA-рецепторов, а они, в свою очередь, связываются с ионами магния и открывают каналы. Через открывшиеся каналы кальций начинает активно поступать внутрь клетки, повышая возбудимость мембраны и устойчивость клетки к деполяризации. Кроме того, ионы кальция, поступая в клетку, активируют внутриклеточные ферменты, которые способствуют синтезу оксида азота. Последний играет роль свободно диффундирующего нейротрансмиттера, резко усиливающего болевую передачу в чувствительных нейронах заднего рога спинного мозга. Активация NMDA-рецепторов требует большей антиноцицептивной активности на устранение боли. В дальнейшем ситуация осложняется тем, что NMDA-рецепторы могут обуславливать образование новых соединительных окончаний нейрональных клеток. Это приводит к рассредоточению болевого синдрома. Возрастание болевых сигналов с периферии способствует хронизации боли [8].

Многообразие механизмов длительно существующей боли обуславливает значительные трудности в выборе адекватной терапии. Рациональная фармакотерапия боли подразумевает использование анальгетической способности препаратов и возможности поэтапного наращивания терапии в сочетании с безопасностью применяемых лекарственных средств. Учитывая, что костно-суставные боли плохо реагируют на применение наркотических анальгетиков, традиционными лекарственными средствами при данном виде боли считаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Их назначение рационально и с точки зрения воздействия на воспалительный процесс, при котором повышается чувствительность болевых рецепторов, и они начинают реагировать на минимальные механические и химические раздражители.

Требования к препаратам, используемым для лечения хронической боли, прежде всего связаны с их фармакокинетическими свойствами: они должны быстро и полно всасываться и попадать в системный кровоток, развивать быстрый и продолжительный анальгетический эффект, а также быстро и полно выводиться из организма [2]. Из группы НПВП с должными фармакокинетическими параметрами наиболее часто применяют оксикамы, ибупрофен ретард, нимесулид и диклофенак ретард.

С точки зрения развития побочных эффектов, при-сущих классу НПВП, в последнее десятилетие отдается предпочтение ЦОГ-2 селективным препаратам, среди которых появился новый — эторикоксиб. Эторикоксиб является наиболее селективным из НПВП: соотношение ингибирующей концентрации ЦОГ-1/ЦОГ-2 равно 344. Его фармакокинетические параметры безусловно наилучшие в классе НПВП: быстро всасывается при приеме внутрь, биодоступность при приеме внутрь составляет около 100 %, обеспечивает достижение пиковой концентрации в крови уже через 1 час, а следовательно, максимальное быстрое действие. Связь с белками плазмы при приеме препарата превышает 92 %. 70 % препарата выводится через почки, 20 % — через кишечник, преимущественно в виде метаболитов. Менее 2 % обнаружено в неизмененном виде. Выведение эторикоксиба происходит в основном путем метаболизма через почки. Равновесная концентрация препарата достигается при ежедневном приеме 120 мг препарата через 7 суток, с коэффициентом кумуляции около 2, что соответствует периоду полувыведения — около 22 ч, поэтому в течение 1 суток после его однократного приема сохраняется стабильный обезболивающий и противовоспалительный эффект.

Фармакокинетические отличия у мужчин и женщин отсутствуют. Фармакокинетика у пожилых (65 лет и старше) сопоставима с показателями у молодых, что дает возможность не корректировать дозу препарата. Расовые отличия не влияют на фармакокинетические параметры эторикоксиба. Прием антацидов не влияет на фармакокинетические параметры препарата. Прием пищи не оказывает существенного влияния на выраженность и скорость абсорбции эторикоксиба в дозе 120 мг.

Все эти фармакокинетические параметры обуславливают быстрый, продолжительный обезболивающий эффект препарата, который наступает уже через 24 мин после применения и длится в течение 24 ч. А высокий уровень проникновения эторикоксиба через гематоэнцефалический барьер непосредственно в центральную нервную систему обеспечивает выраженное обезболивание [6]. Сильный обезболивающий эффект препарат продемонстрировал в ряде сравнительных исследований с «классическими» НПВП диклофенаком и ибупрофеном, в которых анальгетический эффект минимальной дозы эторикоксиба 60 мг был сопоставим с таковым при использовании максимальных терапевтических дозировок сравниваемых препаратов [5, 10].

Безопасность эторикоксиба прошла многоплановую проверку. Согласно данным метаанализа 10 международных клинических исследований с участием более 5 тысяч

пациентов, опасные осложнения со стороны пищеварительного тракта (перфорация и кровотечение из верхних его отделов, симптоматические гастродуоденальные язвы) при приеме эторикоксиба развиваются в 2 раза реже, чем при применении таких НПВП, как диклофенак, ибупрофен и напроксен. Подтверждением относительно низкого риска развития опасных гастроинтестинальных осложнений на фоне приема эторикоксиба являются результаты метаанализа данных серии длительных рандомизированных клинических исследований с участием 5441 больного. Согласно этим данным, у больных, принимавших эторикоксиб в дозе 60–120 мг/сут, суммарная частота желудочно-кишечных кровотечений, перфораций и клинически выраженных язв составила 1,24 %, что в 2 раза меньше, чем у пациентов, получавших различные НПВП, — суммарно 2,48 % ( $p < 0,001$ ) [5, 9].

Надежное обезболивание при хроническом болевом синдроме является фактором, снижающим риск прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы. По данным ряда когортных исследований, больные остеоартритом, регулярно принимавшие НПВП, достоверно реже ( $> 20\%$ ) погибали от сердечно-сосудистых катастроф по сравнению с лицами, не применявшими эти препараты. Однако сердечно-сосудистые осложнения в виде дестабилизации артериального давления и имеющейся сердечной недостаточности, а также повышение риска развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта особенно характерны для ЦОГ-2 селективных НПВП. Так, по данным более 50 крупных рандомизированных исследований, прием коксибов ассоциировался с повышением систолического давления в среднем на 3,85, диастолического — в среднем на 1,06 мм рт.ст. [5, 7].

Однако результаты серии предрегистрационных исследований, в которых оценивали эффективность и безопасность эторикоксиба по сравнению с неселективными НПВП у больных ревматоидным артритом, остеоартритом, анкилозирующим спондилитом и с болью в нижней части спины, не показали существенного повышения риска подобных осложнений. Так, относительный риск развития инфаркта миокарда составил 1,11 (0,32–3,81). При этом применение эторикоксиба ассоциировалось с более низкой частотой сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с ибупрофеном и диклофенаком (0,83; 0,26–2,64), хотя показатели уступали напроксену (1,70; 0,91–3,18) [4].

По данным, полученным на здоровых добровольцах, прием 120 мг эторикоксиба не снижал антиагрегационной способности профилактической дозы аспирина (81 мг) и не вызывал существенных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Однако назначение эторикоксиба больному с сердечно-сосудистой патологией должно быть тщательно взвешено в каждом конкретном случае.

Высокий анальгетический потенциал НПВП в сочетании с противовоспалительным эффектом обеспечивает их очевидное превосходство над парацетамолом, который вызывает прежде всего центральный обезболивающий и жаропонижающий эффекты. Более того, «мягкие» опиоидные препараты (трамадол, кодеин), нередко ис-

пользуемые в фармакотерапии хронического болевого синдрома, по данным серии рандомизированных клинических исследований, не демонстрируют какого-либо преимущества перед НПВП при таких заболеваниях, как остеоартрит и боль в нижней части спины [2]. При этом опиоидам присущ ряд существенных недостатков, среди которых осложнения со стороны центральной нервной системы.

Высокая анальгезирующая способность эторикоксиба доказана в ходе исследования 201 больного, испытывавших выраженную боль после удаления  $\geq 2$  зубов. Пациенты получали эторикоксиб 120 мг, напроксен 550 мг, комбинированный препарат, содержащий 60 мг кодеина и 600 мг парацетамола, или плацебо. Уже через 30 минут пациенты, получавшие любой активный препарат, отметили облегчение. Однако спустя 8 часов полное купирование зубной боли отмечено у 20,9 и 21,3 % 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 отмечен только у 5,4 % ( $p < 0,001$ ) [6].

Кроме эффективности и безопасности, эторикоксиб обладает еще одним крайне важным для клинической практики свойством — удобством применения (1 раз в сутки), что увеличивает приверженность пациентов к лечению.

Применение эторикоксиба в неврологии, травматологии и ортопедии не столь широко, как в ревматологии, однако по данным некоторых клинических исследований, прием 120 мг эторикоксиба после ортопедических операций и выраженного вертебрально-менинго-радикулярного синдрома оказывал более выраженное обезболивающее действие, чем прием 200 мг трамадола [5].

На базе терапевтического отделения для участников ЛПА на ЧАЭС ДОКТМО было проведено сравнительное исследование обезболивающего эффекта эторикоксиба в различных дозовых режимах и в комбинациях с анальгетиками у пациентов с различной патологией опорно-двигательного аппарата. Среди 64 пациентов 20 (31 %) имели остеоартрит коленных суставов, 25 (39 %) — коксартроз, 3 (5 %) — подагрический артрит, 16 (25 %) пациентов наблюдались по поводу хронической боли в спине, обусловленной остеоартрозом поясничного отдела позвоночника и коксартрозом (HIP-SPINE-синдромом). Возраст варьировал от 45 до 72 лет (средний — 55 лет); женщин было 39 (61 %), мужчин — 25 (39 %), длительность терапии составила от 7 до 14 дней. Пациенты дополнительно прошли обследование (острофазовые показатели, аутоиммунные маркеры, включая онкомаркеры для исключения паранеопластического процесса).

Все пациенты получали эторикоксиб в дозе 90 мг. Эторикоксиб в монотерапии — 39 (55 %) пациентов, в сочетании с парацетамолом — 8 пациентов (12 %), с декскетопрофеном — 21 (33 %). Оценка эффективности проводилась ежедневно по ВАШ и составила 2 к 7-м суткам монотерапии эторикоксибом.

Спустя сутки терапии эторикоксибом в дозе 90 мг выраженное уменьшение болевого синдрома продемон-

стрировано у 6 (9 %), умеренное — у 5 (8 %), незначительное — у 55 (83 %) больных. Спустя 7 суток монотерапии эторикокибом умеренный и выраженный обезболивающий эффект продемонстрирован у 32 (50 %) больных, в сочетании с парацетамолом — у 7 (11 %), а с декскетопрофеном — у 19 (30 %). Таким образом, исходя из полученных данных, монотерапия эторикокибом в дозе 90 мг для планового лечения болевого синдрома достаточно эффективна в сравнении с комбинированной терапией анальгетиками. Однако купирование острого болевого синдрома в течение первых суток при использовании монотерапии эторикокибом в дозе 90 мг незначительное. Из 16 (25 %) больных с хронической болью в спине снижение дозового режима до 60 мг в сутки (монотерапия до 14 дней) обеспечило стойкий обезболивающий эффект у 12 (75 %).

В целом эторикокиб зарекомендовал себя как действенное средство для ургентного обезболивания при ортопедических и полостных операциях, а также при острых травмах в рекомендуемой дозе 120 мг. В максимальной дозе препарат не следует использовать более 8 дней. При хроническом болевом синдроме, обусловленном вертеброневрологической патологией, доза эторикокиба должна составлять 60 мг 1 раз в сутки.

Не случайно с 2000 по 2010 год под эгидой ВОЗ проводилась декада, посвященная костно-мышечным заболеваниям. По своей распространенности и социальной значимости эта патология конкурирует с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Хронический болевой синдром и острая боль являются тем фактором, который значительно снижает качество жизни пациентов и заставляет их обращаться к врачу. Правильное применение анальгетиков и НПВП, а именно соотношение выраженности болевого синдрома с силой обезболивающего эффекта препарата, своевременная замена препарата или повышение дозы в случае неэффективности лечения, знание фармакокинетических свойств препарата, выбор правильного пути его

введения, учет общего состояния организма пациента и индивидуальной переносимости в сочетании с широким выбором лекарственных средств позволяет улучшить качество фармакотерапии болевого синдрома.

## Список литературы

1. Калужный Л.В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности. — М.: Медицина, 1984. — 215 с.
2. Левин Я.И., Кудачова А.М. Эторикокиб (Аркоксиа) в терапии болей в спине // *Consilium Medicum Ukraina*. — 2010. — № 3. — С. 40.
3. Лиманский Ю.П. Основные принципы функциональной организации ноцицептивных и антиноцицептивных систем мозга // *Физиол. журн.* — 1989. — № 2. — С. 110-121.
4. 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 randomized comparison // *Lancet*. — 2006. — Vol. 368. — P. 1771-1781.
5. Combe B., Swergold G., McLay J. et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study) // *Reumatology*. — 2009. — № 48 (4). — P. 425-432.
6. Malmstrom K., Sarpe A., Coughlin H. et al. Etoricoxib in am to pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo and active comparator-controlled dose ranging study // *Clin. Ther.* — 2004. — № 26 (5). — P. 667-679.
7. Ray W.A., Stein C.M., Hall K. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study // *Lancet*. — 2002. — Vol. 359. — P. 118-123.
8. Wall P.D., Melzack R. (Eds) *Textbook of pain, 3rd ed.* — Churchill Livingstone, Edinburgh, 1994.
9. 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. — Vol. 80 (4). — P. 470-479.
10. Zacher J., Feldman D., Gerli R. et al. Fof etoricoxib OA Study Group. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2003. — 19 (18). — 725-736.

Получено 20.03.12 □

Галаева Я.Ю., Евтушенко И.С.,

Галаева Г.О., Плахова Г.О.

Донецкий национальный медицинский университет  
им. М. Горького

ДОКТМО, терапевтичне відділення для учасників ЛНА  
на ЧАЕС

### МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ЦОГ-2 СЕЛЕКТИВНОГО ПРЕПАРАТУ ЕТОРІКОКСИБ У ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ БОЛІ, ОБУМОВЛЕНОЇ ПАТОЛОГІЄЮ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ

**Резюме.** Проблема фармакотерапії хронічного болю залишається однією з ключових у терапевтичній, ревматологічній, неврологічній та травматологічній практиці. Одним з можливих ефективних та безпечних препаратів для лікування синдрому хронічного болю є еторікоксиб — селективний ЦОГ-2 нестероїдний протизапальний препарат. Еторікоксиб зарекомендував себе як ефективний засіб для ургентного знеболювання при ортопедичних операціях, а також при гострих травмах у дозі 120 мг. При хронічному болювому синдромі доза еторікоксибу складає 60 мг 1 раз на добу.

**Ключові слова:** синдром хронічного болю, спонділоартрит, коксартроз, еторікоксиб.

Galayeva Ya.Yu., Yevtushenko I.S.,

Galayeva A.A., Plakhova A.A.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky  
Donetsk Regional Clinical Territorial Medical Association:  
Therapeutic Department for Participant of Post-accident  
Clean-up at Chernobyl Power Plant, Donetsk, Ukraine

### USING OF COX2 SELECTIVE DRUG ETORICOXIB IN TREATMENT OF CHRONICAL PAIN CAUSED BY MUSCULOSKELETAL DISORDERS

**Summary.** The problem of pharmacotherapy of chronic pain is connecting with therapeutic, rheumatologic, neurologic and traumatologic practices. One of possible effective and safe drugs in treatment of chronic pain syndrome is etoricoxib — selective COX2 non-steroidal anti-inflammatory drug. Etoricoxib is effective method for urgent anesthesia in orthopedic operations, and also in acute traumas in dose 120 mg. In chronic pain syndrome etoricoxib dose is 60 mg daily.

**Key words:** chronics pain syndrome, spondylarthritis, coxarthrosis, etoricoxib.