

Эторикоксиб – 15 лет в России: основные результаты лечения ревматических заболеваний

Н. В. Чичасова, <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>, kafedrarheum@yandex.ru

А. М. Лила, <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>, sokrat@irramn.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34а

Резюме

Введение. По данным эпидемиологических исследований хронической скелетно-мышечной болью страдают более 30% людей во всем мире, что является огромным личным и социальным бременем. Для лечения скелетно-мышечной боли широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты. Высокоселективный в отношении циклооксигеназы-2 препарат эторикоксиб характеризуется линейной фармакодинамикой, то есть его эффект напрямую зависит от дозы, а большой диапазон доз, зарегистрированных для использования (от 30 до 120 мг в сутки), позволяет эффективно подавлять как острую, так и хроническую боль при различных заболеваниях.

Результаты. В данном обзоре представлена информация о возможностях применения эторикоксиба при остеоартрите, в частности, коленного или тазобедренного сустава, в том числе у пожилых пациентов; в лечении болей в нижней части спины, одной из наиболее распространенных причин снижения производительности труда во всем мире; в лечении ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита, а также подагры. Показано, что селективный ингибитор циклооксигеназы-2 эторикоксиб обладает выраженной противовоспалительной и анальгетической активностью, имеет ряд бесспорных преимуществ не только перед неселективными ингибиторами циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2, но и перед селективными ингибиторами циклооксигеназы-2, являясь среди них самым высокоселективным. Препарат имеет одинаковые параметры фармакокинетики как у молодых пациентов, так и у лиц пожилого возраста, что упрощает его назначение пациентам старших возрастных групп, и, кроме того, эторикоксиб быстро всасывается при пероральном приеме. К важным характеристикам эторикоксиба следует отнести его безопасность в отношении желудочно-кишечного тракта. Наличие диапазона терапевтических доз эторикоксиба дает возможность проводить эффективное лечение острой и хронической боли при различных заболеваниях с поражением структур опорно-двигательного аппарата и периоперативной боли.

Ключевые слова: остеоартрит, боль в спине, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, подагра, эторикоксиб.

Для цитирования: Чичасова Н. В., Лила А. М. Эторикоксиб – 15 лет в России: основные результаты лечения ревматических заболеваний. Лечящий Врач. 2024; 1 (27): 42–48. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.006>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Etoricoxib – 15 years in Russia: the main results in the treatment of rheumatic diseases

Natalia V. Chichasova, <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>, kafedrarheum@yandex.ru

Aleksander M. Lila, <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>, sokrat@irramn.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia

Federal State Budgetary Scientific Institution V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Background. According to epidemiological studies, chronic musculoskeletal pain affects more than 30% of people worldwide, causing a huge personal and social burden. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are widely used to treat musculoskeletal pain. The drug etoricoxib, highly selective for COX-2, is characterized by linear pharmacodynamics, that is, its effect directly depends on the dose, and the wide range of doses registered for use (from 30 to 120 mg per day) makes it possible to effectively suppress both acute and chronic pain with various diseases.

Results. This review provides information on the use of etoricoxib in osteoarthritis, particularly of the knee or hip, including in elderly patients; in the treatment of low back pain, one of the most common causes of decreased productivity worldwide; in the treatment of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis, as well as gout. It has been shown that the selective COX-2 inhibitor etoricoxib has pronounced anti-inflammatory and analgesic activity and has a number of undeniable advantages not only over non-selective COX-1 and COX-2 inhibitors, but also over selective COX-2 inhibitors, being the most highly selective among them. The drug has the same pharmacokinetic parameters in both young patients and the elderly, which simplifies its administration to patients in older age groups, and, in addition, etoricoxib is rapidly absorbed when taken orally. Important characteristics of etoricoxib include its safety in relation to the gastrointestinal tract. The availability of a range of therapeutic doses of etoricoxib makes it possible to effectively treat acute and chronic pain in various diseases affecting the structures of the musculoskeletal system and perioperative pain.

Keywords: osteoarthritis, back pain, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, gout, etoricoxib.

For citation: Chichasova N. V., Lila A. M. Etoricoxib – 15 years in Russia: the main results in the treatment of rheumatic diseases. Lechaschi Vrach. 2024; 1 (27): 42-48. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.1.006>

Conflict of interests. Not declared.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) занимают ведущее место в терапии различной патологии суставов и позвоночника и широко используются в практике врачей различных специальностей для лечения скелетно-мышечной боли (СМБ). Выделение двух изоформ циклооксигеназ (ЦОГ) – группы ферментов, участвующих в синтезе простаноидов (простагландины, простациклины и тромбоксаны), – ЦОГ-1 и ЦОГ-2 привело к разработке селективных ингибиторов ЦОГ-2 (иЦОГ-2), которые были выведены на рынок как обладающие меньшим количеством побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поскольку сохраняются гастропротекторные простагландины, продуцируемые с помощью ЦОГ-1.

Баланс между ЦОГ-1-опосредованным протромботическим тромбоксаном и ЦОГ-2-опосредованным антитромботическим простациклином важен для определения риска развития тромботических осложнений. Повышенный риск развития инфаркта миокарда и сердечной смерти при применении иЦОГ-2 широко обсуждается в литературе [1]. По данным эпидемиологических исследований хронической СМБ страдают более 30% людей во всем мире, что является огромным личным и социальным бременем [2]. При острой боли (острый приступ подагры, острые боли в спине) НПВП также являются препаратами 1-й линии [3].

Эторикоксиб (ЭТК) является высокоселективным в отношении ЦОГ-2 препаратом: соотношение подавляющих концентраций для ЦОГ-1/ЦОГ-2 у него составляет ~106 [4]. Биодоступность ЭТК достигает 100%, кроме того, его фармакодинамика линейна, то есть эффект напрямую зависит от дозы. Большой диапазон доз ЭТК, зарегистрированных для использования (от 30 до 120 мг в сутки), позволяет эффективно подавлять как острую, так и хроническую боль при различных заболеваниях [5].

ЭТК В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРИТА

Остеоартрит (OA) является широко распространенным заболеванием суставов, входящим в первую десятку нозологий, приводящих к инвалидизации [6]. Отечественные и европейские рекомендации по ведению больных с OA [7, 8] предлагают топические НПВП (мази, кремы, гели) при слабой боли (до 40 мм по визуальной аналоговой шкале – ВАШ). Системные НПВП рекомендованы при умеренной/сильной боли. Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) строго рекомендует использование системных НПВП при любой локализации OA [9].

Доказательная база по использованию ЭТК у больных OA обширна. В масштабном сетевом метаанализе, включавшем

192 исследования и 102 829 участников, сопоставлялись эффективность и безопасность 90 активных схем лечения НПВП, опиоидами и парацетамолом с пероральным плацебо. Наиболее эффективными НПВП для уменьшения боли у пациентов с OA коленного или тазобедренного сустава были признаны диклофенак в дозе 150 мг/сутки и ЭТК в дозе 60 мг/сутки [10]. Равнозначная эффективность диклофенака и ЭТК при OA зарегистрирована и в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [11].

Однако ЭТК обладает лучшей переносимостью со стороны ЖКТ по сравнению с диклофенаком и другими неселективными НПВП (нсНПВП), включая ибuproфен и напроксен, что было показано в РКИ программы MEDAL (23 504 пациента, пролеченных в течение 19, 4-20, 8 месяцев) [12] и подтверждено данными метаанализа [13]. По данным ретроспективного анализа частоты развития язвенно-эррозивных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у 6341 пациента, прошедшего эзофагогастроуденоскопию во ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» (2007-2026 гг.), частота множественных эрозий и язв на фоне приема ЭТК составила 5,4%. Для сравнения, частота аналогичных осложнений при использовании диклофенака составила 12,0% [14]. Большой интерес представляют вопросы кардиологической безопасности ЭТК при OA. Отмечено, что прием ЭТК ассоциирован с низкой частотой реноваскулярных побочных эффектов [15]. Кардиоваскулярная безопасность ЭТК в сравнении с диклофенаком в программе MEDAL оценена у 24 913 пациентов с OA, пролеченных в течение 18 месяцев. Частота тромботических сердечно-сосудистых событий составила в группе ЭТК 1,24 на 100 пациенто-лет, на диклофенаке – 1,30 [16]. При сравнении переносимости различных доз ЭТК (30, 60 и 90 мг/сутки) в сравнении со 150 мг/сутки диклофенака [17] частота развития артериальной гипертензии (АГ) составила соответственно 2,0%, 2,9%, 5,4% и 4,9%. Видно, что частота АГ нарастает на ЭТК дозозависимо и только при использовании 90 мг/сутки ЭТК она несколько выше, чем на 150 мг/сутки диклофенака. При сравнении 60 мг/сутки ЭТК ($n = 446$) с 1000 мг/сутки напроксена ($n = 439$) в многоцентровом (81 центр стран Северной Америки и Европы) РКИ была показана равная частота любых нежелательных явлений (НЯ), в том числе и АГ [18].

Целью другого сравнительного исследования была оценка относительной эффективности и переносимости ЭТК, целекоксиба и напроксена в рекомендуемых дозировках у пациентов с OA [19]. ЭТК в дозе 30-60 мг/сутки, целекоксиб в дозе 200-400 мг/сутки и напроксен в дозе 1000 мг/сутки были одинаковы по эффективности и переносимости.

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Таблица 1. Показатели индекса WOMAC до и после лечения ЭТК [20] / WOMAC index scores before and after treatment with etoricoxib [20]

Показатель	До ЭТК		После ЭТК		P
	Медиана	Максимальная	Медиана	Максимальная	
Боль (ВАШ, мм)	18	35	4	24	< 0,001
Нарушение функции	80,5	147	38,5	134	0,020
Скованность	4	20	2	12	0,068

Интересны данные исследования эффективности и переносимости ЭТК у 19 крайне пожилых мужчин с ОА (> 75 лет), которые неадекватно реагировали на НПВП или другие анальгетики [20]. Исследование показало, что после перехода на ЭТК у пациентов пожилого возраста с ОА значительно уменьшилась боль, улучшились функция суставов (табл. 1), качество жизни (оценивавшееся по опроснику SF-36 и по ВАШ) и удовлетворенность лечением. За 4 недели лечения и последующий месяц наблюдения НЯ отмечено не было.

Учитывая эти результаты в совокупности, мы считаем, что клиницисты должны оценивать соотношение риска и пользы НПВП для каждого пациента, проводить тщательный клинический мониторинг, своевременную коррекцию дозы и по возможности уменьшать продолжительность применения НПВП [21, 22]. Пациенты должны быть проинформированы о рисках, связанных с этими препаратами.

ЭТК В ЛЕЧЕНИИ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ (БНЧС)

Боль в пояснице является одной из наиболее распространенных причин снижения производительности труда во всем мире [23]. В некоторых популяциях до 60% людей в какой-то момент страдают от БНЧС. Боль в пояснице, которая сохраняется более 3 месяцев, классифицируется как хроническая боль, которая в основном включает как ноцицептивный, так и невропатический компоненты [24].

Сравнение эффективности низкой дозы ЭТК (60 мг/сутки) и полной дозы диклофенака (150 мг/сутки) показало значимое уменьшение боли за 4 недели при приеме ЭТК в низкой дозе (-32,94 мм по ВАШ), сравнимое с уменьшением боли на высокой дозе диклофенака при равнозначной переносимости этих средств [25]. По сравнению с ацеклофенаком (также иЦОГ-2) ЭТК в лечении острой БНЧС продемонстрировал несколько лучшее подавление боли – на 52,27% и 62,53% соответственно (достоверное снижение боли в обеих группах, $p < 0,001$)



Рис. 1. Оценка пациентом результатов лечения БНЧС ЭТК (по шкале Likert) [27] / Patient's assessment of the results of treatment of low back pain with etoricoxib (Likert scale) [27]



Рис. 2. Общая оценка пациентом комбинации прегабалина с ЭТК в сравнении с ЭТК [28] / Overall patient rating of pregabalin with etoricoxib versus etoricoxib [28]

[26]. Отечественное исследование ЭЛЬДОРАДО (ЭТК при Лечении Дорсалгии и Остеоартрита: Результаты Аналгезии – Детальная Оценка) [27], включившее 790 пациентов, показало, что за 2 недели лечения хороший и отличный эффект в отношении боли был достигнут у 80% больных (рис. 1).

При наличии дескрипторов нейропатической боли лучший эффект можно получить при комбинации 75 мг/сутки прегабалина с 60 мг/сутки ЭТК, чем при монотерапии ЭТК (рис. 2) [28].

ЭТК В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (РА)

В РКИ, в котором оценивались разные дозы ЭТК у 581 больного РА, назначение препарата в дозе 90 или 120 мг/сутки в течение 8 недель привело к равнозначному достоверному улучшению при оценке активности заболевания пациентами и врачами (среднее изменение по сравнению с исходным уровнем – $p < 0,05$) [29]. В многоцентровом (67 центров из 38 стран) двойном слепом 12-недельном РКИ отмечен равный эффект в отношении уменьшения числа болезненных, припухших суставов и оценки общей активности РА ЭТК (90 мг/сутки) и напроксена (1000 мг/сутки) ($p < 0,05$) [30]. Оба препарата хорошо переносились (табл. 2).

В другом РКИ эффект ЭТК (90 мг/сутки) был достоверно больше в отношении показателей активности, чем эффект 1000 мг/сутки напроксена ($p < 0,05$) [31]. Эффект ЭТК был отчетливым через 2 недели приема и не зависел от приема базисных противовоспалительных препаратов или глюкокортикоидов (ГК). В двойном слепом РКИ (1404 пациента с РА) [32] было показано, что ЭТК в дозах 60 и 90 мг/сутки превосходят плацебо в облегчении симптомов РА при некоторой большей эффективности дозы 90 мг/сутки. Эта доза обычно и используется при РА, хотя при низкой активности РА и доза 60 мг/сутки может быть эффективной.

Как и при ОА, переносимость ЭТК при РА со стороны ЖКТ удовлетворительна независимо от дозы [33].

По данным, полученным в масштабной программе MEDAL [16] (13 000 больных на ЭТК и 10 000 больных на диклофенаке), частота НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы составила соответственно 1,46% и 1,30% за 18-40 месяцев использования. Однаковым оказалось и число летальных исходов, связанных с кардиоваскулярными осложнениями, – по 0,26% в каждой группе [16]. Эти данные позволяют заключить, что высокая селективность в отношении ЦОГ-2 не ведет однозначно к увеличению сердечно-сосудистого риска. Более того, недавно опубли-

Таблица 2. Показатели переносимости ЭТК и напроксена при РА [29, 30] / Tolerability rates of etoricoxib and naproxen in rheumatoid arthritis [29, 30]

	Плацебо (n = 357)	ЭТК, 90 мг/сутки (n = 353)	Напроксен, 1000 мг/сутки (n = 181)
	n (%)		
Любое НЯ	55 (15,4%)	82 (23,2%)	35 (19,3%)
Серьезное НЯ	3 (0,8%)	7 (2,0%)	3 (1,7%)
Отмена из-за НЯ	6 (1,7%)	9 (2,5%)	5 (2,8%)
Наиболее частое НЯ			
Головная боль	20 (5,6%)	24 (6,8%)	6 (3,3%)
АГ	5 (1,4%)	12 (3,4%)	5 (2,8%)
Инфекции верхних дыхательных путей	11 (3,1%)	8 (2,3%)	8 (4,4%)
Инфекции мочевыводящих путей	16 (4,5%)	15 (4,2%)	8 (4,4%)
НЯ ЖКТ	36 (10,1%)	38 (10,8%)	21 (11,6%)
Отмена из-за НЯ ЖКТ	2 (0,6%)	2 (0,6%)	2 (1,1%)
ЗСН	0	0	0
АГ	5 (1,4%)	12 (3,4%)	5 (2,8%)
Отмена из-за АГ	0	0	1 (0,6%)

кованы данные о возможности коксибов уменьшать риск развития инсульта у больных РА [34].

Важным представляется оценить, не влияет ли ЭТК на фармакодинамику метотрексата (МТ), поскольку он является якорным препаратом в лечении РА. Обсуждаются два исследования [35], в которых использовались дозы ЭТК 60, 90 и 120 мг/сутки и пероральная форма МТ в дозах 7,5–20 мг/нед у 50 больных РА. В дозах 60 и 90 мг ЭТК не оказывал влияния на концентрацию МТ в плазме крови. А при применении ЭТК в дозе 120 мг в одном исследовании не отмечено влияния на фармакокинетику МТ, в другом она выходила за пределы границ. Следовательно, при одновременном применении ЭТК и МТ следует продолжать стандартный мониторинг токсичности, связанной с МТ, особенно в дозах ЭТК > 90 мг/сутки.

В последние десятилетия в лечении больных РА используются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Нужны ли в терапии таких больных НПВП? Будет ли у больного обострение РА при отмене НПВП? Было проведено специальное исследование результатов применения ЭТК у 761 больного, получающего ГИБП с или без ГК [36]. Отмечалось нарастание показателей активности после отмены НПВП, при продолжении приема ЭТК наблюдалось дозозависимое облегчение боли. Эти результаты показывают, что после начала терапии ГИБП ± ГК не следует прекращать прием НПВП.

ЭТК В ЛЕЧЕНИИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА (АС)

НПВП относятся к препаратам первой линии в лечении АС. Они назначаются на длительный период в максимальных переносимых дозах не только как симптоматические средства, уменьшающие боль, но и как базисные препараты, снижающие активность АС и способные замедлить рентгенологическое прогрессирование заболевания [37].

Эффективность ЭТК при АС показана в ряде РКИ. В двойном слепом РКИ оценен эффект двух доз ЭТК (90 и 120 мг/

сутки) в сравнении с 1000 мг/сутки напроксена и с плацебо [38]. По всем оцениваемым показателям (боль в позвоночнике, активность болезни, функциональное состояние) ЭТК независимо от дозы и напроксен демонстрировали достоверно большее улучшение (р < 0,001 в сравнении с плацебо), и ЭТК в обеих дозах был более эффективен, чем напроксен (р < 0,05). Среди всех групп не было выявлено существенных различий в частоте НЯ, связанных с приемом лекарств, или серьезных НЯ и прекращения приема из-за НЯ. В другом РКИ оценена эффективность более низких доз ЭТК (60 и 90 мг/сутки) в сравнении с 1000 мг/сутки напроксена (соответственно число больных – 702, 156 и 157) [39]. По динамике выраженности боли в позвоночнике обе дозы ЭТК были сопоставимы с напроксеном, как и по частоте НЯ, в том числе серьезных. Таким образом, доза ЭТК 60 мг/сутки является самой низкой эффективной дозой в лечении больных АС.

Хорошая переносимость ЭТК при АС показана и по данным национальных регистров: относительный риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы был сопоставим с группой нсНПВП, в то время как относительный риск желудочно-кишечных осложнений был ниже [40].

По данным масштабного сетевого метаанализа сравнения различных НПВП при АС (26 РКИ, 3410 пациентов) [47] все 20 НПВП превосходили плацебо по степени уменьшения боли, причем 15 из них – достоверно. ЭТК превосходил целеоксиб, кетопрофен и теноксикам по уменьшению боли. В 16 из 20 РКИ ЭТК превосходил практически все другие НПВП по уменьшению боли.

ЭТК В ЛЕЧЕНИИ ПОДАГРЫ

Острый приступ подагрического артрита сопровождается чрезвычайно выраженной болью. Равная эффективность ЭТК в дозе 120 мг/с в сравнении с индометацином 150 мг/с в течение 8 дней была показано в двойном слепом РКИ [42]. У пациентов на ЭТК частота НЯ была меньше (43,7%), чем у пациентов, получавших индометацин (57,0%), и значительно реже возникали НЯ, связанные с приемом лекарств (16,5% против 37,2%; р < 0,05). Дополнительный анализ [43] показал значительно больший эффект на ЭТК у пациентов с моноартриулярным заболеванием, тяжелой/экстремальной исходной болью и отсутствием приема колхицина и/или аллопуринола. Эти результаты были подтверждены в метаанализе (33 сообщения, 609 пациентов с острой подагрой) [44]. Еще в одном исследовании [45] 120 мг/сутки ЭТК оценили при остром приступе подагры не только со 150 мг/сутки индометацина, но и с преднизолоном в дозе 35 мг/сутки в течение 4 дней. Преднизолон, ЭТК и индометацин были одинаково эффективны в уменьшении эритемы, но преднизолон был более эффективен в уменьшении отека, чем индометацин.

В метаанализе [46] (24 РКИ, 2513 пациентов) оценили эффективность и безопасность нсНПВП (индометацин 150 мг/сутки, диклофенак 100 мг/сутки) с иЦОГ-2 (ЭТК 120 мг/сутки, целеоксиб 400 мг/сутки и мелоксикам 15 мг/сутки). По оценке динамики боли ЭТК был сопоставим с индометацином, но превосходил диклофенак, целеоксиб и мелоксикам (по ВАШ). ЭТК в дозе 120 мг/сутки с большей в 5 раз вероятностью приводил к клиническому улучшению, чем целеоксиб в дозе 400 мг/сутки.

В отечественном исследовании [47] оценили эффект ЭТК у 30 больных (25 мужчин и 5 женщин) кристалл-верифицированной подагрой в возрасте от 27 до 73 лет (средний возраст – 52,4 ± 13,5 года). Больных, предварительно принимавших НПВП, включали в исследование при соблюдении следующих условий: а) отсутствие купирования артрита при приеме

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

другого НПВП в течение 14 дней; б) дозы ранее принимаемых препаратов не должны превышать среднесуточные (для индометацина ≤ 100 мг, диклофенака ≤ 150 мг, нимесулида ≤ 200 мг, мелоксикама ≤ 15 мг). У 13 больных на момент начала терапии был артрит 1-2 суставов, у 11 больных – 3-5 суставов и у 4 больных – более 5 суставов. Длительность приема ЭТК составляла 7 дней по 120 мг, в дальнейшем при необходимости назначали 90 мг ЭТК до 14 дней. На 8-й день принимали решение о продлении приема препарата.

Приступ артрита был купирован к 7-му дню у 24 из 28 больных, закончивших недельный курс терапии, и только 4 пациентам потребовалось продолжение лечения. При моно- или олигоартрите приступ купировался у всех больных к концу 1-й недели приема ЭТК, и только при наличии артрита более 5 суставов в 3 случаях потребовалось продолжить терапию. Все они продолжили прием ЭТК в дозе 90 мг/сутки, и к концу 2-й недели лечения артрит не был купирован только у 1 больного с максимальным числом пораженных суставов, но их количество сократилось с 8 до 2. Важным результатом исследования было редкое развитие серьезных побочных эффектов, которые могли бы послужить причиной отмены препарата. Препарат был отменен только у 2 больных с исходно неконтролируемой АГ, у которых во время приема ЭТК регистрировалось клинически значимое повышение артериального давления. Данное исследование показало возможность купирования острого подагрического приступа у больных с предшествующей неэффективностью НПВП при назначении 120 мг/сутки ЭТК. Высокий анальгетический потенциал ЭТК подтвержден и эффективным использованием его при других состояниях, сопровождающихся острым болем: большие обзоры показали высокую эффективность однократного применения 120 мг ЭТК в купировании периоперативной боли [48, 49]. По уменьшению боли на 50% ЭТК в дозе 120 мг был достоверно в 2,5 раза эффективнее целеоксиба, в 2,7 раза эффективнее 400 мг ибuproфена и 500 мг напроксена, в 2,4 раза эффективнее диклофенака. Отсутствовали различия между ЭТК и плацебо в отношении НЯ. Серьезных НЯ и отмен из-за НЯ не было.

Таким образом, однократная доза ЭТК в дозе 120 мг является эффективным анальгетиком, обеспечивающим облегчение боли по меньшей мере на 50% примерно у двух третей пролеченных пациентов с острым, умеренным или тяжелой послеоперационной болью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭТК – селективный ингибитор ЦОГ-2 обладает выраженной противовоспалительной и анальгетической активностью.

Таблица 3. Показатели коэффициента селективности различных НПВП [предоставлено авторами] /
Indicators of the selectivity coefficient of various
NSAIDs [provided by the authors]

Препарат	Отношение ЦОГ-1/ЦОГ-2 IC 50
ЭТК	106
Целеоксиб	7,6
Нимесурид	7,3
Диклофенак	3
Мелоксикам	2
Индометацин	0,4
Ибuprofen	0,2

На отечественном рынке молекула ЭТК представлена препаратом Эторелекс®. Эторелекс имеет ряд бесспорных преимуществ не только перед неселективными ингибиторами ЦОГ-1 и ЦОГ-2, но и перед селективными ингибиторами ЦОГ-2, являясь среди них самым высокоселективным.

В клинико-фармакологических исследованиях ЭТК дозозависимо ингибирировал ЦОГ-2, не оказывая влияния на ЦОГ-1 при использовании дозы до 150 мг при максимально рекомендованной суточной дозе 120 мг (табл. 3).

Эторикоксиб имеет одинаковые параметры фармакокинетики как у молодых пациентов, так и у лиц пожилого возраста, что упрощает его назначение пациентам старших возрастных групп. Кроме того, ЭТК быстро всасывается при пероральном приеме, в течение часа достигает максимальной концентрации в крови, а элиминируется (период полувыведения) в течение 22 часов.

Таким образом, анальгетические эффекты препарата реализуются в короткие сроки и сохраняются в течение длительного времени, что позволяет назначать эторикоксиб по 1 таблетке в сутки. К важным характеристикам ЭТК следует отнести его безопасность в отношении ЖКТ. Этотелекс обладает всеми заявленными свойствами и по своей биоэквивалентности полностью соответствует оригинальному препарату.

Наличие диапазона терапевтических доз Этотелекса дает возможность проводить эффективное лечение острой и хронической боли при различных заболеваниях с поражением структур опорно-двигательного аппарата, периоперативной боли.

Появление качественных дженериков ЭТК, более доступных, чем оригинальный препарат, существенно расширяет возможности фармакотерапии боли. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Stiller C.-O., Paul Hjemdahl P. Lessons from 20 years with COX-2 inhibitors: Importance of dose – response considerations and fair play in comparative trial. Journal Int Med. 2022; 292: 557-574. DOI: 10.1111/joim.13505.
2. Cohen S. P., Vase L., Hooten W. M. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. Lancet. 2021; 397 (10289): 2082-2097. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7.
3. Amaech O., McCann Huffman M., Featherstone K. Pharmacologic Therapy for Acute Pain. Am Fam Physician. 2021; 104 (1): 63-72. PMID: 34264611.
4. Martina S., Vesta K., Ripley T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor. Ann Pharmacother. 2005; 39 (5): 854-862. DOI: 10.1345/aph.1E543.
5. Kwiatkowska B., Majdan M., Mastalerz-Migas A., et al. Status of etoricoxib in the treatment of rheumatic diseases. Expert panel opinion. Reumatologia. 2017; 55 (6): 290-297. DOI: 10.5114/reum.2017.72626.
6. Palazzo C., Nguyen C., Lefevre-Colau M.-M., Rannou F., Poiradeau S. Risk factors and burden of osteoarthritis. Ann Phys Rehabil Med. 2016; 59 (3): 134-138. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.01.006.
7. Алексеева Л. И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных с остеоартритом 2019 года. РМЖ. 2019; 4: 2-6. www.rmj.ru/archive/klinicheskie-rekomendatsii-i-alg-oritmy-dlya-praktikuyushchikh-vrachey-4-2019/.

- [Alekseeva L. I. Update of clinical recommendations for the treatment of patients with osteoarthritis in 2019. *RMJ* 2019; 4: 2-6. www.rmj.ru/archive/klinicheskie-rekomendatsii-i-alg-oritmy-dlya-praktikuyushchikh-vrachey-4-2019/ (In Russ.)]
8. Bruyere O., Honvoa G., Veronesec N., et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019; 00: 1-14. doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
 9. Kolasinski S. L., Neogi T., Hochberg M. C., et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res.* 2020; 72 (2): 149-162. DOI 10.1002/acr.24131.
 10. Da Costa B. R., Reichenbach S., Keller N., et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387 (10033): 2093-2105. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2.
 11. Zacher J., Feldman D., Gerli R., et al. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin.* 2003; 19 (8): 725-736. DOI: 10.1185/030079903125002469.
 12. 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). *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48 (4): 425-432. DOI: 10.1093/rheumatology/kep005.
 13. Feng X., Tian M., Zhang W., Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One.* 2018; 13 (1): e0190798. DOI: 10.1371/journal.pone.0190798.
 14. Карамеев А. Е., Погожева Е. Ю., Филатова Е. С., Амирджанова В. Н. Эндоскопическая картина верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приема различных нестероидных противовоспалительных препаратов. Клиническая фармакология и терапия. 2018; 27 (4): 40-45. <https://clinpharm-journal.ru/files/articles/ehndoskopicheskaya-kartina-verhnih-otdelov-zheludochno-kishechnogo-trakta-na-fone-priema-razlichnyh-nesteroidnyh-protivovospalitelnyh-preparatov.pdf?ysclid=ln5yn7y2eh472372745>. (In Russ.)
 - [Karateev A. E., Pogozheva E. Yu., Filatova E. S., Amirdzhanova V. N. Endoscopic picture of the upper gastrointestinal tract while taking various non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018; 27(4):40-45. <https://clinpharm-journal.ru/files/articles/ehndoskopicheskaya-kartina-verhnih-otdelov-zheludochno-kishechnogo-trakta-na-fone-priema-razlichnyh-nesteroidnyh-protivovospalitelnyh-preparatov.pdf?ysclid=ln5yn7y2eh472372745>. (In Russ.)]
 15. Curtis S. P., Ng J., Yu Q., et al. Renal effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal antiinflammatory drugs in controlled clinical trials. *Clin Ther.* 2004; 26 (1): 70-83. DOI: 10.1016/s0149-2918(04)90007-0.
 16. Cannon C. P., Curtis S. P., FitzGerald G. A., 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; 368 (9549): 1771-1781. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9.
 17. Curtis S. P., Bockow B., Fisher C., et al. Etoricoxib in the treatment of osteoarthritis over 52-weeks: a double-blind, active-comparator controlled trial [NCT00242489]. *BMC Musculoskelet Disord.* 2005; 6: 58. DOI: 10.1186/1471-2474-6-58.
 18. Reginster J. Y., Malmstrom K., Mehta A., et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 945-951. DOI: 10.1136/ard.2006.059162.
 19. Song G. G., Seo Y. H., Kim J.-H., et al. Relative efficacy and tolerability of etoricoxib, celecoxib, and naproxen in the treatment of osteoarthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials based on patient withdrawal. *Z Rheumatol.* 2016; 75 (5): 508-516. DOI: 10.1007/s00393-015-0023-9.
 20. Huang W.-N., Tim K., Tso T. K. Etoricoxib improves osteoarthritis pain relief, joint function, and quality of life in the extreme elderly. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018; 18 (1): 87-94. DOI: 10.17305/bjbms.2017.2214.
 21. Krum H., Swergold G., Gammaiton A., et al. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Cardiovasc Ther.* 2012; 30: 342-50. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2011.00283.x.
 22. Schwartz J. I., Thach C., Lasseter K. C., et al. Effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs on urinary sodium excretion, blood pressure, and other renal function indicators in elderly subjects consuming a controlled sodium diet. *J Clin Pharmacol.* 2007; 47: 1521-1531. DOI: 10.1177/0091270007307878.
 23. Wu A., March L., Zheng X., et al. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Transl Med.* 2020; 8 (6): 299. DOI: 10.21037/atm.2020.02.175.
 24. Baron R., Binder A., Attal N., et al. Neuropathic low back pain in clinical practice. *Eur J Pain.* 2016; 20 (6): 861-873. DOI: 10.1002/ejp.838.
 25. Zerbini C., Ozturk Z. E., 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): 2037-2049. DOI: 10.1185/030079905X75069.
 26. Jagannathana H., Thota A., Kumarappab A. K. B., Kishore G. A comparative study of aceclofenac versus etoricoxib in the management of acute low back pain in a tertiary care hospital. *J Drug Ass.* 2020; 9 (1): 60-65. DOI: 10.1080/21556660.2020.1734008.
 27. Карамеев А. Е., Полищук Е. Ю., Филатова Е. С. и др. Результаты открытого многоцентрового неинтervенционного исследования клинической эффективности и переносимости ЭТК при остеоартрите и неспецифической боли в спине с дополнительной оценкой влияния препарата на «центральные» проявления боли. *Современная ревматология*. 2022; 16 (2): 34-42. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-34-42/
 - [Karateev A. E., Polishchuk E. Yu., Filatova E. S., et al. Results of an open multicenter non-interventional study of the clinical effectiveness and tolerability of ETC for osteoarthritis and nonspecific back pain with additional assessment of the effect of the drug on the "central" manifestations of pain. *Sovremennaya revmatologiya*. 2022; 16 (2): 34-42. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-34-42. (In Russ.)]
 28. Yeole A. B., Lakshmi G. S. R., Selvakumar C. J., et al. Efficacy and Safety of Pregabalin Prolonged Release – Etoricoxib Combination Compared to Etoricoxib for Chronic Low Back Pain: Phase 3, Randomized Study. *Pain Ther.* 2022; 11: 1451-1469. DOI: 10.1007/s40122-022-00437-2.
 29. Curtis S. P., Maldonado-Cocco J., Losada B. R., et al. Treatment with etoricoxib (MK-0663), a COX-2-selective inhibitor, resulted in maintenance of clinical improvement in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60 (Suppl 1): A457.2-A457. DOI: 10.1136/annrheumdis-2001.1159.
 30. Collantes E., Curtis S. P., Lee K. W., et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis [ISRCTN25142273]. *BMC Fam Pract.* 2002; 3: 10. DOI: 10.1186/1471-2296-3-10.
 31. Matsumoto A. K., Melian A., Mandel D. R., et al. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002; 29 (8): 1623-1630. PMID: 12180720.
 32. Bickham K., Kivitz A. J., Mehta A., et al. Evaluation of two doses of etoricoxib, a COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), in the treatment of Rheumatoid Arthritis in a double-blind, randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016; 17: 331. DOI: 10.1186/s12891-016-1170-0.

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

33. Feng X., Tian M., Wei Zhang W., Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One.* 2018; 13 (1):e0190798. DOI: 10.1371/journal.pone.0190798.
34. Chen AI., Lee Y.-H., Perng W.-T., et al. Celecoxib and Etoricoxib may reduce risk of ischemic stroke in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide retrospective cohort study. *Front Neurol.* 2022; 13: 1018521. DOI: 10.3389/fneur.2022.1018521.
35. Schwartz J. I., Agrawal N. G. B., Wong P. H., et al. Examination of the effect of increasing doses of etoricoxib on oral methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol.* 2009; 49 (10): 1202-1209. DOI: 10.1177/009127009338939.
36. Kvien T. K., Greenwald M., Peloso P. M., et al. Do COX-2 inhibitors provide additional pain relief and anti-inflammatory effects in patients with rheumatoid arthritis who are on biological disease-modifying anti-rheumatic drugs and/or corticosteroids? Post-hoc analyses from a randomized clinical trial with etoricoxib. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015; 16: 26. DOI: 10.1186/s12891-015-0468-7.
37. Sofia Ramiro S., Nikiphorou E., Sepriano A., et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82: 19-34. DOI: 10.1136/ard-2022-223296.
38. Van der Heijde D., Baraf H. S. B., Ramos-Remus C., et al. Evaluation of the Efficacy of Etoricoxib in Ankylosing Spondylitis Results of a Fifty-Two-Week, Randomized, Controlled Study. *Arthr Rheum.* 2005; 52 (4): 1205-1215. DOI: 10.1002/art.20985.
39. Balazs E., Sieper J., Bickham K., et al. A randomized, clinical trial to assess the relative efficacy and tolerability of two doses of etoricoxib versus naproxen in patients with ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2016; 17 (1): 426. DOI: 10.1186/s12891-016-1275-5.
40. Kristensen L. E., Jakobsen A. K., Askling J., et al. Safety of Etoricoxib, Celecoxib, and Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Ankylosing Spondylitis and Other Spondyloarthritis Patients: A Swedish National Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015; 67 (8): 1137-1149. DOI: 10.1002/acr.22555.
41. Wang R., Dasgupta A., Ward M. M. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75 (6): 1152-1160. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207677.
42. Rubin B. R., 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. DOI: 10.1002/art.20007.
43. Navarra S., Rubin B. R., Yu Q., et al. Association of baseline disease and patient characteristics with response to etoricoxib and indomethacin for acute gout. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23 (7): 1685-1691. DOI: 10.1185/030079907x210750.
44. Lin T.-M., Chi J.-E., Chang C.-C., Kang Y.-N. Do etoricoxib and indometacin have similar effects and safety for gouty arthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pain Res.* 2018; 12: 83-91. DOI: 10.2147/JPR.S186004.
45. Xu L., Liu S., Guan M., Xue Y. Comparison of Prednisolone, Etoricoxib, and Indomethacin in Treatment of Acute Gouty Arthritis: An Open-Label, Randomized, Controlled Trial. *Med Sci Monit.* 2016; 22: 810-817. DOI: 10.12659/msm.895749.
46. Li M., Yu C., Zeng X. Comparative efficacy of traditional non-selective NSAIDs and selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors in patients with acute gout: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020; 10 (9): e036748. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-036748.
47. Елисеев М. С., Барскова В. Г. Применение эторикоксиба у больных подагрой в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2013; 7 (2): 52-56. DOI: 10.14412/1996-7012-2013-2382.
- [Eliseev M. S., Barskova V. G. The use of etoricoxib in patients with gout in real clinical practice. Sovremennaya revmatologiya. 2013. 7 (2): 52-56. DOI: 10.14412/1996-7012-2013-2382. (In Russ.)]
48. Clarke R., Derry S., Moore R. A., McQuay H. J. Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD004309. DOI: 10.1002/14651858. CD004309.pub2.
49. Clarke R., Derry S., Moore R. A. Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 5. Art. No.: CD004309. DOI: 10.1002/14651858. CD004309.pub4.

Сведения об авторах:

Чичасова Наталья Владимировна, д.м.н., профессор кафедры ревматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; старший научный сотрудник, врач высшей категории, ревматолог Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34а; kafedrarheum@yandex.ru
Лила Александр Михайлович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой ревматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; главный внештатный специалист-ревматолог Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач РФ, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34а; sokrat@irramn.ru

Information about the authors:

Natalia V. Chichasova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Rheumatology Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; senior researcher, doctor of the highest category, rheumatologist of the Federal State Budgetary Scientific Institution V. A. Nasonova Research Institution of Rheumatology; 34a Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; kafedrarheum@yandex.ru
Aleksander M. Lila, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Rheumatology Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; Chief Freelance Rheumatologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Federal State Budgetary Scientific Institution V. A. Nasonova Research Institution of Rheumatology; 34a Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; sokrat@irramn.ru

Поступила/Received 02.11.2023

Поступила после рецензирования/Revised 27.11.2023

Принята в печать/Accepted 30.11.2023