



Эффективность и переносимость эторикоксиба (Аркоксии) при ревматических заболеваниях

Д.м.н., проф. В.В. БАДОКИН

Нестероидные противовоспалительные препараты, широко применяемые при ревматических заболеваниях, различаются по выраженности противовоспалительной и анальгетической активности, путям введения препарата в организм, области применения, спектру нежелательных явлений и селективности воздействия на циклооксигеназу (ЦОГ). Селективный ингибитор ЦОГ-2 эторикоксиб (Аркоксия), обладающий высокой противовоспалительной и анальгетической активностью и 100-процентной биодоступностью при пероральном приеме, позволяет значительно сократить количество нежелательных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и существенно расширяет возможности оказания эффективной медицинской помощи больным с ревматическими заболеваниями.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются в ревматологии в лечении широкого спектра воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника, включая ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит и другие спондилоартриты, остеоартроз, межпозвоноковый остеохондроз, микрокристаллические артропатии, диффузные заболевания соединительной ткани, болезни внесуставных мягких тканей, заболевания, сопровождающиеся болями в нижней части спины. Они являются обязательным компонентом терапии большинства заболеваний, находящихся в поле зрения врача-ревматолога, выступая при этом

в качестве основных симптом-модифицирующих препаратов и средств выбора для стартовой терапии артритов и артрозов. Наиболее частым показанием к применению этого класса фармакологических агентов являются как острые, так и хронические боли различного генеза. НПВП применяются в лечении посттравматических и послеоперационных болевых синдромов, особенно сопровождающихся воспалением, невропатиях различного происхождения, тяжелых приступах мигрени, олигоменореи, почечной и желчной колики, в онкологии для профилактики колоректального рака и возможного метастазирования, а также для профилактики тромбообразования [1]. Хронический

болевым синдром является основной жалобой пациентов, обращающихся к неврологу и ревматологу. От 10 до 40% людей старше 55 лет принимают НПВП, причем 6% из них – более 9 месяцев в году. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что как острый, так и хронический болевой синдром в большинстве случаев обусловлен поражением суставов, мышц, околосуставных тканей и позвоночника, причем острыми болевыми синдромами страдает один из 5 взрослых европейцев, а хроническими – один из 3. Боль существенно ухудшает качество жизни пациентов и приводит к значительным материальным, социальным и нравственным потерям. Данными эпидемиологического исследования установлено, что у взрослого населения среди острых болей длительностью до 10 дней в году лидируют головные боли (73%), боли в спине (56%), мышечные и суставные боли (56% и 51% соответственно), а от 10 до 100 дней в году – боли в суставах (10%) и боли в спине (9%), намного опережая другие причины болей такой же длительности.

Класс НПВП объединяет большое количество препаратов, которые различаются по выраженности противовоспалительной и анальгетической активности, путям введения препарата в организм, области применения, спектру нежелательных явлений и категории ингибиции циклооксигеназы (ЦОГ) – основного механизма действия



этих фармакологических агентов. По характеру блокирования ЦОГ НПВП разделяют на селективные ингибиторы ЦОГ и селективные ингибиторы ЦОГ-2 [2]. Полагают, что НПВП в большей степени различаются между собой по своей переносимости, чем по эффективности.

Основным механизмом действия НПВП является ингибирование синтеза простагландинов, включая ПГЕ₂, подавление экспрессии ЦОГ-1 и ЦОГ-2, ингибирование высвобождения внутриклеточной арахидоновой кислоты, подавление экспрессии ЦОГ-2 в задних рогах спинного мозга и ЦНС, угнетение синтеза лейкотриенов [3]. Кроме того, они ингибируют ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , подавляют высвобождение лизосомальных ферментов, снижают экспрессию молекул адгезии (L-селектин, VCAM-1), подавляют продукцию оксида азота, демонстрируют свойства антиоксидантов, воздействуют на свободные радикалы, тормозят пролиферацию синовиоцитов. Некоторые НПВП стимулируют синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты, устраняют торможение синтеза глюкозаминогликанов ИЛ-1, угнетают экспрессию металлопротеиназ (ММП-1, ММП-3), что имеет определенное значение при лечении остеоартроза.

Разнообразная направленность биологического действия НПВП объясняет не только их противовоспалительное действие, но и большой спектр возможных нежелательных явлений (НЯ), которые развиваются на фоне их приема. Наиболее часто наблюдаются желудочно-кишечные нарушения, которые могут проявляться диспепсией, развитием эрозивного гастрита и дуоденита, образованием язв и их прободением, желудочно-кишечными кровотечениями. Частота желудочно-кишечных НЯ коррелирует с возрастом больных, сопутствующими заболеваниями, характером принимаемой терапии. Смертность от НПВП-ассоциированных язв верхних отделов желудочно-кишечного

Таблица 1. Соотношение ингибирования ЦОГ-2/ЦОГ-1 стандартных НПВП, НПВП, обладающих некоторой избирательностью к ЦОГ-2, и селективных ингибиторов ЦОГ-2*

Селективные ингибиторы ЦОГ-2		НПВП с некоторой избирательностью к ЦОГ-2		Неселективные НПВП	
Эторикоксиб	Целекоксиб	Мелоксикам	Нимесулид	Ибупрофен	Напроксен
106,0	7,6	2,0	7,3	0,2	0,7

* Адаптировано по [3].

тракта у лиц до 40 лет составляет 0,5%, от 70 до 75 лет – 3,5%, а после 80 лет – 5,6%. Кроме того, НПВП обладают нефро- и гепатотоксичностью, способствуют задержке жидкости в организме и развитию сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, обладают дистрофическим действием на миокард, воздействуют на метаболизм клеток мозга. Возможны гематологические нарушения вплоть до тяжелых цитопений, торможение агрегации тромбоцитов, аллергические реакции и бронхообструктивный синдром («аспириновая» астма), что связано с влиянием НПВП на продукцию лейкотриенов. В этом плане представляется чрезвычайно важным поиск такого НПВП, который наряду с выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием обладал бы хорошей переносимостью как при краткосрочном, так и при длительном их применении. Внимания заслуживает препарат Аркоксиа (эторикоксиб), специфический ингибитор ЦОГ-2, который обладает гораздо более избирательным действием и, следовательно, в меньшей степени влияет на нормальные физиологические процессы. Использование селективных ингибиторов ЦОГ-2 в клинической практике позволяет значительно сократить количество НЯ со стороны ЖКТ и, следовательно, существенно расширяет возможности оказания эффективной медицинской помощи больным с ревматическими заболеваниями, поскольку, согласно Lanas, риск развития осложнений в верхних отделах ЖКТ на фоне приема НПВП увеличивается в среднем в 4 раза, язв – в 5 раз, а летальность составляет 15,3 на

100 000 пролеченных больных [4]. Эторикоксиб обладает высокой противовоспалительной и анальгетической активностью. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, при этом его биодоступность при пероральном приеме составляет около 100%, а максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается через 1 ч после приема. По сравнению с другими НПВП он действует быстрее (у диклофенака натрия C_{max} составляет от 2 до 6 ч, ибупрофена и мелоксикама – от 1 до 6 ч, а у напроксена и нимесулида – от 2 до 4 ч). Период полувыведения эторикоксиба составляет около 22 ч, что обеспечивает его фармакологическое действие в течение 24 ч и позволяет его

Идеален НПВП, обладающий, наряду с выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием, хорошей переносимостью как при краткосрочном, так и при длительном применении. Внимания заслуживает препарат Аркоксиа (эторикоксиб), специфический ингибитор ЦОГ-2, который обладает гораздо более избирательным действием и, следовательно, в меньшей степени влияет на нормальные физиологические процессы.

применять 1 раз в сутки [5, 6]. Благодаря низкой гастротоксичности и особенностям фармакокинетики эторикоксиб, в отличие от многих других НПВП, может приниматься вне зависимости от приема пищи.

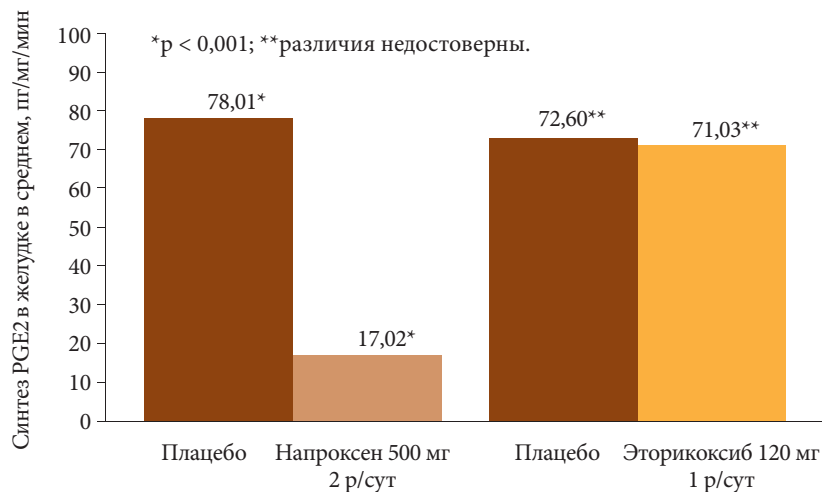


Рис. 1. Влияние эторикоксиба на синтез гастропротектора простагландина E2*

*Адаптировано по [4].

Эторикоксиб представляет собой производное дипиридинила, содержащее (4-метилсульфонил)-фенильную группу, связанную с центральным кольцом и обеспечивающую взаимодействие с ЦОГ-2 [7], которое приводит к снижению выработки веществ, опосредующих развитие и сохранение активности этого изофермента. Секреция соединений, поддерживающих нормальные физиологические процессы, в целом остается на достаточном уровне. В исследованиях цельной крови человека было показано, что эторикоксиб оказывает на ЦОГ-2 примерно в 106 раз более

стротоксичность. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании многократного приема с двумя видами терапии и плацебо изучали влияние эторикоксиба в дозе 120 мг/сут и напроксена 1000 мг/сут на синтез гастропротектора PGE2 ex vivo в биоптате желудка. Напроксен снижал синтез PGE2 в желудке примерно на 78% ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо), что свидетельствовало о значительном ингибировании ЦОГ-1 (рис. 1). Напротив, эторикоксиб показал низкий уровень ингибирования ЦОГ-1, равный всего 2% ($p < NS$ по сравнению с плацебо) [8, 9].

Клиническая эффективность эторикоксиба прослежена на примере основных нозологических форм, находящихся в поле зрения врача-ревматолога. Выраженное противовоспалительное действие этого НПВП отмечено у пациентов с ревматоидным артритом (РА). Эторикоксиб сравнивался с напроксеном в двух больших рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях, в которых участвовали 1700 пациентов. Пациенты были распределены в группы эторикоксиба 60 и 90 мг/сут, напроксена 1000 мг/сут или плацебо. Длительность терапии составила 12 нед. Различия в эффективности лечения определялись путем изменения степени болевой чув-

ствительности в суставах, выраженности экссудативных явлений и общей оценки эффективности пациентами и исследователем [10]. Результаты данных исследований показали, что в группе эторикоксиба эффективность терапии составила 52,6% и была почти в 1,5 раза выше, чем в группе напроксена, и в 2,5 раза выше, чем у пациентов, принимавших плацебо. Более того, было доказано, что на фоне приема высокой дозы эторикоксиба отмечается существенное снижение числа припухших суставов, то есть показателя, который в большей степени отражает противовоспалительное действие использованного препарата [11].

В долгосрочном исследовании по определению оптимального диапазона доз эторикоксиба у пациентов с РА было установлено, что суточная доза 90 мг способствует существенно более высокой эффективности лечения по сравнению с 60 мг. Что касается диклофенака 150 мг/сут, то он был эффективнее 60 мг эторикоксиба, но уступал по своему действию эторикоксибу 90 мг/сут (рис. 2) [10]. Полученное позитивное действие эторикоксиба, развившееся в первые 12 нед. терапии, сохранялось весь 52-недельный период наблюдения. В этом исследовании доза эторикоксиба 90 мг один раз в день была определена как рекомендованная доза для лечения РА. Еще более значимый лечебный эффект эторикоксиб показал при анкилозирующем спондилите (АС). Известно, что НПВП являются лекарствами первой линии и облигатным компонентом комбинированной терапии АС. Они быстро снижают интенсивность боли, а также продолжительность и выраженность утренней ригидности, а положительный эффект в первые 48 ч их приема рассматривается в качестве одного из диагностических критериев этого заболевания. Ранее полагали, что если больной не отвечает на терапию НПВП, то вероятность диагноза АС составляет всего 3%. По данным А. Wanders и соавт.,

Эторикоксиб не влияет на синтез гастропротектора простагландина E2 (PGE2) и по этому показателю не отличается от плацебо, чем и объясняется его низкая гастротоксичность.

мощное действие, чем на ЦОГ-1, и имеет более выраженную ЦОГ-2-селективность, чем другие НПВП (табл. 1).

Эторикоксиб не влияет на синтез гастропротектора простагландина E2 (PGE2) и по этому показателю не отличается от плацебо, чем и объясняется его низкая га-



НПВП при регулярном применении способствуют снижению темпов рентгенологического прогрессирования АС в 4 раза по сравнению с плацебо [12]. Эти данные имеют большое значение, так как базисных противовоспалительных препаратов, направленных на снижение прогрессирования АС, в настоящее время нет, кроме сульфасалазина, который действует только на проявления периферического артрита, но не спондилита. Эторикоксиб при этом заболевании способствует хорошему клиническому ответу у 70% пациентов [13]. Эффективность эторикоксиба 90 и 120 мг/сут в плане снижения интенсивности боли в спине оказалась одинаковой и была достоверно выше по сравнению с приемом 1000 мг напроксена как в первые 6 нед., так и в последующие 52 нед. терапии. Эффективность эторикоксиба при остеоартрозе (ОА) изучена в многочисленных контролируемых исследованиях с участием более чем 4400 пациентов с гонартрозом, коксартрозом и ОА суставов кистей [14]. В частности, эторикоксиб 30 мг/сут оказался не менее эффективным, чем ибупрофен 2400 мг/сут, по показателю снижения боли по шкале WOMAC. Применение эторикоксиба 60 мг один раз в день и диклофенака 50 мг 3 раза в день обеспечивало эффективное и устойчивое уменьшение боли по шкале WOMAC при ОА в течение 6 нед. исследования, причем ее снижение наблюдалось при применении обоих препаратов уже на 2-й нед. и сохранялось в течение всего периода лечения (рис. 3). Максимальный эффект наблюдался на 6-й нед. К окончанию исследования величина ВАШ снизилась по сравнению с исходной на 31,3 мм в группе эторикоксиба и на 30,9 мм в группе диклофенака [15]. При лечении остеоартроза важным обстоятельством является тот факт, что у больных пожилого возраста (65 лет и старше) фармакокинетика эторикоксиба подобна фармакокинетике у лиц молодого возраста.

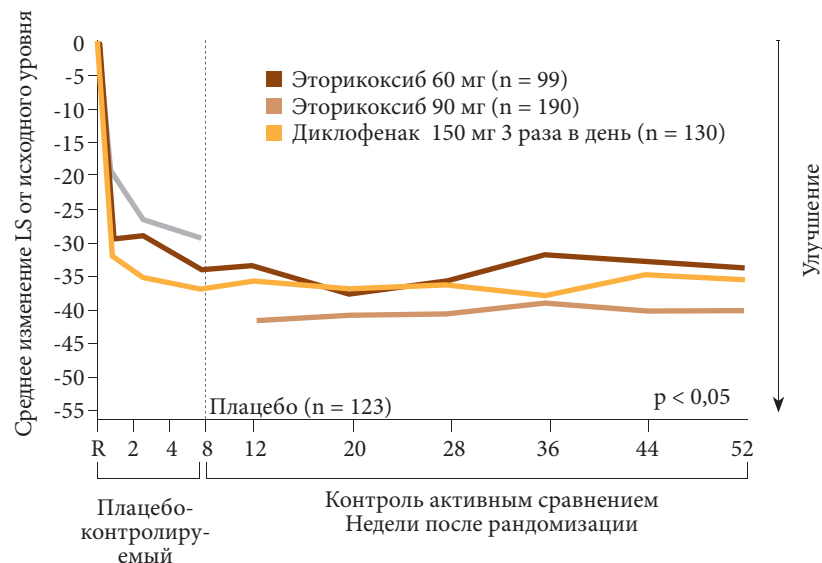


Рис. 2. Исследование эторикоксиба по определению диапазона доз: общая оценка активности РА пациентом

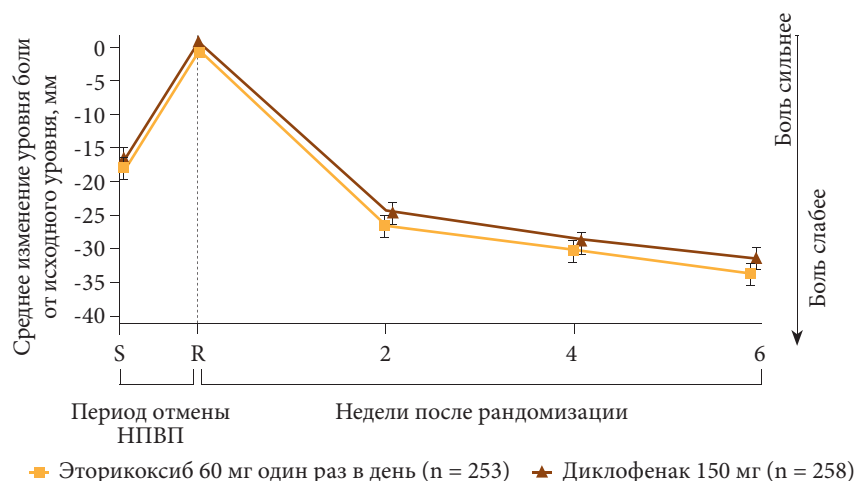


Рис. 3. Применение эторикоксиба и диклофенака при ОА

Эторикоксиб применяется для купирования острой и хронической боли. Его быстрое (уже через 20 мин) начало действия и максимальная концентрация в воспаленной ткани позволяют использовать данный препарат для оказания немедленной помощи с наибольшей частотой реализации обезболивающего эффекта с первой попытки. Достоинства эторикоксиба в качестве препарата для лечения хронической боли заключаются в отсутствии привыкания при длительном приеме, сохранении эффективности на протяжении всего периода лечения, безопасном профиле и возможности калибровки индивидуальной дозы.

Данный селективный НПВП показал высокую эффективность при остром приступе подагры, который, как правило, характеризуется ярко выраженным болевым синдромом и значительной воспалительной реакцией. При исследовании 150 больных с нарушением пуринового обмена и острым приступом подагрического артрита пациенты были разделены на две группы. Основная группа лечилась эторикоксибом 120 мг/сут, пациенты контрольной группы получали индометацин 150 мг/сут. Эффективность двух препаратов в плане купирования острых болей оказалась одинаковой [16]. Однако индо-

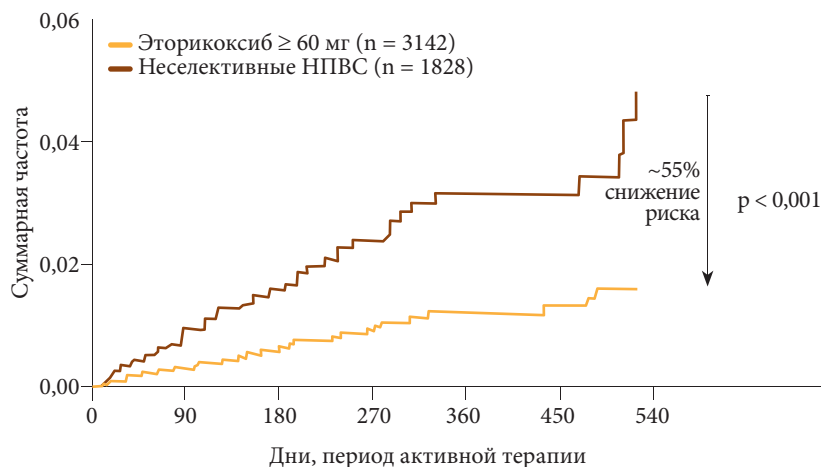


Рис. 4. Частота перфораций, язв и кровотечений из верхнего отдела ЖКТ при приеме эторикоксиба и неселективных НПВП [9]*

* Адаптировано по [9].

метацин, как известно, обладает особенно большим диапазоном НЯ, из-за чего в настоящее время в клинической практике используется крайне редко.

Анальгетический эффект эторикоксиба используется и в стоматологии. После удаления зуба существенное уменьшение интенсивности боли через 8 ч после приема эторикоксиба наблюдалось у 20,9% пациентов, тогда как после приема других препаратов, которые широко применяются в лечении болей различного генеза, этот процент был ниже: для напроксена он составил 21,3%, для кодеина с парацетамолом – только

Последнее касается прежде всего его кардиоваскулярной безопасности.

Эторикоксид статистически значимо снижал частоту отмены терапии из-за НЯ со стороны ЖКТ. Была проанализирована частота возникновения серьезных осложнений (перфораций, язв и кровотечений) у пациентов, получавших эторикоксид в дозах 60, 90 или 120 мг/сут (общее число пациентов 3142) или неселективные НПВС, в частности, напроксен 1000 мг/сут, диклофенак 150 мг/сут или ибупрофен 2400 мг/сут (общее число пациентов 1828), в рамках объединенного анализа 10 клинических исследований у пациентов с ОА, РА и хронической болью в нижней части спины. В анализ включали серьезные НЯ, которые возникали во время терапии или в течение 14 дней после окончания лечения. Частота подтвержденных явлений оказалась равна 1,16/100 пациенто-лет у пациентов, получавших эторикоксид, и 3,05/100 пациенто-лет у больных, получавших неселективные НПВП (рис. 4) [9]. Эторикоксид в дозе ≥ 60 мг снижал риск перфораций, язв и кровотечений ЖКТ приблизительно на 55% по сравнению с неселективными НПВП ($p < 0,001$).

На фоне терапии эторикоксибом наблюдалась статистически значимая меньшая скрытая потеря

крови по сравнению с ибупрофеном, меньшая частота язв и эрозий ЖКТ по сравнению с напроксеном и ибупрофеном, а также была ниже относительная частота применения сопутствующих препаратов, влияющих на ЖКТ, и случаев отмены терапии из-за симптомов со стороны ЖКТ и нежелательных явлений.

Подобно другим специфическим ингибиторам ЦОГ-2, эторикоксид не влияет на функцию тромбоцитов. В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие 4585 пациентов, сравнивались эторикоксид и плацебо. Риск тромботических кардиоваскулярных осложнений в двух изучаемых группах оказался почти равным и составил 1,11% в группе эторикоксиба и 1,0% – плацебо [18]. Но все же эти данные свидетельствуют о том, что у лиц с нестабильной стенокардией или очаговой дистрофией миокарда от назначения эторикоксиба следует воздержаться. Следует с осторожностью применять его и у больных с артериальной гипертензией. Так, в 10 плацебо-контролируемых исследованиях длительностью от 6 до 12 нед. из программы клинической разработки одно или более НЯ, связанных с артериальной гипертензией, выявлены у 3,9, 4,2 и 4,7% пациентов, получавших эторикоксид в дозах 60, 90 и 120 мг 1 р/сут соответственно. Частота таких явлений в группе плацебо была 2,6%, в группе напроксена 1000 мг/сут – 3,5% и в группе ибупрофена 2400 мг/сут – 7,1% [7, 8]. Как и другие препараты, ингибирующие синтез простагландинов, эторикоксид может привести к задержке жидкости, отекам, а соответственно, и к артериальной гипертензии у некоторых пациентов.

Взаимодействие между эторикоксибом и ацетилсалициловой кислотой (АСК) исследовали по агрегации тромбоцитов *ex vivo* и образованию ТХВ2 в сыворотке крови при действии 1,6 мМ арахидоновой кислоты и 1 мкг/мл коллагена. В двойном слепом ран-

На фоне терапии эторикоксибом наблюдалась статистически значимая меньшая скрытая потеря крови по сравнению с ибупрофеном, меньшая частота язв и эрозий ЖКТ по сравнению с напроксеном и ибупрофеном.

у 11,5% (общее количество пациентов 201) [17].

Эторикоксид характеризуется высокой безопасностью. Он имеет как общие особенности по переносимости с другими коксибами, что в первую очередь относится к гастроинтестинальной токсичности, так и отличительные черты.

СИЛА ДВИЖЕНИЯ

БЫСТРАЯ И ДЛИТЕЛЬНАЯ СИЛА ДЕЙСТВИЯ^{1,2}

В клиническом исследовании оценки скорости эффекта^{1,2,a}

- Быстрый обезболивающий эффект уже через **24 минуты**
- Длительный обезболивающий эффект до **24 часов**



ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ПОКАЗАНИЯ ПРЕПАРАТА АРКОКСИА® В РОССИИ²

Остеoarтроз	60 мг
Ревматоидный артрит	90 мг
Анкилозирующий спондилит	90 мг
Острый подагрический артрит	120 мг ^b

Приведенные дозы для каждого показания соответствуют максимальным рекомендуемым суточным дозам.

^bПрепарат АРКОКСИА® 120 мг следует использовать только для купирования острой боли; длительность терапии при этом не должна превышать 8 суток².

1 РАЗ В СУТКИ

Аркоксия®

(эторикоксиб, MSD)

^aВ рандомизированное, двойное слепое, параллельное исследование включено 398 пациентов, мужчин и женщин, в возрасте 16 лет и старше, страдавших болевым синдромом умеренной и выраженной интенсивности после экстракции двух или более 111 имплантов, в том числе минимум один из которых был частично ретенирован. Пациенты получали препарат АРКОКСИА® в дозах 60 мг (n = 75), 120 мг (n = 76), 180 мг (n = 74) и 240 мг (n = 76) 1 раз в сутки, ибупрофен в дозе 400 мг 1 раз в сутки (n = 48) или плацебо (n = 49). Первичной конечной точкой исследования являлось полное купирование боли через 8 часов после приема препаратов.

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата АРКОКСИА®

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: АРКОКСИА®, МНН: эторикоксиб, СОСТАВ: на 1 таблетку: эторикоксиб 60 мг, 90 мг, 120 мг. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Эторикоксиб является селективным ингибитором ЦОГ-2, в терапевтических концентрациях блокирует образование простагландинов и обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Селективное подавление ЦОГ-2 эторикоксибом сопровождается уменьшением выраженности клинических симптомов, связанных с воспалительным процессом, при этом отсутствует влияние на функцию тромбоцитов и слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Симптоматическая терапия: остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, болей и воспалительной симптоматики, связанной с острым подагрическим артритом. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Остеoarтроз: Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит: Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. Острый подагрический артрит: Рекомендуемая в остром периоде доза составляет 120 мг один раз в день. Продолжительность использования препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней. Следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом. Средняя терапевтическая доза при болевом синдроме составляет однократно 60 мг в день. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка или 12-перстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение; цереброваскулярное или иное кровотечение; воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; выраженная сердечная недостаточность (NYHA II-IV); выраженная печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или активное заболевание печени; выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия; период после проведения аортокоронарного шунтирования; заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания, клинически выраженная ишемическая болезнь сердца; стойко сохраняющиеся значения артериального давления, превышающие 140/90 мм рт. ст. при не контролируемой артериальной гипертензии; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 16 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: Язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, пожилой возраст, длительное использование НПВП, частое употребление алкоголя, тяжелые соматические заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, отеки и задержка жидкости, курение, клиренс креатинина менее 60 мл/мин, сопутствующий прием некоторых препаратов (антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды и др.). У пациентов с печеночной недостаточностью (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется не превышать суточную дозу 60 мг. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Прием препарата АРКОКСИА требует тщательного контроля артериального давления, а также показателей функции печени и почек. Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП. Применение препарата может отрицательно влиять на фертильную функцию у женщин и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ (ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата): Эпигастральная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм; головная боль, головокружение, слабость; сердцебиение, повышение АД; экхимозы; отеки, задержка жидкости; гриппоподобный синдром; повышение «печеночных» трансаминаз. ФОРМА ВЫПУСКА: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 60 мг, 90 мг, 120 мг. По 2, 4, 7 или 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминиевой фольги. По 1 или 2 блистера в картонной пачке вместе с инструкцией по применению. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ: 2 года. Не использовать препарат по истечении срока годности. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту врача. ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: «Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды. Представительство в России «Мерк Шарп и Доум Идея, Инк.», 121059, Россия, Москва, площадь Европы, 2, Гостиница «Рэдиссон-Славянская», Южное крыло, тел. (495) 941-82-75, факс (495) 941-82-76.

Литература: 1. Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, et al. Etoricoxib in ash te pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. Clin Ther. 2004; 26(5):667-679. 2. Данные компании MSD. Перед назначением препарата АРКОКСИА® пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению, в особенности с разделами, посвященными противопоказаниям и мерам предосторожности.



Мерк Шарп и Доум ИДЕА, Инк. 119049, Россия, Москва, ул. Павловская, д. 7. Тел.: (495) 916-71-00. Факс: (495) 916-70-94. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Аркоксия® Зарегистрированная торговая марка компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Авторские права MSD Idea Inc, Glattpburg, Switzerland, 2009. Все права защищены. 07-11-АХХ-2009-РУСА-013(W-1245704)-J.



доминированном плацебоконтролируемом исследовании с параллельными группами здоровые добровольцы получали плацебо ($n = 14$) или эторикоксиб в дозе 120 мг/сут ($n = 13$) в течение 12 дней. С 1-го по 5-й день эторикоксиб или плацебо назначали без АСК. С 6-го по 12-й день все участники принимали АСК в низкой дозе (81 мг 1 раз в сутки). В анализах сыворотки, взятых на 6-й день исследования, не обнаружено влияния эторикоксиба на агрегацию тромбоцитов. На 12-й день также не обнаружено влияния эторикоксиба на способность АСК 81 мг/сут ингибировать агрегацию тромбоцитов. Высокая безопасность эторикоксиба прослежена в программе MEDAL, основанной на изучении 34 000 пациентов с РА и ОА. Эта программа была первой клинической программой, созданной для сравнения безопасности в отношении тромботических сердечно-сосудистых событий селективного ингибитора ЦОГ-2 (эторикоксиба) и традиционного НПВП (диклофенака). Пациенты имели широкий спектр сердечно-сосудистого риска и получали НПВП в течение 3,5 лет (в среднем 18 мес.). При лечении эторикоксибом и диклофенаком была показана сравнимая частота

была такой же, как для диклофенака [19, 20]. Отношение рисков для эторикоксиба по сравнению с диклофенаком составляло 0,95 (95% ДИ 0,81–1,11). Верхняя граница, равная 1,11, была ниже, чем определенная заранее граница, равная 1,3.

В этом же исследовании оценивалась гастроинтестинальная токсичность. Частота подтвержденных клинических событий со стороны верхних отделов ЖКТ в группе эторикоксиба была значительно ниже (0,67 событий на 100 пациенто-лет), чем в группе диклофенака (0,97 событий на 100 пациенто-лет) с отношением рисков, равным 0,69 (95% ДИ 0,57–0,83) ($p = 0,0001$). Эторикоксиб в дозах 60 и 90 мг показал лучшую ЖКТ-переносимость и безопасность, определяемую по частоте серьезных НЯ (перфораций, язв и кровотечений), по сравнению с диклофенаком в дозе 150 мг. В то же время частота отмены терапии из-за желудочно-кишечных и печеночных событий была значительно ниже при лечении эторикоксибом в дозах 60 и 90 мг, чем при лечении диклофенаком в дозе 150 мг.

Таким образом, эторикоксиб (Аркоксиа) является селективным ингибитором ЦОГ-2. Он рекомендуется для лечения остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита и других спондилоартритов/спондилоартропатий, болей в нижней части спины, острого приступа подагры и других заболеваний, сопровождающихся болью и/или воспалением. Ежедневная доза препарата при остеоартрозе составляет 60 мг, при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите – 90 мг, а при остром подагрическом артрите – 120 мг. Дозы выше рекомендуемых применять не следует, так как они обычно не приводят к повышению эффективности препарата.

Противопоказаниями к приему эторикоксиба являются гиперчувствительность к препарату, активная пептическая язва или гастроинтестинальное кровотечение, печеночная недостаточность

(более 9 баллов по шкале Чайлд – Пью), почечная недостаточность с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, воспалительные заболевания кишечника, тяжелая застойная сердечная недостаточность. Его не следует назначать пациентам с бронхообструктивным синдромом, острым ринитом, полипозом носа, ангионевротическим отеком или уртикарной сыпью, развившимися после приема ацетилсалициловой кислоты или других НПВП. Применения этого препарата следует избегать при беременности и лактации, а также у детей и подростков до 16 лет.

Приведенные данные позволяют дать высокую оценку эторикоксибу (препарат Аркоксиа) при ревматических заболеваниях, что основывается на результатах многочисленных тщательно контролируемых клинических исследований, проведенных с участием большого числа пациентов. Доказаны высокая эффективность и хорошая переносимость препарата при основных воспалительных и дегенеративных заболеваниях суставов и позвоночника. Позитивными особенностями данного селективного ингибитора ЦОГ-2 являются удобство применения (1 раз в сутки) и возможность его сочетания с низкими дозами аспирина, что повышает комплаентность терапии. Его анальгезирующий и противовоспалительный эффекты сравнимы с аналогичными эффектами при применении напроксена или ибупрофена, а также высоких доз диклофенака – препарата, являющегося «золотым стандартом» НПВП. Имеющиеся данные убедительно доказывают, что эторикоксиб является альтернативой в лечении многих воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний и существенно расширяет возможности врача в отношении индивидуального подбора НПВП. Этот препарат показан пациентам с риском возникновения желудочно-кишечных и кардиоваскулярных нежелательных явлений. ☺

Анальгезирующий и противовоспалительный эффекты эторикоксиба сравнимы с аналогичными эффектами при применении напроксена или ибупрофена, а также высоких доз диклофенака – препарата, являющегося «золотым стандартом» НПВП.

тромботических событий. В анализе популяции «по протоколу» частота рассмотренных Экспертным комитетом и подтвержденных тромботических сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка) для эторикоксиба



Литература

8. Ярыгин Н.В., Крестинина Е.В., Малухов З.Х. и др. Диагностика, лечение и профилактика развития дегенеративных изменений тазобедренного сустава у взрослых, перенесших в детстве врожденный вывих бедренной кости // Медицина критических состояний. 2008. № 2. С. 27–30.
9. Ярыгин Н.В., Шаклычев О.К., Малухов З.Х. Ранняя диагностика и лечение дистрофического процесса головки бедренной кости как осложнение после консервативного лечения врожденного вывиха бедра у детей // Хирург. 2009. № 8. С. 42–45.
10. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // Ann. Rheum. Dis. 2003. Vol. 62. № 12. P. 1145–1155.
11. Yargin N.V., Sarvin A.G., Maluchov Z.Ch. et al. The role of proinflammatory cytokines in the progress of hip osteoarthritis // XXI International Congress of Lymphology. Final Program and Abstract Book. Shanghai, 2007. P. 124.
- ing spondylitis: a randomized clinical trial // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. № 6. P. 1756–1765.
13. Van der Heijde D., Baraf H.S., 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. Vol. 52. № 4. P. 1205–1215.
14. Wiesenhuber C.W., Boice J.A., 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.
15. Leung A.T., Malmstrom K., Gallacher A.E. et al. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial // Curr. Med. Res. Opin. 2002. Vol. 18. № 2. P. 49–58.
16. Schumacher H.R. Jr., Boice J.A., Daikh D.I. et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis // BMJ. 2002. Vol. 324. № 7352. P. 1488–1492.
17. Malmstrom K., Kotey P., Coughlin H. et al. A randomized, double-blind, parallel-group study comparing the analgesic effect of etoricoxib to placebo, naproxen sodium, and acetaminophen with codeine using the dental impaction pain model // Clin. J. Pain. 2004. Vol. 20. № 3. P. 147–155.
18. Curtis S.P., Ko A.T., Bolognese J.A. et al. Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib // Curr. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22. № 12. P. 2365–2374.
19. 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. Vol. 369. № 9560. P. 465–473.
20. 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. Vol. 368. № 9549. P. 1771–1781.

В.В. БАДОКИН

Эффективность и переносимость эторикоксиба (Аркоксии) при ревматических заболеваниях

1. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 168 с.
2. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты. Перспективы применения в медицине. М.: Анко, 2004. 142 с.
3. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М.: Литтера, 2003. 507 с.
4. Lanos A. A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective // Rheumatology (Oxford.). 2010. Vol. 49. Suppl. 2. P. ii3–ii10.
5. Agrawal N.G., Porras A.G., Matthews C.Z. et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in man // J. Clin. Pharmacol. 2003. Vol. 43. № 3. P. 268–276.
6. MSD. Arcoxia 60 mg, 90 mg, and 120 mg film coated tablets. Summary of Product Characteristics. 2005.
7. Patrignani P., Capone M.L., Tacconelli S. Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX2 inhibitor // Expert Opin. Pharmacother. 2003. Vol. 4. № 2. P. 265–284.
8. Dallob A., Hawkey C.J., Greenberg H. et al. Characterization of etoricoxib, a novel, selective COX-2 inhibitor // J. Clin. Pharmacol. 2003. Vol. 43. № 6. P. 573–585.
9. Hunt R.H., Harper S., Watson D.J. et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events // Am. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 98. № 8. P. 1725–1733.
10. 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. Vol. 29. № 8. P. 1623–1630.
11. Collantes E., Curtis S.P., Lee K.W. et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis // BMC Fam. Pract. 2002. Vol. 3. P. 10.
12. Wanders A., Heijde D., Landewé R. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylos-

М.С. ЕЛИСЕЕВ

Подход к назначению НПВП: случайный выбор, концептуальный подход, экономическая целесообразность или собственный опыт?

1. Тельнова Е.А. Современная система контроля обращения лекарственных средств на российском рынке // Hi+Med. 2011. № 1. С. 8–11.
2. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // Eur. J. Pain. 2006. Vol. 10. № 4. P. 287–333.
3. Уварова Ю. Рынок нестероидных противовоспалительных препаратов // Ремедиум. 2010. № 9. С. 17–20.
4. Green G.A. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2 // Clin. Cornerstone. 2001. Vol. 3. № 5. P. 50–60.
5. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis // BMJ. 2011. Vol. 342. № 5. P. c7086.
6. Burmester G., Lanos A., Biasucci L. et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opin-