



# Нерешенные вопросы в лечении остеоартрита

В Москве 26 сентября 2018 г. в рамках IV Евразийского конгресса ревматологов при поддержке компании MSD состоялся симпозиум «Нерешенные вопросы в лечении остеоартрита». На симпозиуме обсуждались оптимальные алгоритмы ведения таких больных, рассматривались различные аспекты применения нестероидных противовоспалительных препаратов, были представлены данные о клинической эффективности и безопасности препарата Аркоксия® (эторикоксиб, MSD) при данной патологии.



Профессор, д.м.н.  
Л.И. Алексеева

**О**стеоартрит (ОА) – мультифакторное хроническое прогрессирующее заболевание суставов, характеризующееся фокальным разрушением суставного хряща, изменениями в субхондральной кости, синовиальной оболочке, образованием остеофитов. Как отметила руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР), д.м.н., профессор Людмила Ивановна АЛЕКСЕЕВА, переименование

## Остеоартроз или остеоартрит: спор о терминологии и подходах к лечению

остеоартроза в остеоартрит позволило подчеркнуть важную роль персистирующего воспаления в развитии заболевания, способствующего прогрессированию дегенеративных изменений в тканях.

Данное заболевание как дегенеративное и пролиферативное впервые было описано в 1839 г. профессором А. Colles. Длительное время ОА, или остеоартроз, рассматривался как следствие механической перегрузки сустава и уязвимости хрящевого матрикса. Представление об ОА как о дегенеративно-дистрофической патологии сформировалось в середине 1980-х гг. Научный прогресс позволил изменить парадигму развития ОА. В настоящее время основная роль в патогенезе данного заболевания отводится воспалению<sup>1</sup>.

Развитие ОА напоминает ответную реакцию организма на внедрение чужеродного агента вследствие травмы, инфекции и др. Активация Толл-подобных

рецепторов (Toll-Like Receptor – TLR) с последующей активацией компонентов системы комплемента в суставе обуславливает возникновение синовита и эрозий хряща, а также повреждение других тканей сустава. Поскольку повреждение сустава начинается с воспаления синовиальной оболочки, синовит рассматривается как предиктор не только развития, но и прогрессирования остеоартрита<sup>2</sup>.

Острое или хроническое повреждение тканей сустава в свою очередь приводит к образованию матричных молекул, компонентов системы комплемента, высвобождающихся в синовиальную жидкость. В результате активируются TLR и каскад комплемента. Создается порочный круг воспалительного процесса.

Согласно последним данным, остеоартрит следует рассматривать как аномальное ремоделирование тканей сустава (костной, хрящевой, синовиальной),

<sup>1</sup> Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!) // Osteoarthritis Cartilage. 2013. Vol. 21. № 1. P. 16–21.

<sup>2</sup> Atukorala I., Kwok C.K., Guerazzi A. et al. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. № 2. P. 390–395.



## Симпозиум компании MSD

определяемое воспалительными медиаторами<sup>3-8</sup>.

Серьезным фактором риска развития ОА является ожирение. Увеличение массы тела ассоциируется не только с возрастанием механической нагрузки на сустав, но и с увеличенной продукцией адипокинов и провоспалительных цитокинов, вызывающих поражение хряща, костной ткани и синовиальной оболочки<sup>9</sup>.

На данный момент лечение ОА направлено на уменьшение боли, улучшение функции сустава и предупреждение прогрессирования патологического процесса.

В клинической практике среди фармакологических методов наиболее широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Согласно современным алгоритмам лечения, они могут назначаться как для курсового, так и для постоянного приема.

Селективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ) 2 эторикоксиб (Аркоксиа®, компания MSD) обладает высокой биодоступностью, а также хорошей противовоспалительной и анальгетической активностью. Доказательная база в отношении последних двух эффектов эторикоксиба при ОА достаточно убедительная – восемь исследований с участием более 4400 больных.

Согласно результатам рандомизированного исследования, в котором сравнивали эффективность и переносимость эторикоксиба в дозе 60 мг/сут и напроксена в дозе 1000 мг/сут, в отношении первого показателя препараты оказались сопоставимыми, в отношении второго – зафиксировано достоверное преимущество эторикоксиба. Так, в течение 138 недель лечения эторикоксиб продемонстрировал более благоприятный профиль безопасности со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с ОА по сравнению с напроксеном<sup>10</sup>.

В другом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании больные ОА в течение 12 недель получали эторикоксиб 30 мг/сут (n=214), ибупрофен 2400 мг/сут (n=210) или плацебо (n=104). Эффективность в отношении уменьшения боли, скованности, улучшения функции суставов у эторикоксиба и ибупрофена была аналогичной. Однако терапия эторикоксибом переносилась лучше<sup>11</sup>.

Эторикоксиб и цефекоксиб – два препарата, относящиеся к селективным ингибиторам ЦОГ-2. В исследовании С.О. Bingham и соавт. (2007) эффективность и безопасность эторикоксиба в минимальной дозе 30 мг/сут не отличались от таковых цефекоксиба в дозе 200 мг/сут. Длительность

лечения больных ОА составила 26 недель<sup>12</sup>.

В 2017 г. B.R. da Costa и соавт. (2017) провели метаанализ 76 рандомизированных исследований с участием более 58 тыс. больных ОА. Ученые оценивали эффективность разных классов НПВП и их доз. Парацетамол оказался клинически неэффективным. Лучший результат в отношении снижения боли и восстановления функции суставов зафиксирован на фоне терапии диклофенаком в максимальной дозе 150 мг/сут. Эторикоксиб в дозе 60 мг/сут купировал боль так же эффективно, как диклофенак<sup>13</sup>.

Согласно результатам метаанализа 2018 г., эторикоксиб, цефекоксиб и ацеклофенак занимают самые высокие позиции среди НПВП по уменьшению болевого синдрома, оцениваемого с помощью индекса выраженности ОА Университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index – WOMAC)<sup>14</sup>.

Большой интерес представляют результаты метаанализа, проведенного X. Feng и соавт. (2018). Установлено, что терапия эторикоксибом у больных ОА и РА не увеличивала риск развития нежелательных явлений (НЯ) со стороны ЖКТ. При этом в отличие от применения диклофенака и напроксена

<sup>3</sup> Fernandes J.C., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology // *Biorheology*. 2002. Vol. 39. № 1–2. P. 237–246.

<sup>4</sup> Malemud C.J. Cytokines as therapeutic targets for osteoarthritis // *BioDrugs*. 2004. Vol. 18. № 1. P. 23–35.

<sup>5</sup> Blom A.B., van der Kraan P.M., van den Berg W.B. Cytokine targeting in osteoarthritis // *Curr. Drug Targets*. 2007. Vol. 8. № 2. P. 283–292.

<sup>6</sup> Daheshia M., Yao J.Q. The interleukin 1beta pathway in the pathogenesis of osteoarthritis // *J. Rheumatol*. 2008. Vol. 35. № 12. P. 2306–2312.

<sup>7</sup> Devez L., Teoh L., Ochoa-Albiztegui E. et al. Do bone marrow lesions reactivate endochondral ossification leading to osteophyte genesis? // *ACR*, 2017. Abstr. 2947.

<sup>8</sup> Barr A.J., Campbell T.M., Hopkinson D. et al. A systematic review of the relationship between subchondral bone features, pain and structural pathology in peripheral joint osteoarthritis // *Arthritis Res. Ther*. 2015. Vol. 17. ID 228.

<sup>9</sup> Wluka A.E., Lombard C.B., Cicuttini F.M. et al. Tackling obesity in knee osteoarthritis // *Nat. Rev. Rheumatol*. 2013. Vol. 9. № 4. P. 225–235.

<sup>10</sup> 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. Vol. 19. № 8. P. 725–736.

<sup>11</sup> Wiesenhutter 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.

<sup>12</sup> Bingham C.O., Sebba A.I., Rubin B.R. et al. Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies // *Rheumatology (Oxf)*. 2007. Vol. 46. № 3. P. 496–507.

<sup>13</sup> 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*. 2017. Vol. 390. № 10090. P. e21–e33.

<sup>14</sup> Jung S.Y., Jang E.J., Nam S.W. et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a network meta-analysis // *Mod. Rheumatol*. 2018. P. 1–8 [Epub ahead of print].



прием эторикоксиба ассоциировался с уменьшением такого риска<sup>15</sup>. Изучению влияния эторикоксиба на периферическую и центральную сенситизацию у 37 пациентов с болевым синдромом при ОА коленных суставов было посвящено рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое четырехнедельное перекрестное исследование, проведенное L. Arendt-Nielsen и соавт. Ученые оценивали порог болевой чувствительности в области коленного сустава, расширение зоны гипералгезии (изменение болевой чувствительности в области голени). В группе эторикоксиба по сравнению с группой плацебо в об-

ласти коленного сустава и голени порог чувствительности достоверно повышался (восприимчивость болевых рецепторов к стимулам снижалась)<sup>16</sup>. Согласно результатам исследования P. Moss и соавт. (2017), через 14 дней приема эторикоксиба в дозе 60 мг/сут у 80 пациентов с ОА коленных суставов выраженность боли по WOMAC уменьшилась на 32,6%, общий счет по опроснику Pain DETECT – на 23,6%. Кроме того, зафиксировано снижение других показателей нейропатической боли<sup>17</sup>. Эффективность эторикоксиба доказана у 500 пациентов с ОА при недостаточном ответе на

другие анальгетики (целекоксиб, мелоксикам, парацетамол, диклофенак и др.). Перевод этих больных на эторикоксиб (препарат Аркоксия®) в дозе 60 мг/сут в течение четырех недель способствовал снижению боли при ходьбе по ровной поверхности на 30% и более по визуальной аналоговой шкале<sup>18</sup>. Таким образом, результаты исследований подтверждают анальгезирующую и противовоспалительную эффективность и хорошую переносимость эторикоксиба в терапии остеоартрита и других воспалительных артритов, сопровождающихся болью.



Д.м.н.  
А.Е. Каратеева

**П**о словам заведующего лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний НИИР, д.м.н. Андрея Евгеньевича КАРАТЕЕВА, остеоартрит – заболевание с четкими клиническими проявления-

#### Чем, сколько и как лечим остеоартрит

ми, важнейшим из которых считается болевой синдром. Боль при ОА не только неприятный симптом, но и признак прогрессирования заболевания. Это подтверждено данными двух метаанализов. Один из них был посвящен оценке рентгенологического прогрессирования остеоартрита (79 исследований), другой – его клиническому прогрессированию (38 исследований). Авторы этих двух работ пришли к единому заключению: уровень боли является первостепенным фактором риска прогрессирования остеоартрита<sup>19,20</sup>. Именно поэтому одним из важных направлений комплексной терапии является купирование основных симптомов, в первую очередь боли.

P.G. Conaghan и соавт. (2015) провели опрос 1187 больных ОА из шести стран Европы. Все опрошенные не менее 14 дней получали активную терапию по поводу ОА. Эффективность лечения оценивали по краткому опроснику оценки боли (Brief Pain Inventory – BPI). Терапия признавалась неадекватной при значении более четырех баллов. Согласно полученным данным, 54% пациентов с ОА, несмотря на проводимую обезболивающую терапию, оказались неудовлетворены лечением<sup>21</sup>. При ОА применяются препараты быстрого (НПВП, парацетамол, опиоиды, в/с глюкокортикостероиды) и замедленного действия (хондропротекторы, в/с гиалуронат, препара-

<sup>15</sup> Feng X., Tian M., Zhang W., Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a meta-analysis // PLoS One. 2018. Vol. 13. № 1. ID e0190798.

<sup>16</sup> Arendt-Nielsen L., Egsgaard L.L., Petersen K.K. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis // Pain. 2016. Vol. 157. № 8. P. 1634–1644.

<sup>17</sup> Moss P., Benson H.A., Will R., Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial // Osteoarthritis Cartilage. 2017. Vol. 25. № 11. P. 1781–1791.

<sup>18</sup> Lin H.Y., Cheng T.T., Wang J.H. et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial // Int. J. Rheum. Dis. 2010. Vol. 13. № 2. P. 144–150.

<sup>19</sup> Bastick A.N., Belo J.N., Runhaar J., Bierma-Zeinstra S.M. What are the prognostic factors for radiographic progression of knee osteoarthritis? A meta-analysis // Clin. Orthop. Relat. Res. 2015. Vol. 473. № 9. P. 2969–2989.

<sup>20</sup> De Rooij M., van der Leeden M., Heymans M.W. et al. Prognosis of pain and physical functioning in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2016. Vol. 68. № 4. P. 481–492.

<sup>21</sup> Conaghan P.G., Peloso P.M., Everett S.V. et al. Inadequate pain relief and large functional loss among patients with knee osteoarthritis: evidence from a prospective multinational longitudinal study of osteoarthritis real-world therapies // Rheumatology (Oxf.). 2015. Vol. 54. № 2. P. 270–277.



## Симпозиум компании MSD

ты аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы, антидепрессанты, антиконвульсанты), а также физиотерапия и реабилитация. С чего следует начинать терапию? По мнению докладчика, важно назначать быстро- и медленнодействующие средства в комплексе и использовать в дебюте препараты, которые быстро купируют боль. Их применение в начале лечения позволит добиться хорошей комплаентности.

При выборе терапии следует учитывать фенотип заболевания – локализацию поражения, происхождение боли и ее интенсивность, степень структурных и функциональных изменений, наличие синовита и т.д.

Выбирая препарат, необходимо также установить наличие коморбидных патологий, которые способны утяжелить течение остеоартрита. Так, в исследовании LOGICA при опросе 374 ревматологов в отношении наличия коморбидности у 3293 больных ОА установлено, что высокий и средний сердечно-сосудистый риск имел место у подавляющего большинства пациентов (44,2 и 28,5% соответственно). Высокий и средний риск в отношении патологий ЖКТ отмечен в 22,3 и 64,3% случаев<sup>22</sup>.

В рамках масштабного исследования КОРОНА-2, проведенного в России и восьми странах СНГ, были опрошены 21 185 больных, нуждавшихся в приеме НПВП. У них выявляли факторы риска развития осложнений со стороны органов ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. Высокий и средний риск развития ЖКТ-осложнений зафиксирован у 67,4% пациентов (29,0 и 38,4% соответственно), сердечно-сосудистых событий – у 67,1% (23,0 и 44,1%), одновременно ЖКТ-осложнений и сердечно-

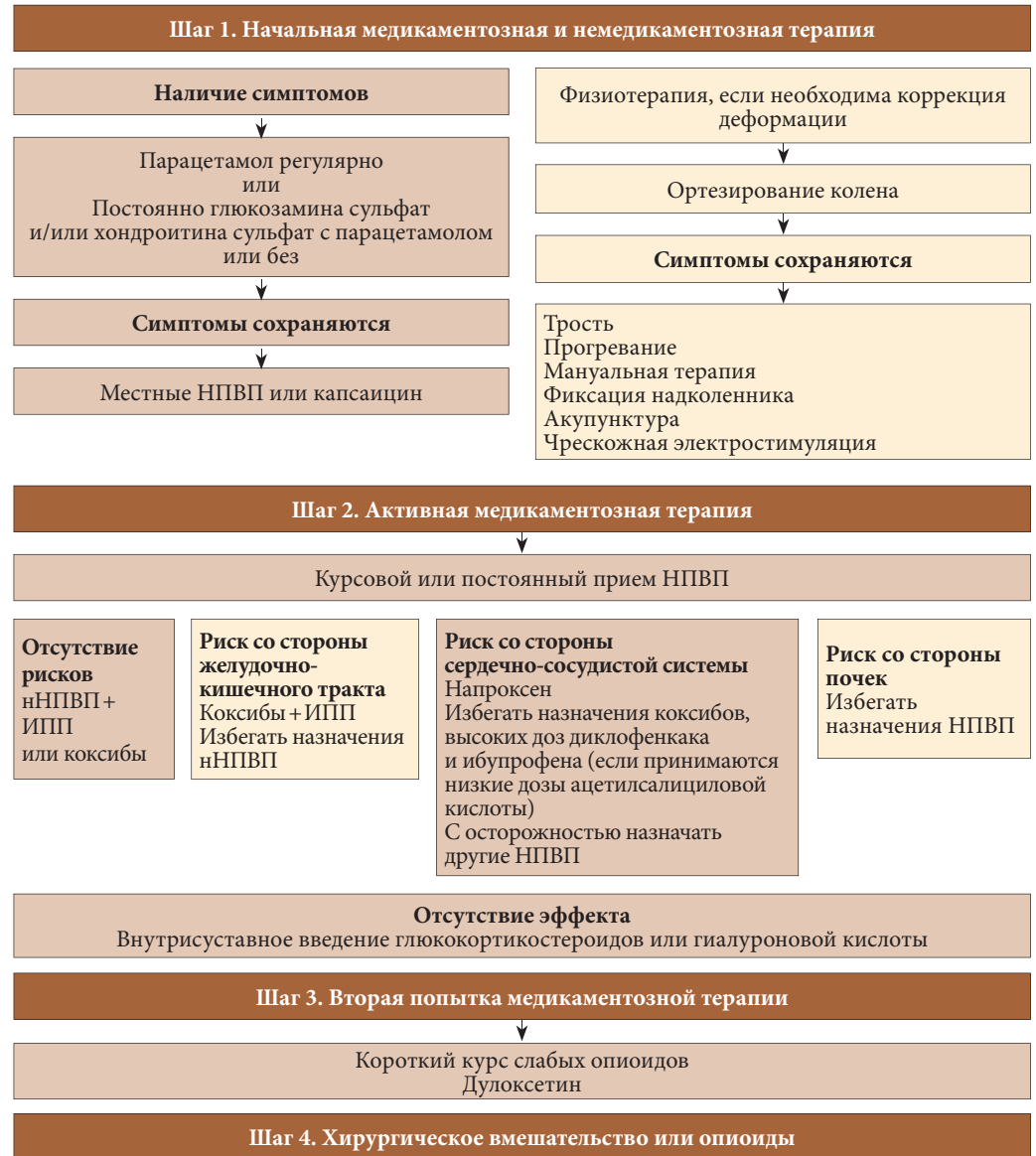


Рис. 1. Алгоритм лечения остеоартрита

сосудистых событий – у 35,2% респондентов (10,8 и 24,4%)<sup>23</sup>. А. Mendy и соавт. оценивали риск летального исхода у 51 928 пациентов, 40,6% из которых страдали остеоартритом. У больных ОА риск

летального исхода от сердечно-сосудистых заболеваний был выше на 43%, от диабета – на 50%<sup>24</sup>. Согласно последним клиническим рекомендациям, лечение ОА должно быть ступенчатым (рис. 1).

<sup>22</sup> Lanas A., Tornero J., Zamorano J.L. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. № 8. P. 1453–1458.

<sup>23</sup> Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2 // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 6. С. 600–606.

<sup>24</sup> Mendy A., Park J., Vieira E.R. Osteoarthritis and risk of mortality in the USA: a population-based cohort study // Int. J. Epidemiol. 2018. [Epub ahead of print].

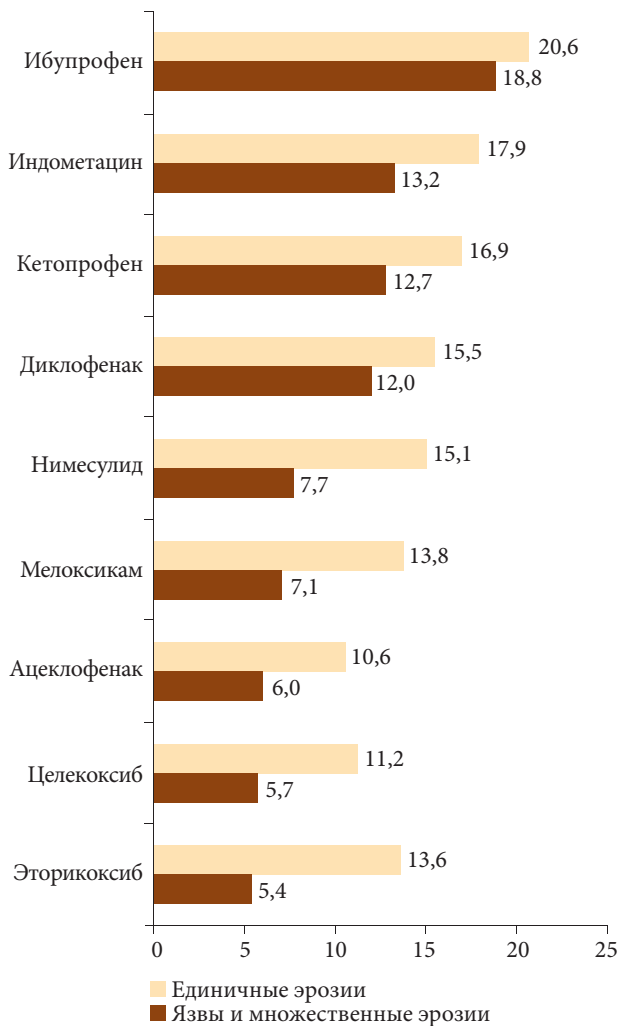


Рис. 2. Частота (%) эндоскопических изменений при использовании разных НПВП

Особое место в терапии ОА отводится НПВП. В настоящее время их можно назначать как для постоянного, так и курсового приема. Эффективность этих препаратов при ОА доказана результатами ряда исследований. При этом существует линейная зависимость эффекта от дозы НПВП<sup>13</sup>.

Каковы преимущества эторикоксиба перед другими НПВП? При пероральном приеме эторикоксиб имеет достаточно высокую, не связанную с белками крови фракцию (8%), способен проникать через гематоэнцефалический барьер, оказывать центральное действие (блокировать механизмы развития центральной сенситизации).

Терапия эторикоксибом 60 мг/сут в течение 14 дней существенно снижала интенсивность боли у пациентов с ОА, оцениваемую по шкале WOMAC, индексу гипералгезии и опроснику Pain DETECT<sup>16</sup>. Применение эторикоксиба в дозе 60 мг/сут в течение 138 недель позволяло уменьшать выраженность боли в два раза и удерживать достигнутый результат на протяжении всего периода исследования<sup>10</sup>. Эторикоксиб является селективным ингибитором ЦОГ-2, поэтому в отличие от неселективных НПВП (нНПВП) характеризуется лучшим профилем безопасности в отношении развития осложнений со стороны ЖКТ.

В подтверждение сказанному А.Е. Каратеев представил данные реальной клинической практики. Так, анализ результатов эзофагогастродуоденоскопии 6341 больного (82,9% женщины), проходившего обследование в НИИР с 2007 по 2016 г., продемонстрировал хороший профиль безопасности эторикоксиба (препарат Аркоксия®). За указанный период только у 5,4% пациентов, принимавших препарат, были выявлены эндоскопические язвы и множественные эрозии. Кроме того, в отличие от диклофенака терапия эторикоксибом реже приводила к развитию язв и множественных эрозий ЖКТ, даже у пациентов с такими факторами риска, как язвенная болезнь в анамнезе, прием низких доз ацетилсалициловой кислоты, возраст старше 65 лет. Частота указанных событий в группах эторикоксиба и диклофенака составила 5,4 и 12% соответственно (рис. 2).

Завершая выступление, А.Е. Каратеев отметил, что лечение больным ОА необходимо подбирать в соответствии с их индивидуальными особенностями и клинической ситуацией, это в равной степени относится и к выбору конкретного НПВП, и к определению длительности его использования.



Д.м.н.  
Д.С. Новикова

### Сердечно-сосудистая безопасность НПВП: проблема или просто разговоры

Согласно данным, представленным заведующей лабораторией ревмокардиологии НИИР, д.м.н. Дианой Сергеевной НОВИКОВОЙ, наиболее частой коморбидной патологией у пациентов с сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий является артрит<sup>25</sup>. Реальность такова, что

почти 50% больных артритом страдают сердечно-сосудистой патологией. Поэтому практически ежедневно приходится решать вопросы, связанные с выбором наиболее оптимального препарата для контроля болевого синдрома у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

<sup>25</sup> Arnett D.K., Goodman R.A., Halperin J.L. et al. AHA/ACC/HHS strategies to enhance application of clinical practice guidelines in patients with cardiovascular disease and comorbid conditions: from the American Heart Association, American College of Cardiology, and US Department of Health and Human Services // Circulation. 2014. Vol. 130. № 18. P. 1662–1667.



## Симпозиум компании MSD

В последние годы появилась еще одна категория риска – очень высокий сердечно-сосудистый риск. Что это означает? Согласно обновленным рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертонии (2018), для такового характерны наличие ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, ишемического инсульта/транзиторной ишемической атаки, аневризмы аорты, заболевания периферических артерий. Кроме того, при очень высоком сердечно-сосудистом риске имеет место значимая атеросклеротическая бляшка любой локализации (стеноз артерии > 50%), сахарный диабет с поражением органов-мишеней, хроническая болезнь почек тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), десятилетний риск фатального исхода сердечно-сосудистого заболевания по шкале оценки суммарного риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания (Systematic COronary Risk Evaluation – SCORE) более 10%. Далее докладчик кратко проанализировала эффекты ингибирования ферментов ЦОГ при приеме НПВП. Ингибирование ЦОГ-1 приводит к снижению активности тромбоцитов, опосредованной тромбоксаном A2. Как следствие, уменьшается риск развития инфаркта миокарда и инсульта. Однако параллельно возрастает риск желудочно-кишечных осложнений и почечной дисфункции. Ингибирование ЦОГ-2 обуславливает активацию тромбо-

цитов, вазоконстрикцию. В результате отмечается увеличение риска инсульта, инфаркта миокарда, но при этом реализуются противовоспалительные эффекты<sup>26</sup>. Ингибирование ЦОГ-2 оказывает отрицательное влияние на эндотелиальные и гладкомышечные клетки, кардиомиоциты и почки. Активация тромбоцитов, вазоконстрикция, эндотелиальная дисфункция, проаритмогенные эффекты, окислительный стресс, повышение артериального давления (АД) в конечном итоге приводят к коронарному тромбозу, развитию сердечной недостаточности и увеличению количества сердечно-сосудистых осложнений.

Для того чтобы подавить активность тромбоксана, необходимо полностью заблокировать ЦОГ-1 в тромбоцитах. Большинство НПВП может вызвать лишь преходящее ингибирование ЦОГ-1 в тромбоцитах (кроме ацетилсалициловой кислоты в дозе от 30 мг/сут и напроксена в высоких дозах)<sup>27</sup>.

В то же время все НПВП в той или иной степени являются ингибиторами ЦОГ-2. Установлено, что для реализации их анальгетического и противовоспалительного эффектов необходимо ингибировать активность ЦОГ-2 на 50–90%. Однако умеренная ЦОГ-2-селективность, измеренная в условиях *in vitro*, может быть утеряна в условиях *in vivo*. Это обуславливается повышением дозы НПВП и/или особенностями индивидуального ответа на такую терапию<sup>28</sup>.

Для того чтобы ответить на вопрос о том, играет ли степень ин-

гибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 роль в повышении риска тромботических осложнений, было проведено масштабное когортное исследование. В течение пяти лет под наблюдением находилось 716 395 пациентов в возрасте 50–84 лет<sup>29</sup>. Установлено, что все НПВП увеличивали риск инфаркта миокарда, причем он повышался при длительном применении НПВП и увеличении их дозы. У неселективных и селективных НПВП (сНПВП) (коксибов) указанный риск был сопоставим. Достоверно высокий риск был зафиксирован только у рофекоксиба и диклофенака.

Взаимосвязь между развитием тромботических осложнений и селективностью НПВП до сих пор не выявлена. Однако чем выше была степень ингибирования ЦОГ-2 (критическая – 90%), тем выше был риск развития инфаркта миокарда. Эторикоксиб ингибирует ЦОГ-2 менее чем на 90%. Поэтому он ассоциируется с меньшим риском развития инфаркта миокарда, чем препараты, которые ингибируют ЦОГ-2 более чем на 90% (диклофенак, индометацин, рофекоксиб).

Полученные результаты позволили сделать следующие выводы:

- ✓ необходимо разделять понятия «селективность НПВП» и «степень ингибирования ЦОГ»;
- ✓ более благоприятным профилем сердечно-сосудистой безопасности обладают НПВП, которые ингибируют ЦОГ-1 более чем на 95% или ЦОГ-2 менее чем на 90%;
- ✓ более высокая степень ингибирования ЦОГ-1 ассоциируется с увеличением риска ЖКТ-осложнений;

<sup>26</sup> Patrono C., Baigent C. Coxibs, traditional NSAIDs, and cardiovascular safety Post-PRECISION: what we thought we knew then and what we think we know now // Clin. Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 102. № 2. P. 238–245.

<sup>27</sup> Patrono C. Cardiovascular effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Curr. Cardiol. Rep. 2016. Vol. 18. № 3. P. 25.

<sup>28</sup> Warner T.D., Mitchell J.A. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic // FASEB J. 2004. Vol. 18. № 7. P. 790–804.

<sup>29</sup> García Rodríguez L.A., Tacconelli S., Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 52. № 20. P. 1628–1636.

Ревматология



✓ эторикоксиб ингибирует ЦОГ-2 менее чем на 90% и практически не оказывает влияния на ЦОГ-1. Сердечно-сосудистая безопасность нНПВП и сНПВП сравнивалась в метаанализе, включавшем 754 исследования. Согласно его результатам, все классы НПВП увеличивали риск развития сердечно-сосудистых осложнений (кроме напроксена), в том числе сердечной недостаточности. У коксибов и нНПВП (диклофенака, ибупрофена, напроксена) риск был сопоставимым<sup>30</sup>.

Оценка риска развития инфаркта миокарда на фоне применения НПВП проводилась и в условиях реальной клинической практики. Использование любой дозы диклофенака, напроксена, целекоксиба, ибупрофена в течение недели, месяца и более ассоциировалось с риском развития инфаркта миокарда. Наибольший риск отмечался в первый месяц использования НПВП<sup>31</sup>.

Наиболее крупным и длительным было изучение эторикоксиба и диклофенака в программе MEDAL. В исследовании были включены свыше 34 тыс. пациентов с ОА и РА в возрасте старше 60 лет. У большинства пациентов выявлены факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, 47% участников исследования страдали ар-

териальной гипертензией (АГ), у 38% – отмечали два и более факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний или сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, порядка 60% пациентов принимали антигипертензивные препараты. Частота сердечно-сосудистых катастроф у получавших данные препараты составила менее чем 4% и была сопоставима как по артериальным тромботическим явлениям, так и по инфаркту миокарда, инсульту, внезапной коронарной смерти. Если по частоте НЯ со стороны почек группы эторикоксиба и диклофенака были сопоставимы, то общая частота желудочно-кишечных осложнений при использовании эторикоксиба оказалась существенно ниже, как и частота случаев отмены терапии из-за ЖКТ-осложнений<sup>32, 33</sup>. В этом результаты программы MEDAL совпадают с результатами исследования PRECISION, в котором сравнивалась общая кардиобезопасность НПВП. Напроксен и ибупрофен обладали менее благоприятным профилем кардиобезопасности по сравнению с коксибами<sup>34</sup>. Длительность применения НПВП в программе MEDAL составляла не менее полутора лет. Согласно полученным результатам, прием и эторикоксиба, и диклофенака оказывал

влияние на развитие АГ. Однако в группе эторикоксиба негативный эффект был несколько более выраженным, при этом среднее максимальное повышение АД составляло не более 4,5 мм рт. ст. Максимальное повышение АД регистрировали в первый месяц терапии эторикоксибом 60–90 мг/сут и диклофенаком 150 мг/сут. Факторами риска повышения АД были АГ в анамнезе, возраст 65 лет и старше, ожирение<sup>35</sup>.

«При наличии указанных факторов риска следует более тщательно контролировать артериальное давление», – прокомментировала Д.С. Новикова. J.A. Pore и соавт. провели метаанализ клинических исследований (n = 1324), чтобы оценить изменение АД на фоне приема НПВП у нормотензивных и гипертензивных пациентов. У пациентов без АГ повышение АД на фоне приема НПВП было незначительным<sup>36</sup>.

В этой связи представляет интерес оценка гипертензивного эффекта эторикоксиба и диклофенака у больных ОА и РА, проведенная Н. Krum и соавт. по результатам программы MEDAL. Через четыре месяца терапии эторикоксибом у пациентов, принимавших блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы и диуретики в качестве монотерапии, не отмеча-

<sup>30</sup> Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N., Emberson J. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials // Lancet. 2013. Vol. 382. № 9894. P. 769–779.

<sup>31</sup> Bally M., Dendukuri N., Rich B. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data // BMJ. 2017. Vol. 357. P. j1909.

<sup>32</sup> 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.

<sup>33</sup> 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.

<sup>34</sup> Solomon D.H., Husni M.E., Libby P.A. et al. The risk of major NSAID toxicity with celecoxib, ibuprofen, or naproxen: a secondary analysis of the PRECISION trial // Am. J. Med. 2017. Vol. 130. № 12. P. 1415–1422.e4.

<sup>35</sup> 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. Vol. 48. № 4. P. 425–432.

<sup>36</sup> Pope J.E., Anderson J.J., Felson D.T. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure // Arch. Intern. Med. 1993. Vol. 153. № 4. P. 477–484.



## Симпозиум компании MSD

лось достоверного повышения систолического АД<sup>37</sup>.

Согласно результатам двойного слепого плацебоконтролируемого исследования с параллельными группами, эторикокиб не уменьшал антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты<sup>38</sup>.

В исследованиях по безопасности терапии НПВП в сочетании с антикоагулянтами при инфаркте миокарда продемонстрировано, что все НПВП ассоциируются с дозозависимым увеличением абсолютного риска серьезных кровотечений. Однако на фоне применения коксибов в сочетании с варфарином риск желудочно-кишечных кровотечений был меньше, чем при приеме ибупрофена, индометацина, напроксена<sup>39</sup>.

На основании анализа результатов исследования RE-LY A.P. Kent и соавт. (2018) сделали вывод, что комбинация пероральных антикоагулянтов и НПВП увеличивает риск кровотечений, мозгового инсульта и тромбоэмболических осложнений у пациентов с мерцательной аритмией. Следует уточнить, что коксибы в спектре принимаемых НПВП отсутствовали<sup>40</sup>.

Исходя из оценки сердечно-сосудистой безопасности НПВП, было сделано заключение: риск развития сердечно-сосудистых осложнений при длительном приеме НПВП и сНПВП сопоставим. На сегодняшний день имеющейся информации

Взаимосвязь между развитием тромботических осложнений и селективностью НПВП до сих пор не выявлена. Однако чем выше степень ингибирования ЦОГ-2 (критическая – 90%), тем выше риск развития инфаркта миокарда. Эторикокиб ингибирует ЦОГ-2 менее чем на 90%. Поэтому он ассоциируется с меньшим риском развития инфаркта миокарда, чем препараты, которые ингибируют ЦОГ-2 более чем на 90% (диклофенак, индометацин, рофекоксиб)

для определения более высокого или низкого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний для конкретного НПВП недостаточно. Все препараты данной группы могут вызывать развитие и дестабилизацию АГ, инфаркта миокарда, инсульта, мерцательной аритмии, сердечной недостаточности, почечной недостаточности. Риск увеличивается с первых недель терапии, независимо от исходного сердечно-сосудистого риска, при этом относительное его увеличение выше у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Безопасного терапевтического окна нет<sup>41, 42</sup>.

Поскольку на фоне приема НПВП отмечается снижение эффективности почти всех основных классов гипотензивных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фер-

мента, сартанов, мочегонных средств, бета-адреноблокаторов), за исключением антагонистов кальция, при АГ предпочтение следует отдавать блокаторам кальциевых каналов. Некоторые НПВП (в частности, ибупрофен), но не эторикокиб, блокируют антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты. Комбинация антикоагулянтов и НПВП увеличивает риск кровотечений и инсульта/тромбоэмболических осложнений. Однако терапия коксибами в сочетании с антикоагулянтами ассоциируется с меньшим риском кровотечений. Необходимо также помнить, что комбинация мочегонных препаратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/антагонистов рецепторов ангиотензина и НПВП увеличивает риск острой почечной недостаточности<sup>41, 42</sup>.

<sup>37</sup> Krum H., Swergold G., Curtis S.P. et al. Factors associated with blood pressure changes in patients receiving diclofenac or etoricoxib: results from the MEDAL study // J. Hypertens. 2009. Vol. 27. № 4. P. 886–893.

<sup>38</sup> 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.

<sup>39</sup> Cheetham T.C., Levy G., Niu F., Bixler F. Gastrointestinal safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients on warfarin // Ann. Pharmacother. 2009. Vol. 43. № 11. P. 1765–1773.

<sup>40</sup> Kent A.P., Brueckmann M., Fraessdorf M. et al. Concomitant oral anticoagulant and nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy in patients with atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. 2018. Vol. 72. № 3. P. 255–267.

<sup>41</sup> Pirlamarla P., Bond R.M. FDA labeling of NSAIDs: Review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease // Trends Cardiovasc. Med. 2016. Vol. 26. № 8. P. 675–680.

<sup>42</sup> Schmidt M., Lamberts M., Olsen A.M. et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for cardiovascular pharmacotherapy of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother. 2016. Vol. 2. P. 108–118.





Важными преимуществами Аркоксия® являются удобство приема (один раз в сутки) и возможность сочетания с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты, что может быть особенно актуальным у пациентов пожилого возраста

По словам Д.С. Новиковой, у пациентов с ревматическими заболеваниями, как правило, исходно уже отмечается высокий сердечно-сосудистый риск. Они чаще умирают от инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности. В связи с этим в рекомендациях Европейской антиревматической лиги по лечению пациентов с воспалительными артритами и сердечно-сосудистыми осложнениями указано, что назначать нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикостероиды следует с осторожностью, особенно пациентам с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким риском развития таковых.

В связи с этим особый интерес представляют результаты систематического обзора 22 мета-анализов<sup>43</sup>. G. Zingler и соавт. анализировали только наиболее крупные исследования, включавшие более 1000 пациенто-лет. Все исследования были разделены на три группы по выраженности системного воспаления: высокий, средний и низкий.

Следует отметить, что риск сердечно-сосудистых осложнений при приеме НПВП обусловлен двумя факторами – уровнем системного воспаления,

а также перекрестным взаимодействием простагландинов и тромбоксанов. При высоком уровне воспаления, который наблюдается при ревматоидном артрите, псориатическом артрите, анкилозирующем спондилите, НПВП могут даже снижать исходный сердечно-сосудистый риск. При умеренном уровне воспаления, который наблюдается при остеоартрите у пожилых пациентов, прием НПВП может не повышать сердечно-сосудистый риск. И только при низком уровне воспаления (колоректальная аденома, болезнь Альцгеймера и др.) применение НПВП приводит к существенному увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений<sup>43</sup>.

Полученные в ходе системного анализа данные позволили сделать следующие выводы:

- ✓ увеличенная частота сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с системным воспалением свидетельствует об уже имевшемся риске сердечно-сосудистых осложнений;
- ✓ НПВП – противовоспалительные препараты. Снижая воспаление, НПВП могут уменьшать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти у пациентов с системными воспалительными заболеваниями;
- ✓ повышение сердечно-сосудистого риска характерно для ацетаминофена, опиоидов, глюкокортикостероидов;
- ✓ необходимость использования НПВП у пациентов с системными воспалительными заболеваниями должна оцениваться исходя из показаний для назначения обезболивающей терапии и наличия факторов риска развития НЯ.

«Мы не должны отказываться от НПВП, особенно при хроническом болевом синдро-

ме. В случае с остеоартритом прием НПВП обычно длится две – четыре недели, поэтому вопрос кардиобезопасности стоит менее остро, чем при постоянном приеме. И если раньше мы рассматривали НПВП только как средства для симптоматического лечения ОА, то сегодня в ряде случаев – уже как базисные препараты для купирования воспаления», – подчеркнула докладчик, завершая выступление.

### Заключение

**Н**естероидные противовоспалительные препараты, широко применяемые при ревматических заболеваниях, в том числе при остеоартрите, различаются по селективности ингибирующего воздействия на изоформы ЦОГ, выраженности противовоспалительного и анальгетического эффектов, спектру нежелательных явлений. Эторикоксиб (Аркоксия®) – селективный ингибитор ЦОГ-2. Результаты клинических исследований и продолжительный опыт применения свидетельствуют о его высокой противовоспалительной и анальгетической активности, хорошей переносимости при длительном применении у пациентов с ОА. Эторикоксиб (Аркоксия®) характеризуется более низким риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, а по профилю сердечно-сосудистой безопасности не уступает традиционным (неселективным) НПВП. Важными преимуществами Аркоксия® являются удобство приема (один раз в сутки) и возможность сочетания с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты, что может быть особенно актуальным у пациентов пожилого возраста. ☺

<sup>43</sup> Zingler G., Hermann B., Fischer T., Herdegen T. Cardiovascular adverse events by non-steroidal anti-inflammatory drugs: when the benefits outweigh the risks // Expert. Rev. Clin. Pharmacol. 2016. Vol. 9. № 11. P. 1479–1492.

# РАСШИРЯЯ ГРАНИЦЫ ПРИВЫЧНОГО В ТЕРАПИИ БОЛИ

## АРКОКСИА® МОЖЕТ ПРЕДЛОЖИТЬ БОЛЬШЕ, ЧЕМ ВЫ ОЖИДАЕТЕ

- ▶ Широкие терапевтические возможности: дозировки 30, 60, 90, 120 мг<sup>1</sup>
- ▶ Достигает максимальной концентрации в плазме так же быстро, как инъекционные формы НПВП<sup>1,2,5,6,\*</sup>
- ▶ Аркоксия® 120 мг оказывает наиболее выраженное обезболивающее действие при острой боли среди всех НПВП, опережая даже Кеторолак 60 мг внутримышечно<sup>3</sup>
- ▶ Доказано снижает периферическую и центральную сенситизацию<sup>4,\*\*</sup>



### Ключевая информация по безопасности из инструкции по медицинскому применению препарата АРКОКСИА®

Регистрационный номер: ЛСР-009511/08. Торговое название: АРКОКСИА®. МНН: эторикоксиб. СОСТАВ: на 1 таблетку: эторикоксиб 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** Эторикоксиб при пероральном приеме в терапевтических концентрациях является селективным ингибитором циклооксигеназы-2 (COX-2). В клинических фармакологических исследованиях эторикоксиб дозозависимо ингибировал COX-2, не оказывая влияния на COX-1 при применении суточной дозы до 150 мг. Препарат не ингибирует синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка и не влияет на функцию тромбоцитов. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Симптоматическая терапия остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспаления, связанных с острым подтаранным артритом. Краткосрочная терапия умеренной острой боли после стоматологических операций. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Препарат АРКОКСИА® следует применять в минимальной эффективной дозе минимально возможным коротким курсом. **Остеоартроз.** Рекомендуемая доза составляет 30 мг один раз в день или 60 мг один раз в день. **Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит.** Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. При состояниях, сопровождающихся острой болью, препарат АРКОКСИА® следует применять только в острый период. **Острый подтаранный 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. **Острая боль после стоматологических операций.** Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. При лечении острой боли после стоматологических операций препарат АРКОКСИА® следует применять только в острый период не более 3 дней. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение. Полное или неполное сращение бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимость ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе в анамнезе). Беременность, период грудного вскармливания. Тяжелые нарушения функции печени (сывороточный альбумин <25 г/л или ≥10 баллов по шкале Чайлд-Пью). Тяжелая почечная недостаточность (КФ менее 30 мл/мин). Детский возраст до 16 лет. Воспалительные заболевания кишечника. Хроническая сердечная недостаточность (II–IV функциональный класс по NYHA). Неконтролируемая артериальная гипертензия, при которой показатели АД стойко превышают 140/90 мм рт. ст. Подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Подтвержденная гиперкальциемия. Прогрессирующие заболевания почек. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** У пациентов с повышенным риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта вследствие приема НПВП; у пациентов, имеющих в анамнезе факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, такие как дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка, отеки и задержка жидкости; у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не следует превышать дозу 60 мг один раз в день, пациентам с нарушениями функции печени средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью)—30 мг один раз в день; у пациентов с нарушениями функции почек, одновременно применяющих ингибиторы АПФ, диуретики ангиотензина II, особенно пожилые; у пациентов с снижением креатинина < 60 мл/мин; у пациентов с предшествующим значительным снижением функции почек, с ослабленной функцией почек, декомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом печени, находящиеся в группе риска при длительном применении НПВП. Следует соблюдать осторожность при сопутствующей терапии следующими препаратами: антикоагулянтами (например, варфарин); антиагрегантами (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел); препаратами, метаболизирующими сульфотрансферазами. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны ЖКТ при применении НПВП, в частности у пожилых, пациентов, которые одновременно принимают другие НПВП, в т.ч. ацетилсалициловую кислоту, а также у пациентов старшими заболеваниями ЖКТ в анамнезе, как изъязвлениями желудочно-кишечного кровотечения. Пациентам с известными факторами риска развития СС осложнением (такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) следует назначать эторикоксиб только после тщательной оценки пользы и риска. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата АРКОКСИА® пациентам, у которых в анамнезе имеются сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка или артериальная гипертензия. Во время лечения эторикоксибом следует обратить особое внимание на контроль АД, которое следует контролировать в течение 2 недель после начала лечения и периодически в дальнейшем. **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 30мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг. По 2, 4, 7 или 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминийевой фольги. По 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** Держать при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. Не использовать по истечению срока годности. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** По рецепту врача. **ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды.

1. Инструкция по применению препарата Аркоксия. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Мовалис. 3. <http://www.bandolier.org.uk/booth/painpag/Acturev/Analgesics/Leagtab.html>. 4. Lars Arendt-Nielsen Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 Inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis, 2016. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Кеторолак. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Аркоксан. \* В дозировке 120 мг. \*\* В дозировке 60 мг в группе пациентов с остеоартрозом.



ООО «МСД Фармасьютикалс»  
Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1. Тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94, [www.msd.ru](http://www.msd.ru)  
Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. MUSC-1244567-0000 01.2018