

Применение эторикоксиба в терапии остеоартрита

С.Г. Аникин, ORCID: 0000-0003-1721-2061, e-mail: artos2000@yandex.ru

Л.И. Алексеева✉, ORCID: 0000-0001-7017-0898, e-mail: dr.alekseeva@gmail.com

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Резюме

Остеоартрит (ОА) является одним из самых распространенных заболеваний скелетно-мышечной системы. Клинически ОА проявляется болью механического характера, припухлостью и непродолжительной утренней скованностью. Согласно эпидемиологическим исследованиям, у лиц, испытывающих хроническую боль, около трети хронической умеренной и сильной боли приходится именно на случаи ОА. В настоящее время рассматривается мультифакторная модель ОА, согласно которой это заболевание является результатом взаимодействия различных генетических, биологических, механических и обменных факторов. По современным представлениям, воспалительные реакции при ОА играют ведущую роль в развитии и прогрессировании этого заболевания. У пациентов с ОА при гистологических исследованиях синовиальной оболочки пораженного сустава выявляется целый ряд изменений, свойственный хроническому воспалению. В сыворотке крови, синовиальной жидкости и в тканях сустава может определяться повышение уровня некоторых провоспалительных цитокинов и снижение противовоспалительных цитокинов, а также развитие адаптивных иммунных клеточных реакций в тканях сустава, наблюдаемых и при других ревматических заболеваниях.

Благодаря высокой эффективности нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) заняли прочное место в терапии ОА. Во всех современных руководствах НПВП являются препаратами выбора уже на самых первых этапах лечения ОА в виде локальных или пероральных форм. Эторикоксиб является селективным ингибитором циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) и применяется для лечения ОА и других ревматических заболеваний. В статье обсуждаются возможности применения эторикоксиба у лиц с ОА. Представлен обзор клинических исследований эффективности и безопасности эторикоксиба у больных ОА.

Ключевые слова: остеоартрит, нестероидные противовоспалительные препараты, эторикоксиб, клиническая эффективность, безопасность

Для цитирования: Аникин С.Г., Алексеева Л.И. Применение эторикоксиба в терапии остеоартрита. *Медицинский совет*. 2020;(2):97–102. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-97-102.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Etoricoxib in the treatment of osteoarthritis

Sergey G. Anikin, ORCID: 0000-0003-1721-2061, e-mail: artos2000@yandex.ru

Liudmila I. Alekseeva✉, ORCID: 0000-0001-7017-0898, e-mail: dr.alekseeva@gmail.com

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34-A, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Osteoarthritis (OA) is one of the most common diseases of the musculoskeletal system.

The main symptoms of osteoarthritis are pain, stiffness, joint swelling. According to epidemiological studies, about one-third of the chronic moderate and severe pain is associated with OA. Currently, OA is considered as a multifactorial disease resulting from the interaction of various genetic, biological, mechanical, and metabolic factors. Inflammation plays a central role in development and progression of OA. In patients with OA, histological studies of the synovial membrane detected signs of chronic inflammation. The level of some proinflammatory cytokines may increased and the level of anti-inflammatory cytokines may decreased in blood serum, synovial fluid and joint tissue. Also, adaptive immune cell responses are detected in the joint tissues in patients of OA. Due to its high effectiveness, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in OA. Oral or local forms of NSAIDs are the drugs of choice in the initial stages of therapy in all guidelines. Etoricoxib is a selective inhibitor of cyclooxygenase 2 (COX-2) and is used for the treatment of OA and other rheumatic diseases. The article discusses the use of etoricoxib in patients with OA.

Keywords: osteoarthritis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, clinical efficacy, safety, etoricoxib

For citation: Anikin S.G., Alekseeva L.I. Etoricoxib in the treatment of osteoarthritis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):97–102. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-97-102.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром хронической боли является важнейшей проблемой современного здравоохранения. Согласно данным крупного эпидемиологического исследования, в европейских странах до 19% лиц в возрасте от 18 лет и старше испытывают боль в течение не менее 6 месяцев. При этом 34% из них имеют сильную боль (NRS = 8–10), 46% – постоянную боль, 54% – эпизодическую и 59% страдают от боли в течение от двух до 15 лет. Из лиц, испытывающих хроническую боль, 61% имели функциональные ограничения при выполнении работы или были неспособны работать вне дома, 19% потеряли работу и 13% сменили работу, при этом около трети хронической умеренной и сильной боли приходится на случаи остеоартрита [1].

Остеоартрит (ОА) считается одним из самых распространенных заболеваний скелетно-мышечной системы. По данным эпидемиологических исследований, его частота в России составляет 10–12%, достигая 85% в возрасте 75–90 лет. При этом до 25% лиц, страдающих ОА, испытывают частые обострения заболевания, сопровождающиеся выраженной клинической симптоматикой [2–4]. Этиология ОА до конца не известна. В настоящее время рассматривается мультифакторная модель заболевания, согласно которой ОА является результатом взаимодействия различных генетических, биологических, механических и обменных факторов.

По современным представлениям, воспалительные реакции при ОА играют ведущую роль в развитии и прогрессировании этого заболевания. При ОА в патологический процесс вовлекаются все компоненты сустава: хрящевая ткань, субхондральные отделы кости, синовиальная оболочка, мышцы и связочный аппарат, окружающие сустав [5]. Клинически ОА проявляется болью механического характера, припухлостью и непродолжительной утренней скованностью. Со временем характер боли может меняться, появляется боль воспалительного характера, возникающая в состоянии покоя и в ночное время. Локальное воспаление при ОА имеет хронический характер и в ряде случаев выявляется даже при отсутствии явных внешних признаков воспаления. На фоне клинической ремиссии признаки воспаления по данным МРТ выявляются до 81% случаев [6]. У пациентов с ОА при гистологических исследованиях синовиальной оболочки пораженного сустава продемонстрирован целый ряд изменений, свойственный хроническому воспалению: ее утолщение, инфильтрация воспалительными клетками, фиброз [7, 8]. В сыворотке крови и синовиальной жидкости при ОА определяется небольшое повышение уровня некоторых провоспалительных цитокинов: ФНО альфа, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-22 и снижение противовоспалительных цитокинов, ИЛ-10, а также развитие адаптивных иммунных клеточных реакций в тканях сустава [9, 10, 11].

Таким образом, в настоящее время воспалительный характер ОА не вызывает сомнения, и большая часть современных методов лечения этого заболевания направлена на подавление этой воспалительной реакции.

Благодаря высокой эффективности нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) заняли прочное место в терапии ОА. Во всех современных руководствах НПВП являются препаратами выбора уже на самых первых этапах лечения ОА в виде локальных или пероральных форм. Так, в 2019 г. Bannuru R.R. и соавт. [12] опубликовали обновленные и расширенные рекомендации Международного научного общества по изучению ОА (OARSI) по терапии пациентов с ОА коленных, тазобедренных суставов и генерализованной формой заболевания. Как и в более ранних международных рекомендациях, НПВП занимают важное место в лечении ОА. Для терапии ОА коленных, тазобедренных суставов, а также генерализованной формы в зависимости от клинической ситуации авторы рекомендуют использовать неселективные НПВП, предпочтительно с ингибиторами протонной помпы (ИПП), и селективные НПВП у лиц без серьезных сопутствующих заболеваний. Пациенты с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) должны принимать селективные НПВП или неселективные НПВП, но обязательно с ИПП. Хотя авторы этих рекомендаций в целом не рекомендуют пероральные НПВП лицам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но в отдельных ситуациях для уменьшения симптомов ОА возможно применение наиболее безопасных НПВП в минимально возможной дозе и по возможности коротким курсом.

Эторикоксиб является селективным ингибитором циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) и применяется для лечения ОА и других ревматических заболеваний. Препарат обладает высокой противовоспалительной и обезболивающей активностью с низким риском поражения ЖКТ. Хотя основной эффект эторикоксиба связан с подавлением воспалительных реакций, в некоторых исследованиях *in vitro* было также выявлено положительное влияние препарата на суставной хрящ, заключавшееся в подавлении продукции протеолитических ферментов хрящевого матрикса: матриксной металлопротеиназы-13, дисинтегрина и ADAMTS-5 [13].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТОРИКОКСИБА ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

Эторикоксиб обладает выраженным обезболивающим эффектом у пациентов с ОА. В шестинедельном двойном слепом РКИ (n = 617) эторикоксиб у лиц с ОА значительно уменьшал боль (WOMAC) в коленных суставах по сравнению с плацебо (13,9 vs 22,3 мм, $p < 0,05$) [14].

Поскольку боль как сложный биологический феномен имеет сложный комплексный характер, Moss P. и соавт. [15] провели РКИ (n = 86) с использованием разных методов оценки влияния на боль эторикоксиба при ОА коленного сустава. Спустя две недели приема препарата в дозе 60 мг/сут значительно уменьшалась не только интенсивность боли, но и показатель гиперальгезии, также улучшалась функция сустава ($p < 0,001$). При этом боль (WOMAC) уменьшалась на 30,7%, функциональная активность улучшилась на 28,4%, тест «встань и иди» – на 13%, и боль при выполнении раз-

личных двигательных тестов уменьшилась на 12,4–32,6%. Качественные показатели боли также значительно улучшались, в отличие от группы плацебо, где эти показатели ухудшились ($p < 0,001$). Балл PainDETECT снизился на 23,6%, и показатели местной холодной гиперальгезии и распространенной механической гиперальгезии – на 10–13,8%.

НПВП в ряде случаев при ОА могут оказывать анальгетический эффект, сопоставимый с действием опиоидов. В сетевом метаанализе Smith S.R. и соавт. [16] было выявлено, что НПВП при ОА уменьшали боль в такой же степени, как и опиоидные анальгетики: НПВП vs «мощные опиоиды» ($\Delta = -7,5$, $p = 0,08$), НПВП vs «менее мощные опиоиды» ($\Delta = -3,0$, $p = 0,13$), «менее мощные опиоиды» vs «мощные опиоиды» ($\Delta = -4,4$, $p = 0,31$).

В одном из последних сетевых метаанализов (44 исследования, $n = 19045$) Jung S.Y. и соавт. [17] выполнили сравнительную оценку эффективности эторикоксиба, ацеклофенака, пироксикама и мелоксикама по сравнению с другими НПВП, ацетаминофеном и трамадолом, которые не вошли в предыдущие опубликованные сетевые метаанализы. По влиянию на боль (WOMAC) все препараты оказывали значимый клинический эффект, включая плацебо. При этом наиболее высокий рейтинг снижения боли был выявлен у эторикоксиба. Стандартизованная разница средних колебалась от -18,29 (95% ДИ -28,1 до -8,46) для плацебо и до -20,6 (95% ДИ -30,67 до -10,49) для эторикоксиба. Аналогичные данные были получены и в другом сетевом метаанализе, где отмечался самый высокий значимый эффект эторикоксиба наряду с диклофенаком 150 мг/с [18]. Согласно рейтингу, в большей степени функциональную недостаточность уменьшали ацеклофенак > мелоксикам > эторикоксиб > трамадол, а скованность – эторикоксиб > ацеклофенак > мелоксикам > целекоксиб.

Анальгетики и НПВП могут по-разному влиять на отдельные симптомы ОА в зависимости от их выраженности. В подгруппе пациентов, имевших боль в суставе больше 60 мм (19 исследований), наилучшие результаты были продемонстрированы для эторикоксиба, целекоксиба, ацеклофенака и мелоксикама, а у лиц с болью ниже 60 мм (8 исследований) лучший эффект был выявлен для трамадола, целекоксиба и диклофенака. Таким образом, в целом наибольший рейтинг по влиянию на боль была у эторикоксиба, целекоксиба и ацеклофенака.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЭТОРИКОКСИБА

В клинических исследованиях отмечалась хорошая переносимость эторикоксиба, применявшегося в различных дозах для терапии остеоартрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита и острого подагрического артрита. При этом наиболее частые нежелательные явления (НЯ) были связаны с ЖКТ и сердечно-сосудистой системой.

ЖКТ-безопасность. Эторикоксиб обладает лучшей переносимостью и безопасностью по влиянию на ЖКТ

по сравнению с таким широко применяемым НПВП, как диклофенак. В исследовании EDGE [19] при использовании НПВП на протяжении до 9 месяцев у лиц с ОА ($n = 7111$) прекращение терапии из-за НЯ со стороны ЖКТ было значимо ниже при применении эторикоксиба по сравнению с диклофенаком (9,4 vs 19,2 на 100 человеко-лет, HR = 0,50 (95% ДИ 0,43 до 0,58; $p < 0,001$). Аналогичные данные были получены и в исследовании EDGE II [20]. Среди пациентов, болеющих ревматоидным артритом и получавших лечение эторикоксибом или диклофенаком на протяжении до 19 месяцев ($n = 4086$), частота прекращения приема НПВП из-за НЯ, связанных с ЖКТ, была значимо ниже при приеме эторикоксиба по сравнению с диклофенаком (5,2 vs 8,5 случаев на 100 пациенто-лет, HR = 0,62 (95% ДИ 0,47 до 0,81; $p < 0,001$). В этих двух исследованиях также была выявлена более низкая частота болей в животе, гастритов и диареи при приеме эторикоксиба по сравнению с диклофенаком.

В объединенном анализе 10 международных исследований [21] применения НПВП при ОА, ревматоидном артрите (РА) и анкилозирующем спондилите АС ($n = 5441$) частота язв, перфораций и кровотечений из верхних отделов ЖКТ при общей продолжительности наблюдения 44 месяца была значимо ниже при приеме эторикоксиба по сравнению с неселективными НПВП (диклофенак, ибупрофен, напроксен). Общая частота НЯ была 1,24% vs 2,48% ($p < 0,001$), ОР = 0,48 (95% ДИ 0,32 до 0,73).

При проведении объединенного анализа ИТТ трех двойных слепых РКИ из программы MEDAL ($n = 34701$) у лиц с ОА и РА было выявлено, что применение эторикоксиба в дозе 60 или 90 мг/с вызывало меньшее число неосложненных НЯ со стороны верхних отделов ЖКТ по сравнению с приемом диклофенака в дозе 150 мг/с. При этом частота осложненных НЯ (перфорации, обструкции, выраженные кровотечения) была сопоставима в этих двух группах [22]. В то же время объединенный анализ клинических исследований из программы MEDAL [23] выявил, что частота НЯ, связанных с нижними отделами ЖКТ (перфорация, кровотечение, непроходимость), значимо не отличалась между лицами, применявшими эторикоксиб или диклофенак.

В метаанализе Yang M и соавт. [24] (36 исследований 112351 пациента) при приеме НПВП более 4 недель не было выявлено различий в относительном риске возникновения клинически выявляемых язв (RR = 1,02; 95% ДИ 0,09 до 3,92) и эндоскопически выявляемых язв (RR = 1,18; 95% ДИ 0,37 до 2,96) при сравнении относительно селективных НПВП (набуметон, мелоксикам и этодолак) и коксибов. Однако в данном метаанализе проводились не прямые сравнения, что может оказывать влияние на получаемые результаты.

Таким образом, применение всех НПВП, как ЦОГ-2 селективных, так и неселективных, может сопровождаться поражением как верхних отделов ЖКТ, так и кишечника, что необходимо учитывать при назначении этих лекарственных средств пациентам, особенно с высоким

риском развития таких осложнений. Эторикоксиб является более безопасным НПВП по сравнению с неселективными НПВП, в том числе у лиц с высоким риском развития НЯ со стороны ЖКТ.

Кардиоваскулярная безопасность. Применение НПВП является фактором риска развития НЯ, ассоциированных с сердечно-сосудистой системой. Результаты РКИ и мета-анализов свидетельствуют о том, что прием НПВП может приводить к повышению артериального давления (АД), особенно у больных, уже имеющих артериальную гипертензию (АГ), повышению риска острого инфаркта миокарда (ОИМ), инсульта и усугублению застойной сердечной недостаточности (ЗСН). Однако в целом повышение риска кардиоваскулярных осложнений при приеме НПВП не превышает риск, наблюдаемый у лиц с ожирением, дислипидемией и курением [25].

По данным программы MEDAL [26], повышение АД отмечалось как при приеме эторикоксиба, так и при приеме диклофенака. При этом повышение АД при приеме эторикоксиба было выше по сравнению с диклофенаком (1,7–3,4 vs 0,6–1,6 мм рт. ст. для систолического и 0,9–1,0 vs 0,7–0,4 мм рт. ст. для диастолического АД). Частота прекращения лечения НПВП из-за повышения АД также была более высокой на эторикоксибе 60 и 90 мг/сут по сравнению с диклофенаком ($p < 0,05$).

В анализе объединенных данных трех исследований из программы MEDAL у лиц с ОА ($n = 24913$) и РА ($n = 9787$) частота венозных и артериальных тромбозов при приеме эторикоксиба в дозе 60–90 мг/сут была сопоставима с таковой при приеме диклофенака 150 мг/с [27].

В другом объединенном анализе восьми плацебо-контролируемых исследований [28] применение НПВП при ОА, РА и хронической боли в нижних отделах спины ($n = 4770$) сопровождалось повышением АД, при этом частота развития АГ была выше у лиц, принимавших эторикоксиб в дозе 90 мг/с, по сравнению с плацебо ($p = 0,001$), в то время как при сравнении напроксена и ибупрофена различия были незначимыми. Частота реноваскулярных НЯ, отеков нижних конечностей, ухудшения течения сердечной недостаточности и повышенный уровень креатинина в сыворотке крови между различными НПВП существенно не различались.

Masclee G.M.C. и соавт. [29] использовали базу данных крупного международного проекта SOS для оценки влияния различных 28 НПВП на риск развития ОИМ. Из 8,5 миллионов лиц, принимающих НПВП на момент исследования, было выявлено 79553 случаев ОИМ. Наибольший риск ОИМ был при использовании кеторолака ($OR = 2,06$; 95% ДИ 1,83 до 2,32), за которым в порядке убывания следовали индометацин, эторикоксиб, рофекоксиб, диклофенак, фиксированная комбинация диклофенака с мизопростолом, пироксикамом, ибупрофеном, напроксеном, целекоксибом, мелоксикамом, нимесулидом и кетопрофеном. Более высокие дозы НПВП ассоциировались с более высоким риском. При этом относительный риск развития ОИМ незначительно различался между разными НПВП, как ЦОГ-2 селективными, так и неселективными.

В крупном когортном исследовании «случай – контроль» (92163 случая госпитализации, $n = 8\,246\,403$) риск госпитализации по поводу ЗСН был дозозависимо связан с текущим приемом НПВП и различался в зависимости от применяемого препарата [30]. Терапия любым НПВП ассоциировалась с повышением риска госпитализации на 19% (стандартизованное $OR = 1,19$; 95% ДИ 1,17 до 1,22) по сравнению с применением НПВП в анамнезе. Повышение риска госпитализации было выявлено при использовании большинства широко применяемых в настоящее время в практической медицине НПВП: для диклофенака, ибупрофена, индометацина, кеторолака, напроксена, нимесулида, пироксикама, а также ЦОГ-2 селективных НПВП – для эторикоксиба и рофекоксиба. Минимальный риск был у напроксена 1,16 (95% ДИ 1,07 до 1,27), а максимальный – у кеторолака 1,83 (1,66–2,02). Риск госпитализации удваивался при использовании максимально высоких доз НПВП.

В многоцентровом европейском популяционном исследовании [31] с использованием шести баз данных здравоохранения разных стран ($n > 32$ миллионов) было выявлено 49 170 случаев ишемического инсульта (ИИ) у 4 593 778 лиц, которые начали принимать НПВП. Риск повышался при использовании как коксибов ($OR = 1,08$, 95% ДИ 1,02 до 1,15), так и неселективных НПВП ($OR = 1,16$ 95% ДИ 1,12 до 1,19). Из 32 НПВП наибольший риск был выявлен для кеторолака ($OR = 1,46$ 95% ДИ 1,19 до 1,78), а для напроксена, мелоксикама и кетопрофена в данном исследовании риск ИИ не увеличивался. В целом риск развития ИИ и транзиторных ишемических нарушений при приеме НПВП повышался в среднем на 13–46%. При этом риск ИИ был выше у пациентов более молодого возраста, мужского пола и у лиц, уже имевшими в анамнезе ИИ. Совместное применение с НПВП аспирина и других антикоагулянтов или антиагрегантов может снижать этот риск, но следует помнить о возможном повышении риска осложнений со стороны ЖКТ, в том числе и тяжелых кровотечений.

Таким образом, применение эторикоксиба, как и других НПВП, может сопровождаться развитием кардиоваскулярных НЯ, что необходимо учитывать при назначении этих препаратов лицам с повышенным риском развития таких НЯ.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭТОРИКОКСИБА В СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Применение НПВП у лиц старших возрастных групп связано с высоким риском НЯ, что требует тщательного выбора препарата и мониторинга проводимой терапии. Высокий риск развития НЯ связан с различными функциональными нарушениями, ассоциированными с возрастом, и высокой коморбидностью. Назначение НПВП пациентам пожилого возраста всегда сопровождается определенной настороженностью. В небольшом ($n = 19$) проспективном исследовании Wen-Nan


Huang и соавт. [32] при назначении эторикоксиба на протяжении 4 недель лицам в возрасте 75 лет и старше (макс возраст – 96 лет) с высокой степенью коморбидности при предшествующей неэффективности других НПВП отмечалось значимое уменьшение показателей WOMAS: боли, скованности и функциональной недостаточности. В среднем боль уменьшилась с 18 баллов до 4 ($p < 0,001$), скованность – с 4 до 2 ($p < 0,02$) и степень функциональной недостаточности – с 80,5 до 38,5 ($p < 0,001$). Также было выявлено значимое улучшение функции суставов при ходьбе ($p = 0,021$) и выполнении обычной повседневной работы ($p = 0,03$), улучшались показатели SF 37 и EQ 5D ($p < 0,05$).

В более крупном открытом рандомизированном проспективном исследовании ($n = 296$) эффективности НПВП у лиц с ОА коленных и тазобедренных суставов в возрасте 65–92 лет было показано, что эторикоксиб, диклофенак 150 мг/сут совместно с омепразолом, мелоксикам 15 мг/сут совместно с омепразолом и целекоксиб ($n = 40$) 200 мг/сут значимо уменьшали боль по ВАШ, показатели индекса WOMAS и улучшали общую оценку эффективности терапии пациентом и врачом. При приеме эторикоксиба чаще выявлялись умеренные подъемы АД у 11 человек (6,25%) из 176 больных, а частота отмены препарата достигала 2,27% [33].

Таким образом, в литературе встречаются единичные ограниченные исследования по оценке эффективности и безопасности эторикоксиба при ОА в старших возрастных группах. Для более полного понимания роли и места эторикоксиба в терапии ОА у лиц старшего и пожилого возраста требуются дальнейшие крупные сравнительные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эторикоксиб является селективным ингибитором ЦОГ-2. Препарат обладает высокой противовоспалительной и обезболивающей активностью с низким риском поражения ЖКТ. Селективность эторикоксиба к ЦОГ-2 выше в 106 раз по сравнению с ЦОГ-1. Подавление активности ЦОГ-2 при использовании терапевтических доз имеет дозозависимый характер, при этом препарат не подавляет синтез простагландинов в слизистой желудка и не оказывает существенного влияния на функцию тромбоцитов. Эторикоксиб хорошо всасывается после приема внутрь и демонстрирует линейную фармакокинетику. Биодоступность препарата близка 100%, прием пищи не оказывает существенного влияния на выраженность и скорость абсорбции. Основным путем элиминации является печеночный путь с последующей почечной экскрецией. Эторикоксиб метаболизируется главным образом изоферментом цитохрома P450 (CYP) 3A4. У пациентов с нарушением функции печени может потребоваться коррекция дозы препарата. Период полувыведения достигает 22 ч, что позволяет применять его 1 раз в сутки. Возраст пациентов не влияет на показатели фармакокинетики. Совместный прием препаратов, ингибирующих CYP3A4 или его индукторов, может влиять на эффективность и безопасность проводимой терапии [34].

В настоящее время эторикоксиб зарегистрирован для терапии ОА, РА, АС, острого подагрического артрита, лечения хронической боли в нижней части спины и для терапии острой боли после стоматологических операций. 

Поступила / Received 20.01.2020
Поступила после рецензирования / Revised 10.02.2020
Принята в печать / Accepted 11.02.2020

Список литературы / References

- Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *EJP*. 2006;10(4):287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
- Фоломеева О.М., Амирджанова В.Н., Якушева О.Е. Анализ структуры XIII класса болезней. *Российская Ревматология*. 1998;(1):2–7. Folomeeva O.M., Amirdzhanova V.N., Yakusheva O.E. Analysis of class XIII diseases structure. *Rossiyskaya Revmatologiya = Russian Rheumatology*. 1998;(1):2–7. (In Russ.)
- Saase van J.L., Romunde van L.K., Cats A., Vandenbroucke J.P., Valkenburg H.A. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(4):271–80. doi: 10.1136/ard.48.4.271.
- Peat G., McCarney R., Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(2):91–97. doi: 10.1136/ard.60.2.91.
- Goldring M.B., Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(5):471–478. doi: 10.1097/BOR.0b013e328349c2b1.
- Roemer F.W., Kassim J.M., Guermazi A., Thomas M., Kiran A., Keen R. et al. Anatomical distribution of synovitis in knee osteoarthritis and its association with joint effusion assessed on non-enhanced and contrast-enhanced MRI. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(10):1269–1274. doi: 10.1016/j.joca.2010.07.008.
- Lindblad S., Hedfors E. Arthroscopic and immunohistologic characterization of knee joint synovitis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 1987;30(10):1081–1088. doi: 10.1002/art.1780301001.
- Revell P.A., Mayston V., Lalor P., Mapp P. The synovial membrane in osteoarthritis: a histological study including the characterisation of the cellular infiltrate present in inflammatory osteoarthritis using monoclonal antibodies. *Ann Rheum Dis*. 1988;47(7):300–307. doi: 10.1136/ard.47.4.300.
- Scanzello C.R. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017; 29(1):79–85. doi: 10.1097/BOR.0000000000000353.
- Altobelli E., Angeletti P.M., Piccolo D., De Angelis R. Synovial fluid and serum concentrations of inflammatory markers in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis: A Systematic Review. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(3):170–179. doi: 10.2174/1573397113666170427125918.
- Smith M.D., Triantafyllou S., Parker A., Youssef P.P., Coleman M. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1997;24(2):365–371. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9034998-synovial-membrane-inflammation-and-cytokine-production-in-patients-with-early-osteoarthritis/>
- Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S.M.A. et al. OARS guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
- Liu P., Gu L., Ren L., Chen J., Li T., Wang X. et al. Intra-articular injection of etoricoxib-loaded PLGA-PEG-PLGA triblock copolymeric nanoparticles attenuates osteoarthritis progression. *Am J Transl Res*. 2019;11(11):6775–6789. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31814887-intra-articular-injection-of-etoricoxib-loaded-plga-peg-plga-triblock-copolymeric-nanoparticles-attenuates-osteoarthritis-progression/>
- Gottesdiener K., Schnitzer T., Fisher C., Bockow B., Markenson J., Ko A. et al. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(9):1052–1061. doi: 10.1093/rheumatology/41.9.1052.
- Moss P., Benson H.A.E., 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;25(11):1781–1791. doi: 10.1016/j.joca.2017.07.009.
- Smith S.R., Deshpande B.R., Collins J.E., Katz J.N., Losina E. Comparative pain reduction of oral

- non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(6):962–972. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135.
17. Jung S.Y., Jang E.J., Nam S.W., Kwon H.H., Im S.G., Kim D. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2018;28(6):1021–1028. doi: 10.1080/14397595.2018.1439694.
 18. Rasmussen S. NSAIDs are superior to paracetamol for osteoarthritic pain and function in a network meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2018;23(1):40–41. doi: 10.1136/ebmed-2017-110878.
 19. Baraf H.S., Fuentealba C., Greenwald M., Brzezicki J., O'Brien K., Soffer B. Gastrointestinal side effects of etoricoxib in patients with osteoarthritis: results of the Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness (EDGE) trial. *J Rheumatol*. 2007;34(2):408–420. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17304660-gastrointestinal-side-effects-of-etoricoxib-in-patients-with-osteoarthritis-results-of-the-etoricoxib-versus-diclofenac-sodium-gastrointestinal-tolerability-and-effectiveness-edge-trial/>
 20. Krueger K., Lino L., Dore R., Radominski S., Zhang Y., Kaur A. Gastrointestinal tolerability of etoricoxib in rheumatoid arthritis patients: results of the etoricoxib vs diclofenac sodium gastrointestinal tolerability and effectiveness trial (EDGE-II). *Ann Rheum Dis*. 2008;67(3):315–322. doi: 10.1136/ard.2007.082388.
 21. Ramey D.R., Watson D.J., Yu C., Bolognese J.A., Curtis S.P., Reicin A.S. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(5):715–722. doi: 10.1185/030079905X43686.
 22. Laine L., Curtis S.P., Cryer B., Kaur A., Cannon C.P. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Longterm (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007;369(9560):465–473. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60234-7.
 23. Laine L., Curtis S.P., Langman M., Jensen D.M., Cryer B., Kaur A., Cannon C.P. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1517–1525. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.067.
 24. Yang M., Wang H.T., Zhao M., Meng W.-B., Ou J.Q., Zou B., Lei P.-G. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(40):e1592. doi: 10.1097/MD.0000000000001592.
 25. Ray W.A., Varas-Lorenzo C., Chung C.P., Castellsague J., Murray K.T., Stein M. Cardiovascular risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients after hospitalization for serious coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(3):155–163. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.805689.
 26. Krum H., Swergold G., Curtis S.P., Kaur A., Wang H., Smugar S.S. Factors associated with blood pressure changes in patients receiving diclofenac or etoricoxib: results from the MEDAL study. *J Hypertens*. 2009;27(4):886–893. doi: 10.1097/HJH.0b013e328325d831.
 27. Cannon C.P., Curtis S.P., Fitzgerald G.A., Krum H., Kaur A., Bolognese J.A. 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.
 28. Curtis S.P., Ng J., Yu Q., Shingo S., Bergman G., McCormick C.L., Reicin A.S. Renal effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs in controlled clinical trials. *Clin Ther*. 2004;26(1):70–83. doi: 10.1016/S0149-2918(04)90007-0.
 29. Masclee G.M.C., Straatman H., Arfè A., Castellsague J., Garbe E., Herings R. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018;13(11):e0204746. doi: 10.1371/journal.pone.0204746.
 30. Arfè A., Scotti L., Varas-Lorenzo C., Nicotra F., Zambon A., Kollhorst B. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857.
 31. Schink T., Kollhorst B., Varas Lorenzo C., Arfè A., Herings R., Lucchi S. et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203362. doi: 10.1371/journal.pone.0203362.
 32. Huang W.-N., 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/bjbm.2017.2214.
 33. Сивордова Л.Е., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р. Доказательства целесообразности применения эторикоксиба в терапии остеоартроза у пациентов старших возрастных групп. *Успехи геронтологии*. 2016;29(2):286–290. Режим доступа: http://www.gersociety.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2016-29-02.pdf.
 34. Sivordova L.E., Zavadovsky B.V., Polyakova J.V., Akhverdyan Y.R. Evidence of feasibility etoricoxib therapy in osteoarthritis in elderly patients. *Uspekhi gerontologii = Advances in gerontology*. 2016;29(2):286–290. (In Russ.) Available at: http://www.gersociety.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2016-29-02.pdf.
 35. Takemoto J.K., Reynolds J.K., Remsburg C.M., Vega-Villa K.R., Davies N.M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of etoricoxib. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(11):703–720. doi: 10.2165/00003088-200847110-00002.

Информация об авторах:

Аникин Сергей Германович, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Министерства образования и науки Российской Федерации; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: artos2000@yandex.ru

Алексеева Людмила Ивановна, д.м.н., заведующая лабораторией, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Министерства образования и науки Российской Федерации; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: dr.alekseeva@gmail.com

Information about the authors:

Sergey G. Anikin, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: artos2000@yandex.ru

Lyudmila I. Alekseeva, Dr. of Sci. (Med.), Head of Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology" of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: dr.alekseeva@gmail.com