



ПОВОРОЗНЮК В.В.,

БЫСТРИЦКАЯ М.А.

ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», отдел клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата, г. Киев

ИННОВАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА — СОВРЕМЕННЫЙ ЦОГ-2-СЕЛЕКТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ АРКОКСИЯ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — одни из наиболее часто используемых средств в современной медицине. Спектр применения обусловлен двумя основными эффектами этой группы препаратов: противовоспалительным и обезболивающим. Потребность в обезболивающих препаратах постоянно возрастает, что связано с увеличением длительности жизни пациентов с хроническими заболеваниями и, соответственно, с увеличением распространенности этих заболеваний в популяции. Особенно это касается патологии опорно-двигательного аппарата, сопровождающейся хроническим болевым синдромом и требующей длительной приема обезболивающих средств.

Несмотря на большой спектр НПВП, продолжается поиск новых средств — более эффективных и менее токсичных. Усовершенствование препаратов происходит в различных направлениях: от поиска новых формул до создания наиболее удобных фармацевтических форм.

Механизм действия НПВП обусловлен влиянием на метаболизм арахидоновой кислоты и угнетением каскада воспалительных реакций. Все НПВП разделяются в зависимости от действия на фермент циклооксигеназу (ЦОГ), а точнее на две ее изоформы — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 постоянно экспрессируется в тканях в нормальных условиях, в том числе в тканях оболочки желудка, почек, в эндотелии сосудов и т.д. ЦОГ-2 индуцируется провоспалительными цитокинами, и ее количество повышается в воспаленных тканях [9, 15]. Неселективные НПВП блокируют оба изофермента в равной степени и параллельно с планируемым противовоспалительным и обезболивающим эффектом приводят к нежелательным явлениям, вызванным воздействием на ЦОГ-1. Наиболее распространенные из них — гастроинтестинальные проявления. Новые нестероидные противовоспалительные средства в отличие от

традиционных селективно блокируют ЦОГ-2, изоформу фермента, участвующую в формировании боли и воспаления, и приводят к значительно меньшему количеству побочных эффектов [9, 15].

В ряду высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 появился принципиально новый препарат с уникальными свойствами, основанными на новой химической формуле, — **эторикоксиб (Аркоксиа®)**. Этот препарат по своей химической структуре отличается от более ранних НПВП [7]. Существует два основных класса новых НПВП: сульфаниламиды и сульфаниловые производные [12] и эторикоксиб — единственный применяемый в клинике селективный трициклический метилсульфанил (рис. 1) [7].

Особенности препарата в первую очередь обусловлены фармакокинетическим профилем эторикоксиба: быстротой наступления эффекта и его длительностью.

Как показывают результаты клинических исследований, действие эторикоксиба начинается быстро и длится в течение суток. В клиническом исследовании при острой зубной боли эторикоксиб в дозе 120 мг начинал действовать через 24 минуты после приема. Фармакокинетику эторикоксиба при пероральном приеме в дозах от 5 до 120 мг изучали в

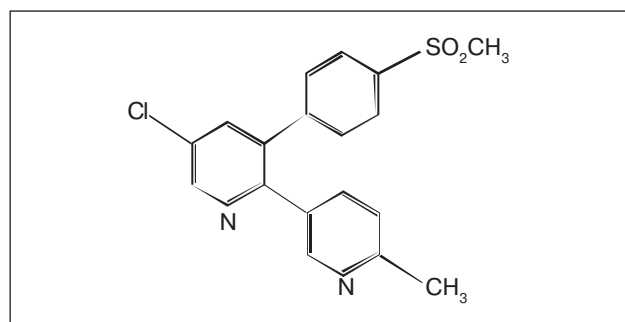


Рисунок 1. Молекула эторикоксиба — трициклический метилсульфонил с пиридинилпиридиновой группой

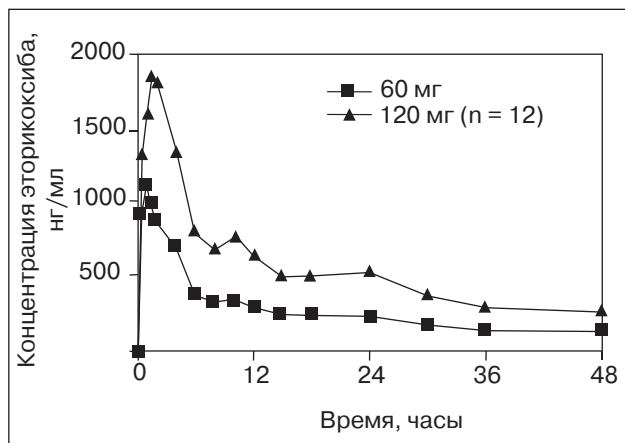


Рисунок 2. Концентрация эторикоксиба в сыворотке крови после перорального приема (адаптировано по Friesen R., Dube D., Fortin R. et al., 1998 [7])

рандомизированном открытом исследовании однократного приема увеличивающихся доз с участием 12 здоровых добровольцев в возрасте от 25 до 60 лет (средний возраст 36 лет). На рис. 2 показана концентрация эторикоксиба в сыворотке крови после приема препарата в дозах 60 и 120 мг. Биодоступность эторикоксиба при пероральном приеме приближалась к 100 %. Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация в плазме — время» были пропорциональны дозе препарата в диапазоне доз до 120 мг. Пиковые концентрации в плазме наблюдались примерно через 1 час после приема препарата, а период полувыведения ($t_{1/2}$) был равен приблизительно 22 часам [7].

Фармакокинетика эторикоксиба линейна и пропорциональна дозе. Фармакокинетический профиль эторикоксиба отличается от профиля других препаратов. Время достижения максимальной концентрации эторикоксиба в плазме (T_{max}) одно из самых коротких и равно 1 ч, а период полувыведения макси-

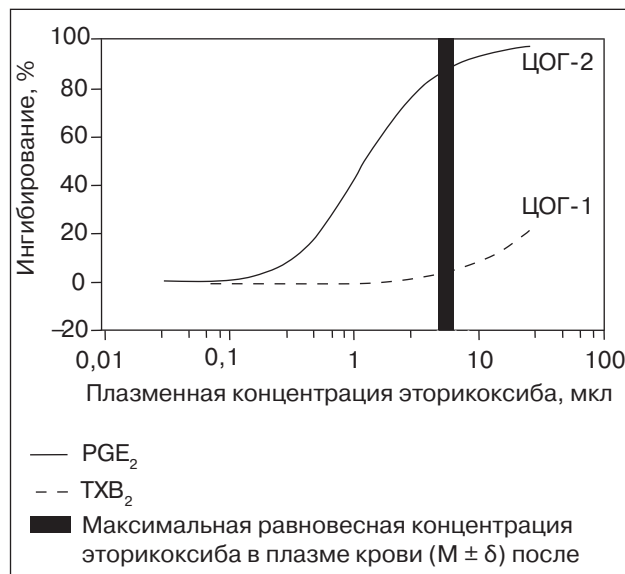


Рисунок 3. Ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2 при приеме различных доз эторикоксиба (адаптировано по Riendeau D., Percival M., Brideau C. et al., 2001 [14])

мальный — 22 часа, в то время как, например, T_{max} диклофенака натрия — золотого стандарта — находится в пределах от 2 до 6 часов при $t_{1/2}$ 1–6,75 ч (табл. 1).

Еще одной особенностью препарата является высокая селективность эторикоксиба по отношению к ЦОГ-2 в сравнении с ЦОГ-1, которая была показана в исследованиях *ex vivo* на цельной крови. Ингибирование ЦОГ-1 оценивали по синтезу тромбоксана B_2 (TXB₂), а ингибирование ЦОГ-2 — по синтезу простагландина E_2 (PGE₂).

На рис. 3 показано ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в процентном отношении средней концентрацией эторикоксиба в плазме крови после приема 100 мг препарата. Фармакодинамические данные взяты из двойного слепого рандомизированного плацебо-

Таблица 1. Фармакокинетические характеристики НПВП (адаптировано по Dallob A., Hawkey C., Greenberg H., 2003 [5])

Препарат	T_{max} , часы	$t_{1/2}$, часы
Эторикоксиб	1	22
Целебрекс	2–3	8–12
Диклофенак натрия (модифицированного высвобождения)	2–4	1–2,3
Диклофенак натрия (продленного высвобождения)	5,3–6,05	2,3; 6,75
Диклофенак калия (немедленного высвобождения)	1/3–1	1–2
Ибупрофен	1–2	1,8–2
Мелоксикам	4,9–6	15–20
Напроксен	2–4	12–17
Напроксен (замедленного высвобождения)	4–6	12–17
Напроксен натрия	1–2	12–17
Напроксен натрия (продленного высвобождения)	5	15
Индометацин	0,5–2	3–11
Индометацин (модифицированного высвобождения)	6,2	3–11
Нимесулид	2–3	2–5

контролируемого перекрестного исследования однократного приема повышающихся доз, в котором 16 здоровых добровольцев мужского пола принимали эторикоксид (5, 10, 25, 50, 125, 250 или 500 мг). Пробы крови брали перед приемом и через 1,5; 4; 8 и 24 часа после приема препарата. Равновесные плазменные концентрации после приема 100 мг препарата совпадали с практически максимальным ингибированием ЦОГ-2 и минимальным ингибированием ЦОГ-1 [14].

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики привели к уникальности этого препарата в клинике. Высокая скорость купирования болевого синдрома стала предпосылкой для применения эторикоксида в хирургической практике.

С тем чтобы оценить анальгетический эффект, переносимость и профиль безопасности эторикоксида у пациентов с послеоперационной болью после ортопедических операций, проводилось клиническое исследование для сравнения эторикоксида с плацебо и напроксеном натрия (вариант препарата с контролируемым высвобождением)* у пациентов после операции эндопротезирования тазобедренного сустава или коленного сустава [14].

Пациентам после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава с умеренной или интенсивной послеоперационной болью в течение 72 часов после хирургического вмешательства назначали эторикоксид в однократной дозе 120 мг ($n = 80$), плацебо ($n = 75$) или напроксен натрия в дозе 1100 мг ($n = 73$) в 1-й день исследования (часть 1). Во второй части исследования (2–7-й день) пациенты, получавшие эторикоксид в дозе 120 мг в 1-й день, продолжали получать эторикоксид в той же дозе, а пациенты, получавшие плацебо или напроксен натрия в дозе 1100 мг в 1-й день, в дальнейшем получали плацебо.

Максимальная рекомендованная доза эторикоксида для купирования болевого синдрома в послеоперационном периоде при ортопедических операциях (острая боль) составила 120 мг один раз в сутки, при этом его следует использовать только в течение периода выраженной боли (максимально в течение 8 дней) [14].

Скорость действия препарата оценивали по шкале купирования болевого синдрома в течение 8 часов (TOPAR-8), значение которой рассчитывали посредством умножения баллов обезболивания/купирования болевого синдрома, регистрируемых через 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 7 и 8 часов, на продолжительность (в часах) со времени предыдущей оценки и суммирования этих значений. Возможное количество баллов TOPAR-8 составляло от 0 до 32, при этом чем выше балл, тем более эффективен препарат. Другим критерием эффективности при применении однократных доз была доля пациентов с подтвержденным заметным эффектом обезболивания [14].

Во второй части исследования оценивали использование экстренной терапии опиоидными анальгетиками, общую оценку пациентом исследуемого препарата и оценку интенсивности боли пациентом, определяемую как среднее значение оценок пациента за период от 2-го до 7-го дня. Из 228 рандомизированных пациентов 60 % составили женщины, 40 % — мужчины. Средний возраст пациентов составлял приблизительно 65 лет. 40 % пациентов перенесли операцию по эндопротезированию тазобедренного сустава и 60 % — коленного. Исходная интенсивность боли оценивалась как умеренная у 78 % пациентов и как интенсивная — у 22 % пациентов.

Средние показатели (в баллах) эффекта обезболивания/купирования болевого синдрома за первые 8 часов после применения начальной дозы исследуемого препарата свидетельствовали в пользу более высокой эффективности эторикоксида в дозе 120 мг по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) [14]. Средние баллы обезболивания были выше, что указывает на более выраженное улучшение, в группе, получавшей эторикоксид в дозе 120 мг, чем в группе, получавшей плацебо, начиная с первого часа после применения препарата. Различия между 2 группами (еторикоксид и плацебо) достигали уровня статистической значимости через 3 часа ($p = 0,003$) и оставались статистически значимыми до 8 часов ($p < 0,001$). Более высокая эффективность эторикоксида в дозе 120 мг по сравнению с плацебо сохранялась и через 10, 12, 20 и 24 часа ($p < 0,001$). Анальгезирующее действие эторикоксида в дозе 120 мг было аналогичным таковому напроксена натрия (с контролируемым высвобождением) в дозе 1100 мг в течение первого дня. Эторикоксид в дозе 120 мг позволил достичь значительно более быстрого снижения выраженности болевого синдрома в первый день, чем плацебо ($p < 0,05$), при этом купирование болевого синдрома наблюдалось у значительно большего количества пациентов ($p = 0,012$).

Также у значительно большего количества пациентов, получавших эторикоксид (51,3 %), отмечалось клинически значимое снижение выраженности болевого синдрома по сравнению с таковым в группе пациентов, получавших плацебо (32 %) ($p = 0,012$).

Большее количество пациентов в группе, получавшей эторикоксид в дозе 120 мг (53 %), и в группе, получавшей напроксен натрия (с контролируемым высвобождением) в дозе 1100 мг (60 %), по сравнению с долей пациентов в группе плацебо (26 %) оценивали лекарственное средство как хорошее, очень хорошее или отличное.

У пациентов, получавших эторикоксид в дозе 120 мг, возникала необходимость в экстренной терапии обезболивающими средствами намного позже, чем у пациентов, получавших плацебо, и значительно меньшее их количество испытывало потребность в применении опиоидных анальгетиков ($p < 0,05$).

* Таблетки с контролируемым высвобождением — препарат с системой быстро распадающейся таблетки, сочетающей в себе компонент быстрого высвобождения и замедленного высвобождения.

Количество пациентов, нуждающихся в опиоидных анальгетиках, в двух группах активной терапии (эторикоксид и напроксен) достоверно не отличалось.

Во время второй фазы исследования пациенты в группе, получавшей эторикоксид в дозе 120/120 мг, принимали в среднем 2,6 таблетки/сутки гидрокодона, а пациенты в группе, получавшей плацебо, принимали 4,0 таблетки/сутки ($p < 0,001$) в течение следующих 6 дней [14].

В целом у 65,3 % пациентов в группе, получавшей плацебо/плацебо, у 67,5 % пациентов в группе, получавшей эторикоксид в дозе 120/120 мг, и у 72,6 % пациентов в группе, получавшей напроксен натрия в дозе 1100 мг/плацебо, наблюдалось развитие 1 или более побочных явления в течение 7-дневного периода исследования. Наиболее часто сообщалось о следующих трех побочных явлениях: запор, тошнота и лихорадка, — явлениях, обычных у пациентов в послеоперационном периоде. Частота развития запоров была выше в группах, получавших плацебо/плацебо (17,3 %) и напроксен натрия в дозе 1100 мг/плацебо (17,8 %), чем в группе, получавшей эторикоксид (6,2 %). Более высокая частота развития запоров в группе пациентов, получавших плацебо/плацебо и напроксен натрия/плацебо, может быть объяснена за счет увеличения объема применения экстренной терапии препаратами гидрокодона или ацетаминофена в этих группах [14].

Частота развития тошноты была сходной в 3 группах. Лихорадка отмечалась более часто в группах пациентов, получавших плацебо (8,0 %) и напроксен натрия (11,0 %), чем в группе, получавшей эторикоксид в дозе 120/120 мг (2,5 %).

У четырех (5,0 %) из 80 пациентов в группе, получавшей эторикоксид в дозе 120 мг, наблюдалось развитие гипотензии от легкой до умеренной степени выраженности в течение исследования. Все эпизоды гипотензии были преходящими и не требовали дополнительного применения лекарственных средств. Все 4 пациента получали медикаментозное лечение по поводу гипертензии до включения в исследование. Ни один из пациентов не прекратил применение исследуемого препарата в связи с гипотензией.

Все вышеизложенное свидетельствует о высокой анальгетической эффективности эторикоксида в до-

зе 120 мг в сутки и возможности его использования в качестве обезболивающего средства в послеоперационном периоде при вмешательствах на костно-мышечной системе.

Эторикоксид накапливается в больших концентрациях в тканях и синовиальной жидкости, где эффективно блокирует простагландины с момента поступления в ткани и до 24 часов, обеспечивая выраженный противовоспалительный и обезболивающий эффект. Значимая концентрация препарата, приводящая к эффективному торможению ЦОГ-2, достигается в экссудате послеоперационной раны при эндопротезировании тазобедренного сустава в течение 2 часов. В группе плацебо, напротив, наблюдалось увеличение концентрации PGE_2 в зоне оперативного вмешательства, что иллюстрирует немедленное действие эторикоксида при попадании в воспаленные ткани. Быстрое и длительное блокирование эторикоксидом продукции простагландинов в зоне оперативного вмешательства позволяет рассматривать этот препарат как потенциальный ингибитор гетеротопической оссификации — одного из осложнений эндопротезирования суставов.

К уникальным свойствам эторикоксида относится также способность проникать в спинномозговую жидкость (СМЖ). В среднем максимальная концентрация эторикоксида в СМЖ около 70 нг/мл, что превышает концентрации рофекоксида (40–60 нг/мл), вальдекоксида (25 нг/мл) и целекоксида (2 нг/мл) при схожих обезболивающих дозах. Возможно, высокий обезболивающий эффект эторикоксида связан также с относительно высокой концентрацией препарата в СМЖ и непосредственным влиянием на нервные структуры [18].

Также была проведена серия исследований по эффективности эторикоксида в лечении болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом (ОА) суставов (табл. 2).

Эффективные дозы эторикоксида у пациентов с ОА были изучены в большом исследовании по подбору дозы. В двойное слепое рандомизированное исследование были включены 617 мужчин и женщин с клинически и рентгенологически подтвержденным диагнозом ОА коленных суставов [8]. В первой части пациенты с болевым синдромом после

Таблица 2. Клинические исследования эффективности эторикоксида в лечении пациентов с остеоартрозом [3, 6, 8, 11, 16, 17]

Исследования	Количество включенных пациентов
Исследование по подбору дозы эторикоксида	617
Эторикоксид 30 мг один раз в день	
В сравнении с целекоксибом 200 мг один раз в день (2 исследования 3-й фазы идентичного дизайна)	1207
В сравнении с ибупрофеном 800 мг 3 раза в день (2 исследования 3-й фазы идентичного дизайна)	1076
Эторикоксид 60 мг один раз в день	
В сравнении с напроксеном 500 мг два раза в день (исследование 3-й фазы в США)	496
В сравнении с напроксеном 500 мг два раза в день (международное исследование 3-й фазы)	501
В сравнении с диклофенаком 50 мг 3 раза в день (международное исследование 4-й фазы)	516
Всего 8 клинических исследований	> 4400 пациентов с ОА

3–15-дневного периода отмены НПВП были рандомизированы в группы для получения эторикоксиба в дозах 5 мг ($n = 117$), 10 мг ($n = 114$), 30 мг ($n = 102$), 60 мг ($n = 112$) или 90 мг ($n = 112$) в день или плацебо ($n = 60$) в течение 6 недель. В период скрининга и обострения заболевания, а также через 1, 2, 4 и 6 недель лечения оценивались следующие показатели эффективности: индекс боли, скованность и функциональная активность по шкале WOMAC, общая оценка результатов лечения пациентом и исследователем.

Во второй части исследования (8 недель) пациенты, получавшие плацебо в первой части, стали получать диклофенак натрия 50 мг 3 раза в день. Первая часть исследования по подбору дозы выявила, что максимальная эффективность эторикоксиба достигается в дозе 60 мг в день. Эторикоксиб в дозе 30 мг также обеспечивает статистически достоверное ($p < 0,05$) и клинически значимое уменьшение боли. Фактически эффективность эторикоксиба 30 мг у пациентов с ОА была аналогична таковой при применении диклофенака 50 мг 3 раза в день во второй части исследования.

В среднем в течение периода со 2-й по 6-ю неделю все дозы эторикоксиба (5–90 мг) продемонстрировали большую эффективность, чем плацебо. На рис. 4 продемонстрирован эффект различных доз эторикоксиба, определенный по шкале WOMAC.

В следующем исследовании изучали эффект эторикоксиба в дозе 30 мг в день в сравнении с таковым целекоксиба в дозе 200 мг один раз в день у пациентов с ОА. Это многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование было разработано в 2

частях: в первой части пациенты получали активное лечение и плацебо в течение 12 недель; во второй части пациенты, успешно завершившие участие в первой части, продолжили такое же лечение, а пациенты, получавшие плацебо, были распределены в группу активного лечения в течение 14 недель эторикоксибом или целекоксибом на основе их первоначальной рандомизации при включении в исследование. В исследование были включены мужчины и женщины 40 лет и старше с остеоартрозом без сопутствующей патологии, у которых в течение минимум 6 месяцев наблюдались симптомы ОА тазобедренных или коленных суставов I–III ст. по оценке Американской ревматологической ассоциации, и страдающие от болей, вызванных ОА на фоне противовоспалительной терапии. В этих 2 исследованиях 3-й фазы эторикоксиб в дозе 30 мг был как минимум не менее эффективен, чем целекоксиб в дозе 200 мг, по шкале WOMAC. Два вида активного лечения — эторикоксиб 30 мг и целекоксиб 200 мг были признаны одинаково эффективными для уменьшения боли как по результатам первой части исследования — через 12 недель, так по результатам последующих 14 недель лечения. В первом исследовании средние величины боли составили около 67 мм на исходном уровне во всех 3 лечебных группах. Через 12 недель лечения величины боли снизились до 39,6 мм при использовании эторикоксиба 30 мг, 42,8 мм при использовании целекоксиба 200 мг и 54,2 мм при использовании плацебо [3].

В двух исследованиях сравнивали эторикоксиб 30 мг в сутки с ибупрофеном 2400 мг в сутки. В результате первого исследования не найдено отли-

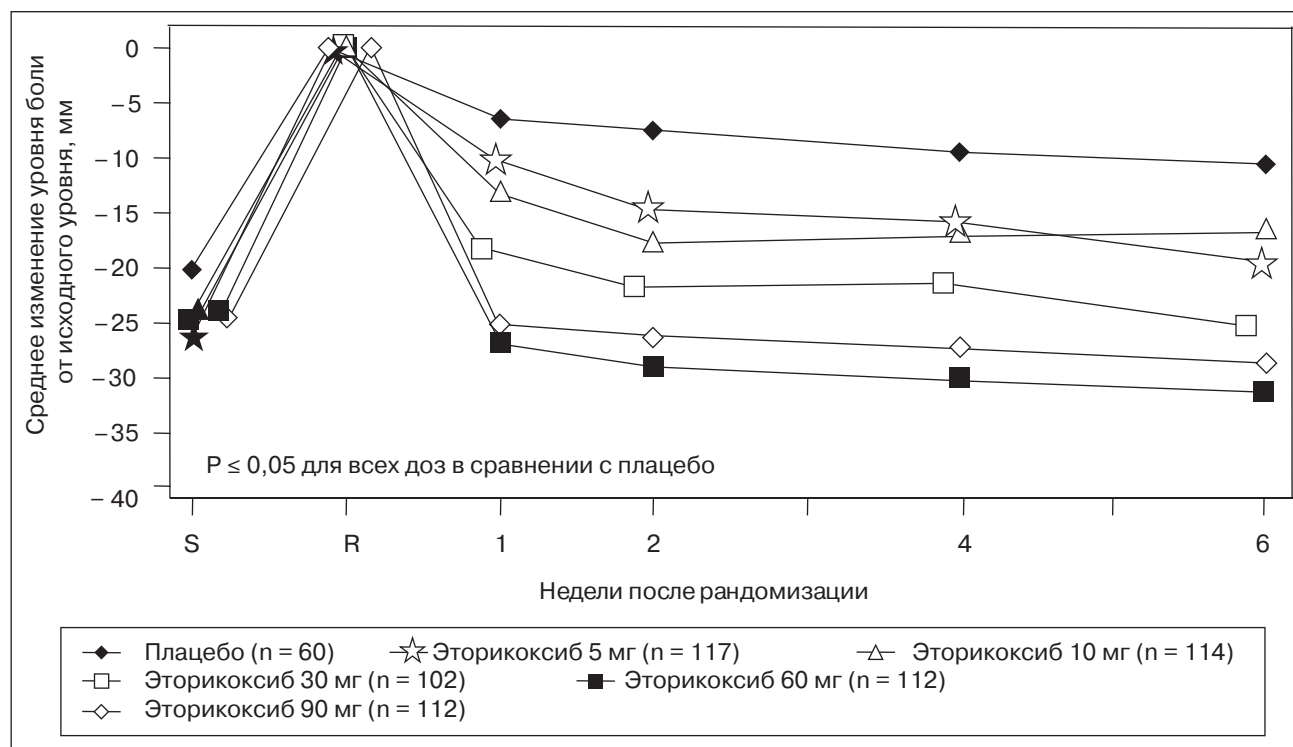


Рисунок 4. Динамика болевого синдрома под влиянием разных доз эторикоксиба (адаптировано по Gottesdiener K., Schnitzer T., Fisher C., 2002 [8])

чий в эффективности предложенных препаратов в плане влияния на интенсивность болевого синдрома. По результатам второго исследования эторикоксиб в дозе 30 мг был более эффективен в сравнении с ибупрофеном 2400 мг/сутки в лечении пациентов с ОА тазобедренных и коленных суставов с длительностью терапии 12 недель (рис. 5) [16]. В двух исследованиях не было найдено отличий между группами активной терапии во влиянии на функциональные возможности, но было получено достоверное улучшение в сравнении с плацебо.

Также сравнивали эффективность эторикоксиба 60 мг в лечении пациентов с ОА с напроксеном 1000 мг [6, 11]. Пациенты рандомизированно были разделены на 3 группы: плацебо ($n = 112$), эторикоксиб ($n = 446$), напроксен ($n = 439$). Эторикоксиб 60 мг один раз в день соответствовал высокой дозе напроксена (500 мг два раза в день), что было определено специфическими критериями сравнения, и превосходил плацебо в уменьшении болевого синдрома при ОА, а также улучшал функциональное состояние и общее течение заболевания ($p < 0,001$ в сравнении с плацебо) через 12 недель. В международном исследовании средние значения шкалы WOMAC составили 68,70 мм для плацебо ($n = 56$), 64,91 мм для эторикоксиба ($n = 224$) и 65,64 мм для напроксена ($n = 221$) на исходном уровне. Через 12 недель терапии эти величины уменьшились на 25,76 мм для эторикоксиба 60 мг и на 25,32 мм для напроксена ($p < 0,001$ для эторикоксиба

и напроксена при сравнении с плацебо). Существенное уменьшение интенсивности болевого синдрома при использовании эторикоксиба 60 мг сопровождалось улучшением функции, что отражалось в данных шкалы WOMAC (рис. 6).

Средние исходные величины шкалы функциональных возможностей WOMAC составили 68,95 мм для плацебо, 64,03 мм для эторикоксиба и 63,71 мм для напроксена. Лечение снизило эти величины на 20,88 мм при использовании эторикоксиба 60 мг и на 20,73 мм при использовании напроксена 1000 мг (500 мг два раза в день) к окончанию 12 недель исследования (для обоих препаратов $p < 0,001$ в сравнении с плацебо).

В следующем рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании [17] сравнивали эффективность лечения пациентов с подтвержденным клинически и рентгенологически диагнозом ОА коленных и тазобедренных суставов при применении эторикоксиба 60 мг один раз в день ($n = 256$) и диклофенака 50 мг 3 раза в день ($n = 260$) в течение 6 недель. Применение эторикоксиба 60 мг один раз в день и диклофенака 50 мг 3 раза в день обеспечивало одинаково эффективное и устойчивое облегчение боли при ОА в течение 6 недель исследования. Наиболее ранние эффекты обоих препаратов, измерявшиеся по шкале боли WOMAC, зафиксировались на 2-й неделе и сохранялись в течение всего периода лечения. Максимальный эффект наблюдался на 6-й неделе. К окончанию исследования пока-

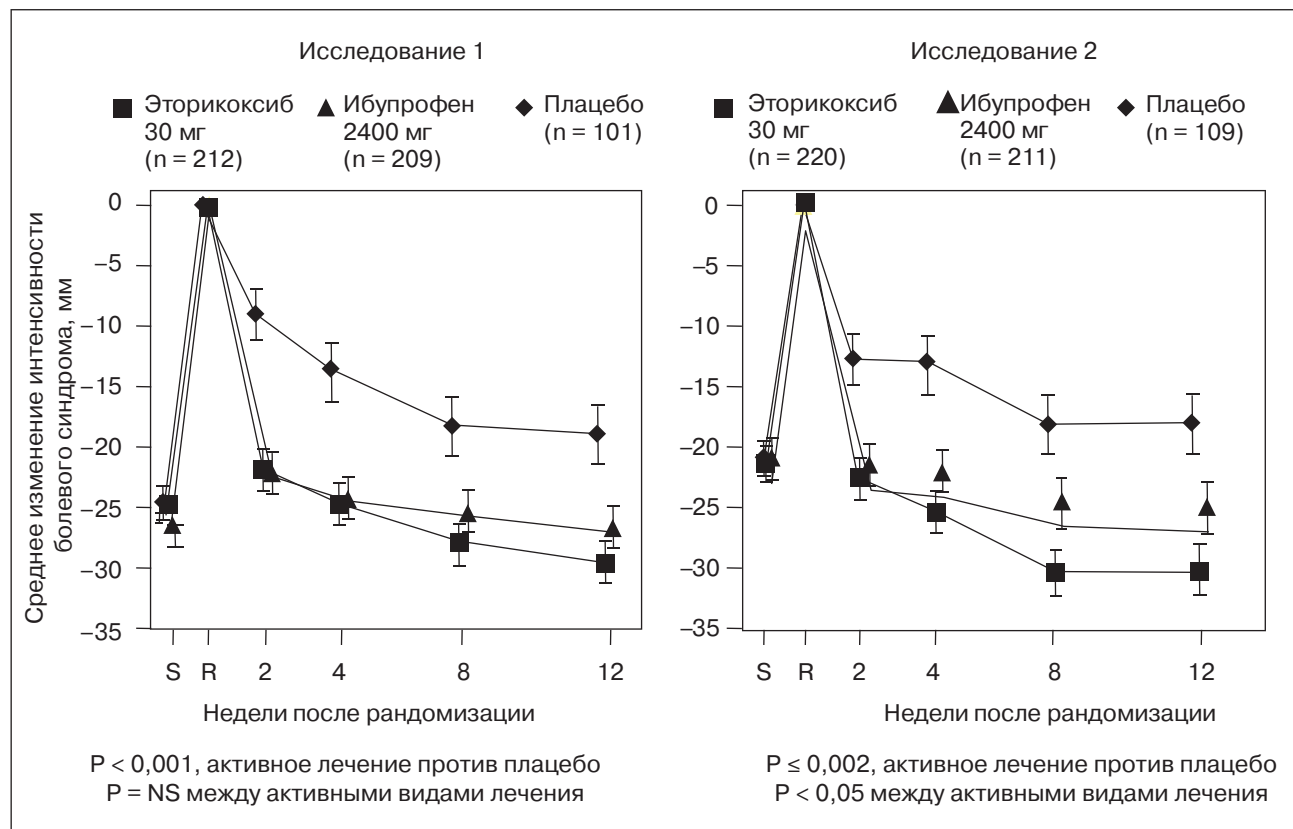


Рисунок 5. Динамика болевого синдрома под влиянием терапии эторикоксибом и ибупрофеном (адаптировано по Wiesenhuber C., Boice J., Ko A. et al., 2005 [16])

затели визуально-аналоговой шкалы снизились с величин рандомизации на 31,3 мм в группе эторикоксиба 60 мг и на 30,9 мм в группе диклофенака натрия 150 мг в день. Сходные результаты были получены и по шкале скованности. Улучшение функциональных возможностей было аналогичным при использовании эторикоксиба 60 мг один раз в день и диклофенака 50 мг 3 раза в день. К окончанию исследования величины физической функции по шкале WOMAC снизились с исходного уровня на 28,0 мм для эторикоксиба 60 мг и на 27,6 мм при использовании диклофенака 50 мг 3 раза в день. По оценке шкалы самочувствия пациентом эторикоксиб 60 мг вызывал существенно более быстрое развитие эффекта, чем первоначальная доза диклофенака натрия 50 мг. Через четыре часа после первоначальной дозы препарата в 1-й день 32 % участников группы эторикоксиба сообщили о превосходном или хорошем результате по сравнению с 19 % в группе диклофенака ($p = 0,007$). Во 2-й день были получены сходные результаты (45 % в группе эторикоксиба, 40 % в группе диклофенака).

Итак, эффективность, безопасность и переносимость эторикоксиба 30 или 60 мг один раз в день была продемонстрирована в 8 исследованиях у пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов.

В 4 сравнительных исследованиях у пациентов с ОА тазобедренных или коленных суставов эторикоксиб 30 мг один раз в день был не менее эффективен, чем целекоксиб 200 мг один раз в день в течение 26 недель, и был эффективнее ибупрофена 800 мг 3 раза в день в течение 12 недель лечения.

В сравнительных исследованиях и в исследованиях по определению дозы эторикоксиб 60 мг один раз в день был аналогичен высоким дозам диклофенака 50 мг 3 раза в день и напроксена 500 мг два ра-

за в день в лечении пациентов с ОА тазобедренных и коленных суставов. В исследовании по определению дозы эторикоксиб 60 мг один раз в день показал эффективность, аналогичную таковой для диклофенака 50 мг 3 раза в день в облегчении боли при ОА в течение 1 года. В контролируемых исследованиях 3-й и 4-й фазы эторикоксиб 60 мг один раз в день также был аналогичен напроксену 500 мг два раза в день и диклофенаку 50 мг 3 раза в день в снижении выраженности болевого синдрома.

На украинском рынке эторикоксиб представлен препаратом фирмы MSD – Аркоксиа®. Аркоксиа® уже сегодня широко применяется в стоматологии, гинекологии, абдоминальной хирургии, неврологии, но чаще всего используется для лечения хронических болевых синдромов, вызванных патологией костно-мышечной системы. Мощная противовоспалительная активность позволяет использовать препарат в лечении не только остеоартроза, но и ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, подагрического артрита.

Эторикоксиб зарекомендовал себя как препарат с хорошим профилем безопасности. Как и ожидалось, частота развития гастроинтестинальных осложнений была достоверно ниже у больных, принимавших эторикоксиб, в основном за счет снижения частоты язвенных поражений пищеварительного тракта, чем у пациентов, принимавших диклофенак натрия в дозе, обеспечивающей сходную эффективность, что объясняется ЦОГ-2-селективностью эторикоксиба [10]. Также при анализе результатов некоторых исследований не отмечено достоверных различий в частоте сердечно-сосудистых событий у пациентов, принимавших эторикоксиб (1,24 случая на 100 человек) и диклофенак (1,30 случая на 100 человек) [4].

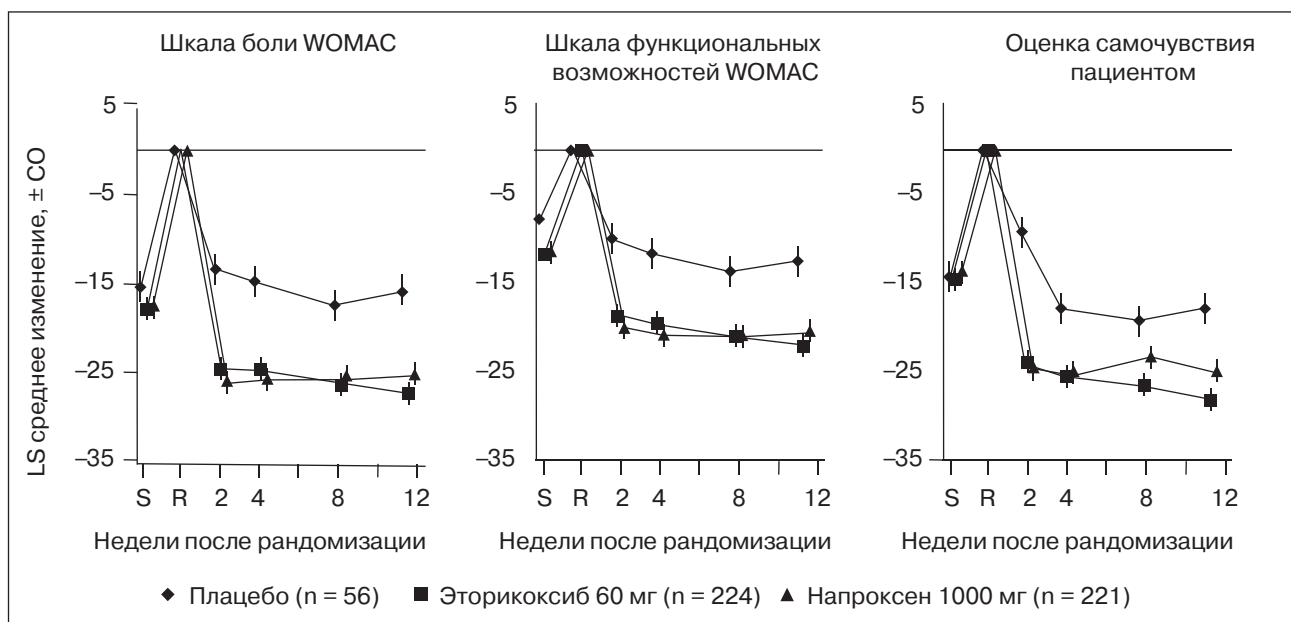


Рисунок 6. Динамика клинического состояния пациентов под влиянием терапии эторикоксибом и напроксеном (адаптировано по Fisher C., Curtis S., Rensnick H. et al., 2002 [6])

При совместном приеме эторикоксиб не влияет на антиагрегантное действие низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК), что доказано в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами, в котором здоровые добровольцы получали плацебо ($n = 14$) или эторикоксиб в дозе 120 мг ($n = 13$) 1 раз в сутки 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 открыто получали АСК в низкой дозе (80 мг 1 раз в сутки). В образцах сыворотки, взятых на 6-й день исследования, не обнаружено влияния эторикоксиба на агрегацию тромбоцитов, а также в анализах на 12-й день не обнаружено влияния эторикоксиба в дозе 120 мг на способность АСК в дозе 80 мг ингибировать агрегацию тромбоцитов [14].

Суммируя все вышеизложенное, можно заключить, что по своим фармакокинетическим и фармакодинамическим характеристикам эторикоксиб хорошо подходит для лечения боли и воспаления. Эторикоксиб хорошо всасывается с биодоступностью при пероральном приеме около 100 %, высокая концентрация в крови достигается уже через 1 час после перорального приема. Эторикоксиб

в дозах, применяемых в клинике, имеет линейную фармакокинетику. $T_{1/2}$ эторикоксиба составляет около 22 часов, обеспечивая действие в течение 24 часов. Эти свойства позволяют применять препарат 1 раз в сутки, чем обеспечивают приверженность пациентов к терапии. По результатам клинических исследований, эторикоксиб 30 мг один раз в день не менее эффективен, чем целекоксиб (200 мг один раз в день) и ибупрофен (800 мг 3 раза в день), а эторикоксиб 60 мг один раз в день не уступает высоким дозам диклофенака (50 мг 3 раза в день) и высоким дозам напроксена (500 мг два раза в день). Для лечения болевого синдрома, обусловленного патологией опорно-двигательного аппарата, достаточной является доза эторикоксиба, не превышающая 60 мг в сутки.

В дозе 120 мг в сутки эторикоксиб оказывает выраженное анальгетическое действие, что позволяет рекомендовать этот препарат для обезболивания после оперативных вмешательств.

По своей эффективности препарат не уступает золотому стандарту терапии болевого синдрома при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, обладая при этом более высоким профилем безопасности.

Список литературы

1. Agrawal N., Porras A., Matthews C. et al. Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics of Etoricoxib, a Selective Inhibitor of Cyclooxygenase-2, in Man // J. Clin. Pharmacol. — 2003. — № 43(3). — P. 268-276.
2. Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide // Clin. Pharmacokinet. — 1998. — № 35(4). — P. 247-274.
3. Bingham C., Sebba A., Rubin B. 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 (Oxford). — 2007. — № 46 (3). — P. 496-507.
4. Cannon C., Curtis S., FitzGerald G. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // Lancet. — 2006. — № 18 (368). — P. 1771-1781.
5. Dallob A., Hawkey C., Greenberg H. Characterization of Etoricoxib, a novel selective Cox-2 inhibitor // J. Clin. Pharmacol. — 2003. — № 43(6). — P. 573-585.
6. Fisher C., Curtis S., Resnick H. et al. Treatment with etoricoxib, a COX-2 selective inhibitor, resulted in clinical improvement in knee and hip osteoarthritis (OA) over 52 weeks [abstract] // Arthritis Rheum. — 2001. — № 44(Suppl. 9). — P. 135-495.
7. Friesen R., Dube D., Fortin R. et al. 2-Pyridinyl-3-(4-methylsulfonyl) phenylpyridines: selective and orally active cyclooxygenase-2 inhibitors // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 1998. — № 8(19). — P. 2777-2782.
8. Gottesdiener K., Schnitzer T., Fisher C. et al. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis // Rheumatology (Oxford). — 2002. — № 41. — P. 1052-1061.
9. Hinz B., Brune K. Cyclooxygenase-2 — 10 years later // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2002. — № 300(2). — P. 367-375.
10. Laine L., Bombardier C., Hawkey C. et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results

of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis // Gastroenterology. — 2007. — № 123(4). — P. 1006-1012.

11. Leung A., Malmstrom K., Gallacher A. 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. — № 18(2). — P. 49-58.

12. Penning T., Talley J., Bertenshaw S. et al. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of SC-58636 (celecoxib) // J. Med. Chem. — 1997. — № 40(9). — P. 1347-1365.

13. Rasmussen G., Malmstrom K., Bourne M. et al., Etoricoxib Postorthopedic Study Group. Etoricoxib provides analgesic efficacy to patients after knee or hip replacement surgery: a randomized, double-blind, placebocontrolled study // Anesth. Analg. — 2005. — № 101(4). — P. 1104-1111.

14. Riendeau D., Percival M., Brideau C. et al. Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2 // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2001. — № 296(2). — P. 558-566.

15. Vanegas H., Schaible H. Prostaglandins and cyclooxygenases [correction of cyclooxygenases] in the spinal cord // Prog. Neurobiol. — 2001. — № 64(4). — P. 327-363.

16. Wiesenhuber C., Boice J., Ko A. et al. Protocol 071 Study Group 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. — № 80(4). — P. 470-479.

17. Zacher J., Feldman D., Gerli R. et al. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis // Curr. Med. Res. Opin. — 2003. — № 19(8). — P. 725-736.

18. Renner B., Zacher J., Buvanendran A. et al. Absorption and distribution of etoricoxib in plasma, CSF, and wound tissue in patients following hip surgery — a pilot study // Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol. — 2010. — № 381(2). — P. 127-136.

Получено 12.09.12 ■

Данный материал предоставлен компанией MSD в качестве профессиональной поддержки для специалистов в области медицины. Информация, относящаяся к любому продукту (продуктам), может быть не согласована с информацией по медицинскому применению данного продукта. Просим ознакомиться с полной информацией по медицинскому применению продукта для получения официально утвержденной информации по любым продуктам, обсуждаемым в данной публикации, до их назначения пациентам.

MUSC-1056277-0000