

# Сравнительная оценка терапевтической эффективности и переносимости эторикоксиба и диклофенака в лечении остеоартроза

**О**стеоартроз (ОА) является наиболее частым хроническим дегенеративным заболеванием суставов в мире. Основным подходом к лекарственной терапии ОА является использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в частности диклофенака, ибупрофена и напроксена. Эти препараты позволяют купировать боль и скованность в суставе, увеличивая объем движений в нем. В настоящее время хорошо известно, что данные препараты обеспечивают купирование болевого синдрома при ОА путем ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ), играющей ключевую роль в синтезе простагландинов. В то же время использование этих препаратов, особенно в высоких дозах, ограничено их побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Согласно заключению ВОЗ НПВП-индуцированное поражение ЖКТ является наиболее частым серьезным ятрогенным нежелательным явлением во всем мире. Установлено, что это неблагоприятное воздействие может проявляться перфорациями, образованием язв и язвенными кровотечениями в верхних отделах ЖКТ. Однако в последние годы было показано, что кровотечение из нижних отделов ЖКТ также является весьма важной проблемой, которая долгое время недооценивалась. Последнее особенно актуально, поскольку развитие данных состояний возможно и при кратковременной терапии НПВП: НПВП-индуцированные кровотечения из ЖКТ развивались даже у здоровых добровольцев после нескольких дней терапии.

В настоящее время установлено, что простагландины синтезируются при участии двух разных изоформ ЦОГ, названных ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Традиционные НПВП не являются селективными и в терапевтических дозах в значительной степени подавляют активность как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2. Как известно, терапевтический эффект НПВП является следствием подавления ими активности ЦОГ-2, в то время как их токсичность — преимущественно угнетения ЦОГ-1.

В последние 4 года при лечении артритов, в том числе и ОА, стали активно использоваться селективные ингибиторы ЦОГ-2, в частности рофекоксиб, целекоксиб и валдекоксиб, которые продемонстрировали значительный эффект при использовании у данной категории пациентов при лучшей переносимости со стороны ЖКТ. Более селективный ингибитор ЦОГ-2 — эторикоксиб (в 100 раз более селективен в отношении ЦОГ-2 по сравнению с ЦОГ-1), структурно отличный от целекоксиба и рофекоксиба, — был недавно зарегистрирован во многих странах мира для использования у больных артритом. В опубликованных отчетах о клинических исследованиях II/III фазы, проводимых с целью обоснования регистрации, эторикоксиб продемонстрировал клинически значимый эффект как при ОА, так и при ревматоидном артрите. В исследованиях при ОА доза эторикоксиба, демонстрировавшая максимальный эффект, составила 60 мг при приеме 1 раз в сутки.

В данном материале в сжатой форме представлены результаты сравнительного исследования клинической эффективности и переносимости эторикоксиба и диклофенака (наиболее часто используемого НПВП) у пациентов с ОА коленного или тазобедренного сустава.

## Результаты

Всего в данном исследовании в скрининг были включены 656 пациентов, 516 из которых были рандомизированы в группы эторикоксиба (n=256; 60 мг 1 р/сут) и диклофенака (n=260; 50 мг 3 р/сут). В исследовании приняли участие 67 исследовательских центров из 29 стран. Приблизительно 80% (n=415) пациентов были женского пола, средний возраст всех пациентов составил 63 года, большинство (81%) из них были представителями европеоидной расы. Основным суставом, пораженным ОА, был коленный (примерно 77%). Средняя длительность ОА у пациентов составила 7,5 года и варьировала от менее 1 года до 39 лет. Значимых различий исходных характеристик пациентов между группами лечения не выявлено. Приблизительно 92% пациентов завершили период терапии длительностью 6 нед. Оценка потребления исследуемого препарата свидетельствовала о 94,7% комплаенсе в группе эторикоксиба и 95,8% — в группе диклофенака.

## Эффективность

В течение периода терапии длительностью 6 нед как эторикоксиб, так и диклофенак обеспечивали выраженное уменьшение болевого синдрома, обусловленного ОА, по сравнению с зарегистрированным на момент рандомизации. Выраженность эффекта в виде уменьшения болевого синдрома, оцениваемого по соответствующей подшкале WOMAC, была сравнимой при использовании обоих препаратов (рис. 1). Максимальный лечебный эффект в обеих группах зарегистрирован

во время визита, совершенного на 2-й нед исследования, и поддерживался до конца периода наблюдения.

Оценка конечных точек по шкале PGART производилась с использованием 5-балльной (от 0 до 4) шкалы Ликерта. Для обеспечения идентичности представления результатов конечных точек эти индексы представлены в виде обратных значений; таким образом, их уменьшение свидетельствует об улучшении состояния.

Средняя исходная выраженность болевого синдрома на момент рандомизации была одинаковой у представителей обеих групп (эторикоксиб — 63 мм; диклофенак — 62 мм по ВАШ). В конце периода лечения эти значения снижались на 31,3 мм в группе эторикоксиба и на 30,9 мм в группе диклофенака. В результате сделано заключение о сравнимой эффективности обоих препаратов в соответствии с заранее определенным диапазоном эквивалентности.

С целью оценки ранней анальгетической эффективности каждого из видов лечения пациентов просили заполнять специальные формы приблизительно через 4 ч ( $\pm 15$  мин) после приема утренней дозы препарата в 1-й и 2-й день. Результаты анализа индексов PGART представлены на рисунке 2. При анализе данной конечной точки выявлена тенденция (индекс по шкале Ликерта — 2,1 против 2,3) к превосходству эффекта эторикоксиба над таковым диклофенака через 4 ч после приема препаратов в 1-й день, однако значения не достигли статистической значимости ( $p=0,15$ ). Важно отметить, что 32% пациентов, получавших эторикоксиб, сообщили о хорошем и отличном ответе при оценке индекса PGART через 4 ч после приема 1-й дозы исследуемого препарата (аналогичный показатель в группе диклофенака составил лишь 19%). Различие между этими показателями (в пользу эторикоксиба) являлось статистически достоверным ( $p=0,007$ ).

## Безопасность и переносимость

Как эторикоксиб, так и диклофенак обладали благоприятным профилем безопасности и хорошо переносились в течение 6 нед лечения. Доля пациентов, досрочно прекративших прием исследуемых препаратов из-за развития нежелательных явлений, была относительно небольшой в обеих группах; также отмечалось лишь небольшое количество случаев серьезных осложнений терапии.

Частота нежелательных явлений со стороны ЖКТ, индуцированных НПВП и представляющих особый интерес, была низкой и достоверно не различалась между представителями разных групп. Общее число пациентов, у которых отмечались отеки нижних конечностей и побочные эффекты, имеющие отношение к артериальной гипертензии, также было небольшим и сопоставимым среди представителей обеих групп. Артериальная гипертензия и периферические отеки нижних конечностей носили легкую или среднюю степень выраженности, и лишь небольшое число (<1%) пациентов в каждой группе нуждались в отмене исследуемого препарата по этой причине. Что касается изменения активности печеночных ферментов (аспартатамино-трансферазы и аланинаминотрансферазы), то средние значения данных показателей повышались в группе диклофенака приблизительно на 11 и 24% соответственно. У 1,2% пациентов, получавших диклофенак, активность данных ферментов превышала верхний предел нормальных значений более чем в 3 раза. Напротив, эторикоксиб не оказывал влияния на активность этих ферментов печени. Кроме того, среди пациентов, получавших диклофенак, была достоверно выше частота лабораторных нежелательных явлений, связанных с его применением ( $p=0,025$ ).

## Обсуждение

Результаты данного сравнительного исследования являются убедительным доказательством эффективности эторикоксиба в рекомендуемой дозе (60 мг 1 р/сут) при лечении ОА, а также его сравнимой эффективности с диклофенаком — препаратом, часто используемым при данной патологии, — в максимальной рекомендуемой дозе (150 мг/сут). Более того, эффект эторикоксиба был очевиден уже в течение первых нескольких часов с момента приема его 1-й дозы, достоверно превосходя

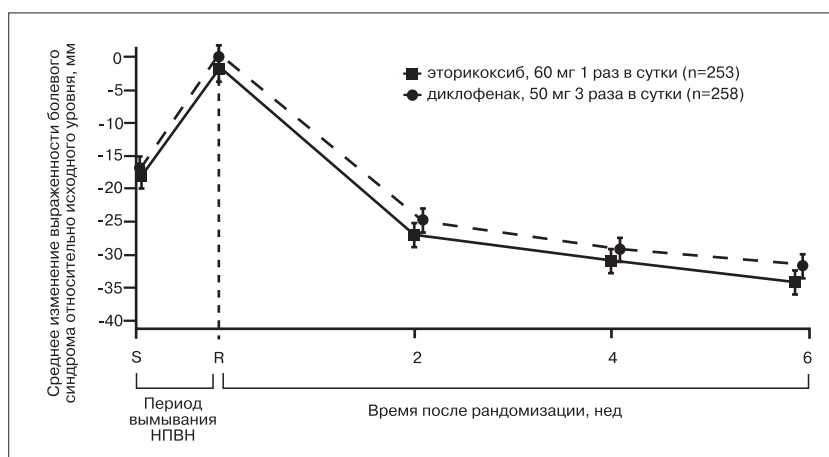


Рис. 1. Подшкала выраженности болевого синдрома WOMAC

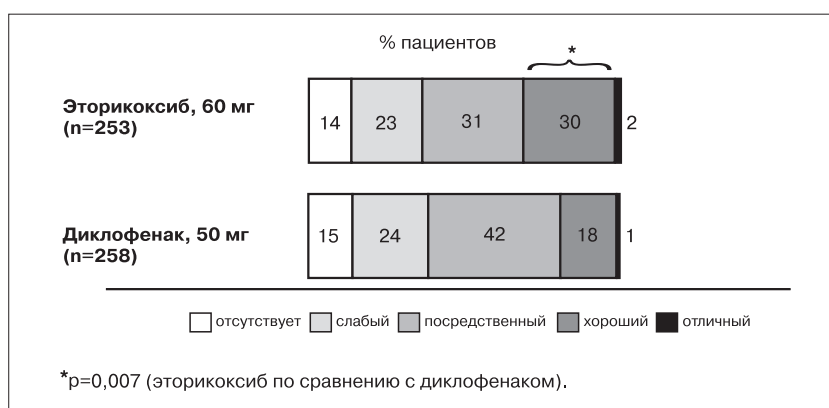


Рис. 2. Индексы общей оценки пациентами ответа на лечение в 1-й день, через 4 ч  $\pm$  15 мин после приема 1-й дозы препарата. Обращает на себя внимание различие частоты хороших и отличных ответов в обеих группах

в данной временной точке эффект диклофенака. В течение 6 нед терапии настоящего исследования оба препарата, как правило, хорошо переносились.

Активным препаратом сравнения, используемым в данном исследовании, являлся диклофенак натрия — наиболее часто применяемый во всем мире традиционный неселективный НПВП, зарегистрированный для лечения ОА и обычно расцениваемый как наиболее эффективный НПВП при лечении данной патологии. Тем не менее одним из недостатков натриевой соли диклофенака (используемой и в данном исследовании) является необходимость ее приема 3 раза в сутки для достижения максимального эффекта. Напротив, фармакокинетические и фармакодинамические особенности эторикоксиба делают возможным его прием 1 раз в сутки.

Другой фармакокинетической особенностью эторикоксиба является очень быстрая и почти полная абсорбция из ЖКТ, в результате максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается уже через 1 ч после его приема внутрь (что также превосходит диклофенак в виде натриевой соли, при приеме которого максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается приблизительно через 3–4 ч).

Результаты настоящего исследования показали, что эторикоксиб обеспечивает достоверное повышение частоты хороших и отличных ранних ответов (по шкале PGART) по сравнению с диклофенаком в течение 1-го дня терапии. Эти данные полностью соответствуют особенностям фармакокинетических характеристик двух указанных препаратов. Ранний эффект терапии является весьма желательным с точки зрения пациентов. Кроме того, при приеме препарата 1 раз в сутки (например, эторикоксиба) вероятность соблюдения предписанного режима терапии была выше, чем при приеме диклофенака, требующего 3-кратного приема в сутки.

## Выводы

Новый селективный ингибитор ЦОГ-2 эторикоксиб (Аркоксиа) в дозе 60 мг 1 раз в день является высокоэффективным препаратом для лечения ОА. Эторикоксиб обеспечивает выраженный клинический эффект, аналогичный таковому диклофенака натрия, используемого в максимальной рекомендуемой суточной дозе (50 мг 3 р/сут). При этом начало эффекта эторикоксиба отмечается уже в 1-й день терапии — быстрее, чем при использовании диклофенака. Переносимость обоих препаратов была хорошей.