

В последние годы в связи с бурным развитием медицинской науки и фармацевтики открылись новые горизонты для лечения ревматологических пациентов. На симпозиуме ведущие отечественные и зарубежные специалисты делились практическими знаниями и опытом лечения ревматологических заболеваний согласно существующим международным стандартам. Предпочтение отдается современным препаратам с доказанной эффективностью и минимумом побочных эффектов.

Эторикоксиб:

в авангарде нестероидных противовоспалительных препаратов

По материалам симпозиума «Обоснование и клиническое применение новых технологий в ревматологии», 17 марта, г. Киев



Одним из наиболее интересных и содержательных был доклад **заведующего кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктора медицинских наук, профессора Олега Борисовича Яременко**, который представил вниманию присутствующих новое решение проблемы болевого синдрома в ревматологической практике с помощью эторикоксиба (Аркоксиа, MSD).

Болевой синдром является одним из ведущих клинических проявлений ревматологических заболеваний и часто приобретает хронический характер. Среди наиболее частых причин хронической боли выделяют остеоартроз (ОА), ревматоидный артрит (РА) и др. Механизм формирования боли достаточно хорошо изучен. Одним из ферментов, которые ответственны за синтез медиаторов воспаления — простагландинов, является циклооксигеназа (ЦОГ). Среди множества средств, предлагаемых фармацевтической промышленностью для купирования боли и воспаления, наиболее востребованными являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в основе механизма действия которых лежит угнетение активности ЦОГ. Различают следующие группы НПВП: неселективные (диклофенак натрия, кетопрофен и др.), селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам), специфические ингибиторы ЦОГ-2 (эторикоксиб, целекоксиб и др.). Частота развития нежелательных побочных явлений, как и выраженность преобладающего действия, у ингибиторов ЦОГ различна, что важно учитывать при выборе препарата в каждом конкретном клиническом случае. Так как простагландины принимают участие в физиологии пищеварительной системы, одними из наиболее часто встречающихся побочных эффектов НПВП являются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта. Противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие НПВП обусловлено их способностью ингибировать ЦОГ-2, а возникновение побочных реакций — угнетением активности ЦОГ-1. Применение современных селективных ингибиторов ЦОГ-2 позволяет значительно снизить риск нежелательных явлений (НЯ) со стороны пищеварительного тракта. В целом идеальный НПВП должен обладать хорошей биодоступностью, длительным действием, стабильной фармакодинамикой, доказанной эффективностью при острой и хронической боли, селективностью к ЦОГ-2 для снижения риска осложнений со стороны пищеварительного тракта, отсутствием значимого повышения риска сердечно-сосудистых событий в сравнении с другими препаратами этой группы; обеспечивать быстрое достижение пиковой концентрации в плазме крови и наступление обезболивающего эффекта в максимально короткие сроки.

В исследованиях *ex vivo* на цельной крови установлено, что эторикоксиб высокоселективен к ЦОГ-2 в сравнении с ЦОГ-1 и по избирательности ингибирования ЦОГ-2 превосходит другие НПВП. По данным научных публикаций, равновесные плазменные концентрации после приема 100 мг препарата совпадают с практически максимальным ингибированием ЦОГ-2 и минимальным угнетением ЦОГ-1, а соотношение ЦОГ-1/ЦОГ-2 для эторикоксиба составляет 106. Эторикоксиб также отличается от других НПВП хорошей всасываемостью с высокой C_{max} , коротким T_{max} (около 1 ч) и почти 100% биодоступностью. Причем $t_{1/2}$ составляет около 22 ч, действие препарата начинается через 24 мин и продолжается 24 ч, что обеспечивает удобство применения эторикоксиба — 1 р/сут. Концентрация в плазме крови эторикоксиба возрастает пропорционально принятой дозе, он хорошо метаболизируется, при этом менее 1% выводится с мочой, метаболиты неактивны.

Известно, что при приеме НПВП (в том числе и эторикоксиба) вместе с ацетилсалициловой кислотой (АСК) возрастает риск побочных явлений со стороны пищеварительной системы (гастроинтестинальных язв и др.). В длительных клинических исследованиях не показано

статистически значимых отличий в безопасности для желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при приеме селективных ингибиторов ЦОГ-2 и АСК по сравнению с назначением других НПВП и АСК. В равновесном состоянии эторикоксиб в дозе 120 мг 1 р/сут не влияет на антиагрегантное действие АСК в низкой дозе (81 мг 1 р/сут). Следовательно, эти препараты могут назначаться совместно для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Доказана целесообразность применения эторикоксиба у больных РА. По результатам ряда исследований, эторикоксиб превосходил плацебо ($p < 0,005$) в устранении отека суставов у пациентов с РА. Сравнение действия эторикоксиба и напроксена для лечения анкилозирующего спондилита (АС) по субъективным оценкам выраженности



боли в спине у больных показало, что первый препарат после 6 нед терапии в дозе 90 или 120 мг/сут статистически значимо эффективнее в сравнении со вторым в дозе 1000 мг/сут ($p < 0,050$ для обеих доз эторикоксиба) и с плацебо ($p < 0,001$). Комбинированные клинические результаты для эторикоксиба в дозах 90 и 120 мг были статистически более значимы, чем для напроксена ($p < 0,010$).

В результате оценки активности по графической шкале (ВАШ) установлено, что у пациентов с АС, которые получали 90 мг и 120 мг эторикоксиба, отмечалось более выраженное улучшение состояния ($p < 0,050$) в течение 6 нед, чем у больных, получавших напроксен в дозе 1000 мг/сут. В течение того же периода у больных, которым был назначен эторикоксиб в дозах 90 или 120 мг или напроксен в дозе 1000 мг, наблюдалось более выраженное улучшение состояния в сравнении с группой плацебо ($p < 0,001$). В течение 52 нед терапии пациенты, получавшие 90 или 120 мг эторикоксиба, констатировали статистически значимое более выраженное улучшение, чем пациенты, которые принимали 1000 мг напроксена ($p < 0,050$). Не найдено статистически значимых различий в интенсивности обезболивания между группами 90 и 120 мг эторикоксиба.

Наиболее частой причиной отмены терапии в течение 52 нед исследования была недостаточная ее эффективность. В течение первых 6 нед доля больных, которые прекратили лечение из-за неэффективности, была статистически значимо меньше в группах 90 и 120 мг эторикоксиба и напроксена в сравнении с группой плацебо ($p < 0,001$). Доля пациентов, прекративших лечение, в группах эторикоксиба была достоверно меньше (90 и 120 мг эторикоксиба), чем в группе напроксена. Из 387 пациентов, участвовавших в первой части исследования, через 6 нед прекратили лечение 44 (47%) из группы плацебо по сравнению с 8 (8%) в группе 90 мг эторикоксиба, 9 (10%) в группе эторикоксиба в дозе 120 мг и 20 (20%) в группе напроксена. Через 46 нед терапии АС отмечалось приблизительно равное соотношение количества пациентов, прекративших участие в исследовании; в группе напроксена доля таких пациентов была наибольшей. Из 374 участников, включенных во вторую часть исследования, через 46 нед прекратили терапию из-за недостаточной эффективности 22 пациента (18%) в группе напроксена по сравнению с 10 (8%) в группе эторикоксиба в дозе 90 мг и 12 (10%) в группе эторикоксиба в дозе 120 мг.

Особый интерес представляют результаты испытаний по оценке безопасности эторикоксиба и напроксена. В течение первой части исследования НЯ отмечены у 39,8% лиц в группе плацебо, в группе 90 мг эторикоксиба — у 47,6%, в группе 120 мг эторикоксиба — у 48,9%, в группе 1000 мг напроксена — у 41,4%. Все три группы активной терапии не отличались от группы плацебо по частоте всех НЯ (в том числе связанных с воздействием препарата и др.). Профиль безопасности через 46 нед практически не отличался от такового в первой части испытания.

В другом исследовании сравнение лечебного действия эторикоксиба и диклофенака для купирования болевого синдрома при ОА показало, что применение эторикоксиба 60 мг 1 р/день и диклофенака 50 мг 3 р/день обеспечивало одинаково эффективное и устойчивое облегчение боли в течение 6 нед наблюдения. Кроме этого, назначение эторикоксиба 60 мг 1 р/день и диклофенака 50 мг 3 р/день уменьшало скованность при ОА. Наиболее ранние признаки снижения скованности наблюдались при использовании обоих препаратов ко 2-й неделе лечения и сохранялись до 6 нед исследования (с максимальным эффектом действия на 6-й неделе).

В ряде испытаний изучалось анальгетическое действие эторикоксиба при остром подагрическом артрите (ПА). Доказано, что препарат оказывает выраженный обезболивающий эффект, сравнимый с действием индометацина.

Важное клиническое значение имеет тот факт, что эторикоксиб стал первым представителем коксибов, для которого была доказана высокая эффективность в терапии острого ПА в дозе 120 мг 1 р/день, не уступающая таковой индометацина в максимальной суточной дозе 50 мг 3 р/день.

Для оценки относительного риска тромботических сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОА или РА при применении эторикоксиба и диклофенака в 46 странах мира была проведена программа MEDAL. Эта программа состояла из 3 рандомизированных двойных слепых клинических исследований — EDGE, EDGE II, MEDAL — и включала 34 701 кандидата на терапию селективными ингибиторами ЦОГ-2 и другими НПВП. Для приближения к реальным условиям были отобраны пациенты с широким спектром сердечно-сосудистого риска, в том числе с наличием сердечно-сосудистой патологии. Было разрешено применение низких доз АСК для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в соответствии с действующими стандартами. Гастропротекторы в качестве сопутствующей терапии принимали 51% лиц.

В результате проведения программы MEDAL сделан вывод, что эторикоксиб и диклофенак были одинаково эффективны для лечения ОА и РА. Также была показана сравнимая частота тромботических событий при применении этих препаратов: это свидетельствует о том, что по профилю сердечно-сосудистой безопасности эторикоксиб не уступает диклофенаку. Частота отмены терапии из-за НЯ, ассоциированных с гипертензией, была выше при лечении эторикоксибом в дозах 60 и 90 мг, чем при терапии диклофенаком в дозе 150 мг. Эторикоксиб в дозах 60 и 90 мг показал лучшую переносимость и безопасность в отношении органов пищеварительной системы в сравнении с диклофенаком в дозе 150 мг. Частота отмены лечения вследствие осложнений со стороны ЖКТ была значительно ниже при терапии эторикоксибом в дозах 60 и 90 мг в сопоставлении с диклофенаком в дозе 150 мг.

Таким образом, эторикоксиб (Аркоксиа, MSD) — эффективный НПВП с выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием, который обладает хорошим профилем безопасности, что выгодно отличает его от других представителей этой группы.

Подготовила **Наталья Пятница-Горпинченко**

