

Терапевтический потенциал эторикоксиба в клинической практике

Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34А

Эторикоксиб — один из наиболее популярных представителей группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), широко используемый в России и других странах мира. Это высокоселективный ингибитор циклооксигеназы 2, обладающий быстрым и выраженным анальгетическим действием, высоким противовоспалительным потенциалом и способностью влиять на развитие центральной сенситизации — одного из центральных механизмов формирования хронической боли. Лечебный потенциал и безопасность эторикоксиба прошли серьезную проверку в ходе многочисленных масштабных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Он показал себя как эффективное средство для купирования острой боли (в том числе в стоматологической практике) и остро го подагрического артрита, длительного лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита (АС) и остеоартрита (ОА). Метаанализ серии РКИ свидетельствует, что эторикоксиб может быть более эффективным обезболивающим средством при АС и ОА, чем другие НПВП. Эторикоксиб достоверно реже вызывает осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, чем неселективные НПВП. Риск развития сердечно-сосудистых катастроф при использовании эторикоксиба не выше, чем на фоне приема неселективных НПВП, таких как диклофенак.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; эторикоксиб; эффективность; безопасность; желудочно-кишечный тракт; сердечно-сосудистые осложнения.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Терапевтический потенциал эторикоксиба в клинической практике. Современная ревматология. 2020;14(1):108–117. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-108-117

The therapeutic potential of etoricoxib in clinical practice **Karateev A.E.**

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Etoricoxib is one of the most popular representatives of a group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which is widely used in Russia and other countries of the world. It is a highly selective cyclooxygenase 2 inhibitor that has a rapid and pronounced analgesic effect, a high anti-inflammatory potential, and an ability to affect the development of central sensitization, one of the central mechanisms for chronic pain. The therapeutic potential and safety of etoricoxib have been extensively tested in numerous large-scale randomized controlled trials (RCTs). It has proven to be an effective agent for relief of acute pain (including that in dental practice) and acute gouty arthritis, for long-term treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis (AS), and osteoarthritis (OA). A meta-analysis of a series of RCTs suggests that etoricoxib may be a more effective analgesic drug for AS and OA than other NSAIDs. Etoricoxib significantly less frequently cause gastrointestinal complications than non-selective NSAIDs. The cardiovascular risk associated with etoricoxib is not higher than that with non-selective NSAIDs such as diclofenac.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; etoricoxib; efficacy; safety; gastrointestinal tract; cardiovascular complications.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. The therapeutic potential of etoricoxib in clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya* = Modern Rheumatology Journal. 2020;14(1):108–117 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-108-117

Современная медицинская наука обеспечила практикующего врача мощным арсеналом фармакологических средств для успешного проведения этиотропной и патогенетической терапии подавляющего большинства острых и хронических заболеваний человека. Однако широкие возможности сопряжены с серьезной ответственностью: любое лекарство — лишь инструмент, позволяющий решить ту или иную клиническую задачу. И только знания и умения специалиста позволят использовать лекарство так, чтобы добиться максимального терапевтического результата, избежав при этом развития неблагоприятных реакций (НР) и напрасных финансовых потерь.

Это положение напрямую относится к вопросам контроля острой и хронической скелетно-мышечной боли (СМБ). Это глобальная медицинская и социальная проблема, с которой связаны тяжелые страдания, потеря трудоспособности и значительное снижение качества жизни сотен миллионов жителей Земли. По данным ряда эпидемиологических исследований, хроническая боль отмечается у 15–20% взрослых жителей развитых стран; только в Европе число пациентов с хронической болью превышает 100 млн человек [1, 2]. Основными причинами развития хронической СМБ являются остеоартрит (ОА), популяционная частота которого достигает 10%, ревматоидный артрит (РА) —

0,5–1,0% и неспецифическая боль в спине (НБС) — до 15% [3, 4]. Помимо «медицинской» составляющей, проблема СМБ связана с серьезным финансовым бременем, лежащим на государство и общество. Так, затраты на лечение и реабилитацию пациентов с хронической СМБ в США превышают 500 млрд долларов, что, в частности, связано с растущим применением высокотехнологичных методов диагностики и терапии [5]. Например, с 1994 по 2004 г. в этой стране число направлений на магнитно-резонансную томографию (МРТ) позвоночника выросло на 307%, количество проведенных эпидуральных «блокад» — на 629%, хирургических вмешательств на позвоночнике — на 220% [6].

Несмотря на использование дорогостоящих методов лечения, многие больные не удовлетворены медицинской помощью и считают контроль боли недостаточным. Так, данные многочисленных клинических работ свидетельствуют, что доля «ответивших» на анальгетическую терапию — не более 50% [7, 8]. Например, в ходе многоцентрового исследования Р. Conaghan и соавт. [9] был проведен анализ удовлетворенности 1187 пациентов с ОА результатами назначенного лечения. Согласно оценке динамики индексов ВРІ и WOMAC, число больных, не удовлетворенных лечением, составило 54%.

Оценка «траектории» (индивидуального характера течения) СМБ в ходе длительных популяционных исследований четко показывает, что у существенной части пациентов, несмотря на проводимую терапию, боль со временем не уменьшается или даже нарастает. Хорошей иллюстрацией данного положения является голландское когортное исследование DCS, участниками которого стали 3412 пациентов с хронической СМБ (средний срок наблюдения — 15 лет). Было показано, что среди пациентов в возрасте от 25 до 64 лет общее число лиц с персистирующей или нарастающей болью составляло, в зависимости от возрастной группы, от 25 до 45% [10].

В исследовании СНЕСК, представляющем собой когортное наблюдение 705 больных ОА в течение 10 лет, было показано наличие существенной доли лиц, у которых интенсивность боли нарастала или была постоянно высокой. Так, доля больных с умеренным прогрессированием составила 25,5%, с «серьезным» прогрессированием — 5%, с персистирующей выраженной СМБ — 10,5% [11].

Приведенные данные показывают, что эффективный контроль СМБ — непростая задача. И в первую очередь это определяется сложным многофакторным патогенезом СМБ. Механизм развития хронической боли, независимо от ее этиологии, включает такие элементы, как хроническое воспаление, периферическая гипералгезия болевых рецепторов, мышечный спазм, нарушения биомеханики, дегенеративные процессы, а также центральная сенситизация и психические нарушения [12–14].

Воспаление — важнейший приспособительный процесс, возникающий в ответ на повреждение живой ткани. Независимо от того, вызвано ли повреждение внешними или внутренними факторами, воспаление позволяет устранить агрессивные биологические объекты, клеточный детрит и «обломки» межклеточного матрикса, создавая, таким образом, благоприятные условия для активной репарации и ремоделирования. Однако при серьезных травмах, старении или хронических заболеваниях происходит нарушение регуляции воспалительной реакции, что приводит к ее перси-

стенции и патологическому усилению. Например, при ОА — наиболее распространенном заболевании суставов — именно «низкоактивное» («low-grade») катаболическое воспаление рассматривается сегодня как основная причина прогрессирующего разрушения структур сустава и появления хронической боли. При этом активация макрофагов, гиперпродукция провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли α и др.) и медиаторов воспаления (простагландинов, лейкотриенов, субстанции Р и др.) вызывает гипералгезию периферических ноцицепторов (существенно снижая порог боли) или прямо стимулирует последние, усиливая или вызывая болевые ощущения [12, 15, 16]. Повреждение и воспаление сопровождаются мышечным напряжением — исходно защитной реакцией, призванной создать «мышечный корсет» вокруг пострадавшей области человеческого тела. Однако спазм мышц приводит к нарушению их трофики и нервной регуляции, что становится добавочным источником ноцицептивной стимуляции. Неизбежным следствием поражения структур скелетно-мышечной системы является нарушение биомеханики, вызывающее перенапряжение связочного аппарата, гипертонус мышц и серьезные нарушения функции. Дополнительный вклад в хронизацию боли вносят дегенеративные процессы, возникающие вследствие серьезного травматического или воспалительного повреждения. Суть дегенерации заключается в замещении высокоспециализированных клеток, образующих связки, мышцы, хрящ и субхондральную кость, грубой рубцовой (фиброзной) тканью. Фиброз сопровождается неогенезом, неонейрогенезом и гетеротопической оссификацией (в частности, формированием остеофитов), что способствует значительному снижению устойчивости ткани к механическому стрессу, а также снижению болевого порога за счет гипералгезии ноцицепторов и формирования чувствительных новообразованных тонких немиелинизированных нервных волокон [12–15].

Развитие хронической боли захватывает и саму болевую систему. Длительная «периферическая» болевая стимуляция приводит к изменению внутриклеточного потенциала чувствительных нейронов, накоплению в перинеурональном пространстве нейромедиаторов и синтезу нейротрофинов. В ответ на это в глияльном окружении нейрона развивается «асептическое воспаление», сопровождающееся пролиферацией астроцитов и микроглиальных клеток, с гиперпродукцией интерлейкинов и медиаторов воспаления. Это, в свою очередь, вызывает нейропластические изменения ноцицептивных нейронов, опосредованные активацией глутаматных и пуринергических рецепторов, открытием ряда потенциал- и медиатор-зависимых ионных каналов. Как итог, нейрон становится более чувствительным к болевой стимуляции: отмечаются значительное снижение болевого порога и расширение зоны периферической гипералгезии. Данный биологический процесс — центральная сенситизация — имеет ключевое значение для формирования синдрома хронической боли, а также развития сопровождающих это страдание психических нарушений, таких как депрессия, тревожность, утомляемость и нарушение сна [13–15].

Современная концепция лечения боли — это комплексный подход, включающий немедикаментозные и медикаментозные средства с разным механизмом действия. Понимание комплексного патогенеза СМБ и механизмов ее хронизации дает возможность определить наиболее важные

«мишени» фармакотерапии. Это, в первую очередь, воспаление, ответственное за стойкую активацию периферических болевых рецепторов и развитие дегенеративных процессов, и центральная сенситизация, во многом определяющая системную реакцию макроорганизма на хроническую боль [13, 14].

Принципиальное значение здесь имеет использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), универсального класса анальгетиков, который наиболее широко востребован современной клинической практикой практически во всех отраслях медицины [17]. Основным фармакологический эффект НПВП связан с блокадой циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и снижением синтеза провоспалительных простагландинов (ПГ), прежде всего ПГЕ₂. Эта субстанция принимает участие в разнообразных патологических процессах: сенситизации ноцицепторов, аутоиммунных и иммуновоспалительных реакциях, дифференциации и активации остеокластов, продукции цитокинов, факторов роста, продуктов перекисного окисления и др. Соответственно, подавление ЦОГ-2 влияет не только на снижение интенсивности боли, но и на развитие процессов, ответственных за ее хронизацию, — в частности, неоангиогенеза, пролиферации фибробластов, развития остеофитов и нейропластических изменений ноцицептивных нейронов [18, 19].

Так, способность НПВП подавлять неоангиогенез подтверждена на модели опухолевой прогрессии [20]. В экспериментальных работах была показана способность этих препаратов (в частности, эторикоксиба) препятствовать развитию новообразованной сосудистой сети за счет ингибирования синтеза матричной металлопротеиназы 2 (ММП2) и ММП9, ряда цитокинов (MIP1, MCP1), а также сосудистого эндотелиального фактора роста [21]. Аналогично, для НПВП показано антипролиферативное действие, связанное с подавлением синтеза факторов роста и активации пероксисомных пролифераторов (PPARs) [22]. Исследования показывают, что упомянутый выше представитель группы НПВП эторикоксид обладает подобным эффектом, подавляя экспериментальный канцерогенез, индуцированный 1,2-диметилгидразиндигидрохлоридом [23]. Очень важный аспект анальгетического действия НПВП — возможность их воздействия на центральные элементы ноцицептивной системы и нейропластические процессы. Ряд экспериментальных работ показывают, что НПВП способны подавлять развитие центральной сенситизации, реакцию глиальных клеток и гипералгезию ноцицептивных нейронов [24–26].

НПВП эффективны, удобны в использовании и хорошо переносятся. Они превосходят по анальгетическому потенциалу парацетамол и не уступают опиоидам. Однако у НПВП есть важный недостаток, который ограничивает их применение в реальной клинической практике. Это опасность серьезных системных НР, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Поэтому, назначая НПВП, лечащий врач всегда должен учитывать наличие факторов риска НР (прежде всего, коморбидной патологии) и выбирать препараты с наилучшим профилем переносимости [17].

Одним из наиболее популярных в России и в мире НПВП является эторикоксид. Это классический представитель так называемых «коксибов» — высокоселективных ин-

гибиторов ЦОГ-2. При этом эторикоксид — наиболее селективный ингибитор ЦОГ-2: соотношение подавляющих концентраций для ЦОГ-1/ЦОГ-2 у него составляет ~106. Как известно, именно блокада «физиологической» формы этого фермента — ЦОГ-1 — считается основной причиной развития повреждения слизистой оболочки (СО) ЖКТ под воздействием НПВП. Поэтому избирательность действия эторикоксида в отношении ЦОГ-2 представляется принципиальным моментом в плане снижения негативного влияния препарата на пищеварительную систему [27, 28].

Эторикоксид обладает практически 100% биодоступностью и действует очень быстро. В работе К. Malmstrom и соавт. [28] на модели острой боли после стоматологических операций было показано, что анальгетический эффект после перорального приема 120 мг эторикоксида наступает уже через 24 мин. Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 1 ч после перорального приема, при этом обезболивающее и противовоспалительное действие сохраняется в течение суток. Как известно, практически все НПВП после всасывания на 99% связываются с альбумином, что становится препятствием для проникновения препаратов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Эторикоксид связывается примерно на 92% — эта любопытная особенность (наличие достаточно большой «свободной» фракции, 8%) представляет большой интерес в свете обсуждения «центральных» противоболевых эффектов этого препарата (см. далее) [27–29].

Эторикоксид обладает «линейной» фармакодинамикой, т. е. его клиническое действие напрямую зависит от дозы, и широким спектром эффективных дозировок, разрешенных к использованию в клинической практике, — от 30 до 120 мг [27–29].

Удачные фармакологические свойства эторикоксида позволяют с успехом применять его для купирования острой, в том числе послеоперационной, боли. В 2015 г. R. Moore и соавт. [30] провели масштабное исследование, суммировав данные 41 метаанализа Кохрановского общества (всего 46 рандомизированных контролируемых исследований, РКИ; включено 50 тыс. пациентов), в котором оценивался анальгетический потенциал различных обезболивающих средств. Было показано, что одним из наиболее эффективных анальгетиков является эторикоксид: индекс NNT (number needed to treat, число больных, которых надо пролечить для получения отличия от плацебо — ПЛ) для 50% улучшения при использовании этого препарата составил 1,8. При этом если в группах ПЛ снижение интенсивности боли свыше 50% отмечалось у 15% пациентов, то в группах эторикоксида — у 66%.

Высокая эффективность эторикоксида как ургентного анальгетика была подтверждена при его использовании для купирования боли после стоматологических операций. Так, R. Moore и соавт. [31], проведя метаанализ 4 РКИ, определили для 50% улучшения в случае использования эторикоксида в дозе 120 мг NNT=1,7. В качестве примера можно привести опубликованную в 2019 г. работу G. Isola и соавт. [32], в которой оценивался анальгетический эффект эторикоксида 120 мг, диклофенака 100 мг и ПЛ после удаления третьего моляра. Оба НПВП были значительно эффективнее, чем ПЛ. При этом использование эторикоксида обеспечило наибольшее уменьшение боли и послеоперационного отека при наблюдении через 2, 8 и 42 ч после манипуляции.

Веским доказательством высокого противовоспалительного потенциала эторикоксиба является весьма успешный опыт использования этого препарата при лечении острого подагрического артрита. S. Zhang и соавт. [33] провели метаанализ 6 РКИ ($n=851$), в которых эффективность эторикоксиба сравнивалась с действием ряда других НПВП при данной патологии. Было показано, что эторикоксиб 120 мг (прием 1 раз в сутки) не уступал по выраженности обезболивающего эффекта, снижению интенсивности воспаления и отека пораженных суставов препаратам сравнения, в частности, индометацину и диклофенаку, которые использовались в дозе 50 мг 3 раза в сутки (рис. 1). При этом суммарная переносимость эторикоксиба оказалась существенно лучше. По данным серии РКИ, в которых эторикоксиб сравнивался с индометацином, частота осложнений со стороны ЖКТ при использовании этих препаратов составила 33,5 и 44,1%, отношение шансов (ОШ) 0,77; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,62–0,94 [34].

Эторикоксиб зарекомендовал себя как действенное средство для контроля боли и воспаления при хронических ревматических заболеваниях, таких как РА, анкилозирующий спондилит (АС) и ОА [27].

Так, K. Bickham и соавт. [35] сравнили действие эторикоксиба 60 и 90 мг, а также ПЛ у 1404 больных РА, получающих стандартную терапию базисными противовоспалительными препаратами. Через 6 нед лечения на фоне приема эторикоксиба было отмечено значимое, в сравнении с ПЛ, улучшение состояния больных. Динамика индекса DAS28-СРБ составила -1,37, -1,39 и -1,1 ($p<0,05$), выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) -30,9, -28,3 и -20,3 мм соответственно ($p<0,05$; рис. 2).

R. Wang и соавт. [36] провели сравнительный сетевой метаанализ эффективности различных НПВП при АС. Были оценены результаты 26 РКИ ($n=3410$), в которых исследовался терапевтический потенциал 20 различных препаратов. Согласно полученным данным, подавляющее большинство НПВП (15 из 20) превосходили по эффективности ПЛ. При этом в отношении купирования боли эторикоксиб оказался наиболее «сильным»: стандартизированное различие средних (СРС) для этого препарата составило -2,2 (95% ДИ от -3,1 до -1,3). Для индометацина, диклофенака и целекоксиба СРС составило соответственно -1,3, -1,2 и -1,1 (рис. 3).

Особенно обширна доказательная база по использованию эторикоксиба у больных ОА. Так, B. da Costa и соавт. [37] провели метаанализ 74 РКИ ($n=58\,556$), в которых сравнивалось лечебное действие различных НПВП при ОА. Согласно полученным данным, среди представителей этой фармакологической группы два оказались наиболее эффективными: диклофенак 150 мг/сут и эторикоксиб 60 мг/сут. Авторы метаанализа отметили, что использование эторикоксиба и диклофенака в указанных дозах позволяло добиться по крайней мере минимально значимого улучшения у всех пациентов, которым они были назначены.

Преимущества эторикоксиба подтверждает также сетевой метаанализ 44 РКИ ($n=19\,045$), представленный S. Jung и соавт. [38]. Было проведено сравнение терапевтического потенциала ряда НПВП, которые наиболее часто применяются при ОА. Согласно проведенным расчетам, применение эторикоксиба 60 мг/сут приводило к наиболее значимому улучшению. Так, динамика индекса WOMAC боль при

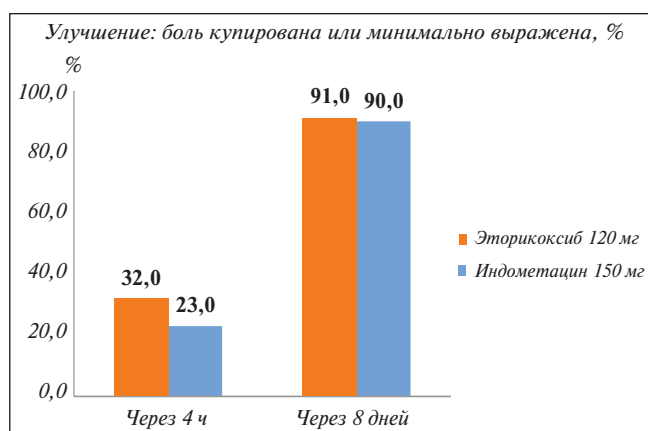


Рис. 1. Сравнение эффективности эторикоксиба 120 мг 1 раз в сутки и индометацина 50 мг 3 раза в сутки у 150 больных острым подагрическим артритом, % (адаптировано из статьи H. Schumacher и соавт., 2002; цит. по [33])

Fig. 1. Efficacy of etoricoxib 120 mg once daily versus indomethacin 50 mg thrice daily in 150 patients with acute gouty arthritis (adapted from an article by H. Schumacher et al., 2002; cited by [33])

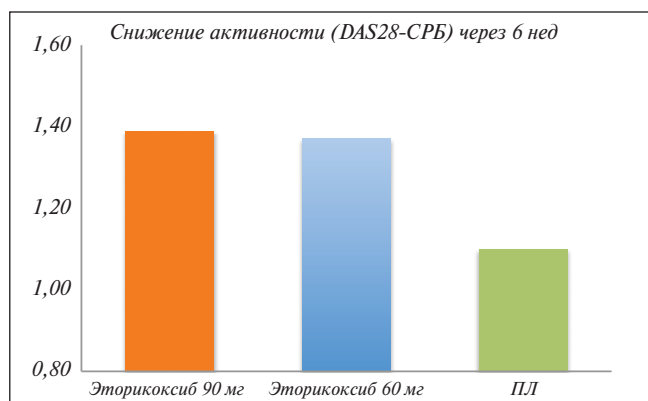


Рис. 2. Сравнение эффективности эторикоксиба 90 и 60 мг 1 раз в сутки и ПЛ у 1404 больных РА (адаптировано из [35])

Fig. 2. Efficacy of etoricoxib 90 and 60 mg once daily versus placebo in 1404 patients with RA (adapted from [35])

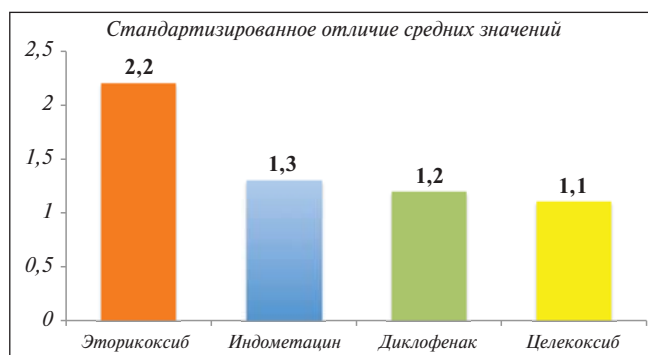


Рис. 3. Сравнение эффективности эторикоксиба и других НПВП при АС

(метаанализ 26 РКИ, $n=3410$; адаптировано из [36])

Fig. 3. Efficacy of etoricoxib versus other NSAIDs in patients ($n=3410$) with AS (meta-analysis of 26 RCTs; adapted from [36])

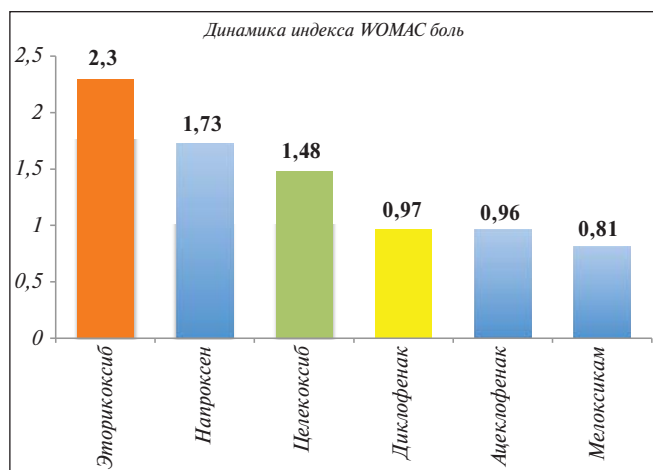


Рис. 4. Сравнение эффективности эторикоксиба и других НПВП при ОА (метаанализ 44 РКИ, $n=19\,045$; адаптировано из [38])

Fig. 4. Efficacy of etoricoxib versus other NSAIDs in patients ($n=19,045$) with OA (meta-analysis of 44 RCTs; adapted from [38])

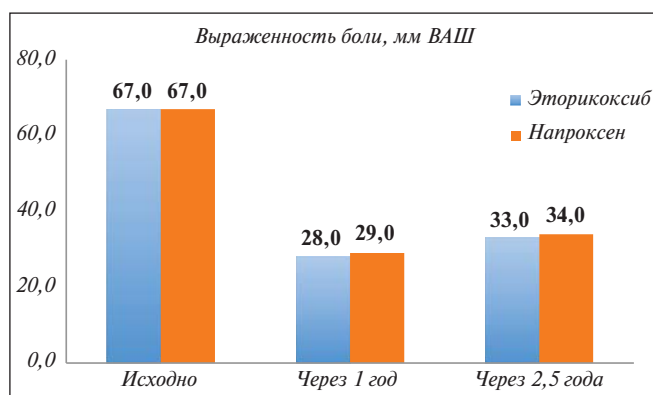


Рис. 5. Сравнение эффективности эторикоксиба 60 мг/сут и напроксена 1000 мг/сут у 997 больных ОА в течение 2,5 года (адаптировано из [40])

Fig. 5. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day versus naproxen 1000 mg/day in 997 patients with OA for 2.5 years (adapted from [40])

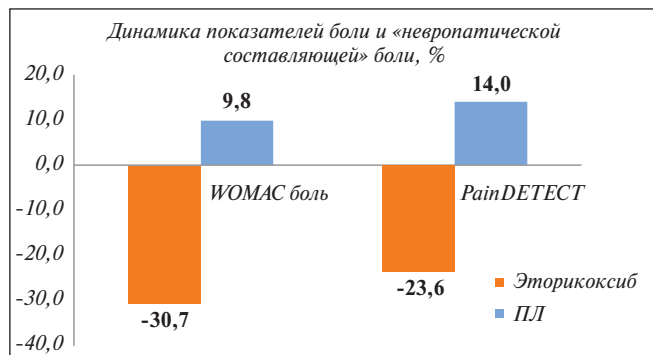


Рис. 6. Сравнение эффективности эторикоксиба 60 мг/сут и ПЛ у 80 больных ОА с признаками центральной сенситизации в течение 14 дней (адаптировано из [42])

Fig. 6. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day versus placebo in 80 OA patients with signs of central sensitization for 14 days (adapted from [42])

его назначении в среднем составила 2,3 пункта, при этом для напроксена — 1,73, для целекоксиба — 1,48, для диклофенака — 0,97, для ацеклофенака — 0,96, для мелоксикама — 0,81 (рис. 4).

Успешное использование эторикоксиба при ОА демонстрирует работа J. Zacher и соавт. [39]. В ходе этого исследования было проведено сравнение эторикоксиба 60 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут у 516 пациентов с ОА. Динамика индекса WOMAC боль через 6 нед терапии составила 31,2 и 30,9 пункта соответственно. Ценные данные были получены в исследовании J. Reginster и соавт. [40], которые сравнивали эффективность эторикоксиба 60 мг/сут и напроксена 1000 мг/сут у 997 больных ОА в течение 2,5 года (!). Было показано, что эторикоксиб в течение всего периода наблюдения обеспечивал успешный контроль боли. Если до лечения ее интенсивность в среднем составляла 67 мм по ВАШ, то через 138 нед — 34 мм (рис. 5). Эторикоксиб не уступал напроксену в дозе 1000 мг/сут, но при этом достоверно реже вызывал НР со стороны ЖКТ.

Как было отмечено выше, особенностью фармакокинетики эторикоксиба является наличие достаточно большой «свободной» (не связанной с альбумином) фракции препарата, что дает возможность действующему веществу проникать через ГЭБ и оказывать влияние на центральные структуры ноцицептивной системы. Имеются работы, показавшие способность эторикоксиба подавлять развитие центральной сенситизации и связанной с ней «дисфункциональной» составляющей боли при ОА [41]. Так, Р. Moss и соавт. [42] сравнили лечебное действие эторикоксиба и ПЛ у 80 больных ОА, используя тесты для определения гипералгезии и невропатической боли (PainDETECT). Было показано, что через 14 дней лечения эторикоксиб не только снижал выраженность болевых ощущений (индекс WOMAC боль), но также уменьшал индекс гипералгезии — на 32,6%, и показатель PainDETECT — на 23,6% (рис. 6). Эти данные убедительно свидетельствуют о способности эторикоксиба подавлять центральную сенситизацию при ОА.

Помимо высокой эффективности и удобства применения, одно из основных достоинств эторикоксиба —

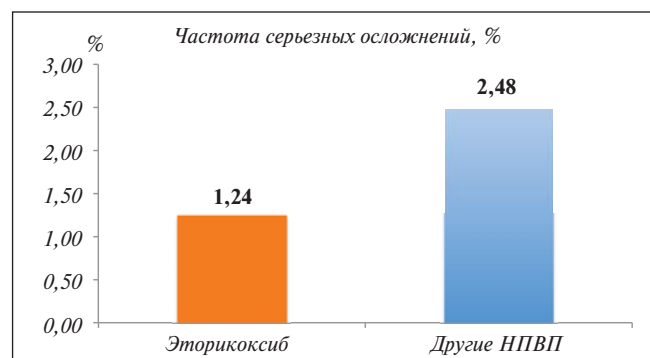


Рис. 7. Сравнение частоты серьезных осложнений со стороны ЖКТ (кровотечения, перфорации, язвы) на фоне приема эторикоксиба и других НПВП (метаанализ 8 РКИ, $n=5441$; адаптировано из [43])

Fig. 7. Comparison of the frequency of serious gastrointestinal complications (bleeding, perforation, ulcers) with etoricoxib and other NSAIDs (meta-analysis of 8 RCTs in patients ($n=5441$; adapted from [43])

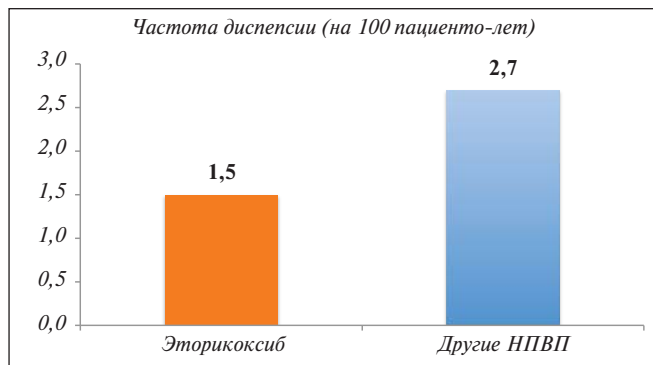


Рис. 8. Сравнение частоты диспепсии на фоне приема эторикоксиба и других НПВП (метаанализ 9 РКИ; адаптировано из [45])

Fig. 8. Comparison of the incidence of dyspepsia caused by etoricoxib and other NSAIDs (meta-analysis of 9 RCTs; adapted from [45])

хорошая переносимость со стороны ЖКТ. Так, подтверждением относительно низкого риска развития желудочно-кишечных осложнений на фоне приема эторикоксиба является метаанализ данных серии длительных РКИ, законченных к 2003 г. ($n=5441$). Согласно полученным результатам, на фоне приема эторикоксиба суммарная частота опасных осложнений со стороны ЖКТ, таких как кровотечения, перфорация и клинически выраженные язвы, составила 1,24%. Это было в 2 раза меньше, чем у больных, которые получали неселективные НПВП, у которых частота данных осложнений составила 2,48% ($p<0,001$; рис. 7) [43].

Влияние эторикоксиба на развитие эндоскопических язв исследовалось в двух масштабных работах (суммарно 1422 пациентов с РА и ОА), в которых больные получали эторикоксиб 120 мг/сут, ибупрофен 2400 мг/сут или напроксен 1000 мг/сут. Эндоскопическое исследование проводилось всем пациентам до и после окончания 12-недельного курса приема НПВП. Общая частота язв ЖКТ у принимавших эторикоксиб оказалась как минимум в 2 раза меньше, чем в контрольных группах: 8,1 и 7,4% vs 17 (ибупрофен) и 25,3% (напроксен), $p<0,001$ [44].

Самой частой НР со стороны ЖКТ при использовании НПВП является диспепсия. Хотя данное осложнение не угрожает жизни, оно вызывает значительное снижение ее качества и нередко становится причиной прерывания лечения. Эторикоксиб существенно реже вызывает диспепсию, чем другие НПВП. Это подтверждает метаанализ 9 РКИ, в которых эторикоксиб применялся у больных различными ревматическими заболеваниями. Согласно полученным данным, частота отмен терапии из-за развития диспепсии на фоне терапии эторикоксибом составила 1,5 на 100 пациенто-лет, что было в 2 раза меньше, по сравнению с неселективными НПВП (2,7 на 100 пациенто-лет, $p=0,007$; рис. 8) [45].

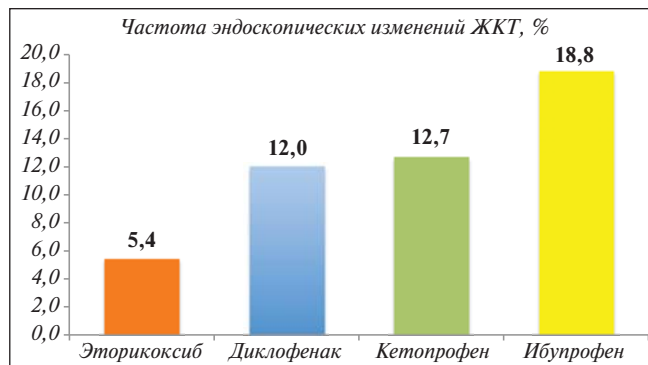


Рис. 9. Сравнение частоты развития язв и множественных эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне приема эторикоксиба и других НПВП (6341 больной, получавший НПВП и прошедший эндоскопическое исследование; адаптировано из [47])

Fig. 9. Comparison of the incidence of gastroduodenal ulcers and multiple erosions caused by etoricoxib and other NSAIDs (6341 patients who received NSAIDs and underwent endoscopic examination; adapted from [47])

Недавно Х. Feng и соавт. [46] провели метаанализ 9 РКИ, в которых сравнивалась частота НР со стороны ЖКТ на фоне приема эторикоксиба, диклофенака и напроксена. Было показано, что вероятность развития данных осложнений при использовании эторикоксиба была значительно меньше, чем при использовании контрольных НПВП: ОШ 0,67 (95% ДИ 0,59–0,76; $p<0,00001$) и 0,59 (95% ДИ 0,48–0,72; $p<0,00001$) соответственно.

Недавно нами был проведен ретроспективный анализ частоты развития эрозивно-язвенных изменений СО желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ревматическими заболеваниями, получавших различные НПВП. Исследуемую группу составил 6341 пациент (средний возраст – $50,8 \pm 15,7$ года), прошедший эндоскопическое исследование в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за период с 2007 по 2016 г. Частота множественных эрозий и язв на фоне приема эторикоксиба составила 5,4%. Для сравнения, частота аналогичных осложнений при использовании диклофенака составила 12,0%, кетопрофена – 12,7%, ибупрофена – 18,8% (рис. 9) [47].

Как было отмечено выше, эторикоксиб относится к высокоселективным ингибиторам ЦОГ-2, поэтому возможность развития НР со стороны ССС на фоне приема этого препарата всегда вызывала самое пристальное внимание ученых и организаторов медицины [29]. Но результаты серии предрегистрационных исследований, где изучались лечебное действие и безопасность эторикоксиба в сравнении с ПЛ и другими НПВП ($n \approx 6500$), не показали значимого увеличения частоты кардиоваскулярных осложнений. Так, в сравнении с ПЛ, ОШ для инфаркта миокарда составило при использовании эторикоксиба 1,11 (95% ДИ 0,32–3,81).

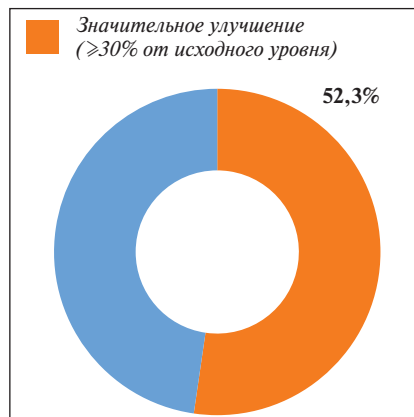


Рис. 10. Результаты «переключения» на эторикоксиб 60 мг/сут у 500 больных ОА, у которых не было «ответа» на прием других НПВП – сохранение боли >50 мм по ВАШ (адаптировано из [50])

Fig. 10. The results of switching to etoricoxib 60 mg/day in 500 patients with OA who were unresponsive to other NSAIDs (maintenance of pain as VAS score > 50 mm; adapted from [50])

Клинические преимущества эторикоксиба
Clinical benefits of etoricoxib

Параметры	Преимущества
Клиническая фармакология	Высокоселективный ингибитор ЦОГ-2: в терапевтических дозах практически не влияет на синтез цитопротективных простагландинов ЖКТ и оказывает существенно меньшее негативное воздействие на СО ЖКТ, чем неселективные НПВП Высокая биодоступность: начинает «работать» уже через 24 мин после перорального приема, что позволяет с успехом применять препарат для купирования острой боли Длительное действие: однократный прием обеспечивает клинический эффект в течение суток Относительно высокая «свободная» (не связанная с альбумином) фракция в плазме крови (около 8%): способность проникать через ГЭБ в достаточно большом количестве, оказывая значимый «центральный» анальгетический эффект
Купирование острой боли	Доказан высокий анальгетический потенциал, в том числе в стоматологической практике (NNT 1,7–1,8 для улучшения >50%)
Купирование острого подагрического артрита	Не уступает наиболее популярным неселективным НПВП, применяемым в полной противовоспалительной дозе (диклофенак и индометацин 150 мг/сут), применяется 1 раз в сутки, хорошо переносится
Лечение хронических ревматических заболеваний (РА и АС)	Обладает хорошим анальгетическим и противовоспалительным потенциалом, не уступает по эффективности неселективным НПВП и превосходит их по переносимости По данным метаанализа РКИ, эторикоксиб может быть более эффективен при АС, чем другие НПВП
Лечение ОА	По данным метаанализа РКИ, эторикоксиб 60 мг/сут может быть более эффективен при ОА, чем другие НПВП Доказана эффективность при очень длительном непрерывном использовании (в течение 2,5 года) Может быть эффективен при боли, связанной с центральной сенситизацией, уменьшая гипералгезию и значительно повышая болевой порог
Безопасность	Лучше переносится в отношении ЖКТ, чем неселективные НПВП (суммарно меньшее число НР) Частота кардиоваскулярных катастроф не выше, чем при использовании неселективных НПВП (за исключением напроксена)

Интересно отметить, что использование эторикоксиба ассоциировалось с меньшей частотой НР со стороны ССС в сравнении с ибупрофеном и диклофенаком — ОШ 0,8 (95% ДИ 0,26–2,64), но не с напроксеном — ОШ 1,70 (95% ДИ 0,91–3,18) [48].

Наиболее полные данные о сравнительной безопасности эторикоксиба были получены в ходе исследовательской программы MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term), представляющей собой самое масштабное и длительное на сегодняшний день исследование безопасности НПВП (больные ОА и РА; число участников MEDAL — 34 701). В течение как минимум 1,5 года они получали эторикоксиб 60 и 90 мг или диклофенак 150 мг/сут. При этом исследование моделировало реальную клиническую практику. Так, у пациентов с серьезными факторами риска НПВП-гастропатии допускалось назначение ингибиторов протонной помпы, а при наличии коморбидной кардиоваскулярной патологии — применение низких доз аспирина [49].

Общее число НР со стороны ЖКТ при использовании эторикоксиба было значительно меньше, в сравнении с ди-

клофенаком: 1,0 и 1,4% соответственно ($p < 0,001$). При этом число случаев желудочно-кишечных кровотечений и перфораций оказалось достаточно близким: 0,3 и 0,32 на 100 пациенто-лет. Важно отметить, что в группах эторикоксиба лечение прерывалось вследствие осложнений со стороны ЖКТ существенно реже, чем в группе диклофенака: в целом 8,6 и 11,2% ($p < 0,001$) [49].

Разумеется, главной областью интереса исследователей были НР со стороны ССС. Следует отметить, что исследуемая группа включала большое число пациентов с высоким кардиоваскулярным риском — около 41% составляли лица в возрасте старше 65 лет, 38% имели два и более стандартных фактора риска развития патологии ССС, 47% — артериальную гипертензию.

Согласно полученным в ходе MEDAL результатам, частота серьезных осложнений («кардиоваскулярных событий») со стороны ССС при использовании эторикоксиба и диклофенака оказалась фактически одинаковой: 320 и 323 эпизода (1,24 и 1,3 на 100 пациенто-лет). Одинаковым оказалось и число летальных исходов, связанных с кардиоваскулярными осложнениями, — по 0,26% [49]. Это доказывает, что высокая селективность эторикоксиба не приводит к нарастанию кардиоваскулярного риска, в сравнении с традиционными НПВП.

Преимущества эторикоксиба в отношении эффективности и безопасности подтверждает факт успешного «переклечения» пациентов на

этот препарат в тех случаях, когда применение других НПВП не обеспечивало существенного улучшения или вызывало НР. Этот факт иллюстрирует работа Н. Lin и соавт. [50], которые назначали эторикоксиб 60 мг/сут 500 больным ОА, у которых на фоне приема других НПВП сохранялась боль >50 мм по ВАШ. При этом хороший результат — уменьшение интенсивности болевых ощущений как минимум на 30% — был достигнут у большинства (52,3%) пациентов (рис. 10).

Конечно, при продолжительном применении эторикоксиба, как и любого другого представителя группы НПВП, необходимо учитывать наличие факторов риска патологии ССС. В частности, все НПВП способны вызывать дестабилизацию артериальной гипертензии, поэтому их использование у лиц с данной патологией возможно лишь на фоне эффективного медикаментозного контроля артериального давления [17, 51]. Следует также принять как аксиому, что все НПВП (за исключением напроксена) способны повышать риск развития тромбоэмболических осложнений [52]. В то же время купирование боли и сни-

жение активности системного воспаления при использовании НПВП у пациентов с РА и АС способны в определенной степени уменьшать риск развития кардиоваскулярных катастроф [53, 54].

Важно отметить, что, в соответствии с последней редакцией национальных рекомендаций по использованию НПВП, в случае наличия очень высокого риска кардиоваскулярных осложнений следует воздержаться от назначения любых препаратов данной лекарственной группы. Единственный представитель НПВП, который в течение короткого времени может применяться у пациентов с очень высоким риском кардиоваскулярных осложнений, — это напроксен. По мнению большинства ведущих российских и зарубежных экспертов, именно напроксен следует считать наиболее безопасным в отношении влияния на ССС НПВП [17].

Таким образом, эторикоксиб представляется сегодня одним из наиболее удачных НПВП по соотношению мощного анальгетического и противовоспалительного эффекта, удобства применения и хорошей переносимости в отношении ЖКТ (см. таблицу). Особенностью фармакокинетики этого препарата является достаточно большая «свободная» (не связанная с альбумином) фракция, которая может проникать через ГЭБ и оказывать центральное анальгетическое действие. Эторикоксиб — универсальное обезболивающее средство, которое может с успехом применяться как для купирования острой интенсивной боли, так и для длительного контроля хронической боли. Появление новых качественных генериков эторикоксиба*, более доступных, чем оригинальный препарат, существенно расширяет возможности фармакотерапии боли и должно приветствоваться врачами и пациентами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth*. 2013 Jul;111(1):13-8. doi: 10.1093/bja/aet123
2. Lestoquoy AS, Laird LD, Mitchell S, et al. Living with chronic pain: Evaluating patient experiences with a medical group visit focused on mindfulness and non-pharmacological strategies. *Complement Ther Med*. 2017 Dec;35:33-8. doi: 10.1016/j.ctim.2017.09.002. Epub 2017 Sep 12.
3. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 446 с. ISBN 978-5-9704-4261-6 [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 446 p. (In Russ.). ISBN 978-5-9704-4261-6
4. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789-858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Epub 2018 Nov 8.
5. Shmigel A, Foley R, Ibrahim H. Epidemiology of Chronic Low Back Pain in US Adults: Data From the 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Nov;68(11):1688-94. doi: 10.1002/acr.22890
6. Deyo R, Mirza S, Turner J, Martin B. Overtreating chronic back pain: time to back off? *J Am Board Fam Med*. 2009;22(1):62-8. doi: 10.3122/jabfm.2009.01.080102
7. Nagakura Y. The need for fundamental reforms in the pain research field to develop innovative drugs. *Expert Opin Drug Discov*. 2017 Jan;12(1):39-46. doi: 10.1080/17460441.2017.1261108. Epub 2016 Nov 22.
8. Peppin JF, Cheatele MD, Kirsh KL, McCarberg BH. The complexity model: a novel approach to improve chronic pain care. *Pain Med*. 2015 Apr;16(4):653-66. doi: 10.1111/pme.12621. Epub 2015 Mar 6.
9. Conaghan PG, Peloso PM, Everett SV, 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 (Oxford)*. 2015 Feb;54(2):270-7. doi: 10.1093/rheumatology/keu332. Epub 2014 Aug 23.
10. Picavet HSJ, Monique Verschuren WM, Groot L, et al. Pain over the adult life course: 15-year pain trajectories — The Doetinchem Cohort Study. *Eur J Pain*. 2019 Oct;23(9):1723-32. doi: 10.1002/ejp.1450. Epub 2019 Jul 25.
11. Bastick AN, Wesseling J, Damen J, et al. Defining knee pain trajectories in early symptomatic knee osteoarthritis in primary care: 5-year results from a nationwide prospective cohort study (CHECK). *Br J Gen Pract*. 2016 Jan;66(642):e32-9. doi: 10.3399/bjgp15X688129. Epub 2015 Dec 6.
12. Fornasari D. Pain mechanisms in patients with chronic pain. *Clin Drug Invest*. 2012 Feb;32 Suppl 1:45-52. doi: 10.2165/11630070-000000000-00000
13. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain*. 2018 Feb;22(2):216-41. doi: 10.1002/ejp.1140
14. Vardeh D, Mannion RJ, Woolf CJ. Toward a mechanism-based approach to pain diagnosis. *J Pain*. 2016 Sep;17(9 Suppl):T50-69. doi: 10.1016/j.jpain.2016.03.001
15. Salaffi F, Giacobazzi G, Di Carlo M. Chronic pain in inflammatory arthritis: mechanisms, metrology, and emerging targets — A focus on the JAK-STAT pathway. *Pain Res Manag*. 2018 Feb 7;2018:8564215. doi: 10.1155/2018/8564215. eCollection 2018.
16. Conaghan PG, Cook AD, Hamilton JA, Tak PP. Therapeutic options for targeting inflammatory osteoarthritis pain. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Jun;15(6):355-63. doi: 10.1038/s41584-019-0221-y
17. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 Прил. 1:1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al; Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56 Suppl. 1:1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 (In Russ.).]
18. Kawahara K, Hohjoh H, Inazumi T, et al. Prostaglandin E2-induced inflammation: Relevance of prostaglandin E receptors. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr;1851(4):414-21. doi: 10.1016/j.bbailp.2014.07.008. Epub 2014 Jul 17.

*Эториакс — новый генерик эторикоксиба фирмы «КРКА».

19. Grösch S, Niederberger E, Geisslinger G. Investigational drugs targeting the prostaglandin E2 signaling pathway for the treatment of inflammatory pain. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017 Jan;26(1):51-61. doi: 10.1080/13543784.2017.1260544. Epub 2016 Nov 20.
20. Salvado MD, Alfranca A, Haeggström JZ, Redondo JM. Prostanoids in tumor angiogenesis: therapeutic intervention beyond COX-2. *Trends Mol Med*. 2012 Apr;18(4):233-43. doi: 10.1016/j.molmed.2012.02.002. Epub 2012 Mar 17.
21. Nadda N, Vaish V, Setia S, Sanyal SN. Angiostatic role of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib (MK0663) in experimental lung cancer. *Biomed Pharmacother*. 2012 Sep;66(6):474-83. doi: 10.1016/j.biopha.2012.04.002. Epub 2012 May 10.
22. Kim HS, Kim T, Kim MK, et al. Cyclooxygenase-1 and -2: molecular targets for cervical neoplasia. *J Cancer Prev*. 2013 Jun;18(2):123-34. doi: 10.15430/JCP.2013.18.2.123
23. Tanwar L, Piplani H, Sanyal S. Anti-proliferative and apoptotic effects of etoricoxib, a selective COX-2 inhibitor, on 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride-induced colon carcinogenesis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(5):1329-33.
24. Dong X, Hu Y, Jing L, Chen J. Role of phosphorylated extracellular signal-regulated kinase, calcitonin gene-related peptide and cyclooxygenase-2 in experimental rat models of migraine. *Mol Med Rep*. 2015 Aug;12(2):1803-9. doi: 10.3892/mmr.2015.3616. Epub 2015 Apr 15.
25. Eisenach JC, Curry R, Tong C, et al. Effects of intrathecal ketorolac on human experimental pain. *Anesthesiology*. 2010 May;112(5):1216-24. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181d94d8b
26. Jakubowski M, Levy D, Kainz V, et al. Sensitization of central trigeminovascular neurons: blockade by intravenous naproxen infusion. *Neuroscience*. 2007 Aug 24;148(2):573-83. doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.04.064. Epub 2007 Jul 25.
27. Martina S, Vesta K, Ripley T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor. *Ann Pharmacother*. 2005;39(5):854-62. doi: 10.1345/aph.1E543
28. Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, et al. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. *Clin Ther*. 2004 May;26(5):667-79. doi: 10.1016/S0149-2918(04)90067-7
29. Kwiatkowska B, Majdan M, Mastalerz-Migas A, et al. Status of etoricoxib in the treatment of rheumatic diseases. *Expert panel opinion. Reumatologia*. 2017;55(6):290-7. doi: 10.5114/reum.2017.72626. Epub 2017 Dec 30.
30. Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults — an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 28;(9):CD008659. doi: 10.1002/14651858.CD008659.pub3
31. Moore RA, Straube S, Paine J, et al. Minimum efficacy criteria for comparisons between treatments using individual patient meta-analysis of acute pain trials: examples of etoricoxib, paracetamol, ibuprofen, and ibuprofen/paracetamol combinations after third molar extraction. *Pain*. 2011 May;152(5):982-9. doi: 10.1016/j.pain.2010.11.030
32. Isola G, Matarese G, Alibrandi A, et al. Comparison of effectiveness of etoricoxib and diclofenac on pain and perioperative sequelae after surgical avulsion of mandibular third molars: A randomized, controlled, clinical trial. *Clin J Pain*. 2019 Nov;35(11):908-15. doi: 10.1097/AJP.0000000000000748
33. Zhang S, Zhang Y, Liu P, et al. Efficacy and safety of etoricoxib compared with NSAIDs in acute gout: a systematic review and a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016 Jan;35(1):151-8. doi: 10.1007/s10067-015-2991-1. Epub 2015 Jun 24.
34. Lin TM, Chi JE, Chang CC, Kang YN. Do etoricoxib and indometacin have similar effects and safety for gouty arthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pain Res*. 2018 Dec 19;12:83-91. doi: 10.2147/JPR.S186004. eCollection 2019.
35. Bickham K, Kivitz AJ, Mehta A, et al. Evaluation of two doses of etoricoxib, a COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), in the treatment of rheumatoid arthritis in a double-blind, randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Aug 8;17:331. doi: 10.1186/s12891-016-1170-0
36. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1152-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207677. Epub 2015 Aug 6.
37. Da Costa BR, 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*. 2016 May 21;387(10033):2093-105. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2
38. Jung SY, Jang EJ, Nam SW, et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2018 Nov;28(6):1021-8. doi: 10.1080/14397595.2018.1439694. Epub 2018 Mar 1.
39. 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):725-36. doi: 10.1185/030079903125002469
40. Reginster J, Malmstrom K, Mehta A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):945-51. doi: 10.1136/ard.2006.059162
41. Давыдов ОС. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования ЦОГ 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):10-6. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-10-16
- [Davydov OS. The peripheral and central mechanisms of transition of acute to chronic pain and the possible role of cyclooxygenase-2 inhibition in the prevention of pain syndrome chronization. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(2):10-6. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-10-16 (In Russ.)].
42. Moss P, Benson HAE, 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):1781-91. doi: 10.1016/j.joca.2017.07.009
43. Ramey D, Watson D, Yu C, et al. 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):715-22. doi: 10.1185/030079905X43686
44. Hunt R, Harper S, Watson D, et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(8):1725-33. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07598.x
45. Watson D, Bolognese J, Yu C, et al. Use of gastroprotective agents and discontinuations due to dyspepsia with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib compared with non-selective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(12):1899-908. doi: 10.1185/030079904X12681
46. Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Jan 10;13(1):e0190798. doi: 10.1371/journal.pone.0190798. eCollection 2018.
47. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС, Амирджанова ВН. Эндоскопическая картина верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приема различных нестероидных противовоспалительных препаратов. Клиническая фармакология и терапия. 2018;27(4):40-5. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova ES, Amirdzhanova VN. Endoscopic picture of the upper gastrointestinal tract while taking various non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*.

- 2018;27(4):40-5 (In Russ.)).
48. Curtis S, Ko A, Bolognese J, et al. Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective Inhibitor etoricoxib. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(12):2365-74. doi: 10.1185/030079906X148238
49. Cannon C, Sean P Curtis SP, Fitzgerald GA, 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;368:1771-81. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9
50. Lin H, Cheng T, Wang J, et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial. *Int J Rheum Dis.* 2010;13(2):144-50. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01468.x
51. Каратеев АЕ. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы. Современная ревматология. 2018;12(2): 64-72. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-64-72 [Karateev AE. Destabilized hypertension as a complication of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(2): 64-72. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-64-72 (In Russ.)].
52. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. *Lancet.* 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
53. Kristensen LE, Jakobsen AK, Askling J, et al. Safety of Etoricoxib, Celecoxib, and Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Ankylosing Spondylitis and Other Spondyloarthritis Patients: A Swedish National Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 Aug;67(8): 1137-49. doi: 10.1002/acr.22555
54. Zingler G, Hermann B, Fischer T, Herdegen T. Cardiovascular adverse events by non-steroidal anti-inflammatory drugs: when the benefits outweigh the risks. *Exp Rev Clin Pharmacol.* 2016 Sep 8;1-14.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

3.02.2020/24.02.2020/28.02.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «КРКА». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

This article has been supported by KRKA. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>