

Эффективность и переносимость эторикоксиба у больных активным анкилозирующим спондилитом: обзор литературы

А.Г. Бочкова

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Эторикоксиб зарегистрирован в России несколько лет назад, однако писать о его месте в лечении спондилоартритов (СПА) стало возможным только после того, как на личном опыте применения препарата у наших пациентов мы убедились в его эффективности как при высокой активности анкилозирующего спондилита (АС), так и в случаях, когда необходимо поддерживать клиническую ремиссию. Однако наши наблюдения носили эпизодический характер, научных исследований в этом направлении мы не проводили, поэтому представляем обзор зарубежных исследований, посвященных эффективности и переносимости эторикоксиба у больных СПА.

Значение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в лечении СПА и АС. В современных рекомендациях EULAR/ASAS по лечению АС и СПА НПВП являются препаратами первой линии, а одним из показаний к лечению ингибиторами ФНО α считается недостаточный эффект НПВП (необходимо последовательное назначение 2 НПВП в течение не менее 3 мес) [1]. По данным морфологических исследований, воспаление в области энтезисов и костного мозга (остеит) при АС продолжается на протяжении всей болезни и не склонно полностью затухать, даже когда наступает анкилозирование позвоночника или сустава [2]. Высокая эффективность НПВП в отношении воспалительной боли поднимает вопрос об их способности оказывать не только симптоматическое, но и болезнь-модифицирующее действие — замедлять рентгенологическое прогрессирование при аксиальном СПА. Еще в 1976 г. J.W. Voersma [3], ретроспективно изучив рентгенограммы поясничного отдела позвоночника у 40 больных АС, показал, что в случае регулярного приема фенилбутазона (бутадiona) оссификация мягких тканей позвоночника либо не развивалась, либо замедлялась. Недавнее наблюдение A. Wanders и соавт. [4] подтвердило, что НПВП, по-видимому, способны замедлять рентгенологическое прогрессирование (оссификацию) в позвоночнике. Это исследование проводилось у 215 пациентов с АС, которым длительно назначали НПВП постоянно или по мере необходимости (при боли) в течение 2 лет. Исходно и через 2 года оценивали рентгенограммы шейного и поясничного отделов позвоночника с помощью рентгенологического индекса SASS (Stoke Ankylosis Spinal Score). Оказалось, что средние величины рентгенологических изменений были достоверно меньше у пациентов, принимавших НПВП постоянно. При этом существенные различия в степени клинической активности АС и частоте нежела-

тельных явлений у пациентов этих 2 групп отсутствовали. Однако не установлено, что влияет на замедление оссификации позвоночника: подавление активного воспаления или прямое действие НПВП на костную ткань — подавление активности остеобластов [5].

НПВП должны быть назначены больному сразу после установления достоверного диагноза СПА независимо от стадии болезни. Первой целью назначения НПВП является устранение боли, что достигается обычно через 2 нед, реже требуется более длительное лечение, чтобы определить оптимальную дозу НПВП [6]. Если ведущий симптом болезни — утренняя скованность и/или ночная боль в позвоночнике, целесообразно назначение ретардных (или пролонгированных) форм НПВП в вечернее время. Для устранения стойкого болевого синдрома порой необходимо назначить последовательно 2—3 различных НПВП, чтобы выбрать наиболее эффективный. Таким образом, НПВП при СПА рассматриваются не только как обезболивающие, но в первую очередь как высокоэффективные противовоспалительные и, возможно, антиостеопролиферативные средства.

После купирования боли в позвоночнике и/или суставах необходимо решить вопрос, как долго пациент должен принимать НПВП для поддержания противовоспалительного эффекта. С целью замедления прогрессирования структурных проявлений прием НПВП должен быть длительным, как правило, в течение всей жизни. Однако большинство врачей и пациентов считают, что длительный прием НПВП связан с высокой токсичностью. Так, по данным M. Rudwaleit и соавт. [6], 43% немецких пациентов, несмотря на сохраняющуюся высокую активность АС, в течение года не принимали НПВП ежедневно. Согласно рекомендациям FDA (US Food and Drug Administration) и Европейского медицинского агентства (ЕМЕА) при назначении НПВП следует использовать наиболее низкие эффективные дозы и по возможности короткие курсы лечения. Это относится как к неселективным (классическим) НПВП, так и к ингибиторам циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2) [8]. В то же время СПА являются единственной группой ревматических заболеваний, при которых длительный прием НПВП научно обоснован, высокоэффективен и не имеет альтернатив, кроме дорогостоящего лечения ингибиторами ФНО α . Следует учесть, что большая часть исследований, посвященных оценке эффективности и переносимости НПВП, обычно проводится у больных остеоартрозом или ревматоидным артритом (РА) [9], поэтому выводы,

НПВП, применяемые для лечения СПА в Европе и США

НПВП	Период полувыведения, ч	Ежедневная максимальная доза для лечения артрита в Европе, мг	Показан для лечения АС в Европе	Ежедневная максимальная доза для лечения артрита в США, мг	Показан для лечения АС в США
Диклофенак 50 мг	~ 2	150	Да	125	Да
Ибупрофен 400 мг	1,8—3,5	2400	Да	3 200	Нет
Индометацин 25 мг	~ 2	150	Да	200	Да
Кетопрофен 100 мг	1,5—2,5	200	Да	300	Нет
Напроксен 500 мг	10—18	1000	Да	1000 (короткий курс повышение до 1500)	Да
Пироксикам 20 мг	30—60	20	Да	20	Нет
Мелоксикам 7,5 и 15 мг	~ 20	15	Да	15	Нет
Ацеклофенак 100 мг	~ 4	200	Да	Не применяется	Нет
Фенилбутазон 100 мг	50—100	600 (короткий курс)	Да	Не применяется	Нет
Целекоксиб 200 мг	8—12	400	Да	400	Да
Эторикоксиб 60 и 90 мг	~ 22	90	Нет	Не применяется	Нет

сделанные в этих исследованиях, не всегда можно переносить на пациентов со СПА.

Хотя наиболее эффективными для лечения СПА считаются классические, или стандартные, НПВП (диклофенак, индометацин, кетопрофен, напроксен), преимущество селективных ингибиторов ЦОГ 2 состоит в их большей безопасности в отношении нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Хотя в целом у пациентов с АС частота этих осложнений, по-видимому, ниже вследствие меньшей встречаемости таких факторов риска, как пожилой возраст, коморбидные заболевания и одновременное применение глюкокортикоидов (ГК). Известно, что эффективность НПВП у больных СПА во много зависит от периода полувыведения препарата, поскольку для стойкого подавления воспаления лучше всего подходят препараты с большим периодом полувыведения (см. таблицу), или ретардные формы. В то же время возникновение нежелательных явлений также связано с длительностью периода полувыведения и накоплением препарата в плазме крови.

Эторикоксиб (Аркоксиа) — препарат из группы коксибов с самым длительным (22 ч) периодом полувыведения среди всех ингибиторов ЦОГ 2 (по этому параметру он уступает только не разрешенному к применению в большинстве стран Евросоюза и США фенилбутазону). Благодаря этому препарат можно применять 1 раз в сутки. В рекомендациях ASAS по применению НПВП в клинических испытаниях у больных с АС предложено оценивать эффективность всех НПВП по отношению к наиболее эффективному стандартному препарату диклофенаку. Так, эквивалентом 150 мг диклофенака является доза эторикоксиба 90 мг [11]. У пациентов с высокой активностью АС максимальная доза эторикоксиба может быть повышена до 120 мг/сут (только для купирования острой боли), при этом переносимость препарата достоверно не ухудшалась [13]. При ис-

пользовании дозы 120 мг длительность приема не должна превышать 8 сут. По фармакоэкономической оценке эторикоксиба, проведенной в Англии (сравнение с неселективными НПВП в течение 52 нед), этот препарат признан наиболее эффективным по соотношению цена/качество для начальной терапии пациентов с АС [20].

Эффективность эторикоксиба. Одно из первых рандомизированных клинических исследования эффективности препарата у больных АС опубликовано в 2005 г., его длительность составила 52 нед, использовали дозы 90 и 120 мг/сут. Было показано, что препарат обладает сравнимой с классическими НПВП эффективностью и хорошей переносимостью. Оптимальный эффект достигался не позднее чем через 2 нед. Более 15% пациентов в этом исследовании достигли частичной ремиссии по критериям ASAS. Было показано, что на фоне терапии эторикоксибом у больных АС достоверно уменьшался уровень СРБ [13]. В 2009 г. было изучено влияние эторикоксиба не только на клинические проявления АС, но и на выраженность воспалительных изменений в позвоночнике по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Интересно, что препарат назначали 22 пациентам с высокой активностью АС, отобранным для терапии ингибиторами ФНО α . Лечение проводили в течение 6 нед, доза эторикоксиба составляла 90 мг/сут. Основным критерием эффективности было количество пациентов, у которых к 6-й неделе не было показаний для терапии ингибиторами ФНО α по рекомендациям ASAS. Другим критерием эффективности была динамика воспалительных изменений в позвоночнике по данным МРТ. У 8 (40%) из 20 пациентов, закончивших исследование, после 6 нед терапии эторикоксибом не было показаний для назначения терапии ингибиторами ФНО α , т.е. зарегистрировано улучшение по большинству клинических показателей. В то же время средняя величина воспалительных измене-

ний, исходно выявленных при МРТ у 15 пациентов, уменьшилась только на 20%, при этом у 5 больных этот показатель увеличился. Таким образом, в этом исследовании также подтверждена эффективность эторикоксиба, но только как симптоматического средства. Надо признать, что 6 нед недостаточно для оценки воспаления по данным МРТ. Все известные исследования динамики этого параметра на фоне терапии ингибиторами ФНО α проводились не менее чем через 12–24 нед, и даже после этого срока часто наблюдались минимальные воспалительные изменения [18].

Прием ингибиторов ЦОГ 2, в частности эторикоксиба, по-видимому, оправдан для проведения длительной поддерживающей терапии при СПА, когда симптомы болезни уже купированы и нужно предотвратить новые обострения и сдерживать структурные изменения в позвоночнике.

Переносимость эторикоксиба. Одним из наиболее известных нежелательных явлений НПВП является гастроинтестинальная токсичность. Риск развития НПВП-ассоциированных гастроинтестинальных осложнений связан с такими факторами, как возраст старше 60 лет, наличие язвенного анамнеза, сопутствующее применение ГК, антикоагулянтов, низких доз аспирина, курение, злоупотребление алкоголем, повышенные дозы НПВП, одновременное использование более 2 НПВП и, возможно, наличие хеликобактерной инфекции [9]. У пациентов со СПА частота этих осложнений, по-видимому, ниже вследствие меньшей встречаемости таких факторов риска НПВП-гастропатии, как пожилой возраст, женский пол и одновременное применение ГК. Известно, что диспепсия у пациентов, принимающих НПВП, не коррелирует с язвами и язвенными кровотечениями, выявленными эндоскопически. При оценке частоты осложненных язв (без симптоматических язв) не обнаружено принципиальной разницы между ЦОГ 2-селективными и неселективными НПВП [8].

При применении эторикоксиба в дозе 90 мг у больных РА и остеоартрозом (более пожилые больные, чем больные АС) наблюдалось достоверно меньше нежелательных явлений со стороны ЖКТ, в том числе симптоматических язв желудка, чем при использовании диклофенака [9]. В этом же исследовании было показано, что прием эторикоксиба в дозе 60 и 90 мг не увеличивал число кардиоваскулярных осложнений по сравнению с таковым при лечении диклофенаком (0,82 и 0,83 соответственно на 100 пациентов-лет) [21].

До настоящего времени неясно влияние НПВП на состояние тонкой и толстой кишки. По данным единичных исследований с применением видеокапсульной эндоскопии, после 2-недельного применения 1000 мг напроксена+20 мг омепразола выявлялось статистически значимое повышение частоты язв тонкой кишки по сравнению с плацебо (55 и 7% соответственно), а также у 16% больных, принимавших 400 мг целекоксиба. В то же время обострения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у больных со СПА или недифференцированным артритом или впервые появившееся ВЗК иногда принимают за нежелательное проявление НПВП [8]. Прием эторикоксиба (60–90 мг) в течение 3 мес не ассоциировался с увеличением числа обострений ВЗК (10,5%) по сравнению с плацебо (11,4%). Это важная информация, особенно в ситуации, когда необходимо

назначить НПВП больным, у которых АС сочетается с болезнью Крона или язвенным колитом [15].

Причины отмены НПВП нередко недостаточно четко описаны в публикациях, посвященных клиническим исследованиям, но более подробно изложены в сообщениях компаний-производителей фармпрепаратов. Так, при метаанализе данных о причинах отмены эторикоксиба у больных остеоартрозом, РА, с хронической болью в нижней части спины и АС (всего 44 800 пациентов) было показано, что число всех отмен и отмен из-за неэффективности было меньше при применении эторикоксиба (в разных дозах) и традиционных неселективных НПВП, чем при использовании плацебо. В то же время число нежелательных явлений в целом и гастроинтестинальных нежелательных явлений было больше при применении НПВП по сравнению с плацебо. Отмена эторикоксиба из-за неэффективности, клинических и лабораторных, а также гастроинтестинальных нежелательных явлений наблюдалась реже, чем при применении других НПВП, но эторикоксиб чаще отменяли из-за отеков и артериальной гипертензии. Полученные в этом метаанализе результаты близки к таковым 2 метаанализов (более 80 000 пациентов), проведенных с другими селективными НПВП [22].

Считается, что применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) значительно снижает риск язвенных осложнений при лечении НПВП. В то же время L. Laine и соавт. [9] при сравнении одновременного приема НПВП с ИПП и только НПВП показали, что частота осложненных гастроинтестинальных событий статистически не различалась при использовании эторикоксиба как с ИПП (0,38 на 100 пациентов-лет), так и без ИПП (0,20 на 100 пациентов-лет; $p>0,05$). Аналогичные результаты получены при применении диклофенака с ИПП (0,36 на 100 пациентов-лет) и монотерапии диклофенаком (0,27 на 100 пациентов-лет).

Особый интерес представляет оценка кардиоваскулярного риска у больных СПА, длительно принимающих НПВП. Доказано, что один из наиболее чувствительных маркеров системного воспаления — СРБ — является независимым предиктором значимых кардиоваскулярных событий (инфаркт миокарда, инсульт, периферическая ИБС и т.д.). Эффективная противовоспалительная терапия у больных с хроническими воспалительными заболеваниями потенциально должна уменьшать кардиоваскулярный риск. Поскольку лечение НПВП у больных СПА должно проводиться длительно, вопрос о наличии кардиоваскулярного риска очень важен. Пока же по результатам длительных исследований (12–36 мес) показано достоверное увеличение кардиоваскулярного риска при лечении целекоксибом, эторикоксибом и диклофенаком только у больных остеоартрозом и остеоартритом [8], но не СПА.

Таким образом, эторикоксиб у больных СПА может применяться как в активной стадии болезни для купирования обострения в дозе 90–120 мг/сут, так и для длительной поддерживающей терапии с целью предотвращения новых обострений болезни и сдерживания структурных изменений в позвоночнике. Рано назначенная адекватная противовоспалительная терапия позволяет значительно уменьшить тяжелые проявления болезни, которые приводят к снижению качества жизни, потере трудоспособности и ранней инвалидизации больных АС и другими СПА.

ЛИТЕРАТУРА

- Braun J., Pham T., Sieper J. et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;62:817–24.
- Appel H., Kuhne M., Spiekermann S. et al. Immunohistologic Analysis of Zygapophyseal Joints in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Arthr Rheum* 2006 Sep 54(9):2845–51.
- Boersma J.W. Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenylbutazon. *Scand J Rheumatol* 1976;5:60–4.
- Wanders A., Van der Heijde D., Landewe R. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthr Rheum* 2005;52:1756–65.
- Zhang X., Schwarz E.M., Young D.A. et al. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. *J Clin Invest* 2002;109:1405–15.
- Rudwaleit M., Niewerth M., Listing J. et al. Disease activity over one year in early ankylosing spondylitis in a prospective observational cohort (GESPIC) (abstract). *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl.III):65.
- Van der Heijde D., Baraf H.S.B., Ramos-Remus C. et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthr Rheum* 2005;52:1205–15.
- Song I.H., Poddubny D.A., Rudwaleit M. et al. Benefits and Risks of Ankylosing Spondylitis Treatment with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Arthr Rheum* 2008;58:929–38.
- Laine L., Curtis S.P., Cryer B. et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:465–73.
- Gabriel S.E., Jaakkimainen I., Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;115:787–96.
- Dougados M., Simon P., Braun J. et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010 Sep 9 [Epub ahead of print].
- Zhang X., Schwarz E.M., Young D.A. et al. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. *J Clin Invest* 2002;109:1405–15.
- Van der Heijde D., Baraf H.S.B., Ramos-Remus C. et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthr Rheum* 2005;52:1205–15.
- Gabriel S.E., Jaakkimainen I., Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;115:787–96.
- Miedany E.I., Youssef S., Ahmed I. et al. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:751–7.
- Rudwaleit M., Niewerth M., Listing J. et al. Disease activity over one year in early ankylosing spondylitis in a prospective observational cohort (GESPIC) (abstract). *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl.III):65.
- Sieper J., Klopsch T., Richter M. et al. Comparison of 2 different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active AS: results of a 12-week randomized double-blind controlled study. *Ann Rheum Dis* 2008 Mar;67(3):323–9.
- Jarrett S.J., Sivera F., Cawthell L.S. et al. MRI and clinical findings in patients with ankylosing spondylitis eligible for anti-tumour necrosis factor therapy after a short course of etoricoxib. *Ann Rheum Dis* 2009 Sep;68(9):1466–9.
- Croom K.F., Siddiqui M.A. Etoricoxib: a review of its use in the symptomatic treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and acute gouty arthritis. *Drugs* 2009 Jul 30;69(11):1513–32.
- Jansen J.P., Gaugris S., Choy E.H. et al. Cost effectiveness of etoricoxib versus celecoxib and non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis. *Pharmacoeconomics* 2010 Apr 1;28(4):323–44.
- Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A. 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 randomized comparison. *Lancet* 2006;368:1771–81.
- Moore R.A., Derry S., McQuay H.J. Discontinuation rates in clinical trials in musculoskeletal pain: meta-analysis from etoricoxib clinical trial reports. *Arthr Res Ther* 2008;10(3):R53.

АНКЕТА

Фамилия _____

Имя _____

Отчество _____

Ученая степень, звание _____

Специальность _____

Учреждение, должность _____

Статьи на какие темы вы хотели бы видеть в журнале? _____

Адрес (заполняется разборчиво):

Индекс _____

Город (или другой населенный пункт) _____

Улица _____

дом _____, корп. _____, кв. _____

Телефон: _____

E-mail: _____