

- двигательного аппарата. М., 2003;3.
16. Lopes-Larrea C., Diaz-Pena R. Molecular mechanisms of spondyloarthritis. *Advanced in experimental medicine and biology*. New York, 2009(649);64.
17. Braun J. Injection of Corticosteroids into the Sacroiliac Joint of SpA Patients with Sacroiliitis. *J Rheumatol* 1996;23:659–64.
18. Bochkova A.G., Levshakova A.V. Active inflammatory and postinflammatory lesions in the atlantoaxial joint detected by magnetic resonance imaging in patients with early ankylosing spondylitis. *EULAR 2010*: abstr FRI 0360.
19. Glemarec J., Guillot P., Laborie Y. et al. Intraarticular glucocorticosteroid injection into the lateral atlantoaxial joint under fluoroscopic control. A retrospective comparative study in patients with mechanical and inflammatory disorders. *Joint Bone Spine* 2000;67(1):54–61.
20. Plant M.J., Borg A.A., Dziedzic K. et al. Radiographic patterns and response to corticosteroid hip injection. *Ann Rheum Dis* 1997;56(8):476–80.
21. Mintz G., Enriquez R.D., Mercado U. et al. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in severe ankylosing spondylitis. *Arthr Rheum* 1981;24(5):734–6.
22. Ejstrup L., Peters N.D. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Dan Med Bull* 1985;32(4):231–3.
23. Бурдейный А.П. Эффективность пульс-терапии при серонегативных спондилоартритах (предварительное сообщение). *Тер арх* 1987;59(4):84–6.
24. Peters N.D., Ejstrup L. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1992;21(3):134–8.
25. Румянцева О.А., Бочкова А.Г., Логинова Е.Ю. и др. Внутривенное применение высоких доз глюкокортикоидов у больных анкилозирующим спондилитом. *Тер арх* 2006;12:71–5.
26. Nasswetter G., Pineiro D.J., Garcia Morteo O.M. et al. Holter monitoring in ankylosing spondylitis patients during methylprednisolone pulse therapy. *Clin Rheumatol* 1984;3(1):29–31.

Эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов: что мы узнали в 2010 году?

А.Е. Каратеев

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев aekarateev@rambler.ru
Contact: Andrei Evgenyevich Karateyev aekarateev@rambler.ru

Одним из наиболее интересных событий минувшего года стало начало использования в нашей стране эторикоксиба, представителя последней генерации селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2). Нет сомнений, что появление этого современного препарата, обладающего важными клиническими достоинствами, значительно расширило возможности проведения эффективной и безопасной анальгетической терапии. Однако это также позволяет существенно пополнить наши знания о важнейших аспектах применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Не будет преувеличением сказать, что ни один из представителей НПВП не появлялся на российском фармацевтическом рынке после столь серьезной и всесторонней проверки в многочисленных, хорошо организованных и масштабных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). А с точки зрения «доказательной медицины» РКИ — наиболее ценное средство оценки «плюсов» и «минусов» того или иного препарата. В клинических испытаниях было показано, что эторикоксиб является весьма эффективным препаратом для лечения как острой боли (в том числе послеоперационной), так и хронического болевого синдрома, сопровождающего тяжелые ревматические заболевания. Он оказался весьма действенным при остром подагрическом артрите, ревматоидном артрите (РА), анкилозирующем спондилоартрите (АС), остеоартрозе (ОА), боли в нижней части спины (БНЧС) и др. [1, 2] Во всех случаях препарат не уступал по лечебному действию традиционным НПВП, даже таким сильным, как индометацин, или превосходил их.

Главным достоинством эторикоксиба является высокий уровень безопасности в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что доказано в большом числе РКИ, часть из которых плацебоконтролируемые, и соответствующем метаанализе, а также двух масштабных «эндоскопических» исследованиях [3, 4]. Поскольку эторикоксиб относится к высокоселективным НПВП (коксибам), огромное внимание исследователей было приковано к проблеме осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Для изучения этого вопроса, помимо ряда предрегистрационных РКИ [5], было проведено крупнейшее по масштабам (n=34 000) и чрезвычайно продолжительное (в среднем 1,5 года) клиническое испытание — программа MEDAL. Это исследование доказало, что эторикоксиб не отличается по риску развития кардиоваскулярных катастроф от наиболее популярного представителя традиционных НПВП диклофенака [6].

Успех продвижения эторикоксиба в нашей стране определило блестящее сочетание фармакологических свойств — быстрое действие, 24-часовой эффект, широкий диапазон терапевтических доз, а также мощная доказательная база. За минувший год врачи многих специальностей опробовали этот препарат и составили о нем собственное мнение.

Во всем мире продолжают исследования эторикоксиба. Эта работа проходит на фоне постоянного развития концепции применения НПВП, появления принципиально новых лекарственных групп (генно-инженерные биологические препараты — ГИБП), а также стремительного развития информационных технологий, позволяющих проводить масштабные эпидемиологические исследования и активно отслеживать ситуацию в реальной клиниче-

ской практике. Серьезное влияние на применение НПВП в современном мире накладывает бескомпромиссная позиция медицинского сообщества в отношении безопасности фармакотерапии.

В этом плане минувший год был очень важным. Именно в 2010 г. опубликованы данные ряда крупных исследований, посвященных изучению принципиальных вопросов эффективности и безопасности НПВП. Кстати, выполнение многих из этих работ стало возможным после появления на мировом фармацевтическом рынке эторикоксиба.

Одним из наиболее интересных вопросов является определение места НПВП в современной ревматологической практике. Четким ответом на него стала работа немецких авторов [7], которые изучили изменение тяжести и исходов РА за последние 10 лет – с 1997 по 2007 г. Основой работы стала национальная база данных, содержащая информацию о 38 723 больных РА. Применение новых методов терапии, прежде всего ГИБП, а также комбинированное назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) определили несомненный прогресс в лечении РА. Так, число пациентов с высокой активностью РА ($DAS\ 28 > 5,1$) уменьшилось с 35,9% в 1997 г. до 10% в 2007 г. Существенно больше оказалось пациентов с низкой активностью РА ($DAS\ 28 < 3,2$) – 22,5 и 49,1% и диагностированной ремиссией ($DAS\ 28 < 2,6$) – 13,7 и 27,3%. Но при этом выраженность боли, которую оценивали по ВАШ (шкала 10 см), фактически не изменилась. И если в 1997 г. средняя оценка по ВАШ составляла 4,7 балла, то в 2007 г. – 4,5 балла; наличие выраженной боли (7–10 баллов) зафиксировано у 27,6 и 23,2% пациентов соответственно. Неудивительно, что потребность в симптоматических обезболивающих средствах осталась прежней: если в 1997 г. НПВП получали 47,3% больных, то в 2007 г. лишь чуть меньше – 44,7%. При этом несколько возросло число потребителей анальгетиков иных классов – с 7,5 до 11,4% (рис. 1) [7].

Проблему совместного применения НПВП и ГИБП изучали Р. Peloso и соавт. [8], которые представили свои данные на ежегодном конгрессе EULAR в июне 2010 г. Авторы наблюдали 761 пациента с РА, из них 178 получали комплексную терапию с использованием ГИБП (этанерцепт, анакинра, адалимумаб, натализумаб, инфликсимаб и абатацепт), с глюкокортикоидами (ГК) или без них. Больным в течение 12 нед назначали НПВП – эторикоксиб 90 мг/сут или в меньшей дозе – от 10 до 60 мг/сут.

Контрольную группу составили пациенты, получавшие плацебо. Независимо от использования ГИБП и ГК наилучший результат был достигнут на фоне непрерывного приема эторикоксиба 90 мг/сут. У больных контрольной группы, не получавших ни ГИБП, ни ГК, выраженность боли снизилась в среднем на 16,5 мм (по ВАШ 100 мм), у леченных ГИБП – на 11,4 мм, ГК – на 19,3 мм, а комбинацией ГИБП и ГК – на 18,8 мм. В то же время у получавших эторикоксиб 90 мг/сут достигнуто значительно большее снижение выраженности боли – на 33,2; 30,9; 32,7 и 19,9 мм соответственно. Очевидно, что, несмотря на внедрение в практику новейших терапевтических подходов, необходимость в использовании НПВП при РА сохраняется. Отчетливо видно, что совместное применение ГИБП и НПВП в противовоспалительных дозах дает значительно больший эффект, чем их отдельное использование [8].

Сложной проблемой является объективная оценка результатов применения НПВП. Обычно для определения эффективности проводится сравнение средних значений выраженности основных симптомов до и после назначения испытываемых лекарств. Однако это не всегда позволяет выяснить истинный уровень терапевтического действия. Так, при большом числе участников исследования среднее действие препарата может оказаться статистически значимым по сравнению с плацебо, но при этом не превышать его эффект более чем на 5–10%. Целесообразность использования подобного «эффективного» препарата в реальной клинической практике будет весьма спорной. Решением проблемы может стать применение индексов, позволяющих оценивать не средние изменения, а отличие от плацебо по числу пациентов, у которых отмечалось несомненное улучшение, – numbers needed to treat (NNT). Расчет NNT позволяет, в частности, ответить на принципиальный вопрос – насколько значимым является действие НПВП при такой частой патологии, как хроническая БНЧС. Эту проблему изучали британские ученые R. Moore и соавт., причем источником информации являлись два РКИ, в которых сравнивали эффективность эторикоксиба 60 мг (n=210), 90 мг (n=212) и плацебо (n=217). Результаты работы подтверждают хорошее лечебное действие эторикоксиба: через 3 мес терапии улучшение >30% отмечено у 60% больных, получавших эторикоксиб, и у 45% – плацебо, на ≥50% – у 45 и 30% соответственно, на ≥70% – у 30% и лишь у 15%. Таким образом, эти данные отчетливо показывают, что выраженный ответ на фоне приема эторикоксиба наблюдался у большого числа пациентов, в 1,5–2 раза превосходящего число получавших плацебо. Следовательно, этот препарат при БНЧС дает очень неплохой результат, что подтверждает целесообразность использования эторикоксиба в реальной клинической практике [9].

В минувшем году получено очередное подтверждение преимущества НПВП над «слабыми» опиоидами в ходе хорошо организованного исследования, проведенного шведскими хирургами [10]. Авторы изучали сравнительную эффективность эторикоксиба и трамадола при комплексном

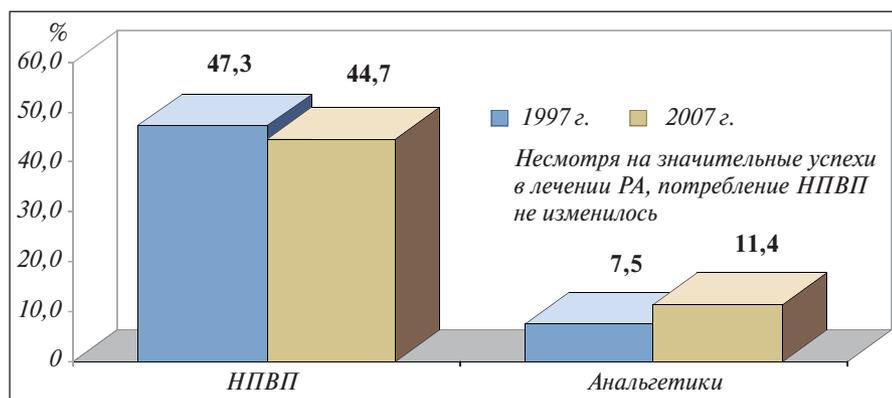


Рис. 1. Использование симптоматических средств у больных РА: динамика за последние 10 лет (38 723 больных РА, Германия, национальная база данных) [7]

послеоперационном обезболивании у 100 больных, которым было проведено хирургическое вмешательство по поводу Hallus valgus. Эторикоксиб в первые 4 дня назначали по 120 мг/сут, а затем – по 90 мг/сут. Трамадол использовали в дозе 200 мг/сут. Спустя 7 дней после операции у больных, получавших НПВП, отмечена значительно меньшая интенсивность боли по ВАШ ($12,5 \pm 8,3$ мм против $17,3 \pm 11,0$ мм, $p < 0,05$). При этом существенно больше пациентов сообщили, что удовлетворены уровнем обезбоживания (47 из 49 против 39 из 49, $p < 0,05$).

Интересно, что применение эторикоксиба давало и лучшие отдаленные результаты, чем назначение трамадола. Так, через 2 нед у получавших эторикоксиб воспалительные изменения в области послеоперационной раны были отмечены лишь в 1 случае, в то время как в контрольной группе – в 5. Компьютерная томография, проведенная через 12 нед, подтвердила хорошее заживление у 43 больных в группе эторикоксиба и у 39 – в группе трамадола [10].

В 2010 г. вновь была рассмотрена проблема фармакоэкономической оценки различных НПВП. Британские ученые [11] оценили затраты на использование двух коксибов – эторикоксиба и целекоксиба – и двух наиболее популярных в Великобритании традиционных НПВП – напроксена и диклофенака – для лечения АС. Анализировали результаты серии масштабных контролируемых исследований, в которых сравнивали эффективность и безопасность данных препаратов при болезни Бехтерева. Согласно проведенным подсчетам, наиболее выгодным препаратом для начала лечения этого заболевания оказался эторикоксиб, что определялось его хорошим действием (реже возникает необходимость в изменении или усилении терапии), а также относительно низкой частотой лекарственных осложнений. Последнее особенно важно с точки зрения фармакоэкономики, поскольку именно с лечением и профилактикой побочных эффектов связана львиная доля затрат при длительном использовании НПВП. По полученным данным, в случае 30-летнего наблюдения при использовании эторикоксиба можно ожидать (по состоянию цен на 2007 г.) экономию в 13 620 фунтов по сравнению с применением целекоксиба, в 9957 фунтов по сравнению с применением диклофенака и в 9863 фунтов – напроксена [11].

В реальной клинической практике нередко возникает необходимость в переводе пациента с одного НПВП на другой. Такая ситуация может быть связана с недостаточным действием или непереносимостью первого препарата. К сожалению, это не всегда просто осуществить. Конечно, клинические исследования показывают, что все НПВП при использовании в средних и высоких дозах дают примерно одинаковый эффект и переход на новый препарат часто приносит хороший результат. Но мы должны помнить, что в клинических исследованиях новый препарат назначается после периода «отмычки», который обычно заканчивается определенным ухудшением состояния пациента, а в реальной практике – сразу, поэтому момент «перехода» с одного препарата на другой не всегда адекватно воспринимается больными. Эта проблема особенно ощутима в тех случаях, когда больным, длительно принимающим традиционные НПВП, назначают селективные НПВП.

Этот вопрос был изучен в клиническом исследовании, выполненном Н. Lin и соавт. [12]. У 500 больных ОА с неудовлетворительными результатами лечения НПВП или

иными анальгетиками без предварительного периода «отмычки» использовали эторикоксиб 60 мг/сут. Очень важно, что критерием неэффективности предыдущей терапии было наличие умеренно выраженной или сильной суставной боли (>40 мм по ВАШ). Успешность «перехода» оценивали спустя 4 нед. По полученным данным, более половины пациентов (52%) отметили значимое улучшение – снижение индекса WOMAC (боль при ходьбе) на 30% и более. Улучшение было достигнуто и по ряду других параметров, а также по степени удовлетворенности больных результатами терапии. Таким образом, если использование других НПВП не позволило добиться успеха, назначение эторикоксиба является действенным методом повышения эффективности анальгетической терапии.

Минувший год ознаменовался публикацией ряда очень крупных клинических и эпидемиологических исследований, посвященных профилактике НПВП-ассоциированных осложнений. Особый интерес вызывает работа испанских ученых – LOGICA, результаты которой были представлены в августе 2010 г. Авторы проанализировали факторы риска лекарственных осложнений у пациентов с ОА, нуждающихся в регулярном приеме НПВП. Показаниями для использования этих препаратов считались наличие выраженной суставной боли (≥ 50 мм по ВАШ или ≥ 5 баллов по 10-балльной вербальной шкале) и отсутствие значимого улучшения при приеме анальгетиков парацетамола и метамизола (!). 374 ревматолога из разных регионов Испании оценили состояние всех больных ОА, соответствующих критериям отбора, которых им пришлось наблюдать в течение 1 нед – со 2 по 8 октября 2006 г. Таким образом, была собрана информация о 3293 пациентах, представляющая наглядный «срез» популяции. Критериями высокого риска ЖКТ-осложнений считались наличие кровотечения в анамнезе, прием антикоагулянтов, а также >3 иных факторов риска; критериями высокого риска сердечно-сосудистых осложнений – счет по SCORE $>5\%$ и/или наличие сахарного диабета 2-го типа, стенокардии или инфаркта миокарда в анамнезе.

В итоге у большинства пациентов с ОА выявлено сочетание среднего или высокого риска ЖКТ- и кардиоваскулярных осложнений. Так, высокий риск ЖКТ-осложнений отмечен у 22,3% больных, высокий кардиоваскулярный риск – у 44,2%, а комбинация высокого/среднего риска – у 69,6%. Лишь у 10,3% пациентов уровень риска оказался низким. Любопытно, что 82,5% обследованных, несмотря на очевидную высокую вероятность развития осложнений, постоянно использовали НПВП [13].

В минувшем году, наконец, поставлена точка в длительной дискуссии о том, что лучше использовать для профилактики осложнений со стороны ЖКТ – селективные ингибиторы ЦОГ 2 или неселективные НПВП в сочетании с ингибиторами протонной помпы (ИПП). Исчерпывающим ответом на этот вопрос стали результаты РКИ CONDOR, в котором 4481 больной с РА или ОА, имеющий серьезные факторы риска НПВП-гастропатии, в течение 6 мес получал целекоксиб 400 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут + омепразол 20 мг. Оказалось, что сочетание традиционного НПВП и ИПП явно уступало по безопасности селективным НПВП. Серьезных ЖКТ-осложнений при использовании данной комбинации было значительно больше: язвы желудка двенадцатиперстной кишки возникли у 20 и 5 больных,

железодефицитная анемия – у 77 и 15, а прекращение терапии вследствие ЖКТ-осложнений потребовалось 8 и 6% больных соответственно [14].

Интересно, что финансовое преимущество использования селективных НПВП (эторикоксиба и целекоксиба) по сравнению с комбинацией неселективных НПВП и ИПП сохраняется и в развивающихся странах. Эта тема, которая очень близка российским врачам, обсуждалась нашими сербскими коллегами. Так, хотя стоимость коксибов в развивающихся странах достаточно высока, тем не менее существенное снижение риска ЖКТ-осложнений делает их применение в реальной практике более выгодным, чем использование диклофенака в комбинации с омепразолом [15].

По-новому взглянуть на проблему кардиоваскулярных осложнений НПВП позволяют сенсационные данные масштабного популяционного исследования, результаты которого опубликованы в 2010 г. E. Fosbol и соавт. [16] исследовали когорту 1 028 427 условно здоровых жителей Дании, которых за 5 лет до включения в анализ не госпитализировали по поводу какого-либо заболевания. С 1997 по 2005 г. почти половина из них хотя бы один раз получала курс НПВП: 301 001 пациенту назначали ибупрофен, 172 362 – диклофенак, 40 904 – напроксен, 16 079 – рофекоксиб и 15 599 – целекоксиб. За указанный период 2204 человека умерли от кардиоваскулярных катастроф. Сопоставив частоту сердечно-сосудистых осложнений у получавших и не получавших НПВП, авторы оценили относительный риск (OR) развития данной патологии для разных препаратов. Оказалось, что риск гибели от кардиоваскулярных причин не был повышен для напроксена, ибупрофена и целекоксиба – 0,84 (0,50–1,42); 1,08 (0,90–1,29) и 0,92 (0,56–1,51) соответственно, но был значимо выше для рофекоксиба – 1,66 (1,06–2,59) и особенно диклофенака – 1,91 (1,62–2,42). Очень интересны результаты оценки риска кардио- и цереброваскулярных осложнений. Так, риск коронарной смерти и нефатального инфаркта миокарда был повышен для ибупрофена, диклофенака и обоих коксибов – 1,52; 1,82; 1,72; 1,93 соответственно. Лишь напроксен не увеличивал риск этого осложнения (0,98). Удивительно, но использование напроксена отчетливо ассоциировалось с повышением риска развития фатального и нефатального

инсульта (1,91), причем даже в большей степени, чем назначение диклофенака (1,71). Ибупрофен, рофекоксиб и целекоксиб оказались более безопасными (OR 1,29; 1,14 и 1,2 соответственно; рис. 2).

Таким образом, наиболее популярный НПВП диклофенак продемонстрировал весьма высокий риск смертности от кардиоваскулярных катастроф, при этом он оказался даже более опасным, чем рофекоксиб, использование которого было прекращено именно из-за риска сердечно-сосудистых осложнений. При этом назначение напроксена, который многие эксперты считают наиболее безопасным в отношении сердечно-сосудистой системы, было сопряжено с серьезным повышением риска ишемического инсульта. Масштаб и качество проведения исследования делают эти выводы весьма весомыми [16].

Эпидемиологическое исследование, проведенное в Исландии и охватившее всю небольшую популяцию этого острова, также не подтверждает мнение о низком риске кардиоваскулярных осложнений при лечении напроксеном [17]. Авторы провели анализ кардиоваскулярных осложнений у 108 700 пациентов, которым с 2001 по 2003 г. назначали НПВП. Из них 18 197 пациентов получали диклофенак, 5889 – ибупрофен, 1550 – напроксен, 1016 – целекоксиб и 1976 – рофекоксиб. Результаты исследования показали, что у жителей Исландии риск развития кардиоваскулярных осложнений при использовании диклофенака оказался минимальным. Он был взят авторами за единицу отсчета. По сравнению с ним риск инфаркта миокарда был отчетливо повышен при использовании напроксена (1,46) и рофекоксиба (1,77) и фактически не отличался при назначении ибупрофена и целекоксиба (1,1 и 1,19). Риск прогрессирования стенокардии составил 1,02; 1,52; 0,63 и 1,23, ишемического инсульта – 1,18; 2,13; 1,09 и 1,52. Как видно, в Исландии напроксен отчетливо повышал риск развития инфаркта миокарда, хотя наиболее опасным в плане кардиоваскулярных осложнений оказался все же рофекоксиб [17].

Не менее серьезные выводы о безопасности напроксена были сделаны по результатам крупного исследования, выполненного американскими учеными [18], которые оценили риск развития ЖКТ-осложнений при использовании этого препарата в реальной практике. Используя Калифорнийскую медицинскую базу данных MediCal, они сравнили частоту опасных ЖКТ-осложнений у пациентов, принимавших разные дозы напроксена. С 1999 по 2005 г. среди жителей Калифорнии было выявлено 688 424 пациента, которым назначали НПВП; 11 303 из них были госпитализированы из-за осложненных язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Анализ осуществлялся с использованием соответствующего контроля (1:4; n=45 212). Было показано, что риск гастроинтестинальных осложнений, которые развились на фоне приема напроксена, практически не зависел от его дозы. Для дозы 500 мг/сут OR составил 2,51 (1,61–3,92); для дозы 750 мг/сут – 2,95 (2,34–3,73), а для дозы 1000 мг/сут – 3,1

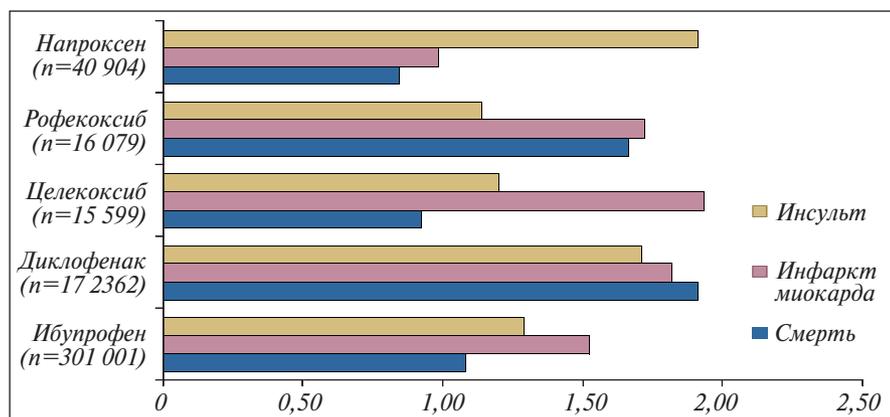


Рис. 2. Риск кардиоваскулярных осложнений при использовании различных НПВП: эпидемиологическое исследование, проведенное в Дании (n=1 028 427) [16]

(2,71–3,61). Мы можем видеть, что даже низкие дозы напроксена, равные «безрецептурным», способны вызвать серьезные проблемы со стороны ЖКТ [18].

Итак, 2010 г. оказался весьма плодотворным в отношении развития концепции терапевтического применения НПВП. Полученные знания позволяют повысить эффективность и безопасность использования этого важнейшего класса симптоматических средств. В минувшем году в арсенале врачей появилось новое эффективное и относительно безопасное средство воздействия на боль и воспаление —

эторикоксиб. Несомненное достоинство препарата — сочетание быстрого и длительного действия, мощного противовоспалительного эффекта и низкого риска осложнений со стороны ЖКТ, что выгодно отличает его от других представителей НПВП. Эторикоксиб вызывает большой интерес как у практических врачей, так и у исследователей, что, несомненно, позволит усовершенствовать подходы к эффективной симптоматической терапии. Надеемся, что и российские ученые внесут весомый вклад в изучение терапевтических возможностей этого препарата.

Новейшие данные об эффективности и безопасности НПВП (2010):

- потребность в использовании НПВП при ревматических заболеваниях, таких как РА, не снижается (анализ 10-летней динамики исходов и лечения РА, Германия, n=38 723 [7]);
- сочетанное применение НПВП (эторикоксиба) в противовоспалительных дозах и ГИБП позволяет более эффективно купировать суставную боль при РА (12-недельное РКИ, n=746 [8]);
- при неэффективности НПВП переход к использованию эторикоксиба позволяет добиться выраженного улучшения у большинства пациентов (4-недельное исследование, n=500 [12]);
- эторикоксиб для купирования боли после операции по поводу Hallus valgus более эффективен, чем трамадол (8-дневное РКИ, n=100 [10]);
- эторикоксиб по соотношению эффективность/безопасность и затратам на лечение наиболее выгоден для начальной терапии АС (фармакоэкономическое исследование, проведенное в Великобритании [11]);
- большинство больных ОА, нуждающихся в активной обезболивающей терапии, имеют умеренный или высокий риск кардиоваскулярных и ЖКТ-осложнений (исследование LOGICA, Испания [13]);
- селективный ингибитор ЦОГ 2 цефекоксиб более безопасен в отношении риска развития ЖКТ-осложнений, чем диклофенак в комбинации с омепразолом (6-месячное РКИ CONDOR, n=4481 [14]);
- использование диклофенака сопряжено со сравнительно высоким риском развития кардиоваскулярных катастроф (эпидемиологическое исследование, проведенное в Дании [16]);
- результаты последних исследований показывают, что напроксен, который раньше считался наиболее безопасным НПВП в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений, может существенно повышать риск кардиоваскулярных катастроф, прежде всего, ишемического инсульта (эпидемиологическое исследование, проведенное в Дании [16]).

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Martina S., Vesta K., Ripley T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor. *Ann Pharmacother* 2005;39(5):854–62.
- Brooks P., Kubler P. Etoricoxib for arthritis and pain management. *Ther Clin Risk Manag* 2006;2(1):45–57.
- 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.
- 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.
- 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.
- Cannon C., Curtis S., FitzGerald G. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;18;368(9549):1771–81.
- Ziegler S., Huscher D., Karberg K. et al. Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997–2007: results from the National Database of the German Collaborative arthritis Centers. *ARD* 2010;69:1803–8.
- Peloso P., Mehta A., Wang H. et al. Etoricoxib improves pain in rheumatoid arthritis (RA) patients on background corticosteroid and biologic therapies. *EULAR-2010, AB0375*.
- Moore R., Smugar S., Wang H. et al. Numbers-needed-to-treat analyses—do timing, dropouts, and outcome matter? Pooled analysis of two randomized, placebo-controlled chronic low back pain trials. *Pain* 2010;151(3):592–7.
- Brattwall M., Turan I., Jakobsson J. Pain management after elective hallux valgus surgery: a prospective randomized double-blind study comparing etoricoxib and tramadol. *Anesth Analg* 2010;111(2):544–9.
- Jansen J., Gaugris S., Choy E. et al. Cost effectiveness of etoricoxib versus celecoxib and non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis. *Pharmacoeconomics* 2010;28(4):323–44.
- 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.
- Lanas A., Tornero J., Zamorano J. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(8):1453–8.
- Chan F., Lanas A., Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:173–9.
- Peric A., Toskic-Radojicic M., Dobric S. et al. Are COX-2 inhibitors preferable to combined NSAID and PPI in countries with moderate health service expenditures? *J Eval Clin Pract* 2010;16(6):1090–5.
- Fosbol E., Folke F., Jacobsen S. et al. Cause-Specific Cardiovascular Risk Associated With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Among Healthy Individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:395–405.
- Gudbjornsson B., Thorsteinsson S., Sigvaldason H. et al. Rofecoxib, but not celecoxib, increases the risk of thromboembolic cardiovascular events in young adults — a nationwide registry-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:619–25.
- Singh G., Mannalithara A., Sehgal A. et al. The Risk of Complicated Gastrointestinal Ulcers with Naproxen Is Dose-Dependent. *Arthr Rheum* 2010;62(10):926.