

Применение селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 у пациентов с поясничной болью — фокус на безопасность

Профессор П.Р. Камчатнов¹, к.м.н. С.Б. Ханмурзаева², профессор А.В. Чугунов¹, Н.Б. Ханмурзаева², Э.С. Агабекова³

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

³ГБУ РД «ГКБ», Махачкала

РЕЗЮМЕ

Поясничная боль (ПБ) является широко распространенным скелетно-мышечным болевым синдромом, который приводит к снижению качества жизни больных и значительным материальным затратам на лечение. В качестве одной из важных причин развития ПБ может рассматриваться остеоартрит (ОА) дугоотростчатых (фасеточных) суставов позвоночника. Разнообразие патогенетических механизмов и клинических проявлений ПБ нередко затрудняет выбор лекарственного препарата. В статье анализируются сведения о возможности применения селективного ингибитора циклооксигеназы 2-го типа эторикоксиба для лечения пациентов с ПБ. Приведены результаты рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности его применения у больных с ПБ. Возможность применения данного препарата у пациентов, требующих проведения лечения определенной длительности, в частности, при ПБ, развившейся на фоне ОА дугоотростчатых суставов, представляется исключительно важной, так как необходимо не только купирование острого болевого синдрома, но и подавление воспалительного процесса. В ряде случаев при ОА требуется проведение пролонгированного курса лечения, поскольку чрезмерно короткий курс лечения может не обеспечить достаточного противовоспалительного эффекта и стать одной из причин раннего наступления последующего обострения.

Ключевые слова: поясничная боль, остеоартрит, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы циклооксигеназы, эторикоксиб, переносимость.

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Ханмурзаева С.Б., Чугунов А.В. и др. Применение селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 у пациентов с поясничной болью — фокус на безопасность. РМЖ. 2022;4:20–25.

ABSTRACT

Selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with low back pain: focus on safety

P.R. Kamchatnov¹, S.B. Khanmurzayeva², A.V. Chugunov¹, N.B. Khanmurzayeva², E.S. Agabekova³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Dagestan State Medical University, Makhachkala

³City Clinical Hospital, Makhachkala

Low back pain (LBP) is a widespread musculoskeletal pain syndrome associated with a decrease in the life quality of patients and significant treatment expenses. Osteoarthritis (OA) of the lumbar facet joints can be considered as one of the important causes of LBP development. Commonly, a variety of pathogenetic mechanisms and clinical manifestations of LBP complicate the drug selection. The article analyzes information concerning the possibility of using a selective cyclooxygenase type 2 (sCOX-2) inhibitor, etoricoxib, for the treatment of patients with LBP. The article also presents the randomized clinical trial results concerning the efficacy and safety of its use in patients with LBP. The possibility of using this drug in patients (requiring a certain treatment duration, in particular, in LBP, which has developed in the setting of the facet joint OA) is extremely important, since it is necessary not only to relieve acute pain syndrome but also to inhibit the inflammatory process. In some cases, long-term treatment is required in OA, since an excessively short treatment course may not provide sufficient anti-inflammatory effect, representing one of the reasons for the early onset of subsequent exacerbation.

Keywords: low back pain, osteoarthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase inhibitors, etoricoxib, tolerability.

For citation: Kamchatnov P.R., Khanmurzayeva S.B., Chugunov A.V. et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with low back pain: focus on safety. RMJ. 2022;4:20–25.

ВВЕДЕНИЕ

Поясничная боль (ПБ) — исключительно широко распространенный скелетно-мышечный болевой синдром. Уточнение механизмов его формирования, внедрение в последние десятилетия в клиническую практику четких клинических рекомендаций, посвященных вопросам лечения, реабилитации и предупреждения данного состояния, не привели к существенному уменьшению числа пациентов и сокращению заболеваемости. Напротив, имеет место уве-

личение числа больных и прирост показателя бремени заболевания, преимущественно среди лиц в возрастных группах 10–24 и 50–74 лет [1]. Несомненно, ПБ не относится к числу жизнеугрожающих состояний, несмотря на склонность к рецидивированию, она нечасто приобретает хроническую форму и редко связана со стойкой инвалидизацией. У большинства больных острая ПБ купируется на протяжении 2 нед. и лишь у 7–8% персистирует более длительное время [2]. Вместе с тем повышение уровня распростра-

ненности и заболеваемости с возрастом, увеличение с течением времени количества и длительности обострений, частое развитие мультифокальных болевых синдромов, осложнения проводимой лекарственной терапии и некоторые другие факторы обуславливают медицинские, социальные и экономические последствия ПБ [3].

В качестве одной из важных причин развития ПБ может рассматриваться остеоартрит (ОА) дугоотростчатых (фасеточных) суставов позвоночника [4]. Нередко именно локальный воспалительный процесс лежит в основе последующих дегенеративных изменений суставно-связочного аппарата, которые способны явиться основой формирования болевого синдрома. Несмотря на то, что далеко не всегда имеется связь структурных изменений позвоночника, выявляемых, в частности, методами визуализации, и характером и интенсивностью болевого синдрома, ОА часто имеет причинно-следственную связь с последующим формированием клинического синдрома ПБ. Воспалительный процесс сопровождается разрушением коллагена II типа, процессами неангиогенеза, арборизацией отростков сенсорных нейронов, представляющей морфологическую основу формирования и поддержания болевого синдрома [5]. Последующая оссификация суставных поверхностей, изменение структуры субхондральной кости, межпозвонковых связок, формирование остеофитов приводят к нарушению биомеханики позвоночника [6, 7]. Наличие воспалительного процесса и степень его выраженности могут являться основанием для принятия решения о целесообразности начала и выборе длительности противовоспалительной терапии у пациентов с ПБ.

Современные подходы к лечению пациентов с ПБ

Лечение пациентов с ПБ включает широкий спектр немедикаментозных методов: физиотерапию, рефлексотерапию, лечебную гимнастику, когнитивно-поведенческую терапию [8]. Важными условиями являются включение пациента в лечебный процесс, обеспечение достаточного уровня физической активности, положительного воздействия на эмоциональное состояние, повышение показателей качества жизни. Положительный эффект регулярных дозированных физических нагрузок как важного фактора лечебного процесса у пациентов с ПБ не вызывает сомнения. Результаты ряда рандомизированных клинических исследований (РКИ) показали эффективность оптимального уровня физической активности, позволяющего снизить потребление лекарственных препаратов, сократить сроки лечения [9]. Интерес вызывает применение обучающих программ для пациентов с ПБ, которые уже показали свою несомненную эффективность. Целесообразность применения такого подхода наряду с другими способами лечения показана в результате серии исследований, хотя результаты некоторых работ оказались не столь обнадеживающими [10, 11]. Обоснованной является точка зрения о возможности внедрения в повседневную практику мультидисциплинарных терапевтических и обучающих программ лечения пациентов с ПБ с учетом особенностей заболевания.

Основу медикаментозного лечения пациентов с ПБ составляют НПВП. Четкие критерии прогнозирования клинической эффективности терапии пока отсутствуют, выбор конкретного препарата осуществляется, как правило, эм-

пирически. Очевидно, дальнейшие исследования обеспечат выявление биомаркеров, позволяющих более аргументированно назначать НПВП с учетом потребности преимущественно в противовоспалительном или противовоспалительном эффекте. Также отсутствуют убедительные сведения об относительных преимуществах тех или иных НПВП в отношении степени выраженности и темпов наступления клинического эффекта, отсутствуют данные о влиянии различных способов лечения на отдаленный прогноз заболевания и характер его течения [13, 14].

Наиболее широко применяются ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 1-го и 2-го типов. Особенности профиля их переносимости и безопасности, характера лекарственных взаимодействий требуют учета факторов риска развития осложнений, выбора препаратов, предоставляющих возможность длительного и безопасного лечения. Этим требованиям в значительной степени соответствуют селективные ингибиторы ЦОГ-2. В частности, при лечении пациентов с ПБ возможно применение селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиб.

Результаты доклинических исследований эторикоксиба

Фармакологические свойства эторикоксиба достаточно подробно изучены, установлено, что его отличительной особенностью является высокая селективность по отношению к ЦОГ-2, превышающая таковую у многих других селективных ингибиторов ЦОГ-2. Отличительной его чертой является способность подавлять активность ЦОГ-3 (рассматривается как вариант/изоформа ЦОГ-2), обнаруженная во многих тканях организма человека, в частности в коре больших полушарий мозга [15]. Высказывается предположение о том, что некоторые эффекты эторикоксиба, в частности мощное обезболивающее действие, могут быть обусловлены именно подавлением активности ЦОГ-3. Считается, что ингибирование ЦОГ-3 может не только отвечать за уменьшение интенсивности болевого синдрома, но и служить объяснением возможной эффективности некоторых НПВП в отношении предупреждения ряда заболеваний центральной нервной системы [16].

Помимо хорошо изученной способности угнетения активности ЦОГ-2 эторикоксиб обладает целым рядом важных эффектов, вызывающих значительный интерес в отношении возможности и целесообразности его применения для лечения пациентов с ОА различной локализации, в том числе с ПБ. В ходе одного из доклинических исследований у крыс линии Вистар вызывали ОА путем пересечения передней крестообразной связки правого коленного сустава [17]. Животные основной группы получали перорально эторикоксиб в дозе 6,7 или 33,3 мг/кг 3 р/нед. в течение 12 нед. подряд, начиная с 8-й недели после операции (в группе сравнения — плацебо). Анализировали болевое поведение и уменьшение просвета коленного сустава вследствие развития ОА, также проводили гистопатологические исследования хряща и иммуногистохимический анализ для оценки влияния эторикоксиба на экспрессию трансформирующего фактора роста β (transforming growth factor β , TGF- β) и фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF) в хондроцитах суставного хряща. У крыс, получавших эторикоксиб, наблюдалась значительно более низкая степень дегенерации хряща,

чем у крыс, получавших плацебо. Также у животных основной группы значительно уменьшалось болевое поведение. Кроме того, применение эторикоксиба угнетало экспрессию NGF, но повышало экспрессию TGF- β в хряще пораженного сустава. Указанные изменения свидетельствуют о том, что эторикоксиб способен замедлять развитие экспериментального ОА, уменьшая выраженность его клинических проявлений (болевой синдром), и модулирует метаболизм хондроцитов.

Не менее интересными представляются результаты экспериментальных исследований, продемонстрировавших способность эторикоксиба не только купировать болевой синдром за счет подавления процессов воспаления, но и изменять течение ОА вследствие воздействия на субхондральную костную ткань. В ходе одного из таких исследований у мышей линии C57BL/6 индуцировали ОА при помощи дестабилизации медиального мениска [18]. Через 2 дня после операции мышам парентерально вводили эторикоксиб в различных концентрациях. Через 4 нед. проводимого лечения оценивали его результаты, включая проведение микрокомпьютерной томографии, гистологическое исследование, сканирующую электронную микроскопию. Оказалось, что применение эторикоксиба замедляет образование остеофитов в субхондральной кости, хотя положительная динамика сопровождалась уменьшением объемной фракции кости, снижением показателя толщины трабекул, в субхондральной кости несколько чаще наблюдались микротрещины. Интересно, что, в отличие от значимого воздействия на состояние костной ткани, в ходе рассматриваемого эксперимента эторикоксиб не оказывал значительного воздействия на состояние суставного хряща. По мнению авторов, несмотря на то, что применение эторикоксиба у мышей с ранним экспериментальным ОА изменяет микроструктуру и биомеханические свойства субхондральной кости, способствует утрате ее объема, положительный эффект его назначения заключается в замедлении образования остеофитов в субхондральной кости. Отсутствие хондропротективного эффекта в данном исследовании, по мнению авторов, может быть обусловлено относительно коротким курсом лечения, недостаточным для предупреждения утраты хрящевой ткани. Полученные результаты могут служить основанием для проведения дальнейших исследований.

Также показано, что противовоспалительное и болеутоляющее действие эторикоксиба, в основном обусловленное его способностью ингибировать ЦОГ, связано с уменьшением синтеза простагландина E2 (PGE2), который является ключевым медиатором боли и воспалительных реакций [19]. Помимо его участия в реализации болевых ощущений и воспалительных реакций, недавние исследования показали роль PGE2 в костном метаболизме [20]. Оказываемое им стимулирующее или тормозное воздействие на метаболизм костной ткани зависит от отношений структура/активность и вовлеченных в процесс сигнальных молекулярных путей [21]. Так, PGE2, секретируемый остеоцитами, способен активировать рецепторы 4-го типа PGE2 в чувствительных нервах, участвующих в регуляции образования костной ткани за счет ингибирования симпатической активности через центральную нервную систему [22]. Соответственно, эти данные увеличивают возможности применения препарата и позволяют объяснить целесообразность его назначения пациентам с ОА и болевым синдромом.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭТОРИКОКСИБА

Дальнейшие исследования были посвящены поиску объяснения клинических эффектов эторикоксиба, в частности уточнению путей развития противовоспалительного эффекта. Так, было изучено влияние эторикоксиба на уровень экспрессии микроРНК-214 и содержание маркеров воспаления в сыворотке крови пациентов с ОА коленных суставов [23]. В исследование были включены 96 пациентов, одна половина из которых получала целекоксиб, другая половина — эторикоксиб. Помимо биохимических исследований, оценивалась частота осложнений (деформации суставов, глубокие инфекции и сильная боль) через 6 мес. лечения. Оказалось, что группа больных, получавших эторикоксиб, характеризовалась более высокими значениями показателя общей эффективности по сравнению с группой целекоксиба (93,75% и 72,92% соответственно, $p < 0,05$). Исходный уровень экспрессии микроРНК-214 в сыворотке в двух группах был сопоставим ($p > 0,05$). После лечения он значительно снизился в обеих группах, однако более выраженная динамика имела место у пациентов, получавших эторикоксиб ($p < 0,05$). Аналогичным образом концентрация в крови интерлейкина (ИЛ) 1 β , фактора некроза опухоли α и высокочувствительного С-реактивного белка до начала лечения статистически не различалась в двух группах ($p > 0,05$). После лечения значения указанных показателей в обеих группах существенно уменьшились, причем снижение в группе, получавшей эторикоксиб, оказалось достоверно большим ($p < 0,05$). До лечения содержание в периферической крови CD3⁺, CD8⁺ и CD3⁺ Т-лимфоцитов было практически идентичным в обеих группах ($p > 0,05$). После лечения их содержание увеличилось в обеих группах больных, при этом в большей степени — у пациентов, получавших эторикоксиб ($p < 0,05$). Изменения воспалительного статуса сопровождались положительной динамикой клинического статуса. На фоне приема эторикоксиба наблюдалась меньшая частота осложнений по сравнению с таковой в группе сравнения ($p < 0,05$). Полученные сведения расширяют представление о фармакологических эффектах эторикоксиба, позволяя обсуждать его новые фармакологические мишени.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭТОРИКОКСИБА У ПАЦИЕНТОВ С ПБ

Разнообразные фармакологические эффекты эторикоксиба обусловили изучение возможности его применения у пациентов с различными суставно-мышечными заболеваниями, в том числе у больных с ПБ. В результате одного из первых плацебо-контролируемых РКИ (319 больных с хронической ПБ, на протяжении 12 нед. получавших плацебо ($n=109$), 60 мг/сут или 90 мг/сут эторикоксиба ($n=103$ и $n=107$ соответственно)) было установлено его мощное противоболевое действие, которое проявлялось вне зависимости от суточной дозы, отмечалось с 1-й недели лечения и достигало максимума на 4-й неделе [24]. Выраженность противоболевого действия сохранялась на протяжении всего курса терапии (12 нед.). В другом проведенном в то же время РКИ (325 пациентов с хронической ПБ на протяжении 12 нед. получали 60 мг/сут или 90 мг/сут эторикоксиба или плацебо) также было показано раннее начало противоболевого эффекта, наблюдавшееся к окончанию 1-й недели лечения, и его стабильный уровень на протяжении всех 12 нед. терапии [25].

В последующем было проведено РКИ, посвященное сравнению клинической эффективности эторикоксиба (60 мг/сут) и диклофенака (150 мг/сут), которые назначались на протяжении 4 нед. большим с хронической ПБ [26]. Применение эторикоксиба достоверно чаще приводило к полному купированию болевого синдрома, что позволило констатировать его значительное преимущество по сравнению с диклофенаком. Частота и характер развития нежелательных явлений на фоне лечения оказались идентичными (35% и 39% соответственно), также не отличалось число больных, прекративших лечение вследствие их развития (7% и 5% соответственно). Итоги данного РКИ в очередной раз подтвердили преимущество эторикоксиба по сравнению как с плацебо, так и с неселективным ингибитором ЦОГ, что сопровождалось хорошей переносимостью лечения.

Несмотря на однозначно положительные итоги серии проведенных в последующее десятилетие РКИ, клинические эффекты препарата по-прежнему вызывают интерес, что послужило основанием для проведения дальнейших исследований. Так, несколько позже были опубликованы результаты еще одного открытого проспективного обсервационного РКИ, в ходе которого оценивалась эффективность эторикоксиба у пациентов с ПБ [27]. В соответствии с дизайном исследования 50 больных с ПБ, которая персистировала не менее 6 мес., на протяжении 1 нед. получали эторикоксиб (1 мг/кг массы тела 2 р/сут) или ацеклофенак (2 мг/кг массы тела 2 р/сут). За период наблюдения между группами отсутствовали значимые отличия интенсивности болевого синдрома и расширения функциональных возможностей, однако применение эторикоксиба имело более благоприятное соотношение стоимость/эффективность. Данное исследование оказалось первым, посвященным оценке не только клинической (противоболевой) эффективности препарата, но и фармакоэкономических характеристик его применения.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭТОРИКОКСИБА

В настоящее время при лечении пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами, в том числе с ПБ, помимо эффективности проведенной терапии исключительное внимание уделяется безопасности лечения. Имеющийся на сегодняшний день обширный опыт применения эторикоксиба, полученный как в ходе РКИ, так и в условиях реальной клинической практики, позволяет объективно оценить безопасность применения препарата у различных категорий пациентов. Данные, полученные при проведении первого метаанализа отчетов о законченных на тот момент сравнительных РКИ IIb/III фазы, посвященных оценке применения эторикоксиба (длительность лечения — не менее 4 нед., всего — около 6500 человек/лет), впервые были опубликованы в 2006 г. [28]. Задачей данной работы являлась оценка вероятности развития тромботических событий различной локализации при назначении эторикоксиба в дозе 50 мг/сут по поводу ОА различных суставов, анкилозирующего спондилита, ревматоидного артрита, хронической ПБ. Оказалось, что относительный риск (ОР) развития тромботических событий для эторикоксиба (n=2818) составил по сравнению с плацебо (n=1767) 1,11 (95% ДИ 0,32–3,81); для эторикоксиба (n=1266) по сравнению с диклофенаком и ибупрофеном (n=718) — 0,83 (95% ДИ 0,26–2,64), для эторикоксиба (n=1690) по сравнению с на-

ДОЛОКОКС®

Эторикоксиб



фасовка №10 и №30 – это необходимое и достаточное количество таблеток в 1 упаковке в случае назначения 10-ти или 30-ти дневного курса эторикоксиба

ДОЛОКОКС®

для терапии острой боли и для длительного лечения хронической боли²

1. Каратеев АЕ. Терапевтический потенциал эторикоксиба в клинической практике. Современная ревматология. 2020;14(1):108–117. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-108-117 «Благоприятный профиль безопасности: лучше переносится в отношении ЖКТ, чем неселективные НПВП. Частота кардиоваскулярных катастроф не выше, чем при использовании неселективных НПВП (за искл. напроксена)».

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Долокок®, ЛП-006935 «Обеспечивает возможность длительной терапии болевого синдрома» – при хронической боли в нижней части спины до 12 недель приема в дозировке 60мг.

ООО «Др. Редди'с Лабтораторис»: 115035, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1.

Телефон: +7 495 783 29 01 www.drreddys.ru e-mail: inforus@drreddys.com

Информация для медицинских и фармацевтических работников

проксеном ($n=1497$) — 1,70 (95% ДИ 0,91–3,18). Результаты исследования продемонстрировали, что риск развития тромботических событий на фоне приема эторикоксиба полностью сопоставим с таковым при назначении других НПВП, в том числе при применении напроксена, представляющего собой один из наименее опасных в отношении риска сердечно-сосудистых событий препаратов. Результаты метаанализа позволили рассматривать лечение эторикоксибом как достаточно безопасное у пациентов с низким риском сердечно-сосудистых событий.

Дальнейшее изучение проблемы связи применения неселективных ингибиторов ЦОГ и риска развития сердечно-сосудистых, в частности тромботических, событий позволило коренным образом пересмотреть сложившееся в начале 2000-х годов мнение о присущей всем препаратам данной группы способности повышать риск тромбообразования в клинически значимом масштабе. Накопленный в этом плане клинический опыт был убедительно подтвержден результатами обладающего достаточной мощностью исследования PRECISION, в очередной раз показавшего, что по своей безопасности применение одного из типичных селективных ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиб) у больных с невысоким риском сердечно-сосудистых событий вполне сопоставимо с таким риском, присущим ибупрофену и напроксену, притом что эти препараты считаются наименее опасными для пациентов с отягощенным сосудистыми заболеваниями анамнезом [29].

Несмотря на то, что селективные ингибиторы ЦОГ-2, в частности коксибы, убедительно доказали свою высокую безопасность в отношении риска поражения слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта, актуальным является проведение дальнейших исследований их безопасности. Эторикоксиб в этом отношении не является исключением. Так, были опубликованы результаты метаанализа 9 контролируемых РКИ, в которые были включены пациенты с ОА различной локализации, анкилозирующим спондилитом, ревматоидным артритом, а также хронической ПБ, одной из целей которого была оценка риска гастроинтестинальных осложнений на фоне его применения [30]. Авторы показали, что в пересчете на 100 пациентов/лет число случаев необходимости назначения гастропротекторов *de novo* для эторикоксиба (60, 90 или 120 мг/сут) составило 9,1, тогда как для прочих НПВП (диклофенак — 150 мг/сут, напроксен — 1000 мг/сут) — 13,0 (ОР 0,75, 95% ДИ 0,64–0,89; $p<0,001$). Наиболее существенное статистически значимое преимущество эторикоксиба наблюдалось в течение первых 6 мес. лечения, когда было зарегистрировано основное число случаев необходимости назначения гастропротекторов, при этом применение эторикоксиба было ассоциировано с наименьшим количеством новых назначений. В последующем, при продолжении лечения более 6 мес. различие частоты случаев назначения гастропротекторов между пациентами, получавшими различные препараты, отсутствовало. Соответственно, количество случаев отказа от лечения вследствие гастроинтестинальных осложнений в расчете на 1000 пациентов/лет составило 1,5 для эторикоксиба и 2,7 — для прочих изучавшихся НПВП (ОР 0,60, 95% ДИ 0,41–0,87; $p=0,007$). Оказалось, что количество гастроинтестинальных осложнений практически не отличалось при приеме эторикоксиба или плацебо.

Последующие исследования подтвердили низкий риск развития гастроинтестинальных осложнений

у больных, страдающих ревматоидным артритом и ОА различной локализации (всего 12 496 пациентов, которые приняли участие в 9 РКИ), получавших эторикоксиб (30–60 мг/сут) на протяжении от 4 до 150 нед. [31]. При проведении данного исследования были использованы жесткие критерии включения больных в исследование, в частности, учитывались все случаи гастроинтестинальных осложнений, которые происходили на протяжении 28 сут от момента приема последней дозы эторикоксиба. Несмотря на это, повышение риска гастроинтестинальных осложнений при применении эторикоксиба не отличалось от такового при применении плацебо и оказалось значительно ниже, чем при назначении диклофенака (ОР 0,67, 95% ДИ 0,59–0,76; $p<0,00001$) или напроксена (ОР 0,59, 95% ДИ 0,48–0,72; $p<0,00001$). Указанные взаимоотношения не зависели от длительности проводимого лечения.

Ключевым критерием другого масштабного метаанализа явилась оценка частоты случаев необходимости прекращения лечения вследствие развития нежелательных явлений, связанных с приемом препаратов [32]. Были проанализированы результаты 18 РКИ, продолжительность которых составила от 4 до 12 нед. ($n=10\ 143$) и 3 РКИ продолжительностью более 80 нед. ($n=34\ 695$), в ходе которых больные, страдающие ОА крупных суставов, хронической ПБ, ревматоидным артритом или анкилозирующим спондилитом, получали эторикоксиб (30–90 мг/сут) или другие НПВП (диклофенак 150 мг/сут, напроксен 1000 мг/сут, целекоксиб 200–400 мг/сут, ибупрофен 2400 мг/сут). Оказалось, что частота случаев прекращения лечения через 12 нед. от момента его начала не зависела от характера заболевания, его причиной в 3 раза чаще оказалась недостаточная эффективность, а не побочные эффекты. Досрочное прекращение лечения, обусловленное различными причинами, достоверно реже наблюдалось среди пациентов, получавших эторикоксиб. Кроме того, причинами прекращения приема эторикоксиба достоверно реже, чем других НПВП, оказались отсутствие эффективности, различные варианты побочных эффектов и клинически проявляющиеся / установленные только при лабораторном обследовании гастроинтестинальные осложнения.

Эторикоксиб и COVID-19

Исключительно широкое распространение COVID-19 на протяжении последнего времени наложило свой отпечаток на различные аспекты оказания медицинской помощи. Высокий риск тяжелого течения заболевания побуждает к поиску новых, достаточно безопасных и экономически доступных методов лечения. Противовоспалительное действие эторикоксиба, которое он оказывает как за счет угнетения активности ЦОГ-2, так и за счет своего влияния на синтез ряда провоспалительных цитокинов, привлекает внимание в качестве одного из направлений лечения пациентов с COVID-19. Рассматривается возможность применения эторикоксиба в сочетании с ингибиторами ИЛ-6 для снижения уровня ИЛ-6 с целью подавления «цитокинового шторма» у больных COVID-19 [33]. Авторы, планирующие данное исследование, исходят из возможности селективного угнетения ИЛ-6 при назначении эторикоксиба при относительно сохранном синтезе прочих цитокинов, что, вероятно, позволит ограничить применение ингибиторов ИЛ-6 и снизить итоговую стоимость лече-

ния. Также рассматривается возможность одновременного применения эторикокиба и глюкокортикостероидов, учитывая мощное противовоспалительное действие препарата и низкий риск развития гастроинтестинальных осложнений. Подобный эффект может также достигаться при одновременном применении ингибиторов Janus-киназы и эторикокиба, способном уменьшить образование ИЛ-6 и ограничить возможность дальнейшего распространения связанных с ним сигнальных путей [34].

На сегодняшний день уже получены результаты относительно небольшого по размеру ретроспективного исследования, в которое вошли 168 пациентов с пневмонией (COVID-19) в возрасте старше 50 лет, 22 (13,1%) из которых получали ингибиторы ЦОГ-2, в том числе эторикокиб (средняя продолжительность лечения — 3 дня [3,0–4,25]), среди них — 44,6% женщин, 72,6% имели по крайней мере одно сопутствующее заболевание. Меньшая доля пациентов, получавших ингибиторы ЦОГ-2, достигла первичной конечной точки (потребность в дополнительном использовании кислорода, госпитализация в отделение интенсивной терапии, необходимость проведения искусственной вентиляции легких, наступление летального исхода) — 4 (18,2%) против 57 (39,0%; $p=0,062$) [35]. Это различие оказалось менее выраженным после внесения поправки на исходную разницу в возрасте, половой принадлежности и выраженности сопутствующих заболеваний при использовании модели множественной логистической регрессии — значение скорректированного отношения шансов (сОШ) составило 0,45 (95% ДИ 0,14–1,46). Уровень ИЛ-6 снизился после лечения у 5 (83,3%) из 6 пациентов, получавших НПВП, по сравнению с 15 (53,6%) из 28 больных группы сравнения, причем абсолютное снижение уровня ИЛ-6 оказалось статистически более значимым ($p=0,025$). Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что применение НПВП, в частности селективных ингибиторов ЦОГ-2, у больных COVID-19 не было связано с увеличением количества неблагоприятных исходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В качестве одной из важных причин развития ПБ может рассматриваться ОА дугоотростчатых (фасеточных) суставов позвоночника. При такой ПБ представляется исключительно важным не только купирование острого болевого синдрома, но и подавление воспалительного процесса. В ряде случаев пациентам может потребоваться длительное лечение. Наличие в арсенале клинициста эторикокиба в лекарственной форме «таблетки, покрытые пленочной оболочкой», 60 и 90 мг, позволяет выбрать оптимальную суточную дозу для пациента с учетом выраженности и характера болевого синдрома, сопутствующих соматических заболеваний, а также подобрать длительность курсовой терапии.

Литература

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10262):1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
2. Manfrè L., Van Goethem J. Low Back Pain. In: Hodler J., Kubik-Huch R.A., von Schulthess G.K., eds. *Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine 2020–2023: Diagnostic Imaging* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2020. DOI: 10.1007/978-3-030-38490-6_18.
3. Canizares M., Rampersaud Y., Badley E. Course of Back Pain in the Canadian Population: Trajectories, Predictors, and Outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(12):1660–1670. DOI: 10.1002/acr.23811.

4. Ita M., Zhang S., Holsgrove T. The Physiological Basis of Cervical Facet-Mediated Persistent Pain: Basic Science and Clinical Challenges. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2017;47(7):45061. DOI: 10.2519/jospt.2017.7255.
5. Goode A., Nelson A., Kraus V. et al. Biomarkers reflect differences in osteoarthritis phenotypes of the lumbar spine: The Johnston County Osteoarthritis Project. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(10):1672–1679. DOI: 10.1016/j.joca.2017.07.007.
6. Ruediger T., Horbert V., Reuther A. et al. Thickness of the Stifle Joint Articular Cartilage in Different Large Animal Models of Cartilage Repair and Regeneration. 2021;13(2_suppl):438S–452S. DOI: 10.1177/1947603520976763.
7. Rampersaud Y.R., Nakamura A., Lewis S.J. Lumbar Spine Osteoarthritis. In: Kapoor M., Mahomed N.N., eds. *Osteoarthritis: Pathogenesis, Diagnosis, Available Treatments, Drug Safety, Regenerative and Precision Medicine*. Springer; 2015:61–88. DOI: 10.1007/978-3-319-19560-5_4.
8. Wong J., Côté P., Sutton D.A. et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: a systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain*. 2017;21(2):201–216. DOI: 10.1002/ejp.931.
9. Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017;389:736–747. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9.
10. Wood L., Hendrick P.A. A systematic review and meta-analysis of pain neuroscience education for chronic low back pain: Short- and long-term outcomes of pain and disability. *Eur P Pain*. 2019;23(2):234–249. DOI: 10.1002/ejp.1314.
11. Davin S., Lapin B., Mijatovic D. et al. Comparative Effectiveness of an Interdisciplinary Pain Program for Chronic Low Back Pain, Compared to Physical Therapy Alone. *Spine*. 2019;44(24):1715–1722. DOI: 10.1097/BRS.0000000000003161.
12. Roelofs P., Deyo R.A., Koes B.W. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. An updated Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(16):1766–1774. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31817e69d3.
13. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11. [Parfenov V.A., Yakhno N.N., Kukushkin M.L. et al. Acute non-specific (musculoskeletal) lumbar pain. Recommendations of the Russian society for the study of pain (ROIB). *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):4–11 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11.
14. Камчатнов П.П. Повышение эффективности и безопасности лечения пациентов с поясничной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(10):28–33. [Kamchatnov P.P. Improving the efficiency and safety of treatment of patients with lumbar pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(10):28–33 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201611610128-33.
15. Warner T., Mitchell J. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J*. 2004;18(7):790–804. DOI: 10.1096/fj.03-0645rev.
16. Chandrasekharan N., Dai H., Roos K. et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(21):13926–13931. DOI: 10.1073/pnas.162468699.
17. Wen Z.H., Lin Y., Chang Y.C. et al. The COX-2 inhibitor etoricoxib reduces experimental osteoarthritis and nociception in rats: The roles of TGF- β 1 and NGF expressions in chondrocytes. *Eur J Pain*. 2020;24(1):209–222. DOI: 10.1002/ejp.1478.
18. Liu B., Ji C., Shao Y. et al. Etoricoxib decreases subchondral bone mass and attenuates biomechanical properties at the early stage of osteoarthritis in a mouse model. *Biomed Pharmacother*. 2020;127:110144. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110144.
19. Cho H., Walker A., Williams J., Hasty K.A. Study of osteoarthritis treatment with anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase-2 inhibitor and steroids. *Biomed Res Int*. 2015;2015:595273. DOI: 10.1155/2015/595273.
20. Blackwell K.A., Raisz L.G., Pilbeam C.C. Prostaglandins in bone: bad cop, good cop? *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(5):294–301.
21. Lisowska B., Kosson D., Domaracka K. Lights and shadows of NSAIDs in bone healing: the role of prostaglandins in bone metabolism, *Drug Des. Devel. Ther*. 2018;12:1753–1758.
22. Chen H., Hu B., Lv X. et al. Prostaglandin E2 mediates sensory nerve regulation of bone homeostasis. *Nat Commun*. 2019;10(1):181–187.
23. He W., Wu Y., Liu Q. et al. Effect of Etoricoxib on miR-214 and inflammatory reaction in knee osteoarthritis patients. *Am J Transl Res*. 2021;13(8):9586–9592.
24. Birbara C., Puopolo A., Munoz D. et al. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability—a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain*. 2003;4(6):307–315. DOI: 10.1016/S1526-5900(03)00633-3.
25. Pallay P., Seger W., Adler J. et al. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(4):257–266. DOI: 10.1080/03009740410005728.
26. Zerbini C., Ozturk Z., Grifka J. et al. Etoricoxib CLBP Study Group. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(12):2037–2049. DOI: 10.1185/030079905X75069.
27. Jagannathan H., Thota A., Kumar A. et al. A comparative study of aceclofenac versus etoricoxib in the management of acute low back pain in a tertiary care hospital. *J Drug Assess*. 2020;9(1):60–65. DOI: 10.1080/21556660.2020.1734008.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>