

Сравнительная эффективность и безопасность эторикоксиба и мелоксикама в лечении больных гонартрозом

Б.В. ЗАВОДОВСКИЙ, Л.Е. СИВОРДОВА, Ю.В. ПОЛЯКОВА, Ю.Р. АХВЕРДЯН, М.И. КУЗНЕЦОВА, И.А. ЗБОРОВСКАЯ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии», Волгоград, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка клинической эффективности и переносимости эторикоксиба и мелоксикама у пациентов с гонартрозом.

Материалы и методы. Проведено пострегистрационное открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование. Обследовали 40 пациентов с первичным остеоартрозом (ОА) коленных суставов в возрасте от 37 до 75 лет. Оценку эффективности проводили посредством определения функционального индекса WOMAC по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Оценивали переносимость препарата по мнению пациента и врача.

Результаты. Оба препарата вызывали снижение индекса WOMAC, выраженность болевого синдрома по ВАШ, остроту заболевания. Скорость развития и полнота анальгетического эффекта достоверно выше на фоне приема эторикоксиба. На фоне приема мелоксикама отмечали менее выраженное уменьшение скованности в суставах и недостаточный обезболивающий эффект. Количество побочных эффектов в обеих группах было одинаковым.

Заключение. Оба препарата продемонстрировали хорошую переносимость терапии и низкую частоту побочных эффектов. Эффективность эторикоксиба достоверно выше мелоксикама.

Ключевые слова: остеоартроз, гонартроз, эторикоксиб, мелоксикам, нестероидные противовоспалительные препараты, болевой синдром, побочные эффекты.

The efficacy and safety of etoricoxib versus meloxicam in the treatment of patients with gonarthrosis

B.V. ZAVODOVSKY, L.E. SIVORDOVA, Yu.V. POLYAKOVA, Yu.R. AKHVERDYAN, M.I. KUZNETSOVA, I.A. ZBOROVSKAYA

Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russia

Aim. To evaluate the clinical efficacy and tolerability of etoricoxib and meloxicam in patients with gonarthrosis.

Subjects and methods. A postregistration, open-labeled, prospective, comparative randomized study was conducted. 40 patients aged 37 to 75 years with primary knee osteoarthritis were examined. Therapeutic effectiveness was evaluated determining the functional index WOMAC with the use of a visual analogue scale (VAS). The tolerability of the drugs was assessed according to the opinions of a patient and a physician.

Results. Both drugs caused a reduction in WOMAC and VAS scores for pain and the severity of the disease. Etoricoxib demonstrated a significantly high rate of occurrence and completeness of its analgesic effect. Meloxicam showed a less pronounced decrease in joint stiffness and an insufficient analgesic effect. The incidence of side effects was similar in both groups.

Conclusion. Both drugs demonstrated a good tolerability and a low incidence of side effects. The efficacy of etoricoxib was significantly higher than that of meloxicam.

Keywords: osteoarthritis, gonarthrosis, etoricoxib, meloxicam, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, pain syndrome, side effects.

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
НЯ — нежелательные явления
ОА — остеоартроз

ПГ — простагландины
ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2

Остеоартроз (ОА) — самое частое заболевание суставов. Болевой синдром, сопровождающий ОА, носит хронический характер и во многом определяет качество жизни больных [1]. Согласно рекомендациям EULAR (2003 г.) по лечению ОА коленного и тазобедренного суставов, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) более эффективны, чем плацебо или парацетамол, что обусловлено прежде всего их анальгетическим действием [2, 3]. Они являются средством выбора для купирования выраженной боли в суставах, однако медикаментозная терапия ОА нередко приводит к целому ряду нежелательных лекарственных реакций [4]. Болевой син-

дром при дегенеративных поражениях суставов складывается из «механической» боли, возникающей при нагрузке на пораженный сустав и «воспалительной» на фоне присоединения синовита. При хронизации болевого синдрома развивается центральная и периферическая сенситизация, в результате чего у пациентов могут быть выявлены зоны гипералгезии и аллодинии [5]. Учитывая сочетание различных причин и механизмов развития ОА, сложные этапы формирования сочетанного болевого синдрома, лечение пациента с ОА представляет сложную задачу.

Важным вопросом является выбор лекарственного препарата для лечения ОА. По данным некоторых иссле-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных

| Показатель | 1-я группа (n=20) эторикоксид 60 мг | 2-я группа (n=20), мелоксикам 15 мг | p |
|---|--|--|-----------------------|
| Пол | | | |
| Мужчины | 3 (15) | 2 (10) | 0,63 (χ^2 0,23) |
| Женщины | 17 (85) | 18 (90) | |
| Возраст, годы | 59,65±8,9 (44—79) | 58,48±12,11 (38,5—79) | 0,81 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 32,12±6,34 (21,26—46,99) | 31,45±6,33 (21,45—44,44) | 0,81 |
| Стадия заболевания | | | |
| I | 2 (10) | 3 (15) | 0,85 (χ^2 0,31) |
| II | 13 (65) | 13 (65) | |
| III | 5 (25) | 4 (20) | |
| Функциональная недостаточность суставов | | | |
| I | 6 (30) | 11 (55) | 0,12 (χ^2 4,2) |
| II | 9 (45) | 8 (40) | |
| III | 5 (25) | 1 (5) | |
| Длительность заболевания, мес | 54,5±42,94 (1—120) | 46,1±37,17 (2—120) | 0,66 |

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или $M \pm \sigma$ (min—max).

дований, отсутствуют статистически значимые различия по эффективности селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), частично селективных и неселективных НПВП [6]. Соответственно выбор обезболивающего препарата рекомендуется осуществлять исходя из профиля безопасности препарата, имеющихся у пациента факторов риска и сопутствующих заболеваний [7]. Этот подход лег в основу рекомендаций Международного общества по изучению остеоартроза (OARSI, 2014), в соответствии с которыми при назначении терапии необходимо учитывать наличие сочетанных заболеваний [2, 4, 8, 9]. В то же время в ряде работ показано, что в определенных ситуациях некоторые НПВП обладают клиническим преимуществом [3, 10—12]. Таким образом, сравнительная оценка эффективности НПВП при различных клинических состояниях представляет большой научный и практический интерес.

Цель исследования — оценка клинической эффективности эторикоксида и мелоксикама у пациентов с гонартрозом. Дополнительные цели исследования — оценка безопасности назначаемых препаратов и частоты выявления нежелательных реакций.

Материалы и методы

Проведено пострегистрационное открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование. Обследовали 40 пациентов с первичным ОА коленных суставов в возрасте от 37 до 75 лет, наблюдавшихся амбулаторно в ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной ревматологии». Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Американской коллегии рев-

матологов (ACR, 1986, 1991), Института ревматологии РАМН (1993). После отбора пациентов и подтверждения критериев включения в течение 3 сут исключали прием любых НПВП. Затем пациентов, отвечающих критериям исследования, рандомизировали на 2 группы по 20 человек, получавших внутрь в течение 4 нед эторикоксид (аркоксиа) 60 мг/сут — 1-я группа, и мелоксикам (мовалис) 15 мг/сут — 2-я группа. Второй осмотр проведен через 4 нед от начала терапии. Три визита проведены в форме телефонного опроса (через 1, 2 и 6 нед).

Критерии включения: первичный ОА, возраст не моложе 38 лет, индекс боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) >40, подписанное информированное согласие на участие в настоящем исследовании. Критерии исключения: внутрисуставное введение глюкокортикостероидов в течение 1 мес, прием других НПВП (кроме ацетилсалициловой кислоты), наличие заболеваний в стадии декомпенсации.

Группы обследованных пациентов по выраженности суставного синдрома, характеру течения заболевания, степени функциональной недостаточности суставов, активности воспалительного процесса, рентгенологической стадии и наличию сопутствующей патологии различались статистически незначимо. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Оценку эффективности проводили по функциональному индексу WOMAC, боли при движении и в покое по ВАШ (в миллиметрах). Оценка переносимости препарата осуществлялась по мнению пациента и врача с учетом возможных нежелательных явлений — НЯ (степени оценки — отлично, хорошо, удовлетворительно, плохо). Регистрировали все НЯ.

Критерии оценки («конечные точки») исследования: выраженность болевого синдрома, частота и характер побочных эффектов.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0 for Windows. Количественные данные обрабатывали с использованием описательной статистики (среднее M , среднеквадратическое отклонение σ , минимум—максимум, min—max). Для выявления достоверности различий между группами использовали критерии Манна—Уитни, χ^2 . Достоверность динамики показателей на фоне лечения определяли с использованием критерия Вилкоксона. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Одобрение локального этического комитета ФГБНУ НИИ КиЭР на проведение исследования получено.

Контактная информация:

Заводовский Борис Валерьевич — д.м.н., проф., зав. лаб. методов лечения и профилактики заболеваний суставов; e-mail: rebma@mail.ru

Сведения об авторах:

Сивордова Лариса Евгеньевна — к.м.н., в.н.с. лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов

Полякова Юлия Васильевна — к.м.н., н.с. лаб. методов лечения и профилактики заболеваний суставов

Ахвердян Юрий Рубенович — к.м.н., с.н.с. лаб. методов лечения и профилактики заболеваний суставов

Кузнецова Мария Игоревна — аспирант лаб. методов лечения и профилактики заболеваний суставов

Зборовская Ирина Александровна — д.м.н., проф., директор ФГБНУ НИИ КиЭР

Таблица 2. Показатели, отражающие эффективность терапии НПВП на фоне приема эторикоксиба и мелоксикама

| Показатель | 1-я группа (n=20), эторикоксиб 60 мг | 2-я группа (n=20), мелоксикам 15 мг | p |
|---|---|--|--------|
| WOMAC суммарный, баллы: | | | |
| до лечения | 821,3±306,7 (425—1397) | 770,9±253,58 (386—1260) | 0,69 |
| после лечения | 346,4±223,3 (90—881)** | 540±225,2 (260—1082)** | 0,004 |
| динамика | 474,9±210,7 (150—1000) | 231±150 (10—606) | <0,001 |
| WOMAC боль, баллы: | | | |
| до лечения | 184,8±70 (99—298) | 182,1±52 (104—276) | 0,94 |
| после лечения | 72±50,7 (12—181)** | 129 ± 44,4 (76—226)** | 0,001 |
| динамика | 106,5±57,3 (1—255) | 52,8±33,4 (—7—117) | 0,001 |
| WOMAC скованность, баллы: | | | |
| до лечения | 49±42,5 (0—152) | 45±28,9 (18—110) | 0,90 |
| после лечения | 17±22 (0—94)* | 35±20,4 (18—85)** | 0,001 |
| динамика | 32±32,5 (0—140) | 10±15,3 (—11—53) | 0,005 |
| WOMAC функциональное состояние, баллы: | | | |
| до лечения | 587±214,1 (303—977) | 581±182,4 (287—911) | 0,88 |
| после лечения | 260±161,9 (78—616)** | 414±164,8 (203—829)** | 0,0047 |
| динамика | 325±143,3 (120—681) | 166±111,7 (22—477) | <0,001 |

Примечание. Здесь и в табл. 3 динамика показателя на фоне лечения в группе статистически значима: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

Таблица 3. Сравнительная характеристика эффективности эторикоксиба и мелоксикама по количеству пациентов с положительным и отрицательным ответом на терапию по индексу WOMAC

| Показатель | 1-я группа (n=20), эторикоксиб 60 мг | 2-я группа (n=20), мелоксикам 15 мг | p |
|--|---|--|---------------------------|
| WOMAC боль: | | | |
| положительный ответ | 12 (60) | 1 (5) | <0,001 ($\chi^2=14,83$) |
| недостаточный ответ | 8 (40) | 19 (95) | |
| WOMAC скованность: | | | |
| положительный ответ | 15 (75) | 6 (30) | <0,001 ($\chi^2=12,70$) |
| недостаточный ответ | 5 (25) | 14 (70) | |
| WOMAC функциональное состояние: | | | |
| положительный ответ | 13 (65) | 1 (5) | <0,001 ($\chi^2=17,03$) |
| недостаточный ответ | 7 (35) | 19 (95) | |
| WOMAC суммарный: | | | |
| положительный ответ | 13 (65) | 1 (5) | <0,001 ($\chi^2=15,8$) |
| недостаточный ответ | 7 (35) | 19 (95) | |

Примечание. Положительный ответ на терапию — динамика WOMAC более 50% от исходного уровня; недостаточный ответ на терапию — динамика WOMAC менее 50% от исходного уровня.

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что препараты вызывали статистически значимое снижение индекса WOMAC, выраженности болевого синдрома по ВАШ, выраженности заболевания (табл. 2). Все это способствовало повышению эффективности терапии как по оценке пациентов, так и по мнению врачей. Однако по частоте развития полного положительного эффекта в группе эторикоксиба результаты оказались статистически значимо лучше, чем в группе мелоксикама (табл. 3).

Идеальный НПВП должен обладать наряду с выраженными противовоспалительным и анальгетическим свойствами хорошей переносимостью как при краткосрочном, так и при длительном применении [13, 14]. В ходе исследования в обеих группах отмечалось по 1 (5%) пациенту с нежелательными реакциями на прием препарата в виде транзиторного повышения уровня аминотрансфераз, что соответствует данным статистики [15]. Повыше-

ние уровня трансаминаз было бессимптомным и имело кратковременный характер. Данные реакции купировались самостоятельно и не потребовали отмены препаратов. Эффективность и переносимость терапии в обеих группах оценивались врачом и больными как хорошая и отличная.

Таким образом, несмотря на имеющиеся данные об одинаковой эффективности НПВП в эквивалентных дозах [9, 13], результаты проведенного исследования показали, что имеются статистически значимые различия по выраженности противовоспалительной, анальгетической активности, скорости развития обезболивающего эффекта мелоксикама и эторикоксиба в пользу последнего. Полученные результаты можно объяснить следующим образом. В последних работах по изучению хронической боли и механизмов сенситизации показано, что только селективные ингибиторы ЦОГ-2 в отличие от традиционных НПВП могут блокировать выработку простагландинов (ПГ) на поздних стадиях гипервозбудимости спинальных

нейронов. При этом на начальной стадии экспериментального воспаления препараты обеих групп в равной степени влияют на подавление выработки ПГ [16]. Очевидно, именно возможность влияния на болевой синдром через центральные механизмы модуляции боли и позволяют эторикоксибу оказывать более выраженное обезболивающее действие по сравнению с другими НПВС [17].

Заключение

Таким образом, оба препарата, эторикоксиб и мелоксикам, показали высокую противовоспалительную и анальгетическую активность, позитивное влияние на лабораторные признаки воспаления. При этом частота побочных эффектов при применении эторикоксиба досто-

верно не отличалась от таковой в группе мелоксикама. Селективный ингибитор ЦОГ-2 эторикоксиб обладал более быстрым, выраженным обезболивающим и противовоспалительным эффектом. Можно предположить, что анальгетический эффект эторикоксиба, обусловленный влиянием на периферические и центральные механизмы развития боли, расширяет возможности оказания эффективной медицинской помощи пациентам с болевым синдромом при гонартрозе. Полученные данные подтверждают высокую эффективность и относительную безопасность лекарственной терапии, основанные на использовании эторикоксиба, что показано и в других исследованиях [13, 18].

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Зборовский А.Б., Мозговая Е.Э. Опыт лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов (Обзор литературы). *Доктор.Ру*. 2011;7:49-52.
- Каратеев А.Е. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. *Consilium medicum*. 2011;13(9):89-95.
- Сивордова Л.Е., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р. Доказательства целесообразности применения эторикоксиба в терапии остеоартроза у пациентов старших возрастных групп. *Успехи геронтологии*. 2016;29(2):286-290.
- Заводовский Б.В. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на сердечно-сосудистую систему. *Кардиология*. 2015;55(7):84-88.
doi:http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.7.84-88
- Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen BS, Madeleine P, Simonsen OH, Graven-Nielsen T. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2010;149:573-581.
doi:10.1016/j.pain.2010.04.003
- Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, Griffin J. Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review. Comparative Effectiveness Review No. 38. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. 2011;38:1-148.
- Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Luisa Brandi M, Guill F, Hochberg MC, Kanis JA, Kvien TK, Martel-Pelletier J, Rizzoli R, Silverman S, Reginster JY. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253-263.
doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.014
- Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Заводовский Б.В., Ахвердян Ю.Р. Оценка эффективности эторикоксиба в терапии суставного синдрома у больных коксартрозом. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2014;30(11-4):84-85.
- Кукушкин М.Л. Алгоритмы диагностики и лечения боли в спине. *Русский медицинский журнал*. 2014;(11):844-848.
- Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1152-1160.
doi:10.1136/annrheumdis-2015-207677
- Stam WB, Jansen JP, Taylor SD. Efficacy of Etoricoxib, Celecoxib, Lumiracoxib, Non-Selective NSAIDs, and Acetaminophen in Osteoarthritis: A Mixed Treatment Comparison. *The Open Rheumatology Journal*. 2012;6:6-20.
doi:10.2174/1874312901206010006
- Myung CY, Wan HY, Seung BK, Yong-Wook P, Sung SK, Kyoung HM, Yeong WS, Byung WM, Yoon JC, Seong-Hwan M, Seong-II B, Han-Joo B, Seung CS, Sung WL, Dae HY, Skuban A, Cukrow DM, Vandormael K, Li Yan. Etoricoxib in the treatment of Korean patients with osteoarthritis in a double-blind, randomized controlled trial. *Current Medical Research and Opinion*. 2014;30(12):1-29.
doi:10.1185/03007995.2014.955169
- Гайдукова И.З., Ребров А.П. Эффективность и безопасность различных режимов назначения эторикоксиба у пациентов с аксиальным спондилоартритом, включая анкилозирующий спондилит. *Терапевтический архив*. 2015;87(3):77-82.
doi:10.17116/terarkh201587377-82
- Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Симакова Е.С., Заводовский Б.В. Клиническая эффективность и фармакоэкономическое обоснование применения эторикоксиба в лечении суставного синдрома у больных гонартрозом. *Лечащий врач*. 2014;4:100.
- Walker AM. Quantitative studies of the risk of serious hepatic injury in persons using nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 1997;40:201-208.
- Telleria-Diaz A, Schmidt M, Kreusch S, Neubert A, Schache F, Vazquez E, Vanegas, H Schaible, H, Ebersberger A. Spinal antinociceptive effects of cyclooxygenase inhibition during inflammation: Involvement of prostaglandins and endocannabinoids. *Pain*. 2010;148(1):26-35.
- Давыдов О.С. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):10-16.
doi:10.14412/2074-2711-2016-2-10-16
- Повереннова И.Е., Золотовская И.А. Цереброваскулярные риски и прогнозирование развития осложнений у пациентов с болью в спине на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив*. 2015;87(5):53-57.
doi:10.17116/terarkh201587553-57

Поступила 07.09.2016