

Кардиоваскулярная безопасность эторикоксиба

В.Г. Барскова

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

Кардиоваскулярной безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), особенно так называемых селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2), уделяется пристальное внимание. Автор рассматривает именно этот вопрос на примере одного из последних метаанализов, в котором наряду с другими наиболее исследованными НПВП изучался недавно появившийся в России эторикоксиб. Приведены рекомендации EULAR по применению НПВП.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, кардиоваскулярная безопасность, эторикоксиб.

Контакты: Виктория Георгиевна Барскова barskova@irramn.ru

CARDIOVASCULAR SAFETY OF ETORICOXIB

V.G. Barskova

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Meticulous attention is paid to the cardiovascular safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), the so-called selective cyclooxygenase 2 (COX-2) inhibitors in particular. The author considers precisely this matter in case of Russia's recent NSAID etoricoxib that has been tested along with other most studied medications from this group, by applying one of the latest meta-analyses. The EULAR recommendations to use NSAIDs are given.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cardiovascular safety, etoricoxib.

Contact: Viktoria Georgiyevna Barskova barskova@irramn.ru

Безопасности лекарств всегда уделяли большое значение. Акад. И.А. Кассирский говорил, что нет вообще безопасных лекарств, на то мы и врачи, чтобы управлять ими. Хотелось бы подчеркнуть этот момент. Именно врачи, назначающие тот или иной класс препаратов, должны управлять этим процессом и не преувеличивать «ужасы» от применения лекарств. Работая с препаратами, нужно помнить, что даже плацебо имеет две стороны: эффект и побочные явления, а также то, что на прием не приходят здоровые люди. В настоящее время уже не вызывает сомнений, что у пациентов с ревматическими заболеваниями риск смерти от различных причин, в том числе кардиоваскулярных, существенно повышен. И это возлагает на врача ответственность за контроль и профилактику осложнений лекарственной терапии.

В данной статье представлены результаты последнего метаанализа по кардиоваскулярной безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и как пример конструктивного отношения к этой проблеме последние рекомендации EULAR по применению НПВП [1, 2].

Действительно, в 2004 г. рофекоксиб, заявленный как селективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ 2), был отозван с рынка после получения результатов оригинальных исследований и кумулятивных метаанализов, показавших повышенный кардиоваскулярный риск, связанный с его применением [3]. Этот факт «запустил» дискуссию о кардиоваскулярной безопасности селективных ингибиторов ЦОГ 2, которая органично последовала за обсуждением проблем желудочно-кишечной безопасности неселективных ингибиторов ЦОГ 2. Кстати, итогом этой дискуссии стало отчетливое понимание того, что связывать желудоч-

но-кишечные или кардиоваскулярные осложнения с ингибированием того или иного типа ЦОГ необъективно. В этом мы согласны с мнением известного специалиста по НПВП G. Singh [4], который считает, что селективность заключается не в препарате, а в пациенте.

Три года назад в нашей стране появился эторикоксиб (аркоксиа) — селективный ингибитор ЦОГ 2, зарегистрированный в 76 странах (рис. 1).

А вот американский аналог российского фармкомитета — US Food and Drug Administration (FDA) — в настоящее время не одобрил применение эторикоксиба из-за «неадекватного» профиля преимущество/риск [5]. Не секрет, что существуют национальные особенности регистрации препаратов — имеется в виду количество зарегистрированных препаратов одной группы, в том числе генериков (что особенно свойственно нашей стране), и «хождение» препаратов на рынке, что зависит от уровня страховой медицины и обеспеченности бесплатными лекарствами и т. д. Наши особенности мы почти все знаем, про американские — что-то слышали из средств массовой информации, читали на медицинских сайтах. Как, например, то, что после регистрации в FDA стоимость колхицина возросла с нескольких центов до 5 долларов за таблетку, что вызвало возмущение практикующих врачей и больных (<http://www.medscape.com/viewarticle/738917?src=mp&spon=27> Why Is an Old Drug So Expensive?). При этом в США выполнено всего одно современное исследование по колхицину, отнюдь не претендующее на всеобъемлющее изучение его безопасности. Что же привело к такому удорожанию препарата, какие затраты? При этом интересно, что исследовались именно низкие дозы колхицина. Это и понятно: высокие и даже средние с их побочными эффектами никогда не могли бы

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

быть зарегистрированы FDA. Некоторая параллель с НПВП, согласитесь, имеется.

Итак, причины, которые привлекли наше внимание к метаанализу по кардиоваскулярной безопасности НПВП, заключаются в методах его выполнения и глобальности этого исследования.

Во-первых, данная работа представляет собой **сетевой метаанализ**, который, в отличие от стандартного, позволяет провести унифицированный когерентный анализ всех рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), сравнивающих НПВП между собой («head-to-head») или с плацебо, с полным учетом рандомизации. В нем собраны все доступные прямые и косвенные доказательства кардиоваскулярной безопасности НПВП.

Во-вторых, использована самая большая выборка РКИ любого НПВП в сравнении с любым другим НПВП, парацетамолом (ацетаминофен) или плацебо при любых показаниях (за исключением больных с онкологическими заболеваниями). В свое время данные, полученные у этой группы больных, негативно отразились на рофекоксибе [6].

В-третьих, для включения в анализ исследование должно иметь как минимум две цели и длиться по меньшей мере 100 пациентов-лет, иначе говоря, прием НПВП с последующим наблюдением должен длиться не менее 1 года.

Наконец, **в-четвертых**, то, что делает, по нашему мнению, данный метаанализ более «суровым» и пристрастным для молекулы НПВП: не менее чем у 10 больных в каждом исследовании должен развиваться инфаркт миокарда, чтобы исследование могло быть включенным в анализ. Исследования, где событий было меньше, не рассматривали.

Для сбора материала авторы использовали библиографические базы данных, регистры исследований, веб-сайт FDA, ручной поиск ссылок на соответствующие статьи в библиографиях, а также в Science Citation Index, вышедшие до июля 2009 г. Более того, «пригодность» (релевантность) каждого исследования оценивали 2 независимых эксперта. И, наконец, исполнители данного метаанализа контактировали как со всеми авторами, опубликовавшими включенные в анализ исследования, так и с производителями анализируемых НПВП (Pfizer, Merck, Novartis) для получения дополнительной информации. Краткая схема метаанализа представлена на рис. 2.

Одним из серьезных ограничений данного анализа, как, впрочем, и других, явилось то, что отнюдь не все НПВП были включены. Для ряда старых, а также относительно новых препаратов, например мелоксикама, просто нет доказательной базы, так как отсутствуют удовлетворяющие этому понятию исследования. И сомнительно, что это будет когда-нибудь восполнено, так как требует огромных вложений.

Основным **исходом** в метаанализе был фатальный или нефатальный инфаркт миокарда. Дополнительными исходами считались: геморрагический или ишемический фатальный или нефатальный инсульт; кардиоваскулярная смерть, определяемая как смерть в



Рис. 1. Страны, в которых зарегистрирован эторикоксиб

результате кардиоваскулярных событий (например, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, фатальная аритмия, эмболия легочной артерии, инсульт), и смерть от неизвестной причины; смерть от любой причины; и комбинированный исход от Antiplatelet trialist' Collaboration, который включает в себя нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или кардиоваскулярную смерть.

Для автора данной статьи как клинициста, прежде всего, важен **первый глобальный вывод анализа — количество событий во всех исходах в целом было невысоким**, хотя анализ

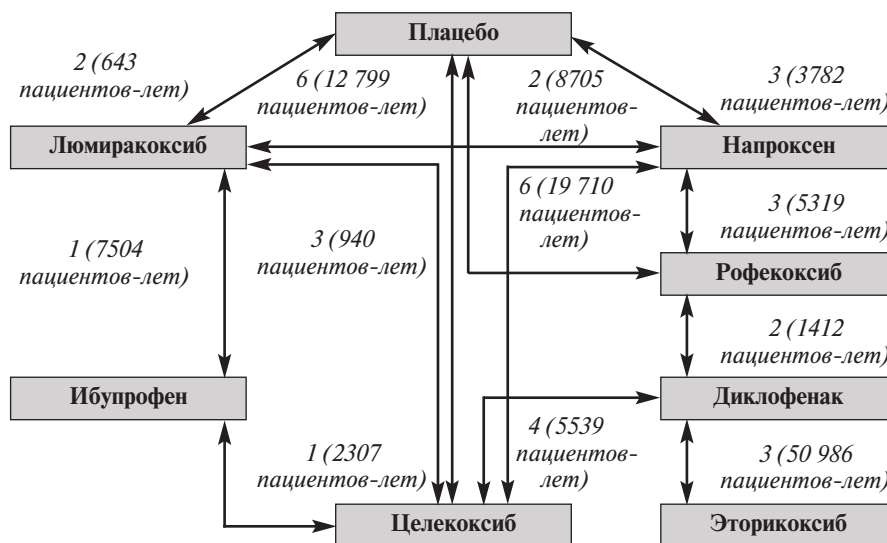


Рис. 2. Сеть сравнений НПВП, включенных в метаанализ

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

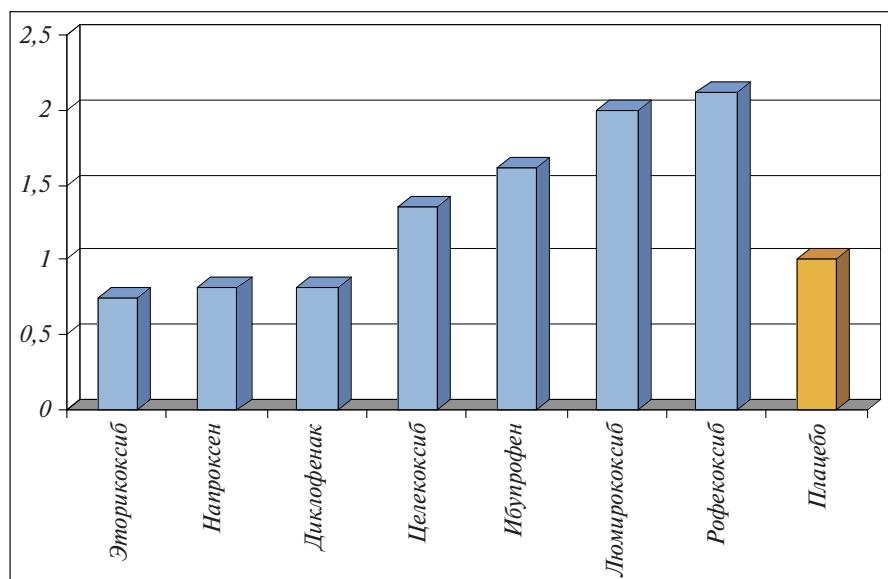


Рис. 3. Уровень риска развития инфаркта миокарда для НПВП, по данным метаанализа

нее приведем основной итог метаанализа (рис. 3).

Инфаркт миокарда

Основной исход – риск развития инфаркта миокарда – оценен на основании 29 исследований с общим количеством событий 554 и приведен на рис. 3. Как видно из этого рисунка, для трех НПВП – эторикоксиба, напроксена и диклофенака – он был ниже, чем для плацебо. Для остальных препаратов он был несколько выше. Самый высокий риск развития инфаркта миокарда получен для рофекоксиба.

Что касается остальных исходов, то все тестируемые НПВП находились в зоне повышенного риска развития инфаркта миокарда по сравнению с плацебо. У эторикоксиба и диклофенака был практически одинаковый уровень риска по всем остальным исходам.

включает более 100 000 пациентов-лет наблюдения, поэтому и уровень риска несколько «размыт», о чем говорит крайне широкий доверительный интервал. Метаанализ не позволил сделать вывод о безопасности какого-либо одного НПВП, так как все они продемонстрировали определенные риски. Более того, у одного и того же НПВП в зависимости от исхода (фатальный или нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, смерть от любой причины и т. д.) эти риски не только были неравномерными, но и могли быть разнонаправленными. Сами авторы считают, что нужны еще более длительные исследования, но их проведение лимитировано этическими проблемами.

Авторы метаанализа указывают, что создается впечатление о безопасности напроксена на уровне глобального повышения риска сердечно-сосудистых событий при приеме любого из анализируемых НПВП. Однако практически тут же добавляют: отсутствие статистической достоверности не исключает возможность события.

Для многих НПВП риск оказался >1,3 в разных исходах, что считается клинически значимым. Тем не ме-

ного повышения или снижения риска, привнесенные методологией исследований и метаанализов. Например, хорошо известно, что в рутинных клинических исследованиях число любых событий больше (не столь тщательный отбор больных и анализ их сопутствующих болезней, как в РКИ?). Причиной снижения риска, например для целекоксиба в данном анализе, может быть включение работ с разными дозами препарата. Ведь ранее в 6 РКИ было показано, что чем ниже доза целекоксиба, в том числе ниже стандартно используемой, тем меньше количество нежелательных явлений [7]. Но исключить эти работы с низкими дозами авторы не смогли из-за технических сложностей сетевого метаанализа. Это и могло снизить риск для данного препарата.

Что еще могло повысить риск в данных исследованиях? Условия постоянного приема полных доз НПВП в течение длительного времени, что на практике выполняется пациентами не так строго.

Вернемся к истории с рофекоксибом. Вполне возможно, что причиной отзыва рофекоксиба стала способность его молекулы ковалентно связываться с альдегидной груп-

Параметры, имеющие прямое влияние на назначение НПВП

Параметры, влияющие на назначение НПВП
Группа больных: пациенты с хроническими ревматическими болезнями, которым назначают НПВП
Препараты: ибупрофен, диклофенак, напроксен, целекоксиб, эторикоксиб
Клиническая характеристика больных: возраст (<65 лет; ≥65 лет) наличие в анамнезе поражения верхних отделов ЖКТ (нет; неосложненное; осложненное кровотечением, обструкцией или перфорацией) сердечно-сосудистый риск (низкий, высокий): 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых заболеваний использование низких доз аспирина у больных с высоким сердечно-сосудистым риском* использование антикоагулянтов систематическое использование ГК
Терапевтические схемы (постоянное назначение; интермиттирующее)
Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; * – подразумевается, что больные с низким сердечно-сосудистым риском не принимают аспирин.

СИЛА ДВИЖЕНИЯ

БЫСТРАЯ И ДЛИТЕЛЬНАЯ СИЛА ДЕЙСТВИЯ^{1,2}

В клиническом исследовании оценки быстроты эффекта при острой боли

- Быстрый обезболивающий эффект уже через **24 минуты**^{1,2,а}
- Длительный обезболивающий эффект до **24 часов**^{1,2,а}

ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ПОКАЗАНИЯ ПРЕПАРАТА АРКОКСИА® В РОССИИ²

Остеoarтроз	60 мг
Ревматоидный артрит	90 мг
Анкилозирующий спондилит	90 мг
Острый подагрический артрит	120 мг ^b

Приведенные дозы для каждого показания соответствуют максимальным рекомендуемым суточным дозам.

^bПрепарат АРКОКСИА® 120 мг следует использовать только для купирования острой боли; длительность терапии при этом не должна превышать 8 суток².

1 РАЗ В СУТКИ

Аркоксия®

(эторикоксиб, MSD)



быстро
24 мин / 24 часа
длительно

^aВ рандомизированное, двойное слепое, параллельное исследовании различных доз с плацебо- и активным контролем было включено 398 пациентов, мужчин и женщин, в возрасте 16 лет и старше, страдавших болевым синдромом умеренной и выраженной интенсивности после экстракции двух или более 111 моляров, в том числе минимум один из которых был частично ретенирован. Пациенты получали препарат АРКОКСИА® в дозах 60 мг (n = 75), 120 мг (n = 76), 180 мг (n = 74) и 240 мг (n = 76) 1 раз в сутки, ибупрофен в дозе 400 мг 1 раз в сутки (n = 48) или плацебо (n = 49). Первичной конечной точкой исследования являлось полное купирование боли через 8 часов после приема препаратов.

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата АРКОКСИА®
ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: АРКОКСИА®. МНН: эторикоксиб. СОСТАВ: на 1 таблетку: эторикоксиб 60 мг, 90 мг, 120 мг. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Эторикоксиб является селективным ингибитором ЦОГ-2, в терапевтических концентрациях блокирует образование простагландинов и обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Селективное подавление ЦОГ-2 эторикоксибом сопровождается уменьшением выраженности клинических симптомов, связанных с воспалительным процессом, при этом отсутствует влияние на функцию тромбоцитов и слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Симптоматическая терапия: остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, болей и воспалительной симптоматики, связанной с острым подагрическим артритом. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Остеoarтроз: Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит: Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. Острый подагрический артрит: Рекомендуемая в остром периоде доза составляет 120 мг один раз в день. Продолжительность использования препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней. Следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом. Средняя терапевтическая доза при болевом синдроме составляет однократно 60 мг в день. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка или 12-перстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение; цереброваскулярное или иное кровотечение; воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; выраженная сердечная недостаточность (NYHA II-IV); выраженная печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или активное заболевание печени; выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия; период после проведения аортокоронарного шунтирования; заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания, клинически выраженная ишемическая болезнь сердца; стойко сохраняющиеся значения артериального давления, превышающие 140/90 мм рт. ст. при неконтролируемой артериальной гипертензии; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 16 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: Язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции Helicobacter pylori, пожилой возраст, длительное использование НПВП, частое употребление алкоголя, тяжелые соматические заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, отеки и задержка жидкости, курение, клиренс креатинина менее 60 мл/мин, сопутствующий прием некоторых препаратов (антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды и др.). У пациентов с печеночной недостаточностью (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется не превышать суточную дозу 60 мг. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Прием препарата АРКОКСИА® требует тщательного контроля артериального давления, а также показателей функции печени и почек. Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП. Применение препарата может отрицательно влиять на фертильную функцию у женщин и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ (ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата): Эпигастриальная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм; головная боль, головокружение, слабость; сердцебиение, повышение АД; экхимозы; отеки, задержка жидкости; гриппоподобный синдром; повышение «печеночных» трансаминаз. ФОРМА ВЫПУСКА: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 60 мг, 90 мг, 120 мг. По 2, 4, 7 или 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминиевой фольги. По 1 или 2 блистера в картонной пачке вместе с инструкцией по применению. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ: 2 года. Не использовать препарат по истечении срока годности. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту врача. ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: «Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды. Представительство в России «Мерк Шарп и Доум Идея, Инк.»

Литература: 1. Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, et al. Etoricoxib in ash te pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. Clin Ther. 2004; 26(5):667-679. 2. Данные компании MSD. Перед назначением препарата АРКОКСИА® пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению, в особенности с разделами, посвященными, противопоказаниями и мерам предосторожности.



Дата создания материала июль 2009 г. Авторские права Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены. Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Адрес: ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия, 119049, г. Москва, Шаболовка, д. 10, корп. 2. Тел.: +7 495 916 71 00, факс: +7 495 916 70 94, HYPERLINK «http://www.merck.com» www.merck.com. 09-2012-ACX-2009-RUCA-013 (W-1245704)-JA

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

ЖКТ-риск*	Кардиоваскулярный риск**	
	Низкий	Высокий
Низкий ↓ Высокий	Неселективные НПВП***	Напроксен + ИПП
	Селективные НПВП**** Неселективные НПВП + ИПП	Напроксен + ИПП
	Ибупрофен/диклофенак + ИПП Целекоксиб + ИПП	Избегайте назначения НПВП при возможности При необходимости: диклофенак/напроксен + ИПП селективные НПВП + ИПП
Неселективные		

Рис. 4. Модель назначения НПВП.

*— повышение ЖКТ-риска связано с количеством факторов риска (предшествующие события, возраст >65 лет, продолжительный прием НПВП и сопутствующий прием низких доз аспирина, антикоагулянтов и ГК; **— кардиоваскулярный риск: 10-летний риск фатальных событий (>10% и <10%); ***— ибупрофен, диклофенак, напроксен; ****— целекоксиб, эторикоксиб

новых препаратов, обладающих классическими свойствами НПВП. Иными словами, медаль имеет две стороны: преимущества — в обмен на риски.

При отсутствии возможности отказаться от НПВП в наших ежедневных назначениях должна сложиться конструктивная система минимизации рисков: примером может служить назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) у больных с факторами риска развития НПВП-индуцированной энтеропатии.

В мае 2011 г. были опубликованы рекомендации EULAR по использованию НПВП при ревматических заболеваниях [2]. Эта публикация находится в открытом доступе PubMed, поэтому приведем лишь несколько показавшихся нам интересными практических моментов.

В таблице представлены данные, которые врач должен учитывать при назначении НПВП.

После оценки этих данных врач принимает решение о назначении НПВП (рис. 4). На рисунке представлены те же препараты, что и в мета-анализе, — ибупрофен, диклофенак, напроксен, целекоксиб, эторикоксиб (причины этого понятны).

Очевидно, что практическому врачу-ревматологу, даже с большим опытом, чтобы оценить в реальной практике все эти данные, потребуется больше времени, чем ему отводится страховой медициной. В связи с этим представляется интересной электронная модель выбора НПВП в зависимости от полученной информации. Интерфейс электронной программы по выбору НПВП приведен на рис. 5 (<http://www.e-hims.com/Sensor>).

Таким образом, хотелось бы еще раз подчеркнуть: все НПВП имеют риск кардиоваскулярных и желудочно-кишечных осложнений. Риски колеблются от умеренных до крайне

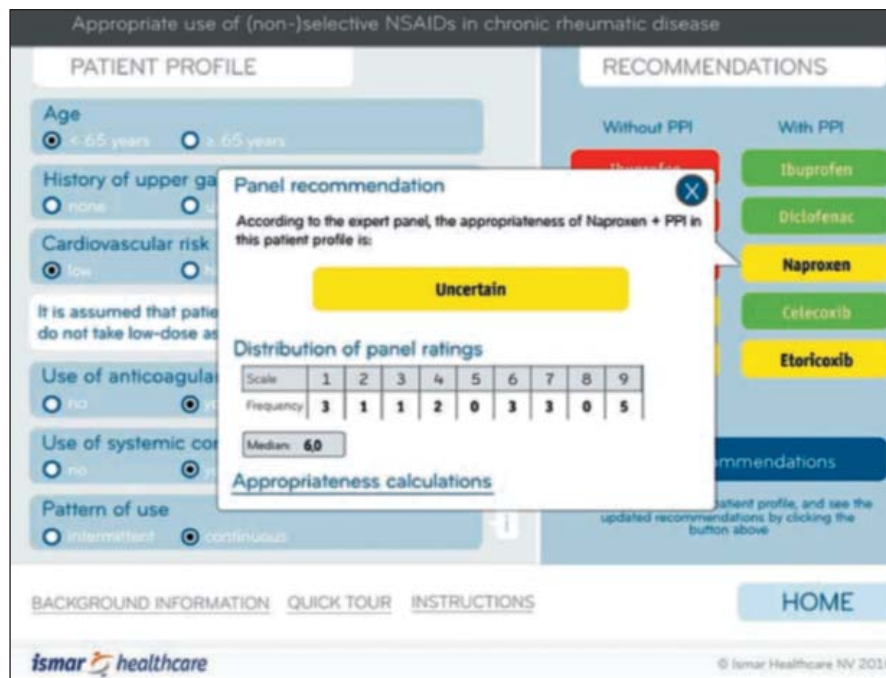


Рис. 5. Интерфейс электронной модели выбора НПВП

пой аллизина — компонента эластина человеческой аорты. В результате такого ковалентного связывания уменьшается эластичность сосуда. При этом целекоксиб, вальдекоксиб, а также эторикоксиб такой способностью не обладают [8]. Возможно, именно описанная способность, а не «селективность» ингибирования ЦОГ 2 и повлияла на реальное увеличение кардиоваскулярного риска.

Сейчас становится понятным, что желудочно-кишечные и кардиоваскулярные осложнения при приеме НПВП свойственны АБСОЛЮТНО всем НПВП. Уровень риска колеблется в зависимости от того, как и у каких больных выполнено исследование, но то, что он есть, ясно окончательно, и вряд ли ход событий повернется вспять с появлением

высоких для всех препаратов этой группы. Уровень риска зависит от метода анализа, выборки, а также громадного количества факторов, о чем свидетельствует приведенный сетевой метаанализ. Для ревматологов анализ факторов риска кардиоваскулярных и желудочно-кишечных осложнений до назначения НПВП является обычной рутинной работой, как и мониторинг событий после начала приема препаратов. Именно разъяснение больному целей назначения препарата, а также нежелательных явлений и симптомов, которые могут послужить причиной его отмены, оградит и больного, и врача от серьезных ошибок.

Эторикоксиб — новый для России препарат. В одной дискуссии прозвучала фраза: «Зачем нужен еще один

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

НПВП?». Очевидно, что нам не нужно 75 диклофенаков, а вот новые молекулы НПВП врачам крайне интересны — это вопрос более широкого выбора, когда работаешь с конкретным больным. Среди большого количества

НПВП эторикоксид выделяется тем, что имеет отличный уровень доказательности, в обратном случае он никогда не мог быть даже упомянут в рекомендациях EULAR.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086.
2. Burmester G., Lanan A., Biasucci L. et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis* 2011;70(5):818—22. Epub 2010 Sep 10.
3. Juni P., Nartey L., Reichenbach S. et al.

- Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364:2021—9.
4. Singh G., Mithal A., Triadafilopoulos G. Both selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs increase the risk of acute myocardial infarction in patients with arthritis; selectivity is with patients, not the drug. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl. 3):85.
5. Avom J. Keeping science on top in drug evaluation. *N Engl J Med* 2007;357:633—5.
6. Bresalier R.S., Sandler R.S., Quan H. et al.

- Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092—102.
7. Solomon S.D., Wittes J., Finn P.V. et al. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation* 2008;117:2104—13.
8. Oitate M., Hirota T., Murai T. et al. Covalent binding of Rofecoxib, but not other cyclooxygenase-2 inhibitors, to allysine aldehyde in elastin of human aorta. *Drug Metabol and Disposit* 2007;35:1846—52.

Основные симптом-модифицирующие препараты замедленного действия в терапии остеоартроза

В.В. Бадюкин

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Глюкозамина сульфат или гидрохлорид, а также хондроитина сульфат — естественные компоненты хрящевого межклеточного вещества. При остеоартрозе (ОА) они оказывают выраженное симптом-модифицирующее действие и, кроме того, при длительном применении способны тормозить рентгенологическое прогрессирование ОА. Комбинированные препараты, в которые входят глюкозамин и хондроитин, имеют преимущества перед применением каждого из них в отдельности. К таким препаратам относится терафлекс. Эффективность этих фармакологических агентов, по-видимому, связана не столько со стимуляцией синтеза матрикса хряща, сколько с их противовоспалительными свойствами

Ключевые слова: остеоартроз, хондроитина сульфат, глюкозамин, терафлекс.

Контакты: Владимир Васильевич Бадюкин vbadokin@yandex.ru

BASIC SYMPTOM-MODIFYING DELAYED-ACTION DRUGS IN THERAPY OF OSTEOARTROSIS

V.V. Badokin

Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow

Glucosamine sulfate, or hydrochloride, and chondroitin sulfate are natural components of cartilaginous intercellular substance. In osteoarthritis (OA), they exert a pronounced symptom-modifying effect and, when used long, they can also inhibit the X-ray progression of OA. The combination drugs that comprise glucosamine and chondroitin have some advantage over each component. These agents include teraflex. The efficacy of these pharmacological agents seems to be associated with their anti-inflammatory properties rather than with the stimulated synthesis of cartilaginous matrix.

Key words: osteoarthritis, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, teraflex.

Contact: Vladimir Vasilievich Badokin vbadokin@yandex.ru

Остеоартроз (ОА) является основной нозологической формой дегенеративных заболеваний суставов. Он встречается более чем у 70% больных в возрасте 65 лет, еще чаще выявляется рентгенологическая симптоматика этого заболевания [1]. При ОА в патологический процесс вовлекаются в первую очередь «нагрузочные» (коленные и тазобедренные) суставы,

что значительно ухудшает качество жизни больных и приводит к их инвалидизации, прежде всего, в пожилом возрасте. ОА — серьезная социально-экономическая проблема, так как является одной из основных причин стойкой потери трудоспособности. По данным EULAR (2003), риск нетрудоспособности вследствие ОА коленных суставов равен риску, свя-