

Применение эторикоксиба при генерализованном остеоартрите. Описание клинического случая

Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Кудинский Д.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В статье обсуждается лечение пациентов с первичным генерализованным остеоартритом (ОА), распространенным поражением суставов разной локализации. Представлены клинические рекомендации, которые содержат указания на различные медикаментозные и немедикаментозные подходы к лечению первичного генерализованного ОА. В соответствии с современным пониманием патогенеза ОА, роли воспаления и влияния различных провоспалительных факторов обоснована приоритетность противовоспалительной терапии, прежде всего нестероидными противовоспалительными препаратами.

Описана пациентка с первичным генерализованным ОА и низкой приверженностью лечению симптоматическими медленно действующими препаратами, которую авторы наблюдали в течение 5 лет. При обострении суставного синдрома в качестве болеутоляющего и противовоспалительного средства использовался преимущественно эторикоксиб (Костарокс®) в дозе 60 мг/сут в течение 7–14 дней с хорошим эффектом. На фоне самоизоляции и невозможности посетить врача в условиях пандемии COVID-19 из-за интенсивной боли в шейном и поясничном отделах позвоночника пациентка длительно (до 200 дней) принимала эторикоксиб, при этом продолжительность отдельных курсов достигала 3 мес. Обсуждается возможность использования эторикоксиба не только в режиме «по требованию», но и длительно – до достижения эффекта.

Ключевые слова: первичный генерализованный остеоартрит; остеоартрит коленных суставов; остеоартрит тазобедренных суставов; эторикоксиб.

Контакты: Ирина Степановна Дыдыкина; dydykina_is@mail.ru

Для ссылки: Дыдыкина ИС, Коваленко ПС, Кудинский ДМ. Применение эторикоксиба при генерализованном остеоартрите. Описание клинического случая. Современная ревматология. 2021;15(1):111–118. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-111-118

Etoricoxib for generalized osteoarthritis. Case report

Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Kudinsky D.M.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia*

The article discusses the treatment of patients with primary generalized osteoarthritis (OA), a common joint lesion of different localization. Clinical guidelines are presented that provide guidance on various drug and non-drug approaches in the treatment of primary generalized OA. In accordance with the modern understanding of the pathogenesis of OA, the role of inflammation and the influence of various pro-inflammatory factors, the priority of anti-inflammatory therapy, primarily non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), is justified.

A clinical case of a 5-year observation of a patient with primary generalized OA and low compliance to treatment with symptom-modifying slow-acting drugs is described. For articular syndrome exacerbations etoricoxib (Kostarox®) was mainly used as an analgesic and anti-inflammatory agent at a dose of 60 mg / day for 7–14 days with a good effect. Due to self-isolation and inability to visit a doctor during COVID-19 pandemic, the patient took etoricoxib for a long time (up to 200 days) for severe neck- and backpain relief, the duration of some courses was up to 3 months. We discuss the possibility of etoricoxib use not only in the «on demand» mode, but also for a long time – until the effect is achieved.

Keywords: primary generalized osteoarthritis; knee osteoarthritis, hip osteoarthritis, etoricoxib

Contact: Irina Stepanovna Dydykina; dydykina_is@mail.ru

For reference: Dydykina IS, Kovalenko PS, Kudinsky DM. Etoricoxib for generalized osteoarthritis. Case report. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):111–118. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-111-118

Остеоартрит (ОА) – наиболее частая форма поражения суставов (мелких, средних, крупных). ОА коленных и/или тазобедренных (ТБС) суставов страдает около 13% населения России старше 18 лет [1]. С 2000 по 2010 г. в Российской Федерации число больных ОА увеличилось в 2,5 раза [2], об-

щая заболеваемость в 2016 г составила 4 285 464 случая, или 3646,3 случая на 100 тыс. взрослого населения, а первичная заболеваемость – 683,4 случая на 100 тыс. взрослого населения [3]. Однако, по мнению большинства специалистов, эти данные не отражают истинную распространенность ОА.

обеспечивает минимальное, вероятно клинически не значимое, преимущество у пациентов с ОА тазобедренного или коленного сустава, а безопасность его преувеличена [6, 7]. Подчеркивается важность курсового назначения НПВП. Указано, что пероральные НПВП должны применяться с перерывами или продолжительными циклами с учетом профиля риска пациента [6]. В рекомендациях ESCEO коленный сустав принят за модель ОА.

За прошедшие годы благодаря достижениям в области иммунологии, биохимии, генетики и молекулярной биологии были раскрыты и описаны основные патогенетические механизмы ОА, изучена роль различных цитокинов в его развитии и прогрессировании. Установлено, что воспаление при ОА может протекать субклинически, распространяться на сухожилия и связки, вызывать стойкое напряжение мышц, нарушение биомеханики, недостаточность антиноцицептивных механизмов и иметь признаки периферической и центральной сенситизации. Провоспалительные факторы могут продуцироваться как синовиальной оболочкой, так и непосредственно хондроцитами, а также другими тканями, окружающими сустав. В связи с этим особое значение приобретает противовоспалительная и анальгетическая терапия. Сегодня без НПВП невозможно представить комплексную схему лечения ОА. Их эффективность доказана в многочисленных масштабных контролируемых клинических исследованиях, выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины, длительным применением в клинической практике. Преимуществом НПВП перед наркотическими анальгетиками является то, что они не угнетают дыхательный центр, не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость, не оказывают спазмогенное действие. Спектр НПВП постоянно расширяется, в настоящее время данная группа насчитывает более тысячи торговых наименований, отличающихся по химической структуре, механизму действия, другим фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам.

Возможности комплексного подхода к лечению ОА демонстрирует наше клиническое наблюдение.

Пациентка М., 59 лет, впервые обратилась в ФГБНУ «Национально-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в 2015 г. с жалобами на периодически возникающую боль, в том числе «стартовую», в крупных суставах (коленных и ТБС), механического типа, усиливающуюся во второй половине дня, при физической нагрузке или длительной ходьбе. Отмечала нестойкие мигрирующие артралгии в мелких суставах кистей, плечевых и голеностопных суставах, незначительное ограничение движений в шейном отделе позвоночника и плечевых суставах на фоне боли, эпизоды боли в поясничном отделе позвоночника (ПОП), не всегда связанные с физической нагрузкой.

Из анамнеза известно, что дискомфорт и боль в нижней части спины (БНЧС), в плечевых, голеностопных, коленных суставах, суставах кистей без признаков артрита появились около 15 лет назад. По поводу боли в суставах к врачам не обращалась. В тот период отмечала незначительную и непродолжительную (около 5 мин) скованность в кистях по утрам, которая проходила самостоятельно. Тогда же возникли боль и дискомфорт в шейном отделе позвоночника (ШОП), головная боль, по поводу которых обращалась к невропатологу по месту жительства. Без обследования был установлен диагноз остео-

хондроза ШОП, даны рекомендации по образу жизни, ношению шейного воротника, приему анальгетиков, миорелаксантов и НПВП. В связи с головной болью и болью в суставах эпизодически («по требованию») самостоятельно принимала НПВП (преимущественно ибупрофен в дозе до 1800 мг/сут) со слабым положительным эффектом. В 2014 г. терапевтом по месту жительства установлен диагноз полиостеоартрита. Дополнительное обследование, в том числе рентгенологическое исследование суставов, не проводилось. Получала различные НПВП: мелоксикам 7,5 мг/сут, нимесулид 100 мг/сут, диклофенак натрия 100–150 мг/сут с недостаточным эффектом.

В возрасте 55 лет стала отмечать эпизоды повышения артериального давления (АД) до 140/90–160/100 мм рт. ст., была подобрана адекватная гипотензивная терапия, коррекция которой осуществлялась каждые 2–3 года в условиях дневного кардиологического стационара. Пациентке была дана рекомендация проконсультироваться с ревматологом для уточнения диагноза и выбора тактики дальнейшего лечения, которую она оставила без внимания, и только спустя 4 года обратилась в НИИР им. В.А. Насоновой.

Из анамнеза известно, что росла и развивалась без особенностей. Образование высшее, работала инженером-проектировщиком в конструкторском бюро, выезжала на строительные объекты. Замужем. Имеет взрослую дочь. Социально-бытовые условия хорошие. Любит работать на садовом участке, своими руками делает ремонт в доме. В 55 лет вышла на пенсию, помогает в воспитании внука. Ведет активный образ жизни. Вредные привычки отрицает. Менопауза – в 52 года. Сопутствующие заболевания: АГ (на фоне лечения гипотензивными препаратами достигнуты целевые уровни АД), хронический холецистопанкреатит (соблюдает диету). Оперативных вмешательств, тромбоэмболических нарушений, травм и переломов не было.

При первичном осмотре общее состояние удовлетворительное. Пациентка правильного телосложения, повышенного питания. Рост – 165 см, масса тела – 91 кг. ИМТ – 33 кг/м² (ожирение I-й степени). Кожные покровы чистые. Слизистая оболочка полости носа сухая. Глотание безболезненно. Лимфатические узлы не увеличены. Сила и тонус мышц сохранены. Незначительный сколиоз грудного отдела позвоночника, отмечается слаженность физиологических изгибов позвоночника, пальпация паравerteбральных точек безболезненная, подвижность и функция позвоночника сохранены. Деформации мелких суставов кистей (узелки Гебердена) с двух сторон. Незначительное ограничение отведения в ТБС. Коленные суставы болезненны при пальпации, особенно в медиальном отделе, в области «гусиной лапки». Контуры суставов слажены. Оценка боли в коленных суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 60 мм. Над легкими выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца несколько приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений – 72 в минуту, АД – 130/85 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Поколачивание в области проекции почек безболезненное с обеих сторон. Щитовидная железа не увеличена, пальпация ее безболезненна.

По данным первичного обследования с большой уверенностью сделано заключение о наличии у пациентки первичного генерализованного ОА с поражением суставов кистей (узелки Гебердена), ТБС и коленных суставов, суставов ШОП и ПОП с началом заболевания в возрасте 45–50 лет. Для окончательного заключения и выбора тактики лечения было прове-

дено рентгенологическое, ультразвуковое и общеклиническое обследование, включавшее общепринятые в ревматологии методы.

При лабораторном обследовании показатели общего анализа крови и мочи в пределах нормы, СОЭ (по Вестергеру) — 20 мм/ч. Биохимические показатели крови не изменены, СРБ — 8,6 мг/л (норма до 5 мг/л), ревматоидный фактор отрицательный. Проба Реберга (скорость клубочковой фильтрации) в норме.

Данные рентгенологического исследования: в кистях и дистальных отделах стоп — незначительный околосуставной остеопороз, единичные кистовидные просветления костной ткани, субхондральный остеосклероз. Сужение суставных щелей некоторых суставов кистей и стоп. Остеофиты на краях суставных поверхностей преимущественно в области II, III, V дистальных межфаланговых суставов обеих кистей. Рентгенологическая картина соответствует узелковой форме ОА. В коленных суставах — признаки двустороннего ОА I стадии по Kellgren—Lawrence. На рентгенограммах костей таза мягкие ткани не изменены. Крестцово-подвздошные суставы без особенностей. Поверхность ТБС ровная, не изменена, щели не сужены, имеются остеофиты на краях позвонков в области L_{III-IV}. Симфиз без изменений. Рентгенологическая картина соответствует двустороннему коксартрозу I стадии по Kellgren—Lawrence. Признаки артроза межпозвоночных сочленений в нижне-поясничном отделе позвоночника.

Данные УЗИ ТБС и коленных суставов: контуры головок бедренных костей правильной формы. Нормальное количество жидкости в шеечно-капсулярном пространстве. Отмечается сужение суставной щели ТБС с двух сторон. Снижение эхогенности мягких тканей в области вертела слева (трохантерит?). В коленных суставах количество жидкости в пределах нормы. Синовиальная оболочка не утолщена. Незначительное истончение хряща до 1,4–1,6 мм (норма до 2,0 мм) и сужение суставной щели обоих коленных суставов.

Эзофагогастродуоденоскопия: антральный гастрит. Эрозивно-язвенные изменения не выявлены.

Денситометрия: показатели T-критерия в ПОП (L_{I-IV}) и в области шейки бедра соответствуют норме (-0,8 и -0,6 стандартного отклонения соответственно).

Данные электрокардиографии без особенностей. При эхокардиографии выявлено уплотнение аорты, створок аортального и митрального клапанов. Незначительное уплотнение листков перикарда.

На основании результатов обследования установлен диагноз: первичный генерализованный ОА узелковая форма (узелки Гебердена). Двусторонний коксартроз, стадия I, функциональная недостаточность 0. Двусторонний гонартроз, стадия I, функциональная недостаточность 0–1-й степени. Теносиновит коленных суставов. Артроз межпозвоночных сочленений ПОП. Сопутствующие заболевания: АГ 2-й степени. Высокая степень риска. Ожирение I-й степени.

Данные обследования позволили включить пациентку в группу со средним риском осложнений терапии. Было рекомендовано продолжить прием гипотензивных и сердечно-сосудистых препаратов (Конкор 5мг/сут, Теветен 600 мг/сут, Кордипин 10 мг/сут). Назначена комбинация хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида для длительного курсового лечения в течение 3 мес (2 курса в год с интервалом 3 мес). Рекомендованы занятия лечебной физкультурой, ношение супинаторов и эластичных ортопедических наколенников. Даны

подробные разъяснения в отношении образа жизни, коррекции массы тела. В качестве противовоспалительного и анальгетического средства назначен эторикокиб 60 мг 1 раз в сутки «по требованию». Через 6–7 дней пациентка отметила хороший эффект терапии НПВП, после чего самостоятельно отменила препарат и продолжила комбинированную терапию хондроитина сульфатом и глюкозамина гидрохлоридом.

В течение 5 лет наблюдения пациентка посещала ревматолога 1 раз в год для оценки состояния и коррекции терапии. Отмечена некомплаентность в отношении длительного приема симптоматических лекарственных средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), которые пациентка принимала не более 2–3 мес в течение года, ссылаясь на «высокую стоимость» препаратов или их «отсутствие в аптечной сети». При лечении SYSADOA (диацереин) отмечены неблагоприятные реакции (диарея), которые стали причиной отказа пациентки от их приема. В связи с этим проведено 3 курса внутримышечных инъекций другим SYSADOA (Алфлутоп) по 2 мл 10 инъекций через день в течение 20 дней со слабым положительным эффектом.

При обострении суставного синдрома в качестве болеутоляющего и противовоспалительного средства использовался преимущественно Костарокс® в дозе 60 мг/сут в течение 7–14 дней. Наблюдался положительный эффект. Число обострений снизилось с 6–8 до 2–3 раз в год. Пациентка оценивала свое состояние как удовлетворительное.

В 2020 г. на фоне самоизоляции в связи с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), малоподвижного образа жизни и хронического стресса усилилась боль во всех суставах. Из-за переезда в сельскую местность не могла посещать врача для коррекции терапии. Потребность в приеме НПВП увеличилась. Из-за интенсивной боли в шейном и поясничном отделах позвоночника общее количество дней приема Костарокса достигло примерно 200, а продолжительность отдельных курсов непрерывного приема — 3 мес.

При амбулаторном обследовании в октябре 2020 г. состояние больной оценено как удовлетворительное. При осмотре признаки артрита периферических суставов отсутствовали. Функция суставов была сохранена. Отмечались напряжение мышц области плеча и шеи с двух сторон, умеренная болезненность при пальпации этого отдела и области нижней части спины. Движения в ШОП и плечевых суставах осуществлялись в полном объеме. Выявлялись крепитация в коленных суставах и незначительное ограничение при отведении ТБС.

Анализы крови (в том числе показатели СОЭ и СРБ) и мочи в норме.

Результаты рентгенологического исследования представлены на рис. 1–3.

Проспективное наблюдение за больной в течение примерно 5 лет позволило стабилизировать состояние, улучшить самочувствие и избежать значимого рентгенологического прогрессирования ОА. Рентгенологическое исследование выявило незначительную отрицательную динамику в ТБС и коленных суставах. Изменения на рентгенограммах шейного (исследование проведено впервые) и поясничного отделов позвоночника свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс позвоночника (ОА межпозвоночных сочленений) и являются, по-видимому, следствием образа жизни, профессиональной нагрузки и др.

На фоне комплексного лечения ОА с использованием эторикокиба и ортопедических средств, а также занятий лечеб-



Рис. 1. Рентгенограммы коленных суставов в прямой проекции, октябрь 2020 г. Умеренное неравномерное сужение суставных щелей в медиальных тибioфemorальных суставах до $\leq 2,6$ мм и выраженное в латеральных — до 4,7 мм, которое косвенно отображает потерю массы суставного хряща. На краях суставных поверхностей латеральных мыщелков большеберцовых костей и медиального мыщелка правой бедренной кости формируются небольшие остеофиты. Костная целостность и суммарная конфигурация суставов сохранены, трабекулярная структура и рентгенопрозрачность костной ткани не нарушены. Мягкие ткани умеренно уплотнены со стороны медиальных заворотов. ОА коленных суставов II стадии по Kellgren—Lawrence

Fig. 1. X-rays of the knee joints in frontal projection, October 2020. Moderate uneven narrowing of the joint spaces in the medial tibiofemoral joints up to ≤ 2.6 mm and marked narrowing in the lateral — up to 4.7 mm, which indirectly reflects the loss of articular cartilage mass. Small osteophytes form at the edges of the articular surfaces of the lateral condyles of the tibia and the medial condyle of the right femur. Bone integrity and the total configuration of the joints are preserved, the trabecular structure and radiolucency of the bone tissue are not disturbed. OA of the knee joints, stage II according to Kellgren—Lawrence

ной физкультурой удалось уменьшить интенсивность боли по ВАШ с 60 до 30 мм в коленных суставах, нормализовать показатели СРБ, снизить массу тела с 91 до 79 кг, сократить число обострений с 6–8 до 2–3 раз в год. Прием НПВП в этот период осуществлялся короткими курсами (7–14 дней) до уменьшения и полного исчезновения боли. Больная смогла вести активный образ жизни.

Обсуждение. Применение НПВП продолжительными циклами не противоречит современным принципам лечения ОА. Возможность длительного непрерывного безопасного приема НПВП, в том числе ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) 2, подтверждена большим клиническим опытом не только при ОА, но и при анкилозирующем спондилите (АС), БНЧС.

У нашей пациентки в условиях самоизоляции, увеличения домашней физической нагрузки и хронического стресса усилилась боль в шейном и поясничном отделах позвоночника, возникла потребность в длительном приеме Костарокса в дозе 60 мг/сут. Она использовала препарат непрерывно от 2 до 3 мес и более (в общей сложности около 200 дней в 2020 г.), что не сопровождалось возникновением неблагоприятных реакций (НР). Костарокс® (первый дже-



Рис. 2. Рентгенограмма костей таза, октябрь 2020 г. Двустороннее, относительно симметричное, равномерное сужение суставных щелей тазобедренных суставов примерно до 1,8 мм, суставные поверхности головок бедренных костей и крыши вертлужных впадин имеют четкие ровные контуры. Слева — несколько мелких остеофитов на краях боковых углов L_{IV-v}. С учетом клинической картины рентгенологические изменения в ТБС могут быть расценены как двусторонний коксартроз I стадии по Kellgren—Lawrence

Fig. 2. X-ray of the pelvic bones, October 2020. Bilateral, relatively symmetrical, uniform narrowing of the joint spaces of the hip joints up to 1.8 mm, the articular surfaces of the femoral heads and roofs of the acetabulums have clear, even contours. On the left, several small osteophytes at the edges of the L_{IV-v} lateral corners. Radiological changes in the hip joints can be regarded as bilateral coxarthrosis stage I according to Kellgren—Lawrence

нерик оригинального эторикоксиба) — современный НПВП из группы высокоселективных ЦОГ2-ингибиторов. Выбор эторикоксиба был обусловлен его фармакологическими свойствами: быстрым началом действия (через 30 мин после приема *per os* в дозе 60 мг) и длительным сохранением эффекта (до 24 ч после приема) [8]. Высокая анальгетическая эффективность препарата объясняется быстрым достижением его максимальной концентрации в плазме (0,5–1 ч), продолжительным периодом полувыведения (20–30 ч) при 100% биодоступности [9].

В сетевом метаанализе, посвященном изучению эффективности НПВП при ОА (44 исследования, n=19 045), была проведена оценка эффективности эторикоксиба, ацеклофенака, пироксикама и мелоксикама по сравнению с другими НПВП, ацетаминофеном и трамаолом, которые не вошли в предыдущие сетевые метаанализы [10]. Оказалось, что первую позицию по снижению боли (по WOMAC) занимает эторикоксиб. Стандартизированная разница средних колебалась от -18,29 (95% доверительный интервал, ДИ -28,1 до -8,46) для плацебо и до -20,6 (95% ДИ от -30,67 до -10,49) для эторикоксиба. Аналогичные данные были получены и в другом сетевом метаанализе, в котором отмечен самый высокий значимый эффект эторикоксиба наряду с диклофена-



Рис. 3. Рентгенограмма ШОП в боковой проекции, ноябрь 2020 г. На фоне умеренного усиления шейного лордоза отмечается различной выраженности уменьшение высоты всех межпозвоночных дисков в зоне видимости, на передних углах позвонков сформированы множественные разнокалиберные остеофиты. На передних контактных углах тел C_{V-IV} формируется участок грубой кальцинации передней продольной связки (явления спондилеза). Тела позвонков не деформированы, без деструктивных изменений, замыкательные пластины опорных площадок позвонков сохраняют целостность. На фоне статических нарушений и описанных выше изменений отмечается повсеместное значительное сужение суставных щелей всех uncovertebrальных и дугоотростчатых сочленений. Определяется кальцинирование хрящей гортани

Fig. 3. Radiograph in lateral projection, November 2020. Moderate increase of cervical lordosis, a decrease in the height of all intervertebral discs, multiple osteophytes of various sizes are formed at the anterior corners of the vertebrae. An area of gross calcification of the anterior longitudinal ligament (the phenomenon of spondylosis) is formed at the anterior contact angles of the bodies C_{V-IV} . No deformations of vertebral bodies detected, no destructive changes, the endplates of the vertebral support pads maintain their integrity. There is a widespread significant narrowing of the joint spaces of all uncovertebral and facet joints. Calcification of laryngeal cartilage is detected

ком 150 мг/сут [11]. Согласно составленному рейтингу, функциональную недостаточность при ОА в большей степени уменьшали (в порядке убывания): ацеклофенак, мелоксикам, эторикоксиб, трамадол, а скованность — эторикоксиб, ацеклофенак, мелоксикам, целекоксиб.

Клинические исследования свидетельствуют о том, что применение эторикоксиба характеризуется высокой противовоспалительной и анальгетической эффективностью, низким риском развития НР со стороны ЖКТ [12, 13]. Анализ объединенных данных 9 клинических исследований, включавших пациентов с ОА, ревматоидным артритом (РА) и хронической БНЧС и АС, показал, что прием эторикоксиба в дозах 60, 90 и 120 мг/сут по сравнению с напроксеном 1000 мг/сут и диклофенаком 150 мг/сут примерно на 50% уменьшал число случаев отмены или досрочного прекращения лечения из-за гастропатий, а также значительно сокращал количество больных с потребностью в одновременном применении эторикоксиба и препаратов для лечения заболеваний ЖКТ [14]. В исследовании EDGE, в которое было включено 7111 больных ОА, использовавших НПВП на протяжении до 9 мес, число случаев прекращения терапии из-за НР со стороны ЖКТ было значимо ниже при применении эторикоксиба по сравнению с диклофенаком: 9,4 против 19,2 на 100 человеко-лет (отношение рисков, ОР 0,50; 95% ДИ 0,43–0,58; $p < 0,001$) [15].

Применение селективных ингибиторов ЦОГ2 может сопровождаться повышенным риском тромбозомболических осложнений, в том числе инфаркта миокарда и инсульта, по сравнению с использованием неселективных НПВП, например напроксена. В анализе объединенных данных 3 исследований из программы MEDAL у пациентов с ОА ($n=24\,913$) и РА ($n=9787$) частота венозных и артериальных тромбозов при приеме эторикоксиба в дозе 60–90 мг/сут была сопоставима с таковой при приеме диклофенака 150 мг/сут [16]. В другом объединенном анализе 8 плацебо-контролируемых исследований применение НПВП при ОА, РА и хронической БНЧС ($n=4770$) сопровождалось повышением АД, при этом частота развития АГ была выше у лиц, принимавших эторикоксиб в дозе 90 мг/сут, по сравнению с плацебо ($p=0,001$), в то время как при сопоставлении напроксена и ибупрофена различия были незначимыми [17]. Частота реноваскулярных НР, отеков нижних конечностей, ухудшения течения сердечной недостаточности и повышения уровня креатинина в сыворотке крови при использовании различных НПВП существенно не различалась.

У нашей пациентки на фоне лечения не отмечено НР, поскольку она регулярно консультировалась с кардиологом и ревматологом, контролировала АД, следила за своевременной коррекцией гипотензивной и противовоспалительной терапии.

Учитывая, что среди больных ОА много пациентов пожилого и старческого возраста, необходимо тщательно оценивать у них сопутствующие заболевания и проводимую терапию. При назначении НПВП особое внимание следует уделять пациентам с ССЗ, так как ряд из них имеют значительные ограничения по применению допустимых лекарственных средств, необходимо учитывать и возможное лекарственное взаимодействие.

Важно отметить, что эторикоксиб не влияет на антитромбоцитарную активность ацетилсалициловой кислоты (АСК) в низкой дозе. Возможность взаимодействия между эторикоксибом 120 мг/сут и АСК была изучена в ходе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах здоровых добровольцев с помощью оценки *ex vivo* агрегации тромбоцитов и образования тромбосана В: в сыворотке крови с использованием в качестве

ве агонистов арахидоновой кислоты (1,6 мМ) и коллагена (1 мкг/мл). В длительных клинических исследованиях не выявлено существенных различий в частоте НР со стороны ЖКТ у пациентов, принимавших в комбинации с АСК как селективные, так и неселективные ингибиторы ЦОГ2.

Таким образом, адекватная противовоспалительная терапия и комплексный подход к купированию боли при ОА позволяют получить положительный результат при условии

соблюдения рекомендаций. Низкая комплаентность больных ОА во многом объясняется отсутствием четкого понимания конечных целей лечения и своей роли в этом процессе. Вместе с тем врачи общей практики и терапевты нередко недооценивают масштаб проблемы ОА. По данным зарубежных авторов, в развитых странах только 30% больных следовали рекомендациям врачей, тогда как большинство не выполняли их в полном объеме [18, 19].

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Галушко ЕА, Большакова ТВ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2009;47(1):11-7. [Galushko EA, Bol'shakova TV, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2009;47(1):11-7. (In Russ.)].
2. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000-2010 гг. Научно-практическая ревматология. 2012;50(3):10-2. [Balabanova RM, Erdes ShF. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000-2010. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(3): 10-2. (In Russ.)].
3. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Демина АБ, Кричевская ОА. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации в 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):15-21. [Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AB, Krichevskaya OA. Incidence of diseases of the musculoskeletal system in the Russian Federation in 2015–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):15-21. (In Russ.)].
4. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88.
5. Bruyere O, Cooper C, Pelletier J, et al. 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 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
6. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
7. Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Feb 25;2(2):CD013273. doi: 10.1002/14651858.CD013273.
8. Brune K, Furst DE. Combining enzyme specificity and tissue selectivity of cyclooxygenase inhibitors: Towards better tolerability? *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jun;46(6):911-9. doi: 10.1093/rheumatology/kem070. Epub 2007 Apr 25.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Костарокс®. Регистрационное удостоверение ЛП-004581. [Instructions for the medical use of the drug Costarox®. Registration certificate LP-004581].
10. Jung SY, Jang EJ, Nam SW, et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2018 Nov;28(6):1021-28. doi: 10.1080/14397595.2018.1439694. Epub 2018 Mar 1.
11. Rasmussen S. NSAIDs are superior to paracetamol for osteoarthritic pain and function in a network meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2018 Feb;23(1):40-1. doi: 10.1136/ebmed-2017-110878.
12. 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 May;21(5):715-22. doi: 10.1185/030079905x43686.
13. Hunt R, Harper S, Callegari P, et al. Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jan;17(2):201-10. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01407.x.
14. Watson D, Bolognese J, Yu C, et al. Use of gastroprotective agents and discontinuations due to dyspepsia with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib compared with non-selective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*. 2004 Dec;20(12):1899-908. doi: 10.1185/030079904X12681.
15. Baraf HS, Fuentealba C, Greenwald M, et al. Gastrointestinal side effects of etoricoxib in patients with osteoarthritis: results of the Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness (EDGE) trial. *J Rheumatol*. 2007 Feb;34(2):408-20.
16. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, 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 Nov 18;368(9549):1771-81. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9.
17. Curtis SP, Ng J, Yu Q, et al. Renal effects of etoricoxib and comparator non-steroidal anti-inflammatory drugs in controlled clinical trials. *Clin Ther*. 2004 Jan;26(1):70-83. doi: 10.1016/S0149-2918(04)90007-0.
18. Beadle C, Howie CR, Nuki G, et al. OARSI Recommendations for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis: Which Treatments are Being Used? Audit of Patients Coming to Arthroplasty in Scotland. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18 suppl 2: S45-S256.
19. W. Zhang, G. Nuki, R. Moskowitz et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Apr;18(4):476-99. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013. Epub 2010 Feb 11.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.12.2020/27.01.2020/29.01.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

Статья спонсируется компанией «Сандоз». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic № AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005 «Comorbid infections in rheumatic diseases and safety of antirheumatic therapy».

This article has been supported by Sandoz. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Дыдыкина И.С. <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>

Коваленко П.С. <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>

Кудинский Д.М. <https://orcid.org/0000-0002-1084-3920>