

Результаты открытого многоцентрового неинтервенционного исследования клинической эффективности и переносимости эторикоксиба при остеоартрите и неспецифической боли в спине с дополнительной оценкой влияния препарата на «центральные» проявления боли

Каратеев А.Е.¹, Полищук Е.Ю.¹, Филатова Е.С.¹, Амирджанова В.Н.¹,
Нестеренко В.А.¹, Потапова А.С.¹, Глухова С.И.¹, Лиля А.М.^{1,2}, Сарапулова А.В.³,
Мухин А.А.⁴, Люсина О.С.⁵, Левашева Л.А.⁶, Крюкова Е.В.⁷, Клейн Д.К.⁸,
Кичай Н.В.⁹, Кабалык М.А.¹⁰, Доброхотова Н.Э.¹¹, Грабовецкая Ю.Ю.¹²,
Благодарева Л.А.¹³, Зонова Е.В.¹⁴, Цвингер С.М.¹⁵, Попов П.П.¹⁶

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³МО «Новая больница», Екатеринбург; ⁴ФКУЗ «МСЧ МВД России по Тульской области», Тула; ⁵СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №96», Поликлиническое отделение №90, Санкт-Петербург; ⁶Клиника ревматологии профессора Дубикова, Владивосток; ⁷БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница», Вологда; ⁸Медико-профилактический центр ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁹ОБУЗ «Курская городская клиническая больница №4» Комитета здравоохранения Курской области, Курск; ¹⁰Институт терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток; ¹¹ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница», Великий Новгород; ¹²ГБУЗ КО «Областная клиническая больница», Калининград; ¹³Клиники Самарского государственного медицинского университета, Самара;
¹⁴ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ¹⁵ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита;
¹⁶БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница № 20», Воронеж
¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;
³Россия, 620109, Екатеринбург, ул. Заводская, 29; ⁴Россия, 300026, Тула, Калужское шоссе, 9; ⁵Россия, 195297, Санкт-Петербург, ул. Тимуровская, 17, корп. 1; ⁶Россия, 690080, Владивосток, ул. Басаргина, 42В;
⁷Россия, 160002, Вологда ул. Лечебная, 17, ⁸Россия, 195196, Санкт-Петербург, Заневский проспект, 1/82;
⁹Россия, 305026, Курск, 2-й Промышленный пер., 13В; ¹⁰Россия, 690002, Владивосток, проспект Острякова, 2; ¹¹Россия, 173008, Великий Новгород, ул. Павла Левитта, 14; ¹²Россия, 236016, Калининград, ул. Клиническая, 74; ¹³Россия, 443079, Самара, проспект Карла Маркса, 165Б;
¹⁴Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ¹⁵Россия, 672000, Чита, ул. Горького, 39А;
¹⁶Россия, 394055, Воронеж, ул. Депутатская, 15

Формирование хронической скелетно-мышечной боли (СМБ) — многофакторный процесс, в патогенезе которого существенную роль играет механизм центральной сенситизации (ЦС).

Цель исследования — оценка эффективности эторикоксиба в дозе 60 мг/сут при заболеваниях, сопровождающихся умеренно выраженной/выраженной хронической СМБ, с дополнительным анализом влияния этого препарата на проявления ЦС.

Пациенты и методы. Было проведено открытое наблюдательное исследование, в котором 790 пациентов (71,6% женщин, средний возраст 54,5±13,0 лет) с остеоартритом и хронической неспецифической болью в спине в течение 2 нед получали эторикоксиб по 60 мг/сут. Оценивалась динамика боли, нарушения функции, усталости, расстройств сна, общей оценки состояния здоровья (ООСЗ) по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ, 0–10), а также признаков ЦС по части А опросника CSI.

Результаты и обсуждение. Через 2 нед интенсивность боли при движении, в покое и ночью снизилась в среднем соответственно на 58,8±24,1; 69,7±32,6 и 70,1±32,8%, функциональная недостаточность — на 58,2±22,5%, усталость — на 52,2±25,8%, ООСЗ — на

50,0±22,6%, наблюдалось улучшение сна на 54,3±25,8% ($p<0,001$ для всех параметров). Было отмечено снижение значения CSI в среднем на 33,1±14,5% ($p<0,001$), а также числа пациентов с высоковероятной ЦС ($CSI\geq 40$) с 35,3 до 10,3% ($p<0,001$). Не было зафиксировано серьезных лекарственных осложнений. Общая частота нежелательных реакций составила 5,9%, наиболее часто встречались диспепсия и артериальная гипертензия.

Заключение. Эторикоксиб является эффективным и относительно безопасным средством для контроля хронической СМБ. Он снижает выраженность ЦС — одного из центральных механизмов патогенеза хронической СМБ.

Ключевые слова: остеоартрит; хроническая неспецифическая боль в спине; центральная сенситизация; CSI; эторикоксиб.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Филатова ЕС и др. Результаты открытого многоцентрового неинтервенционного исследования клинической эффективности и переносимости эторикоксиба при остеоартрите и неспецифической боли в спине с дополнительной оценкой влияния препарата на «центральные» проявления боли. Современная ревматология. 2022;16(2):34–42. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-34-42

Results of an open multicenter non-interventional study of clinical efficacy and tolerability of etoricoxib in osteoarthritis and nonspecific back pain with additional evaluation of the effect of the drug on the «central» manifestations of pain

Karateev A.E.¹, Polishchuk E.Yu.¹, Filatova E.S.¹, Amirdzhanova V.N.¹, Nesterenko V.A.¹, Potapova A.S.¹, Glukhova S.I.¹, Lila A.M.^{1,2}, Sarapulova A.V.³, Mukhin A.A.⁴, Lyusina O.S.⁵, Levasheva L.A.⁶, Kryukova E.V.⁷, Klein D.K.⁸, Kichai N.V.⁹, Kabalyk M.A.¹⁰, Dobrokhotova N.E.¹¹, Grabovetskaya Yu.Yu.¹², Blagodareva L.A.¹³, Zonova E.V.¹⁴, Zwinger S.M.¹⁵, Popov P.P.¹⁶

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ³Medical Association «The new Hospital», Yekaterinburg; ⁴Medical unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Tula region, Tula; ⁵City Polyclinic №96, Polyclinic Department No. 90, St. Petersburg; ⁶Rheumatology Clinic of Professor Dubikov, Vladivostok; ⁷Vologda Regional Clinical Hospital, Vologda; ⁸Medical and preventative center North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg; ⁹Kursk city clinical hospital №4, Kursk; ¹⁰Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University of the Russian Ministry of Health, Vladivostok; ¹¹Novgorod Regional Clinical Hospital, Veliky Novgorod; ¹²Regional Clinical Hospital, Kaliningrad; ¹³Clinics of the Samara State Medical University, Samara; ¹⁴Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ¹⁵Chita State Medical Academy, Chita; ¹⁶Voronezh City Clinical Hospital №20, Voronezh

¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia; ³29, Zavodskaya street, Yekaterinburg 620109, Russia; ⁴9, Kaluzhskoe shosse, Tula 300026, Russia; ⁵17, Timurovskaya street, building 1, St. Petersburg 195297, Russia; ⁶42B, Basargin street, Vladivostok 690080, Russia; ⁷17, Lechebnaya street, Vologda 160002, Russia; ⁸1/82, Zanevskiy prospect, St. Petersburg 195196, Russia; ⁹13B, 2nd Promyshlenniy side-street, Kursk 305026, Russia; ¹⁰2, Ostriyakova prospect, Vladivostok 690002, Russia; ¹¹14, Pavla Levitta street, Veliky Novgorod 173008, Russia; ¹²74, Klinicheskaya street, Kaliningrad 236016, Russia; ¹³165Б, Karl Marks prospect, Samara 443079, Russia; ¹⁴52, Krasniy prospect, Novosibirsk 630091, Russia; ¹⁵39A, Gorkiy street, Chita 672000, Russia; ¹⁶15, Deputatskaya street, Voronezh 394055, Russia

The formation of chronic musculoskeletal pain (MSP) is a multifactorial process, in its pathogenesis mechanism of central sensitization (CS) plays an important role.

Objective: to evaluate the effectiveness of etoricoxib at a dose of 60 mg per day in diseases accompanied by moderate/severe chronic MPS, with an additional analysis of the effect of this drug on the manifestations of CS.

Patients and methods. An open observational study, 790 patients (71.6% women, mean age 54.5±13.0 years) with osteoarthritis and chronic nonspecific back pain received etoricoxib 60 mg/day for 2 weeks. The dynamics of pain, dysfunction, fatigue, sleep disturbances, general health assessment (GHA) on a numerical rating scale (NRS 0–10), as well as signs of CS according to part A of the CSI questionnaire were assessed.

Results and discussion. After 2 weeks, the intensity of pain during movement, at rest and at night decreased on average by 58.8±24.1, 69.7±32.6 and 70.1±32.8% respectively; functional insufficiency by 58.2±22.5%, fatigue by 52.2±25.8%, GHA by 50.0±22.6%, sleep improvement by 54.3±25.8% was observed ($p<0.001$ for all parameters). There was a decrease in the CSI value by an average of 33.1±14.5% ($p<0.001$), as well as a decrease in the number of patients with highly probable CS ($CSI\geq 40$) from 35.3 to 10.3% ($p<0.001$). No serious drug-related complications were recorded. The overall frequency of adverse reactions was 5.9%, with dyspepsia and hypertension being the most common.

Conclusion. Etoricoxib is an effective and relatively safe treatment for chronic MSP. It reduces the severity of CS, one of the central mechanisms of the pathogenesis of chronic MSP.

Key words: osteoarthritis; chronic nonspecific back pain; central sensitization; CSI; etoricoxib.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Polishchuk EYu, Filatova ES, et al. Results of an open multicenter non-interventional study of clinical efficacy and tolerability of etoricoxib in osteoarthritis and nonspecific back pain with additional evaluation of the effect of the drug on the «central» manifestations of pain. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):34–42. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-34-42

Хроническая скелетно-мышечная боль (СМБ), вызывающая тяжелые страдания, инвалидизацию и потерю социальной активности миллионов людей, является актуальной медицинской и социальной проблемой [1, 2]. Ведущая причина развития СМБ – заболевания суставов и позвоночника, такие как остеоартрит (ОА) и хроническая неспецифическая боль в спине (НБС). Эффективная анальгетическая терапия при данной патологии рассматривается как центральный элемент медицинской помощи, направленной на улучшение качества жизни пациентов и уменьшение функциональных нарушений [3, 4].

Патогенез СМБ сложен и включает многие составляющие: хроническое воспаление, дегенеративные процессы, мышечный гипертонус, сенситизацию периферических ноцицепторов, нейропластические процессы, психоэмоциональные нарушения и др. Важнейшее значение в формировании хронической СМБ придается развитию феномена центральной сенситизации (ЦС) – функциональных изменений ноцицептивной системы, способствующих значительному снижению болевого порога, возникновению гипералгезии и распространенной боли [5–7].

Лечение хронической СМБ должно носить комплексный характер. Следует использовать немедикаментозные методы и фармакологические средства, мишенью которых являются различные звенья патогенеза данного синдрома. Первая линия анальгетической терапии – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), подавляющие активность циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и синтез центрального медиатора воспаления и боли – простагландина E_2 . НПВП снижают сенситизацию периферических ноцицепторов, обладают локальным противовоспалительным эффектом и блокируют действие ряда факторов роста, препятствуя прогрессированию дегенеративных процессов, в частности неангиогенеза и гетеротопической оссификации [1, 8].

НПВП могут оказывать определенное влияние и на развитие ЦС, если действующее вещество способно создавать терапевтическую концентрацию в периневральном пространстве, в достаточном количестве проникая через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Следует отметить, что подавляющее большинство молекул НПВП обратимо на 99% связываются альбуминами сыворотки, фактически утрачивая возможность диффузии через ГЭБ [9–11].

В связи с этим в последние годы большой интерес вызывает эторикокиб – селективный ингибитор ЦОГ2, который сохраняет относительно высокую «свободную», не связанную с альбумином, фракцию (порядка 8%), что обеспечивает его проникновение через ГЭБ и возможность воздействия на центральные структуры ноцицептивной системы [9–11]. В ряде клинических исследований, в которых эторикокиб использовался для лечения ОА, продемонстрирована способность этого НПВП не только существенно уменьшать

СМБ, но и оказывать значимое воздействие на такие проявления ЦС, как симптомы невропатической боли (оценка по опроснику PainDETECT) и индекс гипералгезии [12, 13].

В настоящее время для изучения ЦС применяется новый опросник – CSI (Central Sensitization Inventory), часть А которого содержит 25 утверждений, предполагающих оценку в баллах от 0 до 4 (шкала Ликерта – от «никогда» до «всегда»). Наличие ЦС считается высоковероятным при общей сумме баллов по части А ≥ 40 [14, 15]. Опросник CSI прошел валидацию в нашей стране [16, 17]. Однако до настоящего времени не проводилось масштабных исследований терапевтического потенциала эторикокиба при хронической СМБ с определением динамики показателей ЦС по опроснику CSI.

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности эторикокиба в дозе 60 мг/сут при заболеваниях, сопровождающихся хронической СМБ, с дополнительным анализом влияния этого препарата на проявления ЦС.

Пациенты и методы. Было проведено открытое наблюдательное многоцентровое исследование ЭЛЬДОРАДО (Эторикокиб при Лечении Дорсалгии и Остеоартрита: Результаты Анальгезии – Детальная Оценка). Исследуемую группу составили 790 пациентов с ОА и хронической НБС (71,6% женщин, средний возраст $54,5 \pm 13,0$ лет), соответствующих следующим критериям включения: возраст ≥ 18 лет; диагноз ОА коленного (КС) и/или тазобедренного (ТБС) сустава или генерализованного ОА (ГОА) и/или хронической НБС., установленный лечащим врачом на основании принятых в России критериев; наличие умеренной/выраженной боли (≥ 4 балла) по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ, 0–10, где 0 – отсутствие боли, 10 – настолько сильная боль, насколько можно представить); наличие показаний для назначения эторикокиба (лечение хронической боли в нижней части спины и/или симптоматическая терапия ОА) в соответствии с решением лечащего врача; информированное согласие пациента на участие в исследовании.

В исследование не включали пациентов при наличии: «красных флагов» (признаков угрожающей здоровью и жизни системной патологии или перенесенных травм, которые могут вызывать боль в суставах и спине и требуют экстренных диагностических мероприятий и специального лечения); любых ревматических заболеваний, кроме ОА и хронической НБС, а также любых других висцеральных заболеваний и патологических состояний, которые могут быть причиной появления боли в суставах и спине, ограничений и противопоказаний для использования эторикокиба в соответствии с инструкцией фирмы-производителя и национальными рекомендациями по применению НПВП; показаний для проведения локальной инъекционной терапии глюкокортикоидами (ГК); тяжелых функциональных нарушений и коморбидной патологии, препятствующих регулярным визитам для врачебного осмотра.

Общая характеристика больных (n=790)
General characteristics of patients (n=790)

Параметр	Значение
Пол, женский/мужской, %	71,6/28,4
Возраст, годы, M±σ Возраст ≥65 лет, %	54,5±13,0 22,4
ИМТ кг/м ² , M±σ ИМТ >30, %	27,9±5,1 28,4
Длительность болезни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили] Длительность болезни >5 лет, %	5 [2; 10] 40,0
Работа, %: офисная физическая не работает пенсионер инвалид	42,3 14,2 6,2 26,6 10,7
Диагноз, %: НБС ОА КС ОА ТБС ГОА	48,1 28,1 12,5 11,3
Выраженность боли по ЧРШ, Me [25-й; 75-й перцентили]: при движении в покое ночью	6 [5; 7] 3 [1; 5] 3 [1; 5]
Число пациентов с CSI ≥40, %	35,3
Коморбидность, %: АГ язвенный анамнез диспепсия ГЭРБ СД 2-го типа хроническая болезнь почек	50,4 8,6 5,8 7,6 12,8 2,9
Дополнительная терапия, %: ИПП витамины группы В миорелаксанты	16,0 10,0 11,4

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Результаты лечения оценивали через 2 нед, при этом за первичную «конечную точку» было принято уменьшение интенсивности боли по ЧРШ. Дополнительными параметрами оценки эффективности эторикоксиба (вторичные «конечные точки») являлись: 1) уменьшение выраженности функциональных нарушений по ЧРШ (0–10); 2) изменение общей оценки состояния здоровья (ООСЗ) по ЧРШ (0–10); 3) изменение оценки усталости по ЧРШ (0–10); 4) изменение оценки неудовлетворенности сном по ЧРШ (0–10); 5) оценка пациентом результатов лечения по 5-балльной шкале Ликерта: 1 – нет эффекта; 2 – слабый эффект; 3 – средний; 4 – хороший и 5 – отличный; 6) динамика проявлений ЦС (по суммарному счету, полученному с помощью части А опросника CSI). Кроме того, учитывались все нежелательные реакции (НР), возникавшие в период лечения.

Для статистической обработки полученных данных была использована программа SPSS17.0. Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±σ), при отсутствии нормального распределения данных – в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]), качественные данные – в виде процентного отношения. При сравнении количественных значений применялся тест Уилкоксона (χ^2) для связанных выборок, Манна–Уитни для независимых выборок, для сравнения качественных параметров использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Исследование ЭЛЬДОРАДО было одобрено комитетом по этике при ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 22.04.2021 г., протокол заседания №07. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. На фоне приема эторикоксиба у большинства пациентов отмечалось существенное снижение интенсивности боли. Так, в среднем интенсивность боли при движении, в покое и ночью через 2 нед снизилась на 58,8±24,1; 69,7±32,6 и 70,1±32,8% соответственно. Число пациентов с уменьшением боли при движении, в покое и ночью ≥50% составило 70,4; 80,9 и 85,0% соответственно. Динамика интенсивности болевых ощущений была статистически значимой ($p < 0,001$; рис. 1). Лишь 1 пациент прервал лечение из-за НР (дестабилизация АГ).

Число больных с хорошим ответом на лечение (уменьшение боли при движении ≥50% по сравнению с исходным уровнем) в группах пациентов с хронической НБС и ОА существенно не различалось и составляло соответственно 73,1

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице. Среди них преобладали женщины среднего и пожилого возраста, причем число пациентов с ОА и НБС существенно не различалось и составляло соответственно 51,9 и 48,1%. Следует отметить, что большинство больных имели коморбидную патологию: у 50,4% отмечалась артериальная гипертензия (АГ), у 12,8% – сахарный диабет (СД) 2-го типа, у 8,6% – язвенный анамнез. Признаки высоковероятной ЦС (CSI ≥ 40) выявлены у 35,3% больных.

Всем пациентам был назначен эторикоксиб (Риксия®), Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд) по 60 мг 1 раз в сутки. При наличии показаний, по решению лечащего врача, дополнительно могли быть использованы миорелаксанты (толперизон, тизанидин или баклофен), витамины группы В и ингибиторы протонной помпы (ИПП) в стандартной дозе. Применение других НПВП в любых лекарственных формах, парацетамола, опиоидов, локальных инъекций ГК и местных анестетиков, а также физиотерапевтических методов лечения рассматривалось как критерий исключения из исследования.

и 67,6% ($p=0,09280$). При этом число пациентов, у которых боль была полностью или практически полностью купирована (интенсивность боли при движении ≤ 1 по ЧРШ), в группе хронической НБС оказалось значимо выше, чем при ОА: 31,3 и 18,9% соответственно ($p=0,00007$). Применение миорелаксантов и витаминов группы В не ассоциировалось с более значимым уменьшением боли по сравнению с монотерапией эторикокибом.

На фоне терапии отмечено улучшение таких показателей, как нарушение функции – на $58,2 \pm 22,5\%$ ($p < 0,001$), нарушение сна – на $54,3 \pm 25,8\%$ ($p < 0,001$) и уменьшение усталости – на $52,2 \pm 25,8\%$ ($p < 0,001$; рис. 2). Произошло также значительное улучшение ООСЗ. Так, если исходно медиана этого показателя составляла 5 [4; 6], то через 2 нед – 2 [1; 4] (улучшение в среднем на $50,0 \pm 22,6\%$; $p < 0,001$).

Было отмечено значительное снижение среднего значения CSI – на $33,1 \pm 14,5\%$ ($p < 0,001$; рис. 3). Число лиц с высоковероятной ЦС (CSI ≥ 40) снизилось с 35,3 до 10,3%, $p < 0,001$.

Большинство пациентов оценили результат лечения как хороший (4) и отличный (5). Лишь единичные больные (5,6%) указали на низкую эффективность исследуемого препарата (рис. 4).

Был проведен анализ факторов, определяющих недостаточный ответ на лечение (уменьшение боли при движении $< 50\%$ по сравнению с исходным уровнем; рис. 5). Мы установили, что возраст ≥ 65 лет, длительность болезни > 5 лет, исходно очень сильная боль при движении (≥ 7 по ЧРШ), высоковероятная ЦС (CSI ≥ 40), а также обострение заболевания несколько раз в год ассоциируются с меньшей эффективностью терапии НПВП.

Проведенный анализ показал, что имелась четкая корреляция между динамикой боли при движении и усталости ($r=0,4641$, $p < 0,001$), а также между динамикой удовлетворенности сном ($r=0,4053$, $p < 0,001$) и показателями CSI ($r=0,3094$, $p < 0,001$).

Не выявлено серьезных НР, угрожающих здоровью пациентов и потребовавших госпитализации. Различные НР были зафиксированы всего у 5,9% пациентов: диспепсия – у 3,2%, развитие или дестабилизация АГ – у 1,6% (в 1 случае эта НР стала причиной от-

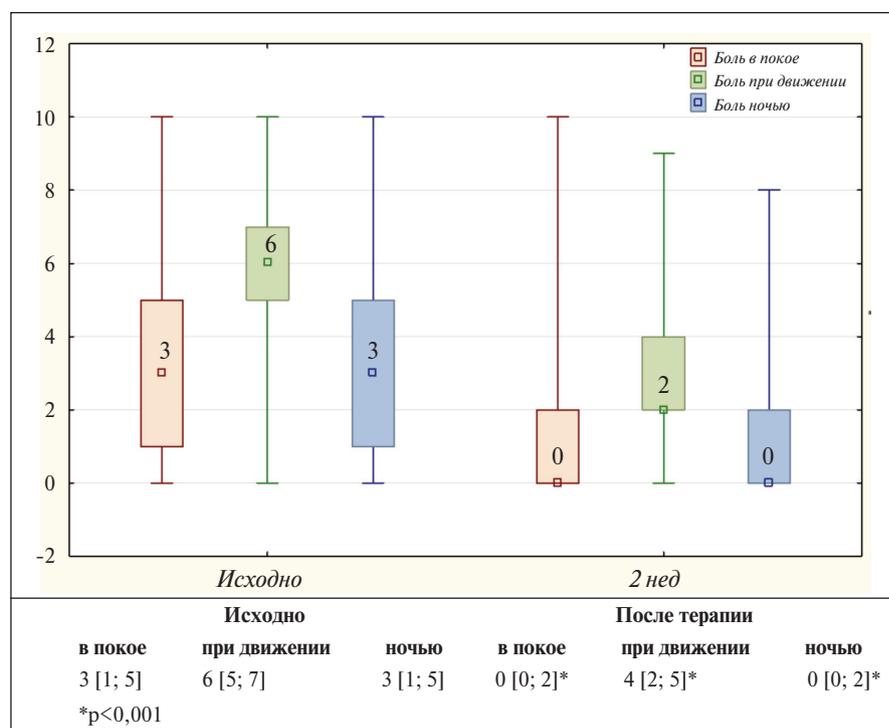


Рис. 1. Динамика интенсивности боли на протяжении 2 нед терапии эторикокибом (ЧРШ, 0–10), Me [25-й; 75-й перцентили]

Fig. 1. Dynamics of pain intensity during 2 weeks of therapy with etoricoxib (NRS, 0–10), Me [25th; 75th percentile]

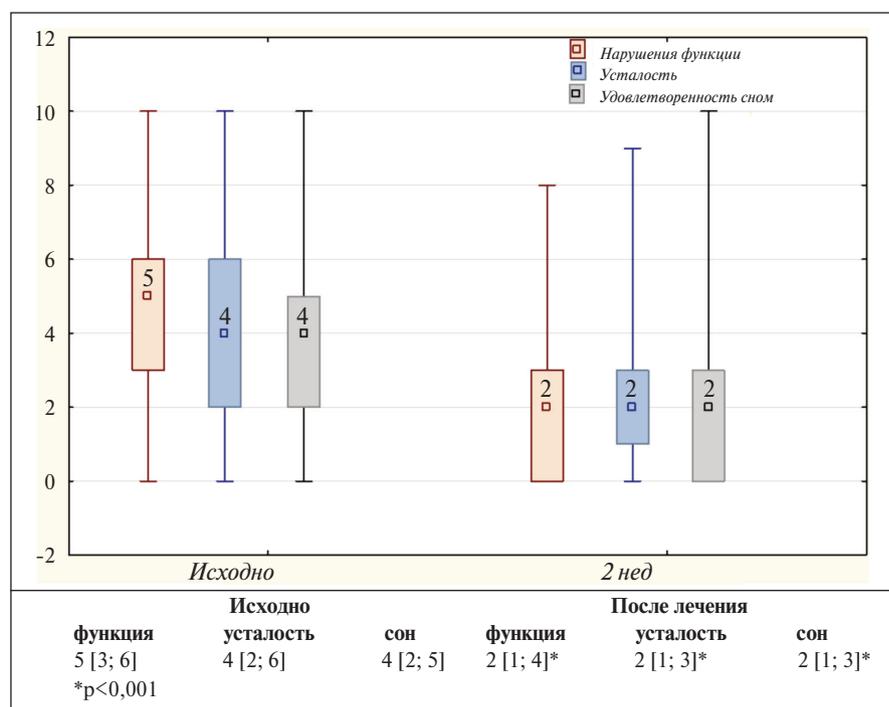


Рис. 2. Динамика нарушений функции и сна, а также усталости и утомляемости на протяжении 2 нед терапии эторикокибом (ЧРШ, 0–10), Me [25-й; 75-й перцентили]

Fig. 2. Dynamics of dysfunction and sleep disorders, as well as fatigue during 2 weeks of therapy with etoricoxib (NRS, 0–10), Me [25th; 75th percentile]

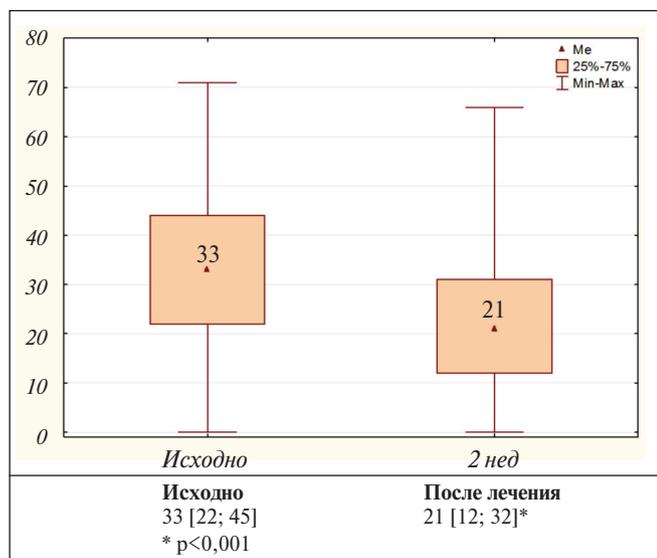


Рис. 3. Динамика индекса ЦС (по CSI, общий балл) в течение 2 нед приема эторикоксиба, Me [25-й; 75-й перцентили]

Fig. 3. Dynamics of the CS index (according to CSI, total score) during 2 weeks of treatment with etoricoxib, Me [25th; 75th percentile]

мены эторикоксиба), головная боль – у 0,6%, отеки – у 0,4%, кожный зуд – у 0,1% пациентов. Диспепсия была купирована с помощью ИПП и антацидов, при АГ проводилась коррекция антигипертензивной терапии, при кожном зуде назначались антигистаминные препараты. Головная боль и отеки купировались самостоятельно после завершения курса лечения.

Обсуждение. Полученные данные показали высокую эффективность эторикоксиба (Риксия®), использование которого обеспечило значительное снижение болевых ощущений у большинства пациентов с хронической НБС и ОА. Важно отметить, что, помимо анальгетического действия, эторикоксиб успешно уменьшал такие проявления патологии скелетно-

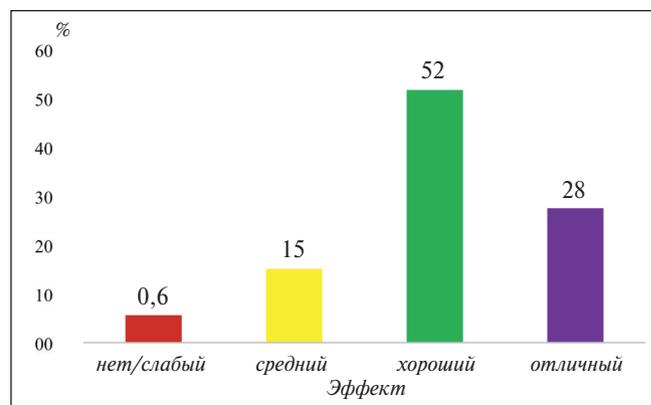


Рис. 4. Оценка результатов лечения пациентами (шкала Ликерта, 1–5)

Fig. 4. Evaluation of treatment outcomes by patients (Lickert scale, 1–5)

мышечной системы, как нарушение функции, утомляемость, усталость и расстройства сна, с которыми во многом связаны страдания пациентов и ухудшение качества жизни [18].

Применение эторикоксиба существенно улучшило ООСЗ – интегральный показатель, отражающий суммарное негативное влияние патологии на организм. Важно отметить, что пациенты дали высокую оценку результату лечения: почти 80% определили его как хороший или отличный.

Вместе с тем следует учитывать открытый наблюдательный характер исследования ЭЛЬДОРАДО. Работы, выполненные по такому дизайну, нередко показывают высокий терапевтический потенциал изучаемого препарата. Это объясняется принципом отбора пациентов, которые изначально настроены на прием конкретного лекарства и его высокую эффективность, с чем связан значительный «эффект плацебо». Тем не менее подобные работы широко используются во всем мире как один из важных инструментов определения эффективности и безопасности новых лекарств. При этом работы, дизайн которых предполагает высокий уровень доказательности, включая двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), обычно демонстрируют гораздо более скромные результаты.

В то же время обширный материал, полученный в ходе анализа многочисленных РКИ, показывает, что эторикоксиб – весьма действенное средство для лечения СМБ. Это подтверждает недавно опубликованный B.R. da Costa и соавт. [19] метаанализ 192 РКИ (n=102 829), в которых исследовалась эффек-

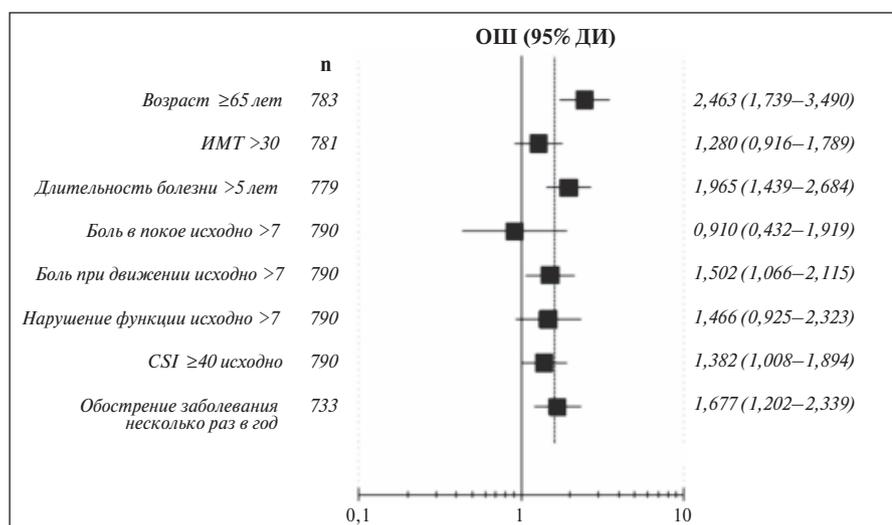


Рис. 5. Анализ факторов, снижающих эффективность терапии (ассоциированных с уменьшением боли при движении <50% по сравнению с исходным уровнем).

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Fig. 5. Analysis of factors that reduce the effectiveness of therapy (associated with a decrease in pain during movement <50% compared with baseline)

тивность НПВП, опиоидов и парацетамола при ОА. Согласно полученным данным, применение эторикоксиба в дозе 60 и 90 мг/сут обеспечивало достижение значимого улучшения с вероятностью $\geq 99\%$. По лечебному действию эторикоксиб был равен диклофенаку в дозе 150 мг/сут и превосходил все другие НПВП, парацетамол и опиоиды. Эффективность эторикоксиба при хронической НБС показана в работе A.R. Moore и соавт. [20], выполнивших объединенный анализ двух РКИ, в которых этот препарат сравнивался с плацебо. Было рассчитано число пациентов, принимавших эторикоксиб в дозе 60 мг/сут ($n=210$) и плацебо ($n=217$), у которых отмечалось снижение выраженности боли как минимум на 15, 30, 50 и 70% по сравнению с исходным уровнем. Выявлено, что число больных с улучшением было значимо выше при использовании эторикоксиба, причем на каждой ступени обезболивания (от 15 до 70%). Так, снижение боли $\geq 50\%$ было достигнуто у 45% больных, получавших активную терапию, и у 30% пациентов, принимавших плацебо.

Принципиально важным аспектом нашего исследования стала оценка влияния эторикоксиба на ЦС с помощью опросника CSI. Как было отмечено выше, сегодня ЦС рассматривается как один из важных элементов патогенеза СМБ при ОА и хронической НБС. По данным, полученным в настоящей работе, признаки высоковероятной ЦС были зафиксированы у 35,3% пациентов, что соответствует результатам международных исследований. Так, недавно L. Zolio и соавт. [21] представили метаанализ 39 исследований, в которых оценивались симптомы невропатической боли и ЦС у пациентов с ОА. Общая распространенность симптомов невропатической боли при ОА КС по опроснику PainDETECT (≥ 13) составила 40% (95% ДИ 32–48%), высоковероятная невропатическая боль (>18) отмечалась у 20% (95% ДИ 15–24%) обследованных. Частота ЦС при ОА КС по опроснику CSI достигала 36% (95% ДИ 12–59%). При ОА ТБС распространенность вероятных симптомов невропатической боли по опроснику PainDETECT составила 29% (95% ДИ 22–37%), высоковероятной невропатической боли – 9% (95% ДИ 6–13%); ЦС по опроснику CSI – 29% (95% ДИ 11–36%). Столь же часто признаки ЦС обнаруживаются при хронической НБС: по данным метаанализа 16 исследований ($n=2347$), проведенного I. Schuttert и соавт. [22], число пациентов с оценкой по CSI ≥ 40 при этой патологии достигало 43,2%.

В нашем исследовании было показано, что значительное снижение интенсивности боли (по ЧРШ) сопровождалось столь же существенным уменьшением выраженности ЦС (по CSI), причем динамика этих показателей четко коррелировала между собой. Следует отметить, что наличие высоковероятной ЦС (CSI ≥ 40) ассоциировалось с худшим результатом лечения СМБ. Этот факт еще раз подтверждает большое значение ЦС в развитии клинических проявлений ОА и хронической НБС.

Данные об эффективности эторикоксиба в отношении снижения выраженности ЦС соответствуют результатам проведенных

ранее работ зарубежных авторов [23]. Так, имеются два хорошо организованных РКИ, в которых оценивалось влияние эторикоксиба на элементы ЦС при ОА. L. Arendt-Nielsen и соавт. [12] сравнивали эторикоксиб с плацебо у 37 больных ОА в течение 4 нед. В отличие от плацебо, активный препарат значительно повышал порог боли при давлении на ногу и область КС. Оценка динамики боли по опросникам BRI (Brief Pain Inventory), PainDETECT и WOMAC также показала существенное преимущество эторикоксиба.

В РКИ P. Moss и соавт. [13] сопоставлялся эффект эторикоксиба 60 мг и плацебо у 60 больных ОА с учетом влияния на элементы ЦС. После 2 нед лечения было отмечено существенное снижение интенсивности СМБ: индекс WOMAC боль уменьшился на 30,7%. При этом зафиксировано значительное влияние изучаемого препарата на центральные механизмы боли: к 14-му дню индекс механической гипералгезии КС на фоне приема эторикоксиба снизился на 32,6%, в то время как в группе плацебо отмечалось его повышение. Очень важно, что при оценке по PainDETECT, отражающей связь боли с ЦС, показано уменьшение данного показателя на 23,6%. Также отмечалось значительное снижение местной холодовой и механической гипералгезии (на 10,0–13,8%).

В нашей работе наблюдалась низкая частота НР при использовании эторикоксиба. Это особенно важно, учитывая серьезный коморбидный фон у пациентов, включенных в исследование. Полученные данные в целом соответствуют международному опыту применения этого препарата. Так, по результатам метаанализа 9 РКИ ($n=26\,034$) при ОА и РА, проведенного X. Feng и соавт. [24], относительный риск (ОР) развития НР со стороны желудочно-кишечного тракта при использовании эторикоксиба был значительно ниже, чем при лечении диклофенаком и напроксеном: соотношение рисков составило 0,67 (95% ДИ 0,59–0,76; $p<0,00001$) и 0,59 (95% ДИ 0,48–0,72; $p<0,00001$). Применение эторикоксиба, как и всех других НПВП, может сопровождаться дестабилизацией АГ, однако вероятность данного осложнения относительно невелика, что показали данные метаанализа 15 РКИ ($n=13\,814$) [25]. Частота развития АГ на фоне приема этого препарата не превышала соответствующий показатель при использовании неселективных НПВП и плацебо (ОР 1,07; 95% ДИ 0,72–1,58).

Заключение. Таким образом, результаты исследования ЭЛЬДОРАДО продемонстрировали хорошую эффективность эторикоксиба при лечении СМБ у пациентов с ОА и хронической НБС. Применение этого препарата не только приводило к уменьшению выраженности боли, утомляемости, усталости, нарушений функции и сна, связанных с патологией суставов и позвоночника, но и позволяло значительно снизить выраженность ЦС, которая является одним из главных элементов патогенеза хронической боли. Новый генерик эторикоксиба Риксия® продемонстрировал хороший терапевтический потенциал и низкую частоту лекарственных осложнений.

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

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.]
2. Clauw DJ, Essex MN, Pitman V, Jones KD. Reframing chronic pain as a disease, not a symptom: rationale and implications for pain management. *Postgrad Med.* 2019 Apr;131(3):185-98. doi: 10.1080/00325481.2019.1574403. Epub 2019 Feb 11.
3. Trouvin AP, Perrot S. Pain in osteoarthritis. Implications for optimal management. *Joint Bone Spine.* 2018 Jul;85(4):429-34. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.08.002.
4. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet.* 2018 Jun 9;391(10137):2356-67. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X. Epub 2018 Mar 21.
5. Mathias K, Amarnani A, Pal N, et al. Chronic Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr Pain Headache Rep.* 2021 Jul 16;25(9):59. doi: 10.1007/s11916-021-00973-0.
6. Curatolo M, Arendt-Nielsen L. Central hypersensitivity in chronic musculoskeletal pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2015 May;26(2):175-84. doi: 10.1016/j.pmr.2014.12.002.
7. Arant KR, Katz JN, Neogi T. Quantitative sensory testing: identifying pain characteristics in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022 Jan;30(1):17-31. doi: 10.1016/j.joca.2021.09.011.
8. Magni A, Agostoni P, Bonezzi C, et al. Management of Osteoarthritis: Expert Opinion on NSAIDs. *Pain Ther.* 2021 Dec;10(2):783-808. doi: 10.1007/s40122-021-00260-1.
9. Takemoto JK, Reynolds JK, Remsberg CM, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of etoricoxib. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(11):703-20. doi: 10.2165/00003088-200847110-00002.
10. Renner B, Zacher J, Buvanendran A, et al. Absorption and distribution of etoricoxib in plasma, CSF, and wound tissue in patients following hip surgery – a pilot study. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2010 Feb;381(2):127-36. doi: 10.1007/s00210-009-0482-0. Epub 2010 Jan 6.
11. Piirainen A, Kokki M, Hautajärvi H, et al. The Cerebrospinal Fluid Distribution of Postoperatively Administered Dexketoprofen and Etoricoxib and Their Effect on Pain and Inflammatory Markers in Patients Undergoing Hip Arthroplasty. *Clin Drug Investig.* 2016 Jul;36(7):545-55. doi: 10.1007/s40261-016-0400-4.
12. Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain.* 2016 Aug;157(8):1634-44. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000562.
13. Moss P, Benson HAE, Will R, Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017 Nov;25(11):1781-91. doi: 10.1016/j.joca.2017.07.009. Epub 2017 Aug 2.
14. <https://painrussia.ru/publications/the-questionnaires-and-scales-to-assess-pain/csi.default.ivp.php>
15. Gervais-Hupe J, Pollice J, Sadi J, Carlesso LC. Validity of the central sensitization inventory with measures of sensitization in people with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2018 Nov;37(11):3125-32. doi: 10.1007/s10067-018-4279-8. Epub 2018 Sep 3.
16. Есин ОР, Горобец ЕА, Хайруллин ИХ и др. Опросник центральной сенситизации — русскоязычная версия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(6):51-6. [Esin OR, Gorobets EA, Khairullin IKh, et al. Central Sensitization Inventory — a Russian version. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(6):51-6. (In Russ.)].
17. Бахтатдзе МА, Чурюканов МВ, Кукушкин МЛ и др. Опросник для оценки центральной сенситизации: лингвистическая адаптация русскоязычной версии. Российский журнал боли. 2020;18(4):40-5. [Bakhtadze MA, Churyukanov MV, Kukushkin ML, et al. Central sensitization inventory: linguistic adaptation of the Russian version. *Rossiiskii zhurnal boli.* 2020;18(4):40-5. (In Russ.)].
18. Sheldon EA, Bird SR, Smugar SS, Tershakovec AM. Correlation of measures of pain, function, and overall response: results pooled from two identical studies of etoricoxib in chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008 Mar 1;33(5):533-8. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181657d24.
19. Da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ.* 2021 Oct 12;375:n2321. doi: 10.1136/bmj.n2321.
20. Moore AR, Smugar SS, Wang H, et al. Numbers-needed-to-treat analyses — do timing, dropouts, and outcome matter? Pooled analysis of two randomized, placebo-controlled chronic low back pain trials. *Pain.* 2010 Dec;151(3):592-7. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.013.
21. Zolio L, Lim KY, McKenzie JE, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of neuropathic-like pain and/or pain sensitization in people with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021 Aug;29(8):1096-116. doi: 10.1016/j.joca.2021.03.021. Epub 2021 May 8.
22. Schuttert I, Timmerman H, Petersen KK, et al. The Definition, Assessment, and Prevalence of (Human Assumed) Central Sensitization in Patients with Chronic Low Back Pain: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2021 Dec 17;10(24):5931. doi: 10.3390/jcm10245931.
23. Каратеев АЕ. Эторикоксиб может использоваться при хронической неспецифической боли в спине: новое показание для хорошо известного препарата. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(2):125-30. [Karateev AE. Etoricoxib can be used for chronic nonspecific back pain: a new indication of the well-known drug. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(2):125-30. (In Russ.)]. doi:10.14412/2074-2711-2020-2-125-130
24. Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One.* 2018 Jan 10;13(1):e0190798. doi: 10.1371/journal.pone.0190798. eCollection 2018.
25. Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2006 Oct 4;296(13):1619-32. doi: 10.1001/jama.296.13.jrv60015. Epub 2006 Sep 12.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.01.2022/27.02.2022/1.03.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд». 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.

This article has been supported by Sun Pharmaceutical Industries Ltd. 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.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Полищук Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

Филатова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>

Амирджанова В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

Потапова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-8627-5341>

Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Сарапулова А.В. <https://orcid.org/0000-0002-3616-2365>

Мухин А.А. <https://orcid.org/0000-0002-1765-0662>

Люсина О.С. <https://orcid.org/0000-0002-4211-5178>

Левашева Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-3129-7770>

Крюкова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-7468-3540>

Клейн Д.К. <https://orcid.org/0000-0001-7511-0157>

Кичай Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-3972-3746>

Кабалык М.А. <https://orcid.org/0000-0003-0054-0202>

Доброхотова Н.Э. <https://orcid.org/0000-0002-9499-2308>

Грабовецкая Ю.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>

Благодарева Л.А. <https://orcid.org/0000-0001-9455-4239>

Зонова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>

Цвингер С.М. <https://orcid.org/0000-0003-2082-9839>

Попов П.П. <https://orcid.org/0000-0003-4755-3377>