

**Лечение
болевых синдромов
в практике
терапии:
новые
возможности**

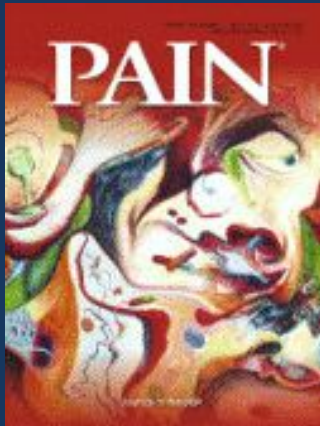
Елисеев М.С.
НИИ ревматологии
РАМН

Боль

Международная ассоциация исследования боли определяет боль как

"неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением ткани или описанное на основе такого

повреждения".



Боль - симптом подавляющего большинства заболеваний (более **90%**)



International Association for the Study of Pain

DECLARATION OF MONTREAL

Declaration that Access to Pain Management Is a Fundamental Human Right

- недостаточная доступность лечения острой боли, вызванной травмами, болезнями, в том числе, неизлечимыми
- нет общественного признания, что хронические боли являются серьезной медицинской проблемой, требующей адекватной терапии как и другие хронические заболевания, такие как СД 2 и ИБС
- есть серьезные пробелы в знаниях медицинских работников относительно механизмов возникновения боли и управления болью
- в большинстве стран нет общенациональной политики в отношении управления боли в качестве проблемы здравоохранения или она неадекватна политики

International Association for the Study of Pain

DECLARATION OF MONTREAL

Declaration that Access to Pain Management Is a Fundamental Human Right

- 1. Все люди имеют право на возможность лечения боли без какой-либо дискриминации.**
- 2. Все люди имеют право на признание их боли и информацию о том, как она может быть оценена и управляема.**
- 3. Все люди при наличии боли имеют право на возможность диагностики и лечения боли должным образом подготовленных медицинских работников.**

Боль



Острая боль

- Симптом
- Кратковременна
- Настораживающий признак
- Тревожность
- **Хорошо лечится**
- **Единовременное лечение**

Хроническая боль

- Заболевание
- Продолжительна
- "Ложная тревога"
- Депрессия
- Лечится хуже
- Междисциплинарный подход

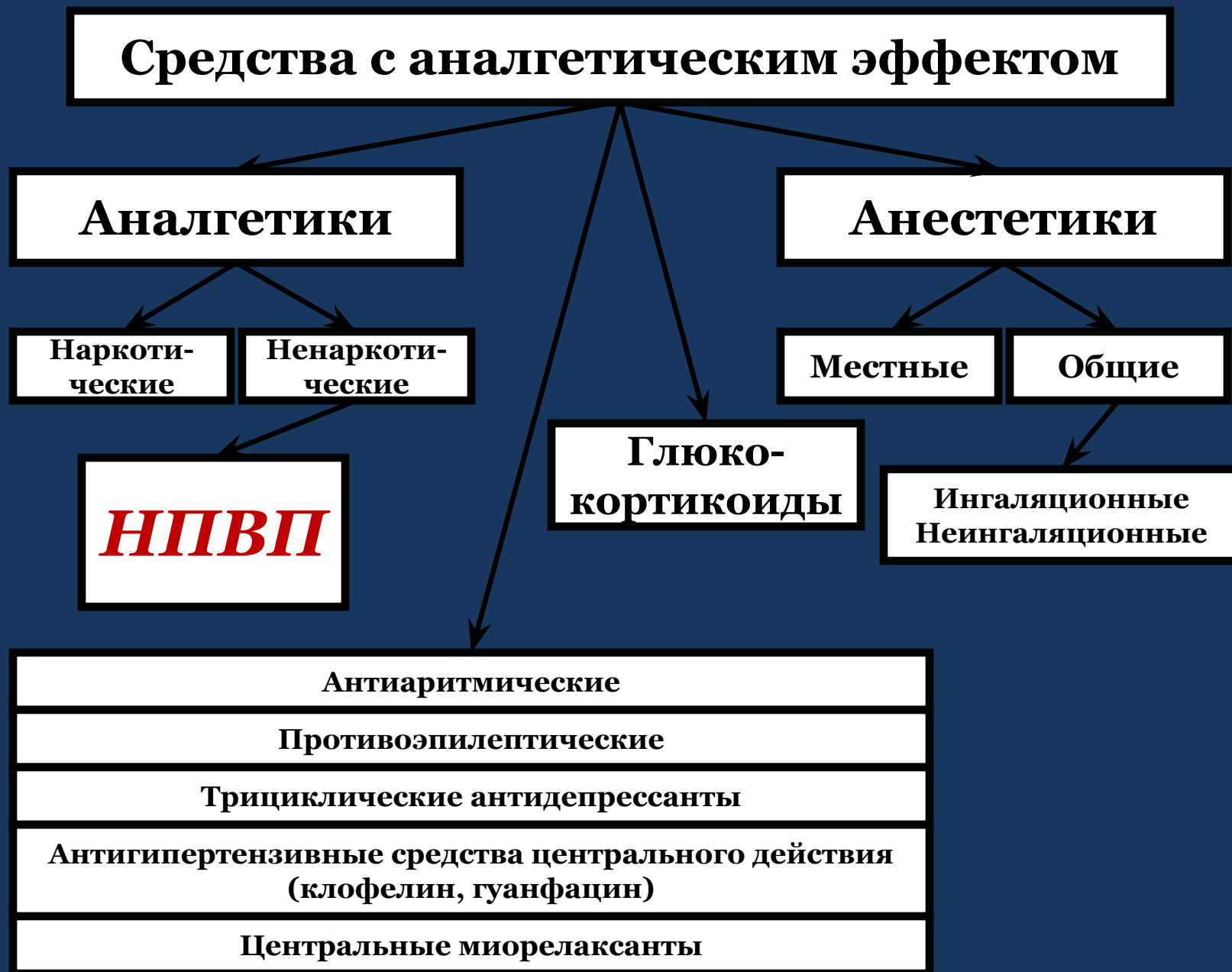
Острая боль

«... выходит за рамки ожидаемого периода заживления»,
напрямую связана с повреждающим фактором и исчезает вскоре
после его удаления

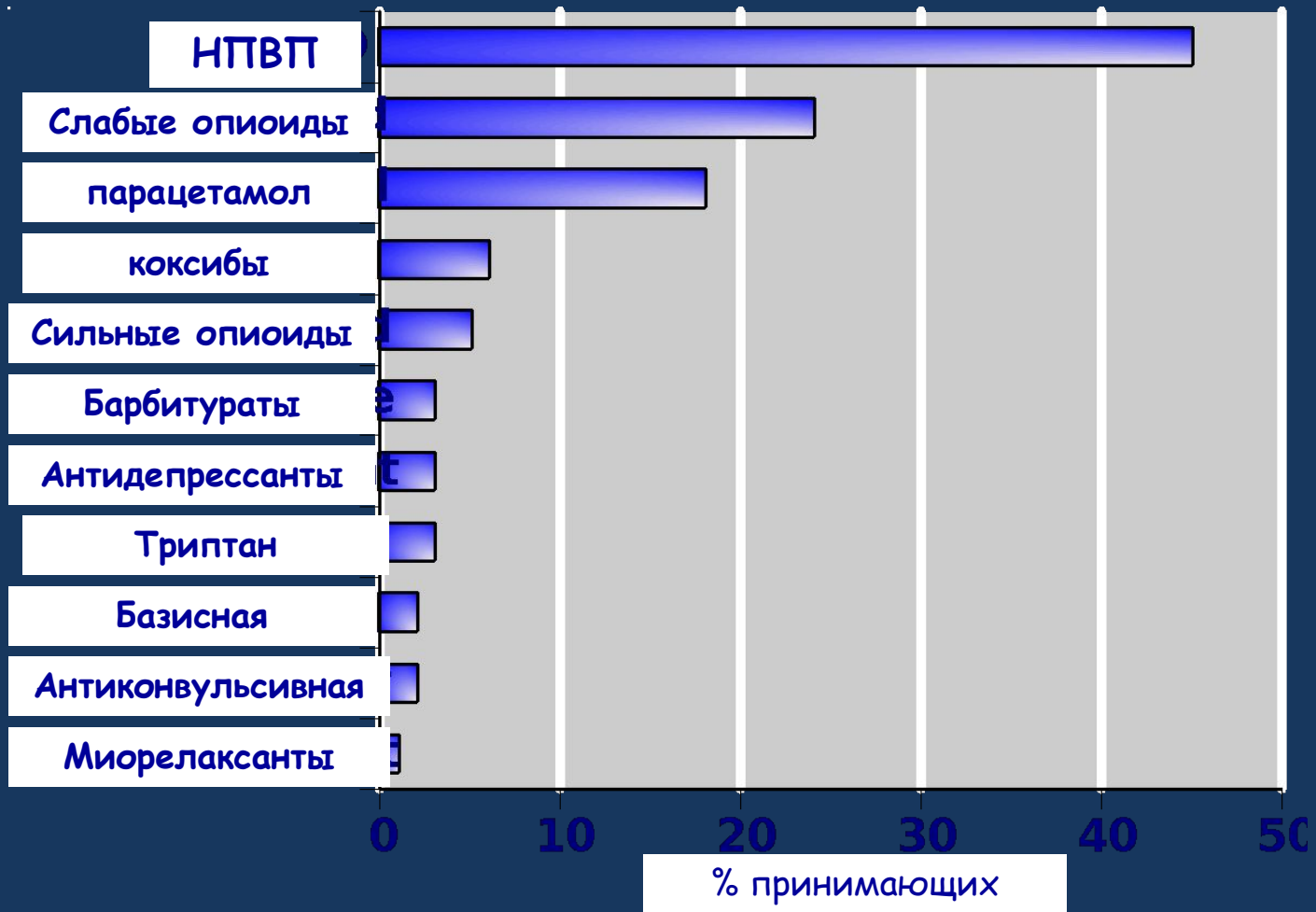
Наиболее распространенные причины боли (n =4 292)



Современные средства лечения боли



Терапия боли

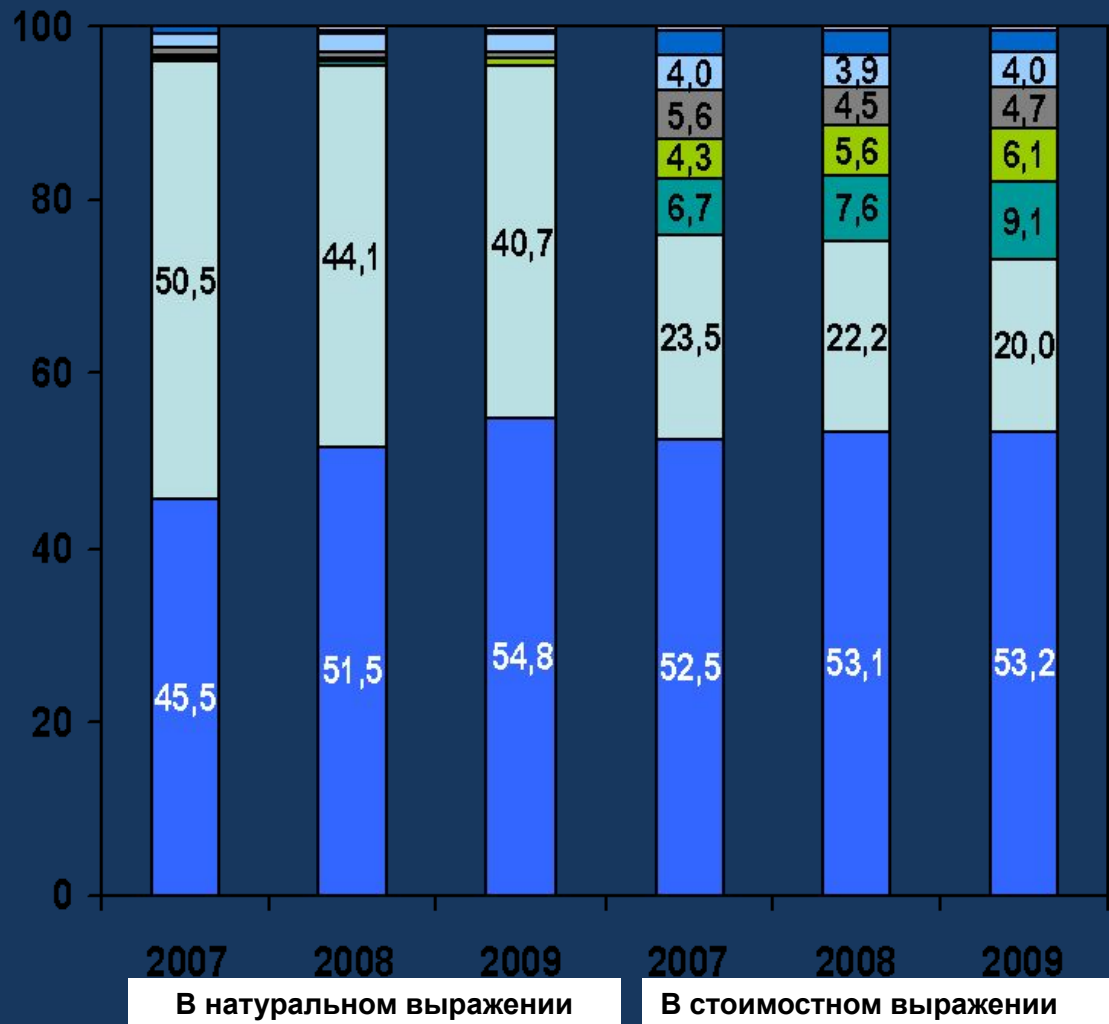


Современные принципы лечения боли



WHO. WHO 's pain ladder.

Доля НПВП в лечении ревматических заболеваний



- M01C [Базисные противовоспалительные препараты]
- M04A [Противоподагрические препараты]
- M03A [Миорелаксанты периферического действия]
- M03B [Миорелаксанты центрального действия]
- M01B [Противовоспалительных препаратов комбинации]
- M09A [Препараты для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата другие]
- M05B [Препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей]
- M02A [Препараты для местного лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата]
- M01A [Нестероидные противовоспалительные препараты]

Богатство выбора

Около 20 препаратов зарегистрировано в России:

- Ацеклофенак
- Ацетилсалициловая кислота
 - Декскетопрофен
 - Диклофенак
 - Кеторолак
 - Ибупрофен
- Индометацин
- Кетопрофен
- Лорноксикам
- Мелоксикам
- Метамизол
- Напроксен
- Нимесулид
- Пироксикам
- Теноксикам
- Фенилбутазон
- Флубипрофен
- Целекоксиб
- Эторикоксиб



Метамизол

«Анальгин следовало бы изъять с фармынка России. Этот препарат... обладает массой побочных эффектов. Отечественной статистики побочных эффектов анальгина нет. Но даже если риск агранулоцитоза и не очень высок, следует учесть, как высока смертность от него.

**Акад. РАМН А.И. Воробьев, директор
Гематологического научного центра РАМН**

Ацетоминофен

- Эффективность в небольших дозах незначительна
- Эффективность ниже, чем у НПВП
- Нельзя принимать совместно с алкоголем
- Регулярный прием увеличивает риск ХПН в 2,5 раза
- При сопутствующих факторах риска, в высоких (иногда и в терапевтических дозах) может быть гепатотоксичным и в небольших дозах:

№ 1 по риску острой печеночной

Fored C.M. et al. N Engl J Med. 2001; 345(25): 1801-1808

Bolista S, Haber S.L. Ann Pharmacother. 2002; 36(7): 331-333

Burckley N., Eddelston M. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. Clin. Evid. 2005; 14: 1738-1744

Towheed T.E., Maxwell L., Judd M.G. et al. Acetaminophen for osteoarthritis. Cochrane Database Syst. Rev. 2006; (1);CD004257

недостаточности в США и некоторых странах Запада

Выбор препарата

Острая боль

□ Необходимость быстрого эффекта

□ Необходимость
выраженного
обезболивающего
эффекта

«Скорость нужна, а
осторожность вредна.»

А. Суворов



НПВП – пик концентрации (T_{max})

T_{max} , ч

Эторикоксиб 1

Диклофенак натрия (модифицированного высвобождения) 2–4

Диклофенак натрия (продленного высвобождения) 5,3 **Диклофенак калия (немедленного высвобождения) 1/3–1** **Ибупрофен 1–2**

Мелоксикам 4,9–6

Напроксен 2–4

Напроксен (замедленного высвобождения) 4–6

Напроксен натрия 1–2

Напроксен натрия (продленного высвобождения) 5

Индометацин 0,5–2

Индометацин (модифицированного высвобождения) 6,2

Нимесулид 2–3

Целекоксиб

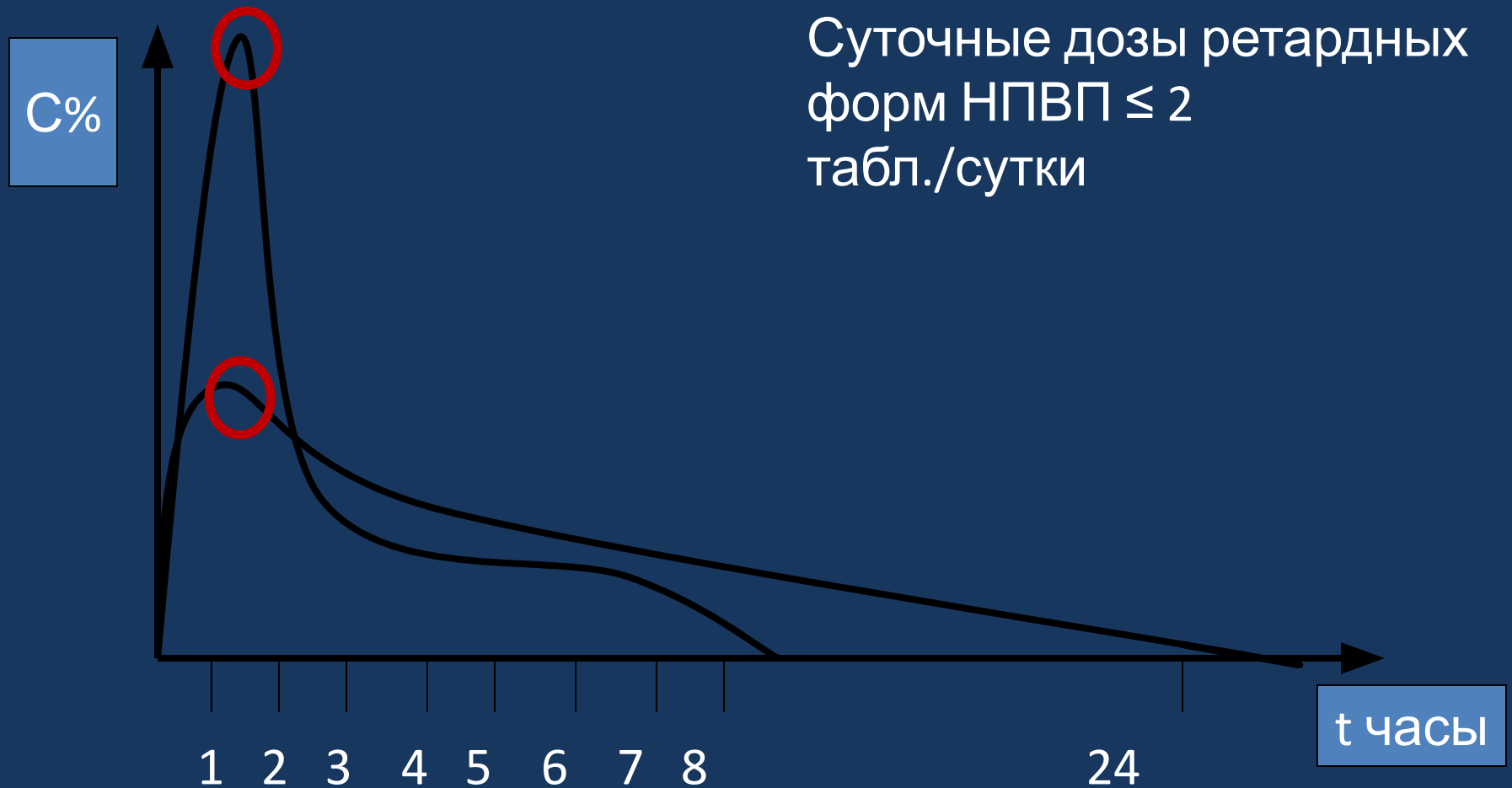
3

Кетопрофен

1-2



Фармакокинетика ретардных форм НПВП



Внутримышечный способ введения НПВП

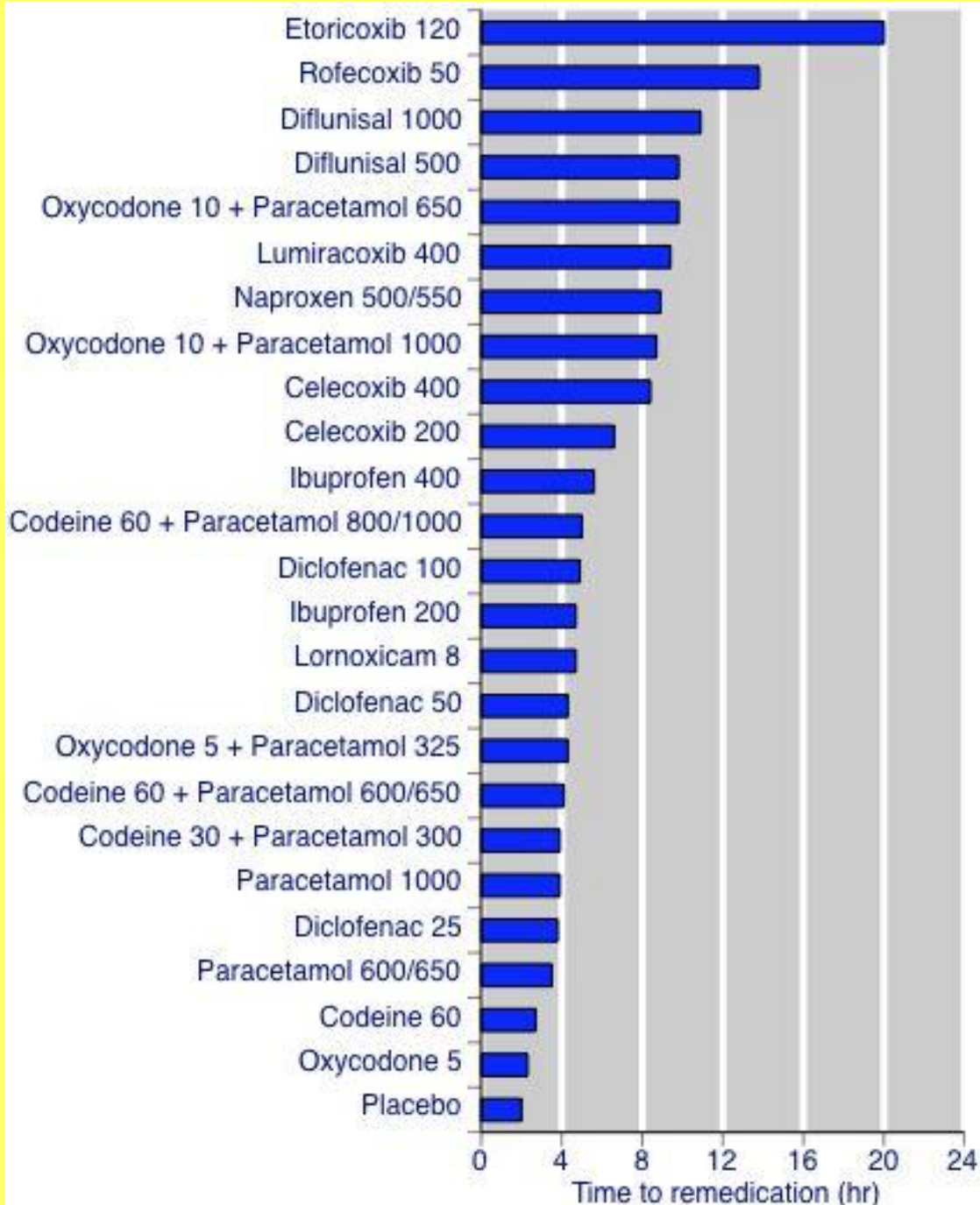
- **Быстрый анальгетический эффект** (быстрое достижение пиковой сывороточной концентрации)
- **Быстрый жаропонижающий эффект**
- **Не может приводить к стойкому подавлению воспаления**, т.к. поддержание адекватной концентрации в течение суток невозможно
- **Длительность эффектов недостаточная, предполагает проведение повторных инъекций в течение суток**
- **При сочетанном применении различных НПВП эффективность терапии может снижаться из-за их конкурентного связывания с альбумином** (вне зависимости от способа введения)
- **Отсутствие значимого снижения риска побочных эффектов в сравнении с другими формами НПВП**

НПВП – период полувыведения ($T_{1/2}$)

| $t_{1/2}$ | | T_{max} , ч |
|---|--------------|---------------|
| Эторикоксиб | 22 | |
| Целебрекс | 8–12 | |
| Диклофенак натрия (модифицированного высвобождения) | | 1–2,3 |
| Диклофенак натрия (продленного высвобождения) | | 6,75 |
| Диклофенак калия (немедленного высвобождения) | | 1–2 |
| Ибупрофен | 1,8–2 | |
| Мелоксикам | 15–20 | |
| Напроксен | 12–17 | |
| Напроксен (замедленного высвобождения) | | 12–17 |
| Напроксен натрия | 12–17 | |
| Напроксен натрия (продленного высвобождения) | | 15 |
| Индометацин | 3–11 | |
| Индометацин (модифицированного высвобождения) | | 3–11 |
| Нимесулид | 2–5 | |
| Целекоксиб | | 8-12 |
| Кетопрофен | | 2-4 |
| Кетопрофен (ретардированная форма) | | 4-6 |

Работы по острой боли (Cochrane Collaboration)

Влияние фармакокинетики на время, требуемое для повторного приема препарата



Эторикоксиб vs ибупрофен при зубной боли

Быстрое начало действия – **24** минуты до начала ощущаемой анальгезии для эторикоксиба 120 мг и **30** минут для ибупрофена



>24 часов длительности анальгезии для эторикоксиба 120 мг



для ибупрофена



RESEARCH ARTICLE

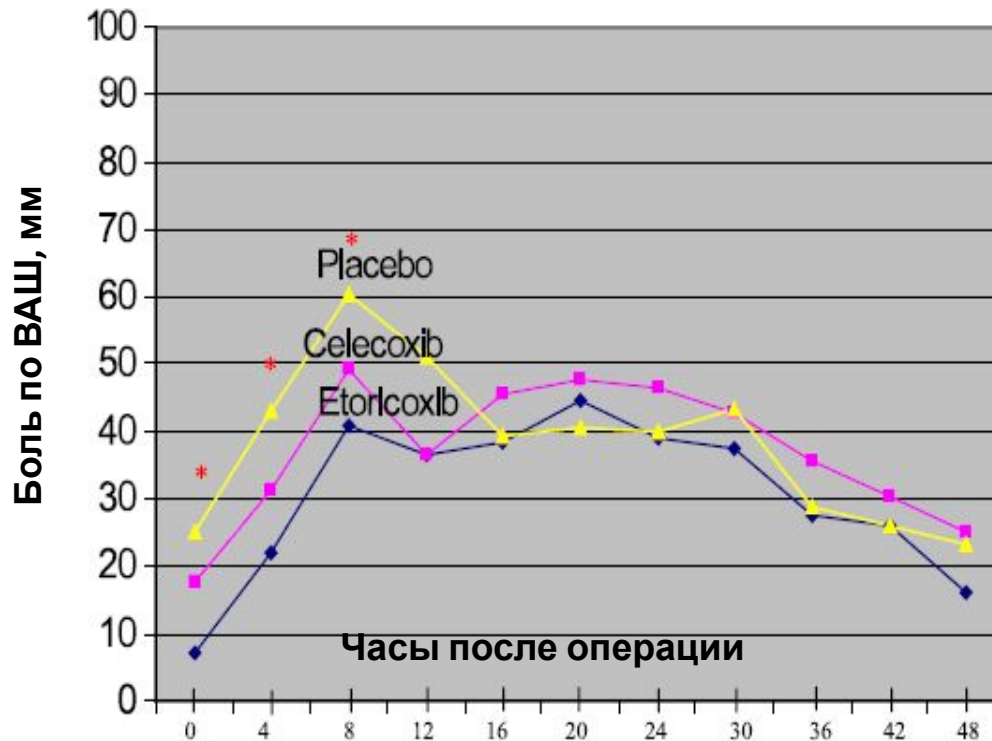
Open Access

Comparing etoricoxib and celecoxib for preemptive analgesia for acute postoperative pain in patients undergoing arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled trial

Tanarat Boonriong^{1*}, Boonsin Tangtrakulwanich¹, Prapakorn Glabglay¹, Sasikaan Nimmaanrat²

**Эторикокиб (Аркоксия®)
120мг/сут vs целекоксиб 400
мг/сут
при лечении острой
послеоперационной боли**

**Двойное слепое
плацебоконтролируемое исследование,
105 больных**



Нежелательные явления

| Нежелательные явления | Эторикоксиб | Целекоксиб | Плацебо | p |
|--------------------------|-------------|------------|------------|---------------|
| ЖКТ | | | | |
| Диспепсия | 1 (2.85) | 0 | 2 (6.25) | 0.436 |
| Метеоризм | 0 | 0 | 1 (3.13) | 0.205 |
| Тошнота | 1 (2.85) | 0 | 0 | 0.233 |
| Рвота | 0 | 0 | 2 (6.25) | 0.07 |
| Запор | 0 | 0 | 3 (9.38) | 0.025* |
| Неврологические | | | | |
| Головокружение | 3 (8.57) | 2 (5.71) | 4 (12.50) | 0.59 |
| Головная боль | 0 | 1 (2.85) | 2 (6.25) | 0.133 |
| Кардиоваскулярные | | | | |
| Тахикардия | 2 (5.71) | 0 | 3 (9.38) | 0.52 |
| Гипертензия | 3 (8.57) | 2 (5.71) | 5 (15.63) | 0.35 |
| Ренальные | | | | |
| Олигурия | 0 | 0 | 1 (3.13) | 0.205 |
| Другие | | | | |
| Лихорадка | 2 (5.71) | 12 (34.29) | 11 (34.38) | 0.005* |

* - статистически значимые различия

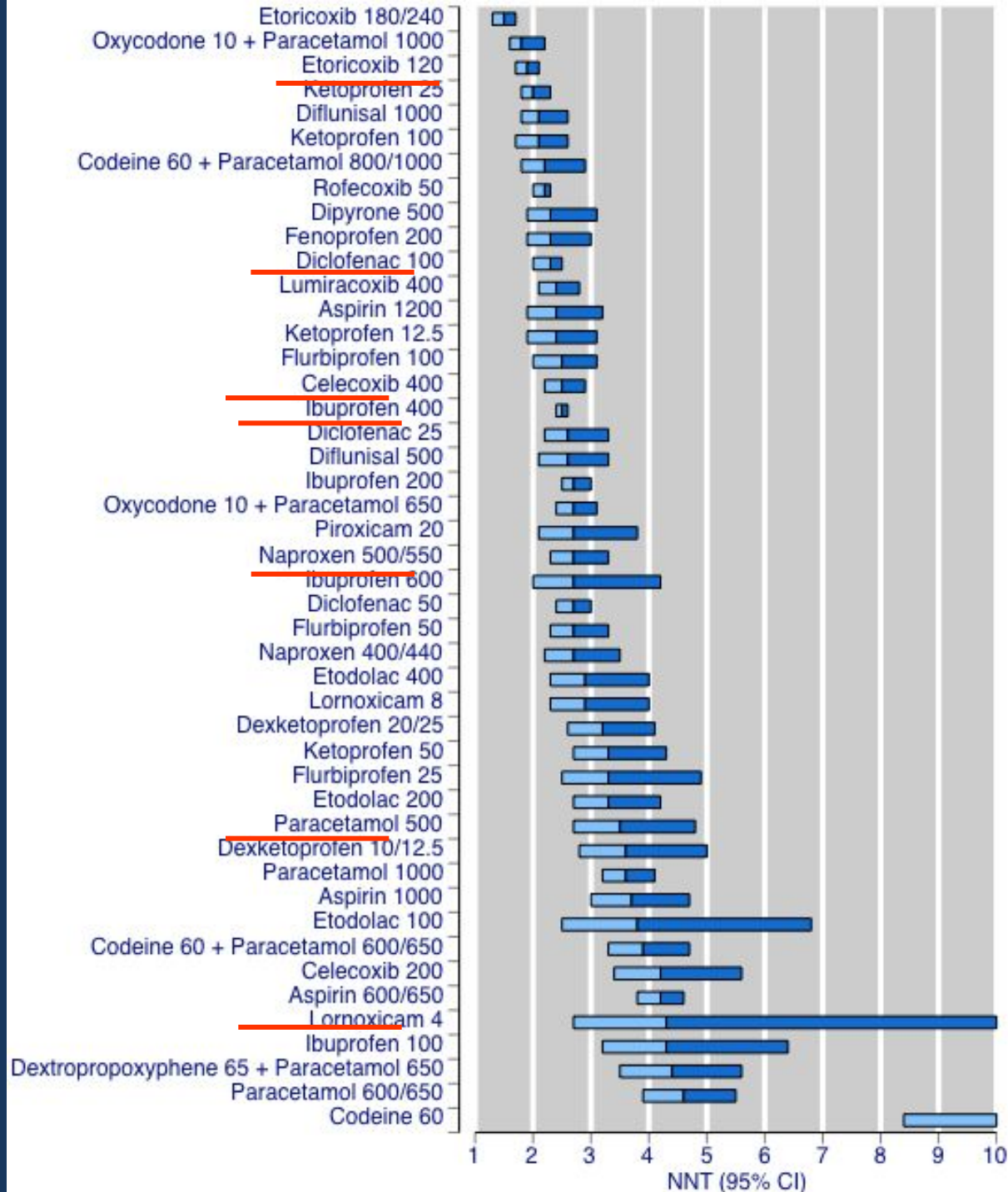
Оптимальная оценка аналгетического эффекта

number needed to treat =
среднее число больных, нуждающихся в
терапии для предотвращения одного
дополнительного отрицательного
результата

Чем выше показатель NNT, тем лечение
менее эффективно.

Острая боль
Cochrane
Collaboration

**NNT для достижения
50% уменьшения
боли в течение 4-6
часов**





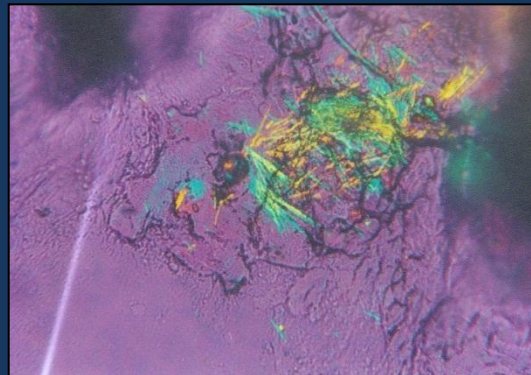
Origin of the Gout

Современное определение

подагры

Системное тофусное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в месте отложения кристаллов моноурата натрия у людей с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами

(Насонова В.А., 2003 г.)



BRIAN F. MANDELL, MD, PhD

Department of Rheumatic and Immunologic Disease,
Cleveland Clinic, Cleveland, OH

N. LAWRENCE EDWARDS, MD

Division of Rheumatology and Clinical Rheumatology,
University of Florida, Gainesville, FL

JOHN S. SUNDY, MD, PhD

Divisions of Rheumatology and Immunology and of Pulmonary and
Critical Care Medicine, Duke University Medical Center, Durham, NC

PETER A. SIMKIN, MD

Division of Rheumatology, University of Washington
School of Medicine, Seattle, WA

JAMES C. PILE, MD

Divisions of Hospital Medicine and Infectious Diseases,
MetroHealth Medical Center, Cleveland, OH

Preventing and treating acute gout attacks across the clinical spectrum: A roundtable discussion

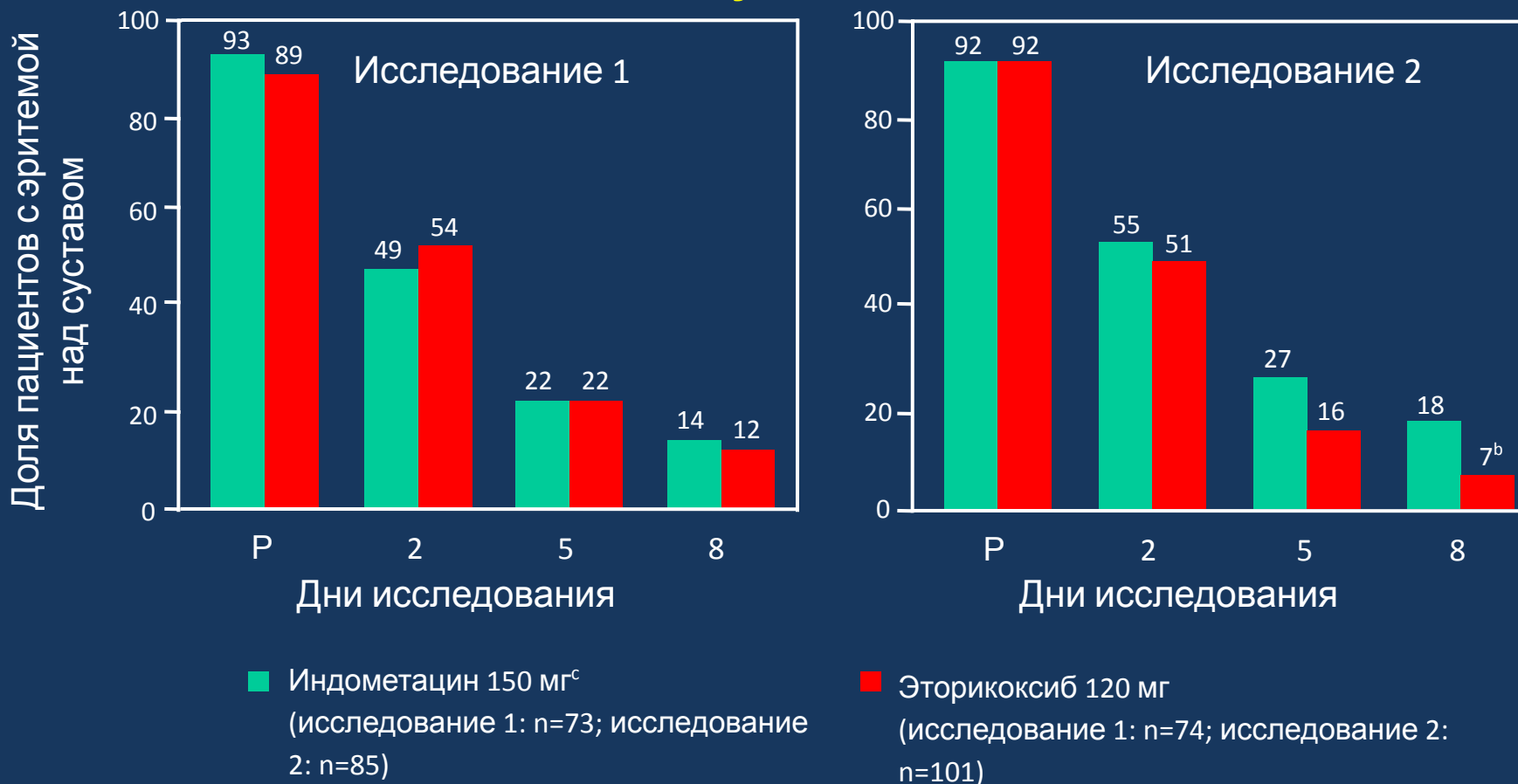
Summary of representative therapeutic clinical trials in acute gout

| Therapies/comparators | Comparative outcomes on primary end point* | Take-home messages |
|---|--|---|
| <u>Randomized controlled trials</u> | | |
| <u>NSAID vs NSAID</u> | | |
| Indomethacin vs ketoprofen ⁵ | No statistical difference | 90% had some pain relief at 24 hrs; 15%–20% were pain-free at day 5 |
| Naproxen vs etodolac ⁶ | No statistical difference | By day 2, more etodolac recipients showed clear overall improvement |
| Etoricoxib vs indomethacin ⁷ | No statistical difference | 32% of etoricoxib group and 23% of indomethacin group had no pain or mild pain within 4 hrs of dosing; among those with severe/extreme pain at baseline, 4-hr relief rates were 22% and 19%, respectively |
| Etoricoxib vs indomethacin ⁸ | No statistical difference | Both groups had ~50% pain relief between days 2 and 3; COX-2-selective NSAIDs are effective |
| IM ketorolac vs oral indomethacin ⁹ | No statistical difference | At 2 hrs, both groups reported drop in pain rating from baseline of 4.5/5.0 to 1.5/5.0 |
| <u>Colchicine</u> | | |
| High-dose colchicine vs placebo ¹⁰ | Significant difference from placebo after 8–30 hrs | All high-dose colchicine recipients developed GI symptoms in first 24 hrs |
| High-dose colchicine vs low-dose colchicine ¹¹ | No statistical difference | Adverse events with low-dose colchicine were no different than with placebo; trial ended before patients had complete relief, so side-effect profile is unclear if treatment is continued until relief |
| <u>Corticosteroid vs NSAID or steroid</u> | | |
| Oral prednisolone vs naproxen ¹² | No statistical difference | Comparable toxicity profiles |
| Oral prednisolone vs indomethacin ¹³ | No statistical difference | Better side-effect profile for prednisolone |
| IM triamcinolone vs IM ACTH ¹⁴ | No statistical difference | Mean time to complete resolution was 7.5–8.0 days; ACTH dose (single injection of 40 IU) was lower than dose commonly used in practice |
| <u>Noncontrolled trial</u> | | |
| <u>IL-1 receptor antagonist</u> | | |
| Anakinra ¹⁵ | No comparator | 9 of 10 patients had complete resolution of pain after 3 days; no adverse effects |

**Различий в эффективности
селективных и неселективных к ЦОГ-2
НПВП при подагре не выявлено**

Эторикоксиб (Аркоксия® 120мг/сут) vs индометацин 150 мг/сут при остром приступе подагрического артрита

Влияние на эритему в области воспаленного сустава

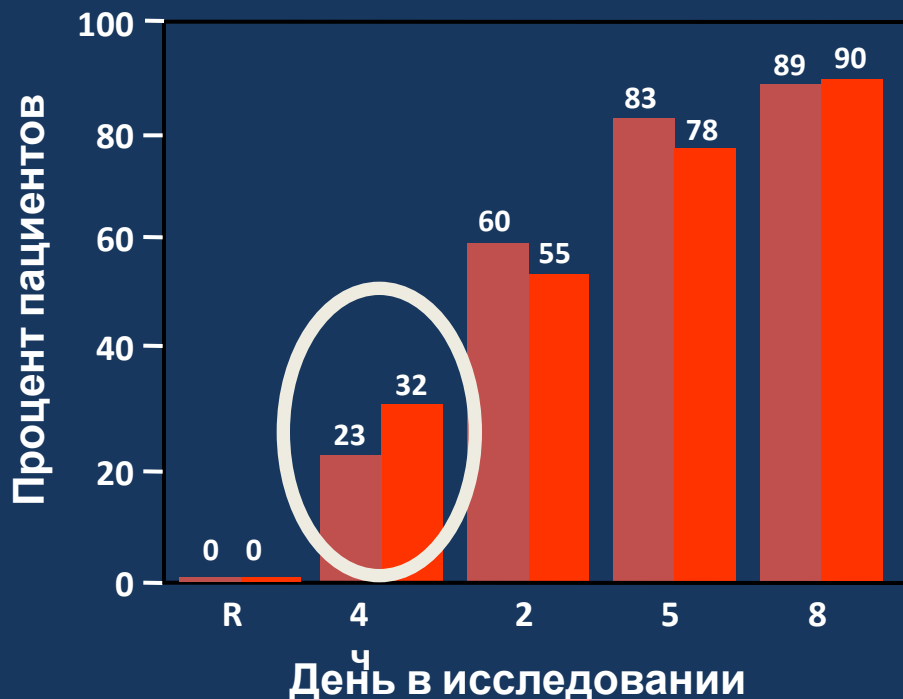


Эторикоксиб 120мг/сут vs индометацин 150 мг/сут при остром приступе подагрического артрита

Купирование боли (процент пациентов со слабой болью или ее отсутствием, оценка боли больными)

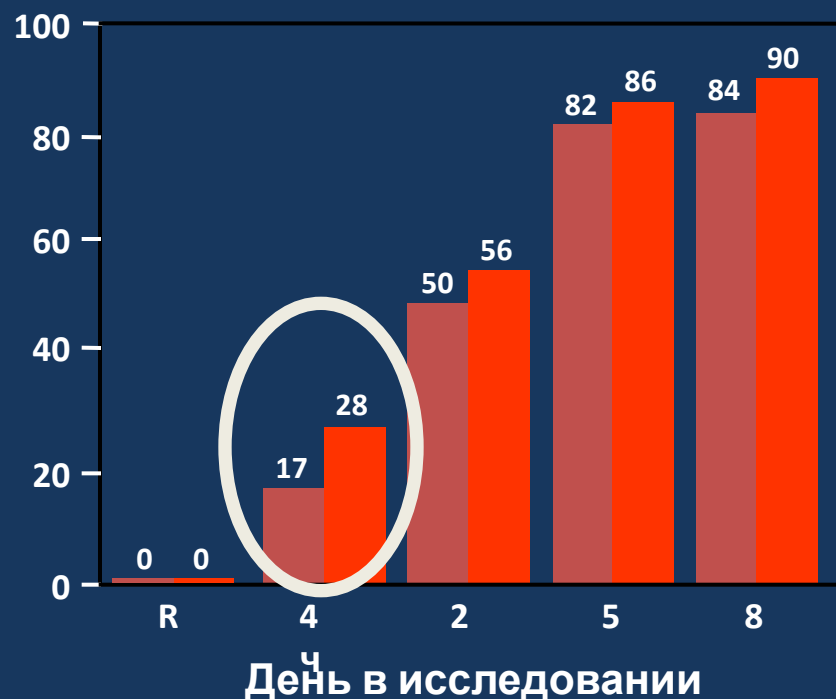
Эторикоксиб обеспечивал быстрое облегчение болевой симптоматики, сходное с таковым индометацина

Исследование 1



■ Индометацин 150 мг*
(n=75 в исследовании 1, n=83 в исследовании 2)

Исследование 2



■ Эторикоксиб 120 мг
(n=74 в исследовании 1, n=101 в исследовании 2)

*50 мг три раза в день

Применение НПВП у больного Л., 57 лет

До лечения



6-й день
терапии



Собственное
наблюдение

• При назначении даже короткого курса НПВП следует оценивать возможные риски осложнений и учитывать их при выборе конкретного

| Clinical AE | Treatment | Proportion (%) of patients | % difference (95% CI), etoricoxib versus indomethacin | <i>P</i> |
|------------------|--------------|----------------------------|---|----------|
| Any AE | Etoricoxib | 45/103 (43.7) | -13.3 (-26.8, 1.0) | 0.080 |
| | Indomethacin | 49/86 (57.0) | | |
| Drug-related AE† | Etoricoxib | 17/103 (16.5) | -20.7 (-32.8, -8.1) | 0.002 |
| | Indomethacin | 32/86 (37.2) | | |

Выбор препарата

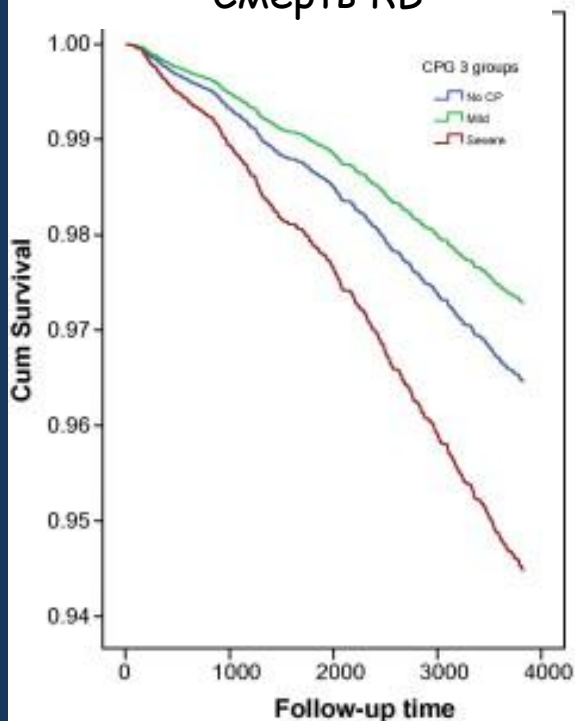
Хроническая боль

***□ Необходимость
длительной
переносимости***

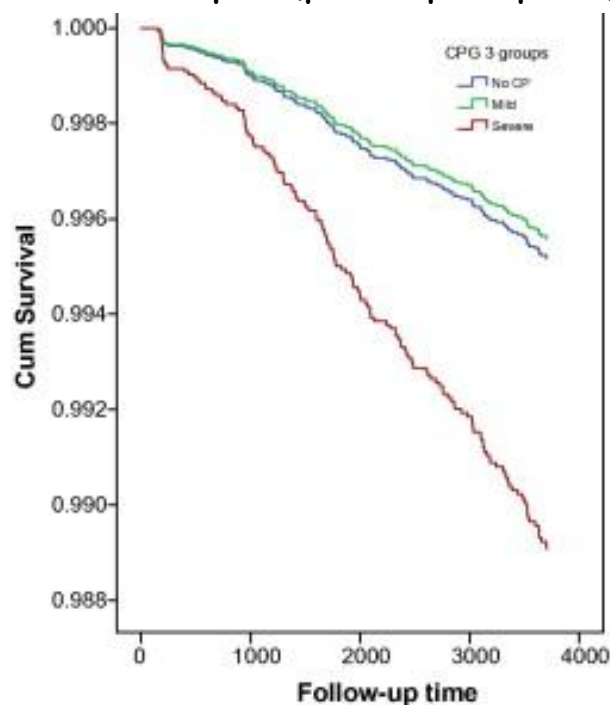
***□ Необходимость
выраженного
противовоспалительн
ого и анальгетического
действия***

Влияние хронической боли на продолжительность жизни

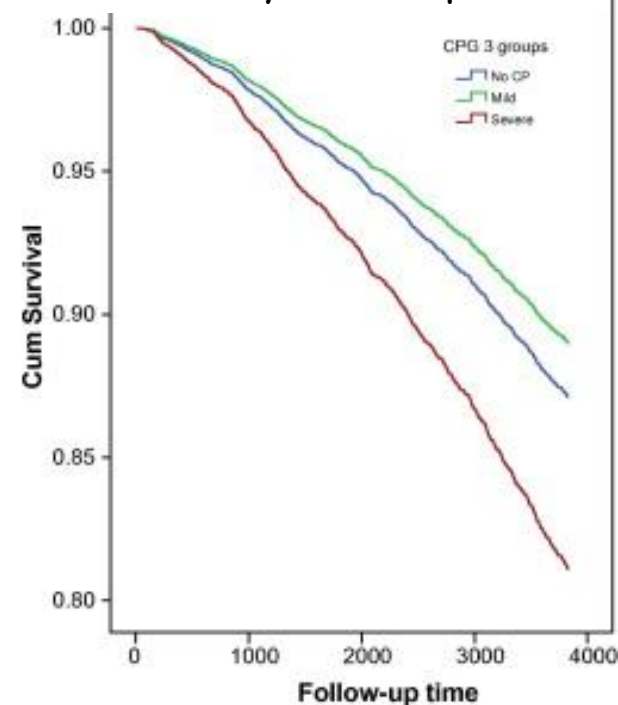
Смерть КВ



Смерть (респираторная)



Все случаи смерти



Нет хронической боли

Умеренная хроническая боль I и II степени

Выраженная хроническая боль III и IV степени

Estimated healthy life expectancy (HALE) WHO Member States, 2002

| № | Страна | Всё население | Мужчины | Женщины |
|------------|----------------------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|
| 1 | Japan | 75 | 72,3 | 77,7 |
| 2 | San Marino | 73,4 | 70,9 | 75,9 |
| 3 | Sweden | 73,3 | 71,9 | 74,8 |
| 4 | Switzerland | 73,2 | 71,1 | 75,3 |
| 5 | Monaco | 72,9 | 70,7 | 75,2 |
| 6 | Iceland | 72,8 | 72,1 | 73,6 |
| 7 | Italy | 72,7 | 70,7 | 74,7 |
| 8 | Spain | 72,6 | 69,9 | 75,3 |
| 9 | Australia | 72,6 | 70,9 | 74,3 |
| 10 | Andorra | 72,2 | 69,8 | 74,6 |
| 11 | Canada | 72 | 70,1 | 74,0 |
| 12 | France | 72 | 69,3 | 74,7 |
| ... | ... | ... | ... | ... |
| 114 | Honduras | 58,4 | 56,3 | 60,5 |
| 115 | <i>Russian Federation</i> | <i>58,4</i> | <i>52,8 (134)</i> | <i>64,1 (74)</i> |
| 116 | Indonesia | 58,1 | 57,4 | 58,9 |
| ... | ... | ... | ... | ... |
| 192 | Sierra Leone | 28,6 | 27,2 | 29,9 |

Определение остеоартроза

Остеоартроз –

гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение **всех компонентов сустава**, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц.



Рекомендации экспертов по назначению НПВП (больным ОА)

- ◎ НПВП рекомендовано использовать в начальной низкой эффективной дозировке и, если возможно, следует избегать их длительного применения.
- ◎ При увеличенном риске поражения ЖКТ следует отдавать предпочтение селективным к ЦОГ-2 препаратам а неселективные НПВП назначать с ингибиторами протонной помпы или мизопростолом.
- ◎ НПВП больным с наличием факторов риска сердечно-сосудистых осложнений следует назначать с особой осторожностью.

(Сила рекомендаций 93 %).

Локальная терапия НПВП – альтернатива?

Мнение экспертов

Локальное использование НПВП и капсаицина может быть эффективным как при монотерапии, так и при использовании в комбинированной терапии гонартроза (сила рекомендации 85 %)

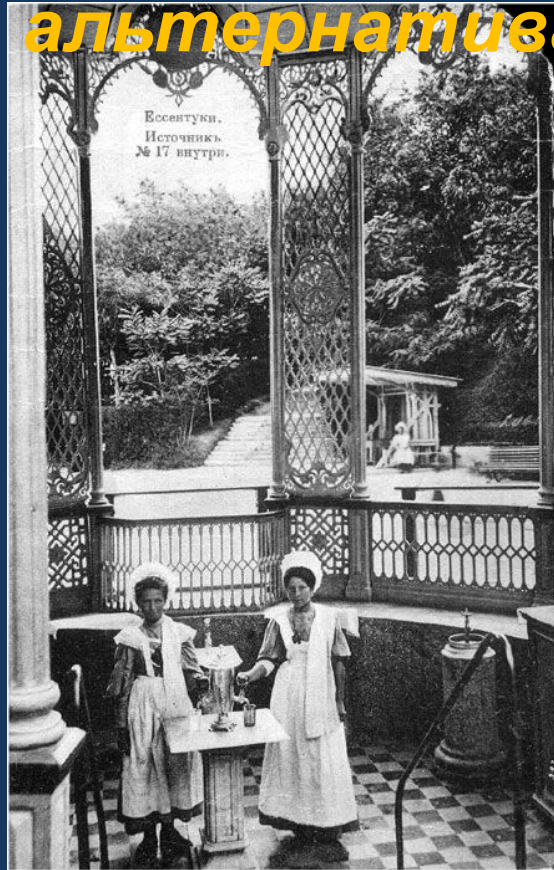
- ◎ Рекомендованы к применению только при ОА (*EULAR и OARSI*)
- ◎ Низкая токсичность (так как почти не попадает в кровь)
- ◎ Быстрый, но непродолжительный анальгетический эффект
- ◎ Умеренная эффективность
- ◎ Невозможность применения при нескольких «очагах» поражения
- ◎ Противовоспалительный эффект развивается медленно

Свечи

- Частота множественных эрозий эрозий и язв ЖКТ при применении свечей в **1,25 раза выше**, чем при пероральном приеме.

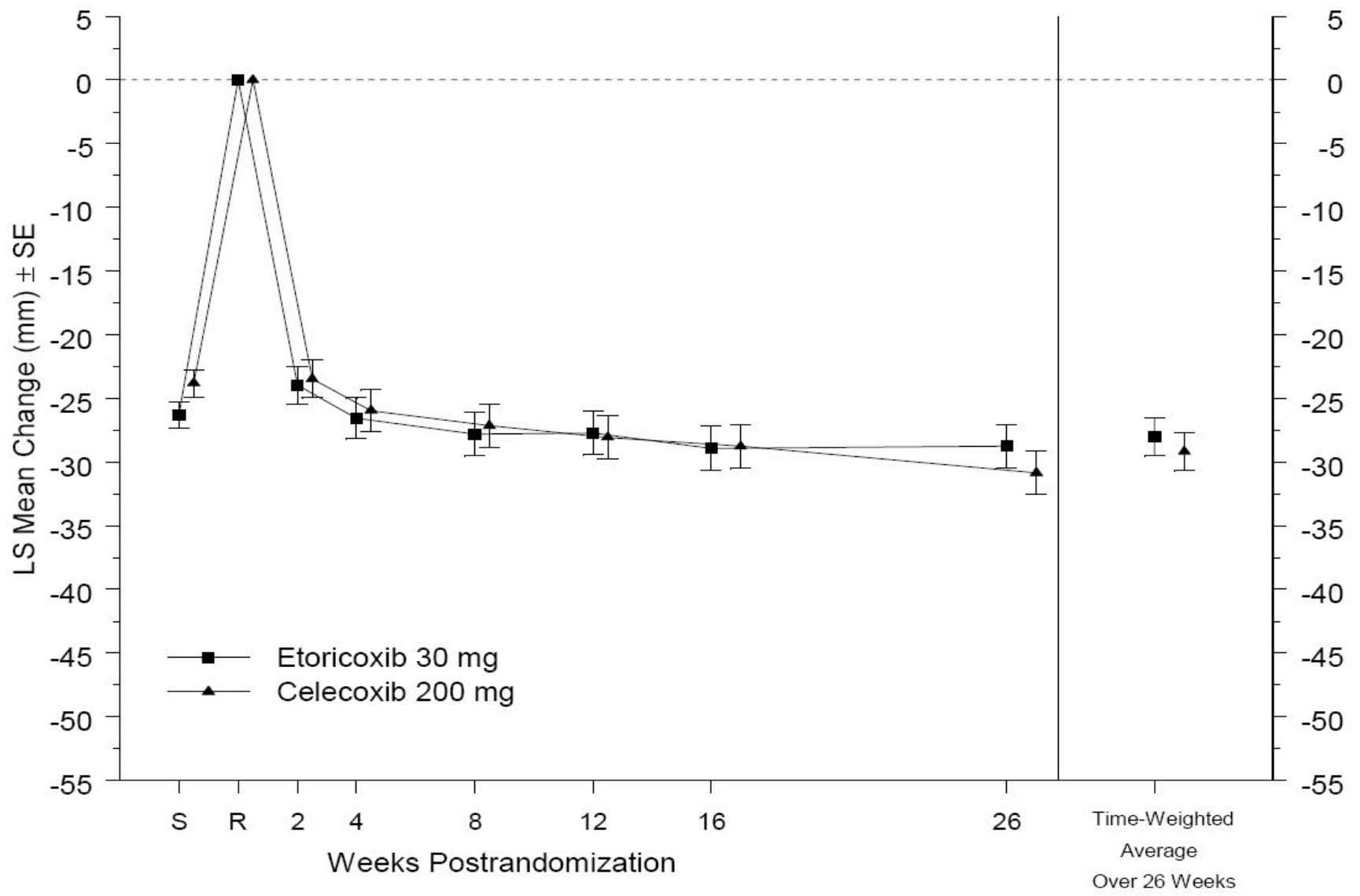
Санаторно-курортное лечение –

альтернатива?



Грязелечение и минеральные воды уменьшают боль и улучшают функцию суставов у больных гонартрозом через 6 месяцев при сочетании с ЛФК у 51% (только ЛФК – 36%) и не приводит улучшению качества жизни.

Bosson J. et al "Spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis, a large randomised multicentre trial" Ann Rheum Dis 2009.



S = Screening Visit
R = Randomization Visit

Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice

R A Moore,¹ O A Moore,² S Derry,¹ P M Peloso,³ A R Gammaitoni,³ H Wang³

Количество больных, которых надо пролечить до достижения определенного эффекта

(>15%, >30%, >50% и >70%)

Эторикоксиб 30 мг, 5 исследований, 1486 больных

Эторикоксиб 60 мг, 3 исследования, 711 больных

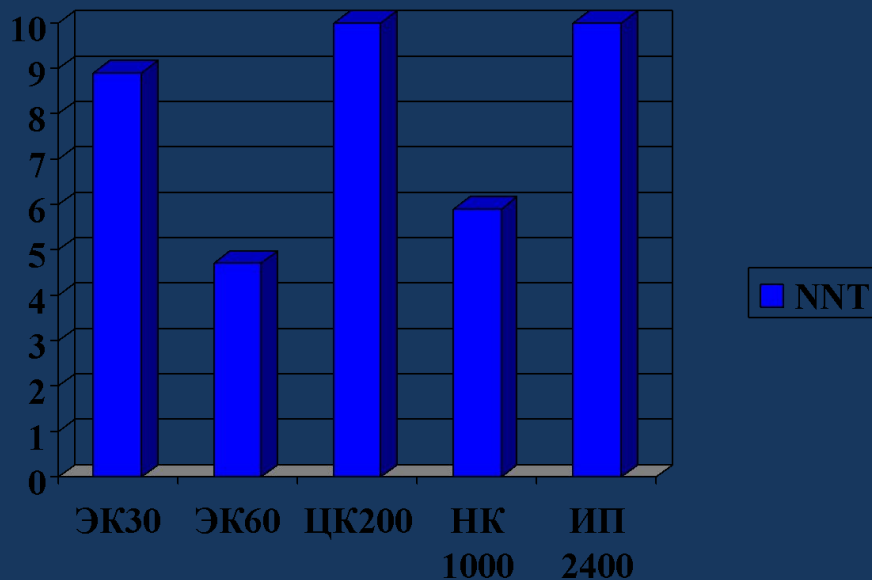
Целекоксиб 200 мг, 2 исследования, 714 больных

Напроксен 1000 мг, 2 исследования, 531 больных

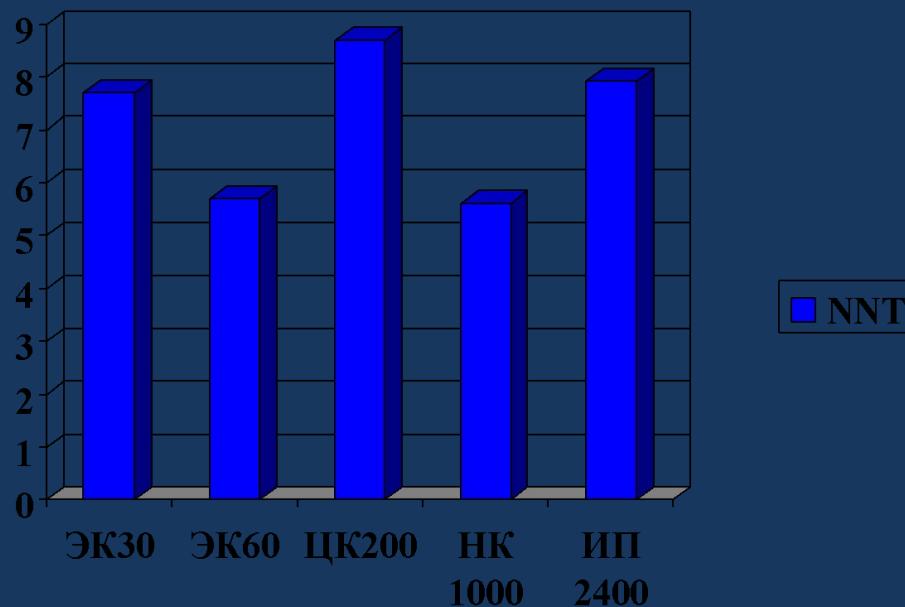
Ибупрофен 2400 мг, 2 исследования, 618 больных

2 недели лечения

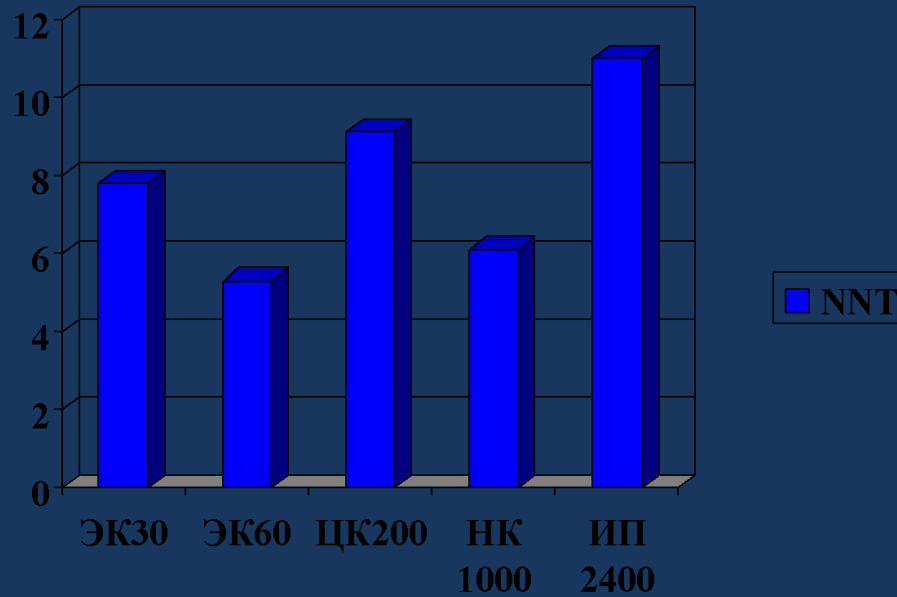
Больные с > 70% ответом
на различных неделях
приема



4 недели лечения

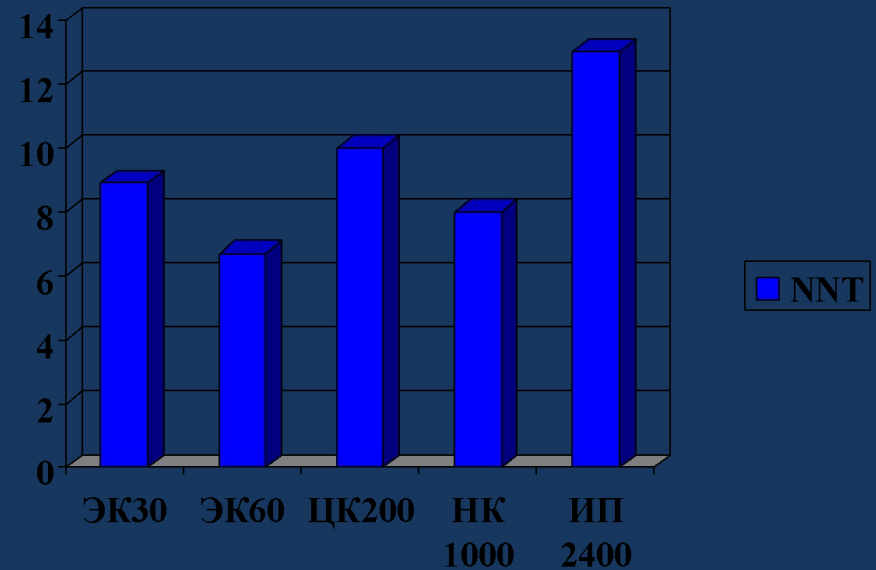


8 недель лечения



Больные с > 70% ответом
на различных неделях
приема

12 недель лечения



Боль в нижней части спины



- 58-84% взрослой популяции испытывали когда-либо боль в пояснице.
- 17% - хронические боли в пояснице.
- 13,8% - длительность болей не менее двух недель в течение последних 6 месяцев.
- 11% - социальная дезадаптация из-за болевого синдрома.

Методы лечения скелетно-мышечной боли в спине

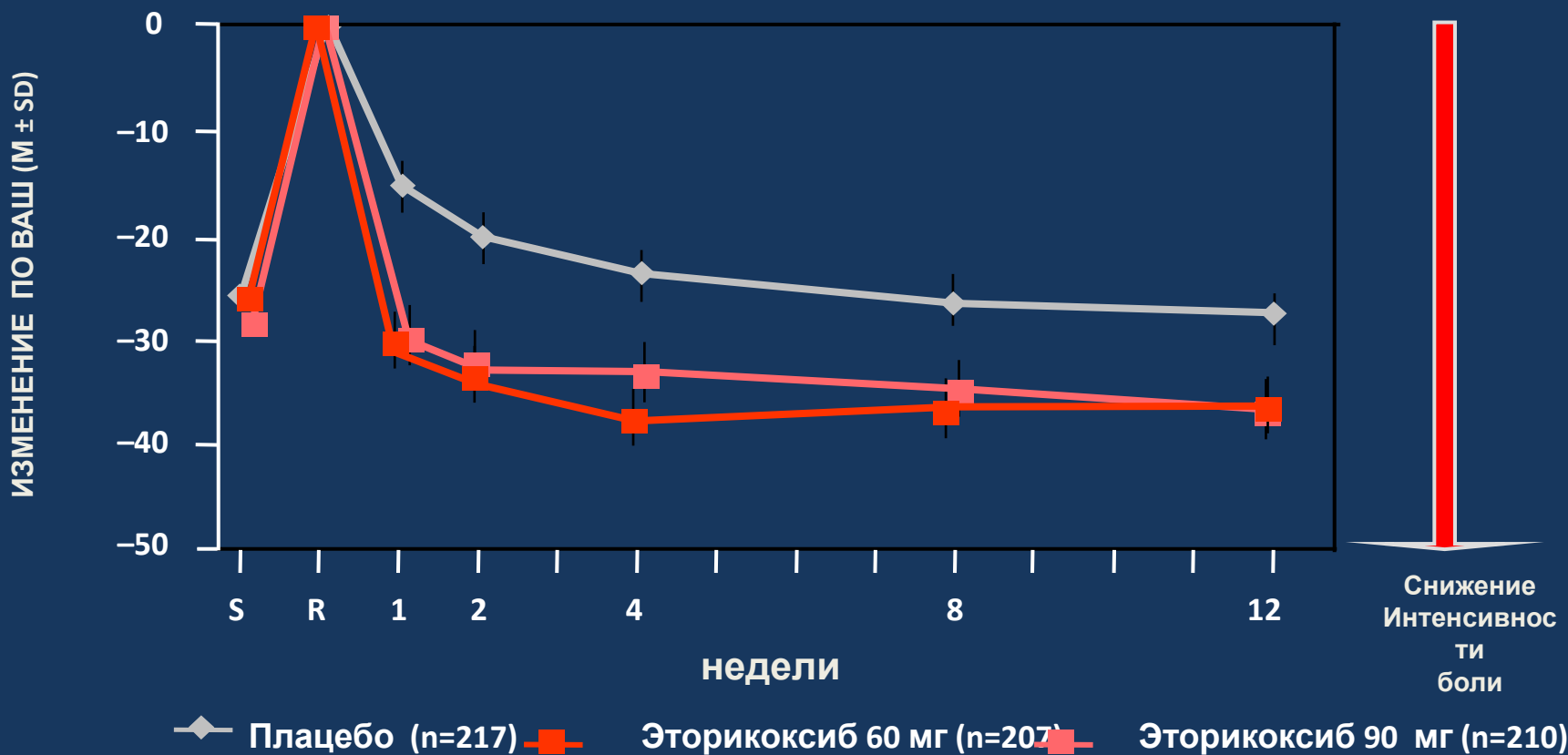
| метод лечения | рекомендации | степень доказанности | комментарии |
|-------------------------|---|----------------------|---|
| постельный режим | <u>должен быть исключен</u> | A | необходимо рекомендовать максимально полный объем повседневной активности |
| НПВП | <i>рекомендуются</i> | A | <i>НПВП – «препараты выбора» для острой боли в спине</i> |
| трамадол | рекомендуется при умеренной и интенсивной боли | A | в качестве дополнительного обезболивающего к НПВП |
| ацетаминофен | не рекомендуется для рутинного применения | B | имеются данные о большей эффективности НПВП |
| миорелаксанты | могут быть полезны при ночных болях и дискомфорте | B | могут применяться коротким курсом, недостаток – седативные побочные эффекты |

Методы лечения скелетно-мышечной боли в спине

| метод лечения | рекомендации | степень доказанности | комментарии |
|--|--|----------------------|---|
| ЧЭНС | не рекомендуется для рутинного применения | B | данные о пользе ограничены, однако метод безопасен |
| акупунктура/ массаж | не рекомендуется для рутинного применения | B | целесообразность применения ограничена, однако метод безопасен |
| изменение образа жизни: отказ от курения, снижение веса, физические упражнения | рекомендуется | C | ограничены доказательства эффективности из-за трудности сопоставления данных разных исследований |
| наркотические анальгетики | только при боли высокой интенсивности | C | качество исследований по сравнению с НПВП не достаточно. |
| мануальная терапия | не рекомендуются в качестве рутинного метода | C | нет четких доказательств эффективности, однако признано, что метод безопасен и повышает удовлетворение пациента |

Эторикоксиб более эффективен по сравнению с плацебо для облегчения хронической боли в нижней области спины через 4 и 12 недель ($P \leq 0.001$).

Хроническая боль в нижнем отделе спины
Эторикоксиб по сравнению с плацебо (исследование 3 фазы):
Интенсивность боли в течение 12 недель

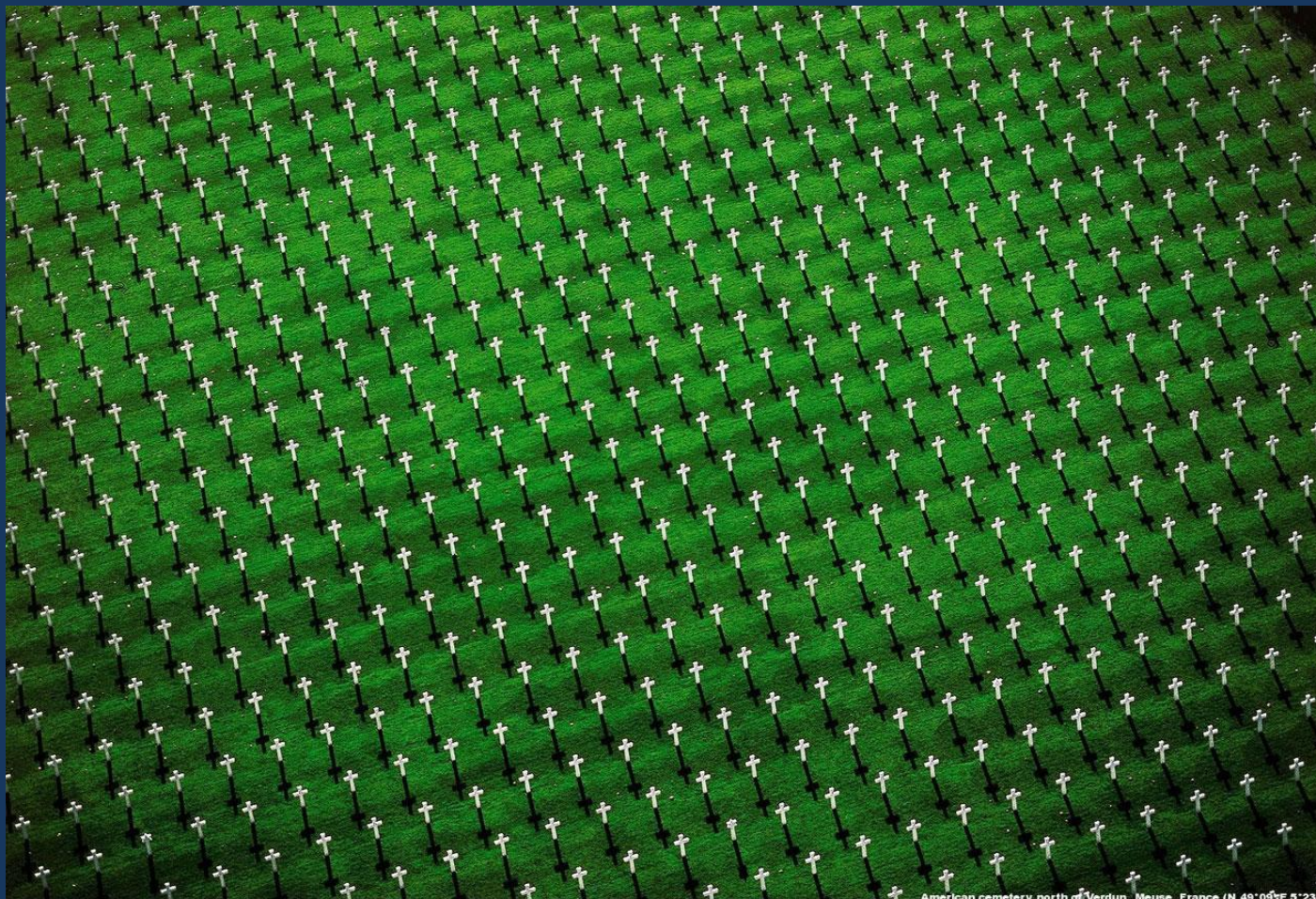


$P \leq 0.001$ для эторикоксиб (60мг) и (90мг) vs плацебо через 4 недели и 12 недель

НПВП-индуцированная гастропатия

•107 000 госпитализаций в год

•1 400 000 000 \$ в год



American cemetery north of Verdun, Meuse, France (N 49°09'E 5°23')
<http://www.gannarthusbertrand.org>

•16 500 смертей в

год

**ЦОГ-2 селективные
НПВП**

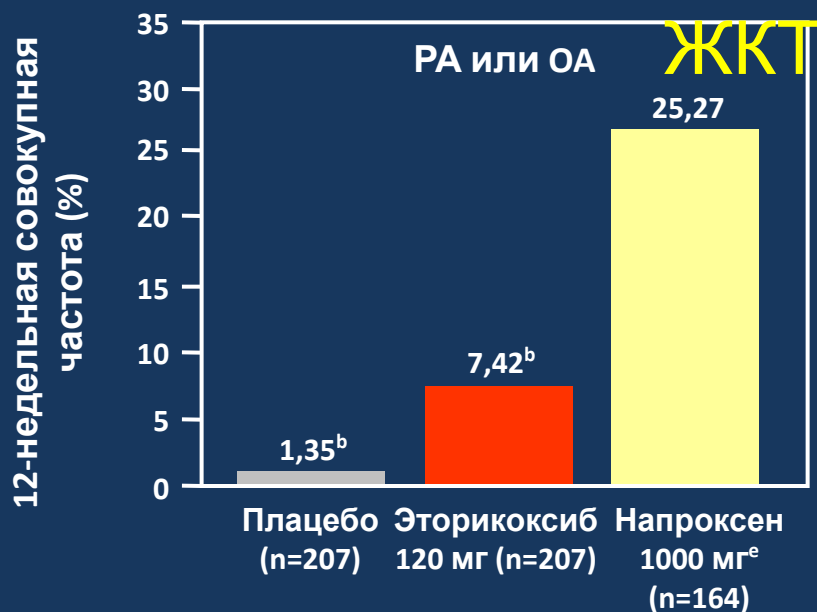


**«Традиционные»
НПВП**

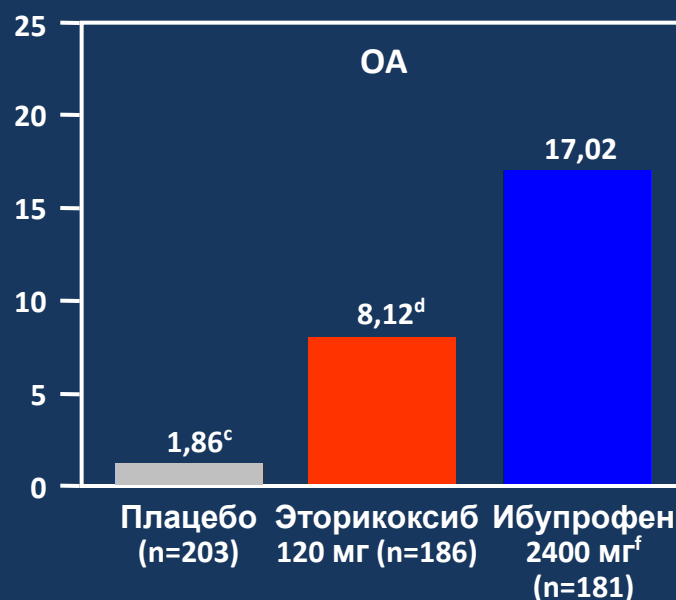
Риск тяжелого поражения ЖКТ при длительной терапии

Эторикоксиб 120 мг/сут vs напроксен 1 000 мг/сут
Эторикоксиб 120 мг/сут vs ибупрофен 2 400 мг/сут

ЯЗВЫ



Исследование 1



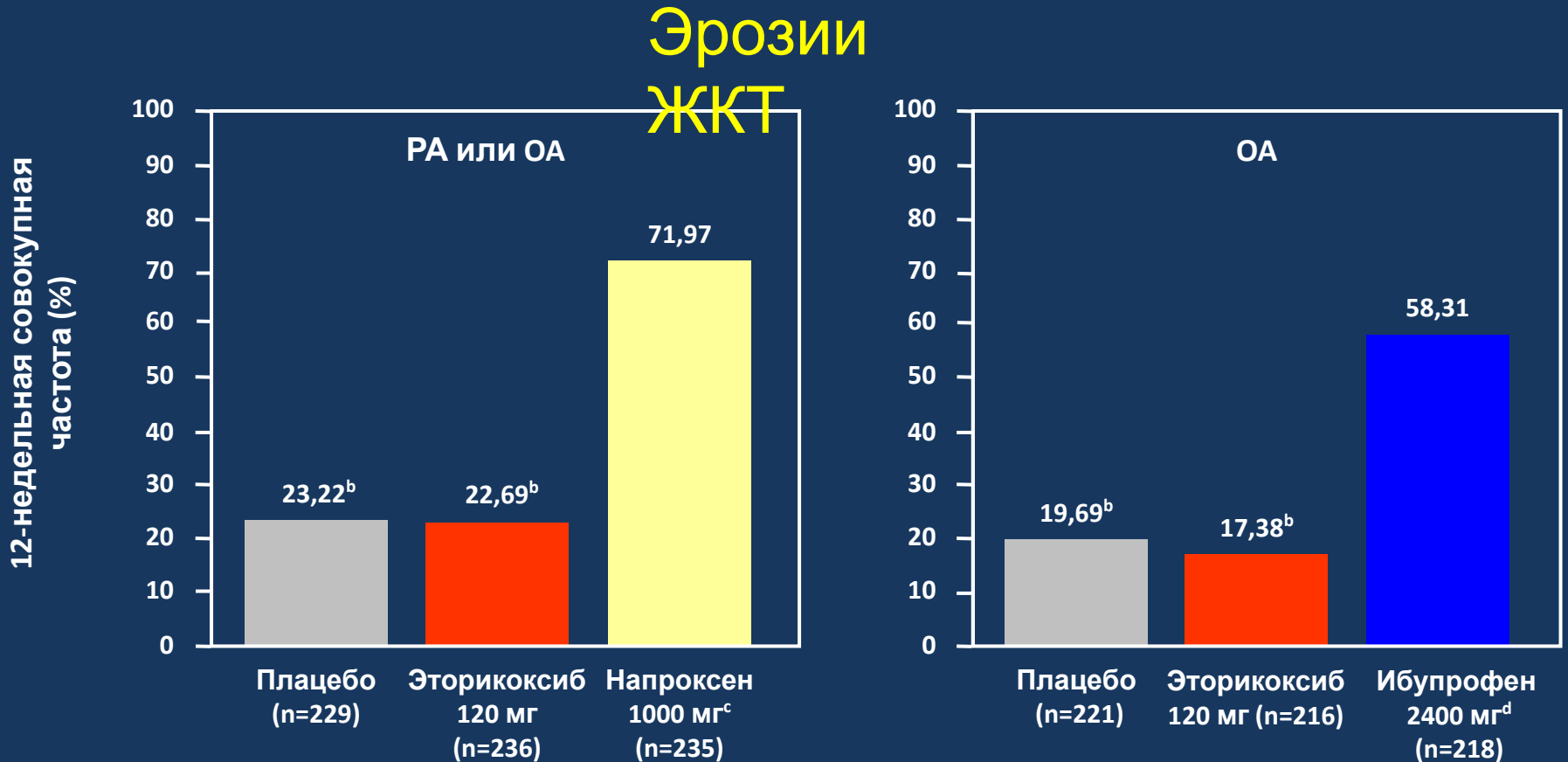
Исследование 2

Хотя исследования не разрабатывались для сравнения частоты язв при плацебо с эторикоксибом, последующий анализ выявил значимые различия в исследовании 1 ($p=0,002$) и исследовании 2 ($p=0,003$).^{2,3}

^b $p < 0,001$ для эторикоксиба и плацебо в сравнении с напроксеном; ^c $p < 0,001$ для плацебо в сравнении с ибупрофеном; ^d $p = 0,007$ для эторикоксиба в сравнении с ибупрофеном; ^e500 мг два раза в день; ^f800 мг три раза в день

Риск тяжелого эрозивного поражения ЖКТ при длительной терапии

Эторикоксиб 120 мг/сут vs напроксен 1 000 мг/сут
Эторикоксиб 120 мг/сут vs ибупрофен 2 400 мг/сут



^c500 мг два раза в день; ^d800 мг три раза в день

Hunt RH et al *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:201–210; Hunt RH et al *Am J Gastroenterol* 2003;98:1725–1733..

Кардиоваскулярная



безопасность

| NSAID | Myocardial Infarction | Stroke | Cardiovascular Death |
|-------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Naproxen | 0.82 (0.37 to 1.67) | 1.76 (0.91 to 3.33) | 0.98 (0.41 to 2.37) |
| Ibuprofen | 1.61 (0.50 to 5.77) | 3.36 (1.00 to 11.60) | 2.39 (0.69 to 8.64) |
| Diclofenac | 0.82 (0.29 to 2.20) | 2.86 (1.09 to 8.36) | 3.98 (1.48 to 12.70) |
| Celecoxib | 1.35 (0.71 to 2.72) | 1.12 (0.60 to 2.06) | 2.07 (0.98 to 4.55) |
| Etoricoxib | 0.75 (0.23 to 2.39) | 2.67 (0.82 to 8.72) | 4.07 (1.23 to 15.70) |
| Rofexcoxib | 2.12 (1.26 to 3.56) | 1.07 (0.60 to 1.82) | 1.58 (0.88 to 2.84) |
| Lumiracoxib | 2.00 (0.71 to 6.21) | 2.81 (1.05 to 7.48) | 1.89 (0.64 to 7.09) |

Программа MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term)

- ✓ Возраст ≥ 50 лет
- ✓ ОА коленных, т/бедренных суставов, суставов кистей, позвоночника
- ✓ Потребность в длительном приеме НПВП
- ✓ Наличие КВ- риска и риска поражения ЖКТ
- ✓ Возможность приема аспирина и ингибиторов протонной помпы
- ✓ (33% принимали аспирин и 40% ИПП $\geq 75\%$)

Р
а
н
д
о
м
и
з
а
ц
и
я

n= 17 412

Эторикокиб
60 мг/сут или 90 мг/сут
(ОА)
90 мг/сут (РА)

n= 17 289

Диклофенак 150
мг/сут
50 мг 3 р/д или
75 мг 2 р/д

MEDA

Случаи (на 100 пациенто-лет)

| | | | |
|--------------------------------------|--|------------------|---------------|
| Поражение верхних отделов ЖКТ | Отношение рисков эторикокиб vs диклофенак | 95% ДИ | p |
| | 0.69 | 0.57–0.83 | 0.0001 |

Laine L, Curtis S P, Cryer B et al. *Lancet* 2007; 369:465–73.

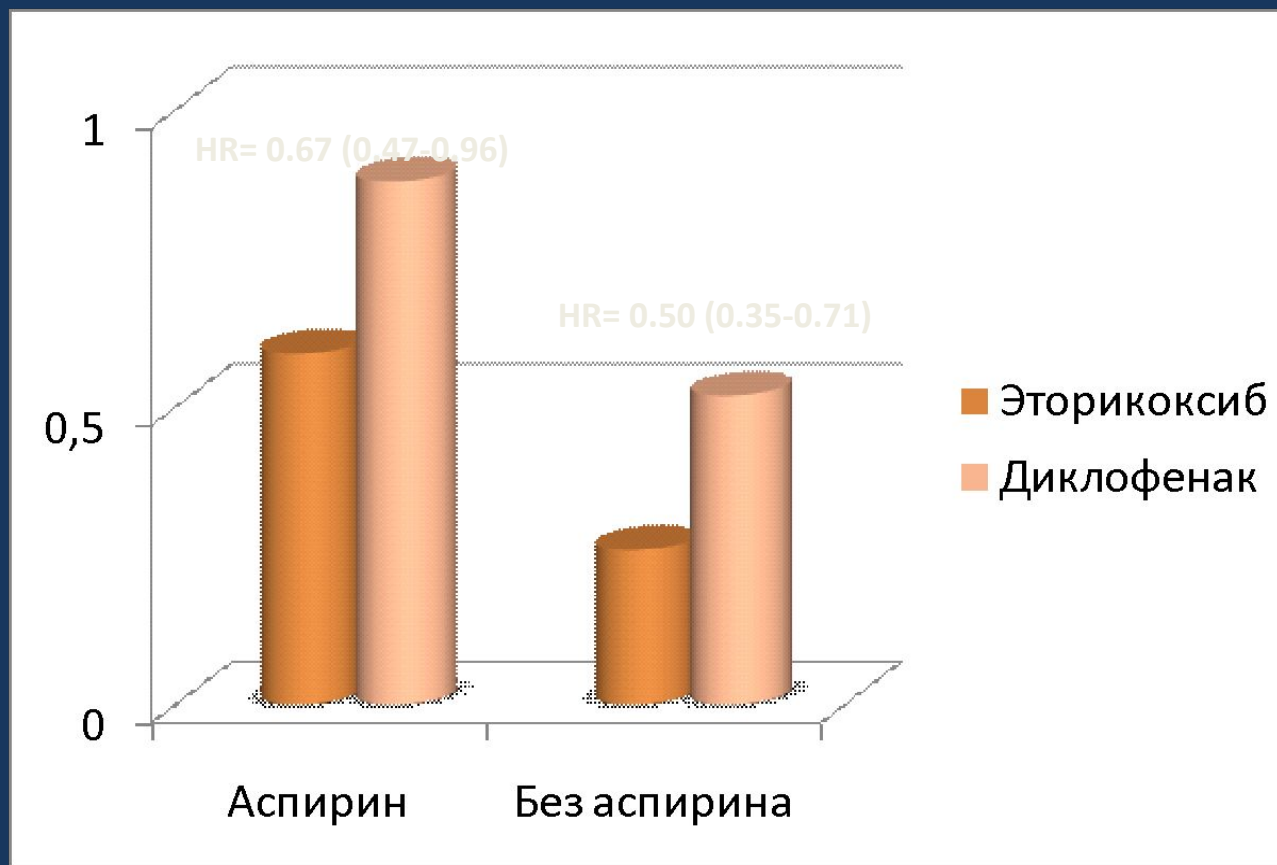
| | Эторикокиб | Диклофенак | Отношение рисков (95% ДИ) |
|---|-------------------|-------------------|----------------------------------|
| Тромботические сердечно-сосудистые события | 1.24 | 1.30 | 0.95 (0.81–1.11) |

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

Нежелательные явления со стороны верхних отделов ЖКТ: Эторикоксиб (Аркоксия) vs диклофенак

На 100 пациентов при использовании аспирина лет

%



n= 5 752 5 680 11 660 11609

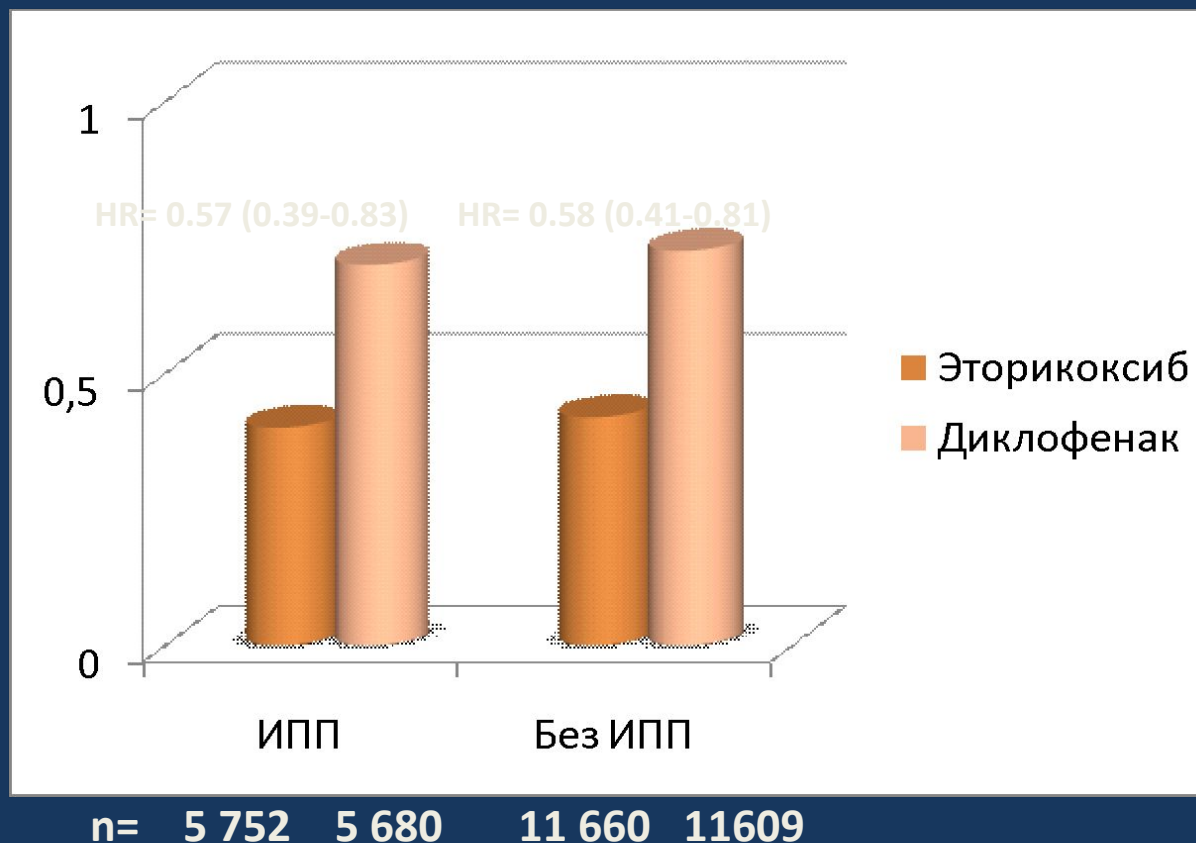
Нежелательные явления со стороны верхних отделов ЖКТ: Эторикоксиб (Аркоксия) vs диклофенак

при использовании ингибиторов протонной

На 100 пациенто-лет

ПОМПЫ

%



Печеночная недостаточность

Частота отмен из-за побочных эффектов, связанных с патологией печени:

Эторикоксиб vs диклофенак (программа MEDAL)



