

АРКОКСИА (эторикоксиб, MSD)

**НОВЫЙ НПВС
БЫСТРОГО И ДЛИТЕЛЬНОГО
ДЕЙСТВИЯ**



Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

- НПВП относятся к числу самых распространенных лекарственных средств, применяемых в клинической практике
- НПВП незаменимы при заболеваниях, сопровождающихся воспалением, болями и лихорадкой

Нестероидные противовоспалительные препараты

- В мире ежегодно выписывается **60 млн** рецептов на НПВП
- В Европе НПВП назначают **82%** врачей общей практики и **84%** ревматологов
- НПВП используют у **20%** стационарных больных
- Наиболее частая причина применения НПВП - ***болевогой синдром***

Показания к назначению НПВП (1)

- Воспалительные и дегенеративные ревматические заболевания:
 - ревматоидный артрит;
 - анкилозирующий спондилит;
 - другие спондилоартриты;
 - остеоартроз;
 - межпозвонковый остеохондроз и деформирующий спондилит;
 - микрокристаллические артропатии (подагра)
 - диффузные заболевания соединительной ткани
- Боли в нижней части спины
- Ревматические заболевания мягких тканей

Показания к назначению НПВП (2)

- Кардиология (профилактика тромбозов, воспалительные кардиопатии, ИБС?, атеросклероз?)
- Посттравматические и послеоперационные болевые синдромы, сопровождающиеся воспалением и отеком
- Малая хирургия
- Заболевания, сопровождающиеся болевым синдромом и воспалением
- Заболевания, сопровождающиеся болевым синдромом
- Тяжелые приступы мигрени
- Критические дни у женщин
- Почечная и желчная колика
- Деменция Альцгеймеровского типа
- Онкология (колоректальный рак, профилактика метастазирования)

Нестероидные противовоспалительные препараты: история

- 1898 аспирин
- > 1940 фенилбутазон
- 1963 индометацин
- > 1980 ибупрофен, кетопрофен, напроксен, диклофенак
- > 1990 пироксикам, набуметон, нимесулид
- > 1995 мелоксикам, лорноксикам, ацеклофенак, целекоксиб, рофекоксиб (виокс)
- > 2000 вальдекоксиб (бекстра), паракоксиб, **эторикоксиб и др. коксибы**

Функциональная активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2



Категории ингибиторов ЦОГ

- **Избирательное** ингибирование ЦОГ-1 (аспирин)
- **ЦОГ-2 неселективные** (все «стандарт-ные» НПВП, включая диклофенак, индометацин, напроксен, ибупрофен и т.д.)
- **Частично селективные ЦОГ-2** ингибиторы (мовалис)
- **Специфические ЦОГ-2** (эторикоксиб, целекоксиб, рофекоксиб)

НПВП: успех vs риск

успех

Уменьшение боли
(уровень интенсивности боли)

Снижение воспаления

Улучшение физической активности
(степень ФН,
неблагоприятные мех. факторы)

Улучшение качества жизни

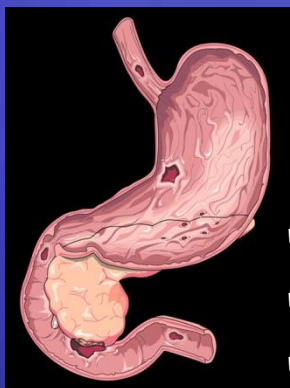


риск

Увеличение риска ЖКТ
(высокие дозы НПВП,
коморбидные, предшествующие
состояния, возраст)

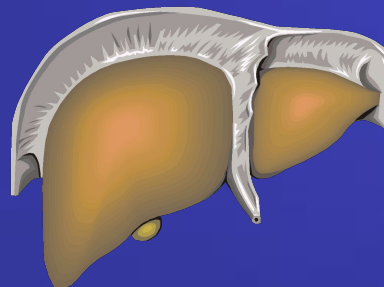
**КВ риск, связанный с НПВП/
ЦОГ-2 ингибиторами**
(возраст, ожирение, физическая,
активность, коморбидность)

Побочные эффекты НПВП



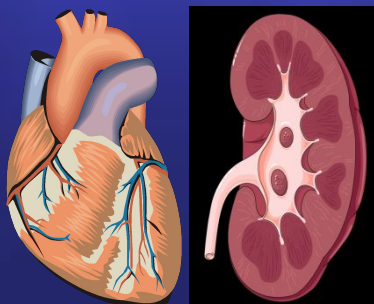
Желудочно-кишечные

- ✓ диспепсия
- ✓ язвы
- ✓ кровотечение/перфорация



Печеночные

- ✓ повреждение печеночных клеток

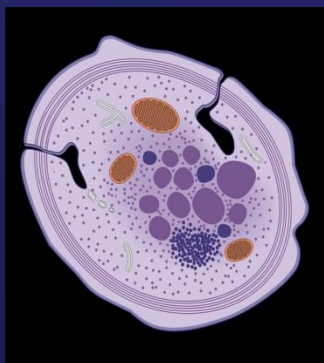


Кардио-ренальные

- ✓ артериальная гипертензия
- ✓ периферические отеки

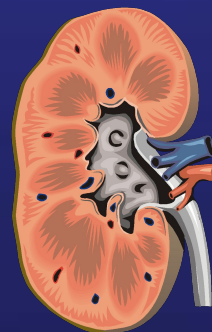
Тромбоцитарные

- ✓ нарушение агрегации
- ✓ повышение риска кровотечения



Почечные

- ✓ Снижение клубочковой фильтрации
- ✓ интерстициальный нефрит



Кожные

НПВС- что важно для выбора???

- Эффективность
- Удобство применения
- Доступность



АРКОКСИА (эторикоксиб): – новое средство от боли с улучшенными характеристиками

В клиническом исследовании оценки быстроты эффекта:

- Быстрый обезболивающий эффект уже через **24 минуты**
- Длительный обезболивающий эффект в течение **24 часов**



АРКОКСИА® (ЭТОРИКОКСИБ) ЗАРЕГИСТРИРОВАНА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПО ШИРОКОМУ СПЕКТРУ ПОКАЗАНИЙ¹

ПРИ БОЛИ И ВОСПАЛЕНИИ, ВЫЗВАННЫХ СЛЕДУЮЩИМИ СОСТОЯНИЯМИ

- ОСТЕОАРТРОЗ

60 мг
раз в день

- РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ
- АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ

90 мг
раз в день

- ОСТРЫЙ ПОДАГРИЧЕСКИЙ АРТРИТ

120 мг^а
раз в день

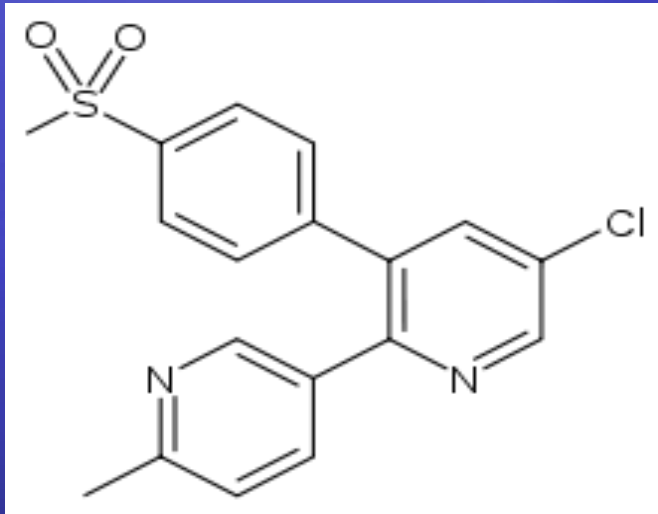
Приведенные дозы для каждого показания соответствуют максимально рекомендуемым суточным дозам¹.

^а Препарат АРКОКСИА 120 мг следует использовать только для купирования острой боли; длительность терапии при этом не должна превышать 8 суток¹.

Перед назначением препарата АРКОКСИА внимательно прочтите инструкцию по применению, в особенности разделы, посвященные противопоказаниям и мерам предосторожности.



Эторикоксиб: фармакология



**Самый селективный
ЦОГ-2 ингибитор:
Соотношение**

ЦОГ-1/ЦОГ-2 = 106

- Хорошо всасывается с высокой C_{max} , коротким T_{max} (примерно 1 час) и почти 100 % биодоступностью
- Линейная фармакокинетика: концентрация в плазме крови возрастает пропорционально принятой дозе
- $t_{1/2}$ приблизительно 24 часа
- Применение 1 раз в сутки

Matsumoto A., Cavanaugh P. Etoricoxib. *Drugs Today (Barc)*. 2004, 40(5): 395-414.

Martina S., Vesta K., Ripley T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor. *Ann Pharmacother.*, 2005, 39(5): 854-862.

Быстрый и длительный эффект

	T_{\max} , часы	$t_{1/2}$
Эторикоксиб	1	22
Целебрекс	2–3	8–12
Диклофенак натрия	2–4	1–2,3
Ибупрофен	1–2	1,8–2
Мелоксикам	4,9–6	15–20
Напроксен	2–4	12–17
Индометацин	0,5–2	3–11
Нимесулид	2–3	2–5

АРКОКСИА (эторикоксиб): T_{\max} и $t_{1/2}$

Аркоксия – самый высокоселективный к ЦОГ-2 препарат среди НПВС



*Сравнительная селективность НПВП:
ПК50 для подавления ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в исследованиях
цельной крови человека¹*

Препарат	Индекс селективности к ЦОГ-2 по ПК50 ЦОГ-1/ЦОГ-2
Эторикоксиб	106
Целекоксиб	7,6
Нимесулид	7,3
Диклофенак	3,0
Мелоксикам	2,0
Индометацин	0,4
Ибупрофен	0,2

Примечание: ПК50 – подавляющая концентрация 50; все значения – средние ± станд. отклонение. Препараты расположены в порядке селективности в отношении ЦОГ-2



Остеоартроз

Обзор исследований препарата

АРКОКСИА (эторикоксиб)

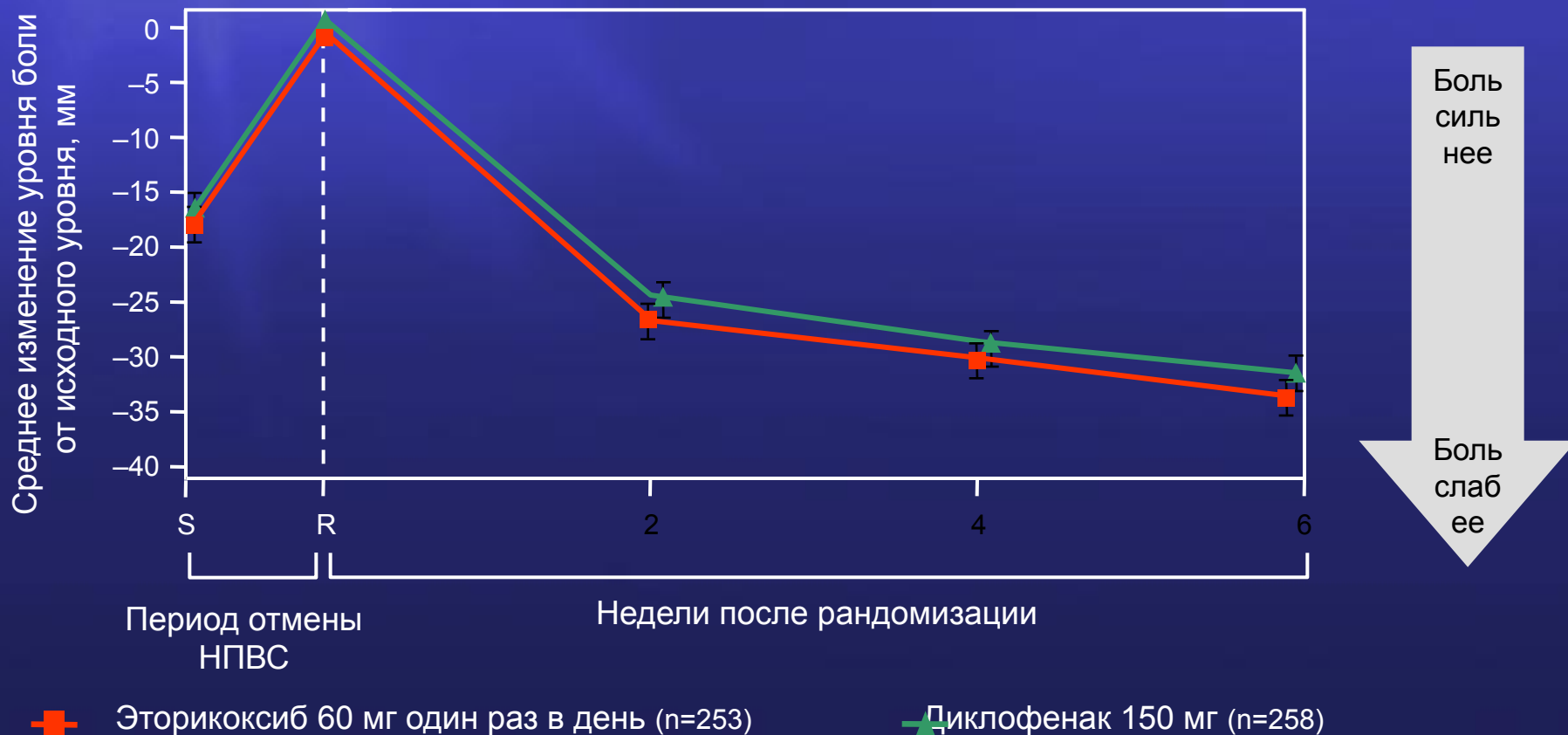
Остеоартроз (ОА)



Хроническое заболевание, связанное с поражением различных структур сустава, их быстрым «изнашиванием» и снижением устойчивости к обычным нагрузкам. Основное проявление – хроническая суставная боль.

АРКОКСИА 60 мг 1 раз в день, не менее эффективно, чем максимальная дозировка диклофенака (50 мг 3 раза в день), облегчает боль

Шкала боли WOMAS^a



^aШкала VAS от 0 до 100 мм (0 – отсутствие боли, 100 – очень сильная боль).

P=NS эторикоксиб в сравнении с диклофенаком.

Адаптировано Zacher J, et al. *Curr Med Res Opin.* 2003;19(8):725–736.

АРКОКСИА 60мг 1 раз в день в сравнении с диклофенаком PGART^a через 4 часа^b (день 1)

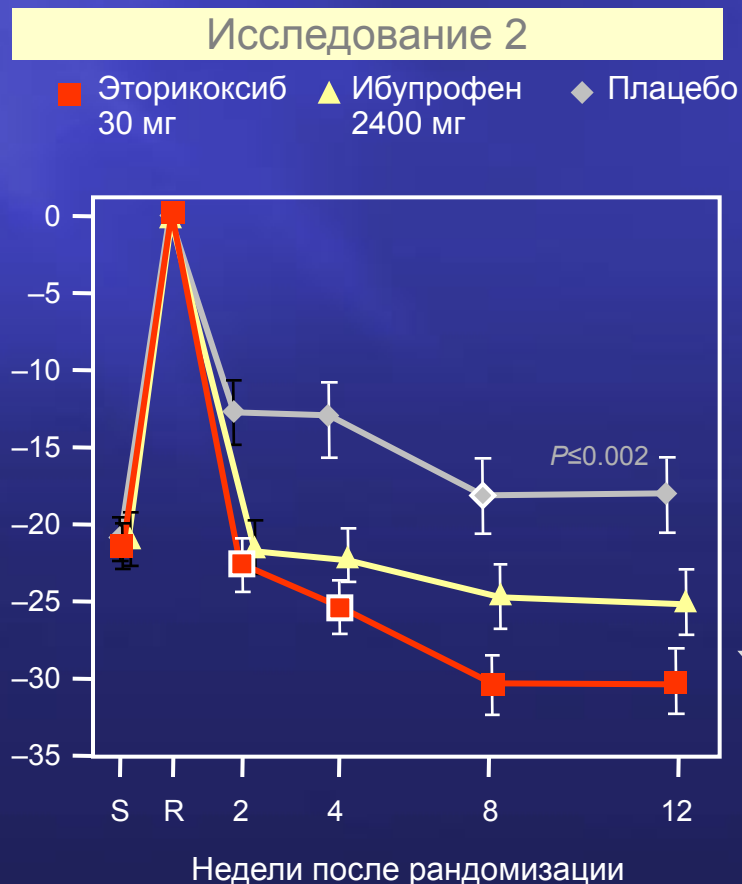


В результате лечения эторикоксибом, в отличие от первой дозы диклофенака, значительное количество пациентов отмечают хорошие и превосходные результаты

^a4-балльная шкала Likert (0 – превосходно, 4 – нет результата); ^b4 часа ± 15 минут после первой, утренней, дозы; ^cP=0.007 для эторикоксиба 60 мг в сравнении с диклофенаком 50 мг – хорошие или превосходные результаты; ^dначальная доза.

Адаптировано Zacher J, et al. *Curr Med Res Opin.* 2003;19(8):725–736.

АРКОКСИА 30 мг 1раз в день более эффективна, чем ибупрофен 2400мг в день (как 12 табл по 200 мг)



Боль
силь
нее

Боль
слаб
ее

^Aшкала изменения боли после визита обострения (LS среднее), от 0 (нет) до 100 (очень сильное) мм VAS.

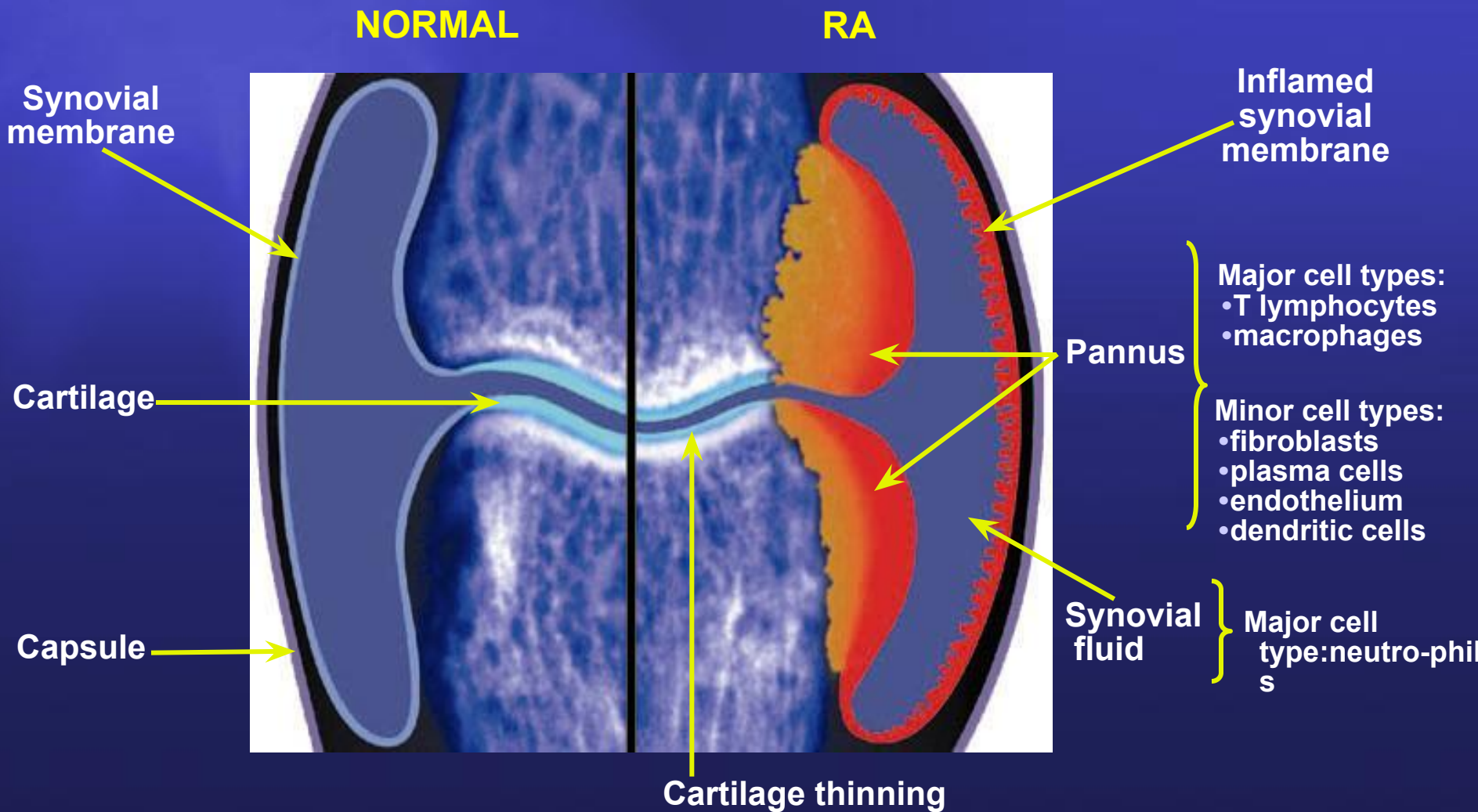
Адаптировано Wiesenhutter CW, et al. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(4):470–479.

Ревматоидный артрит

Обзор исследований препарата

АРКОКСИА (эторикоксиб)

Ревматоидный артрит: Синовит и деструкция сустава

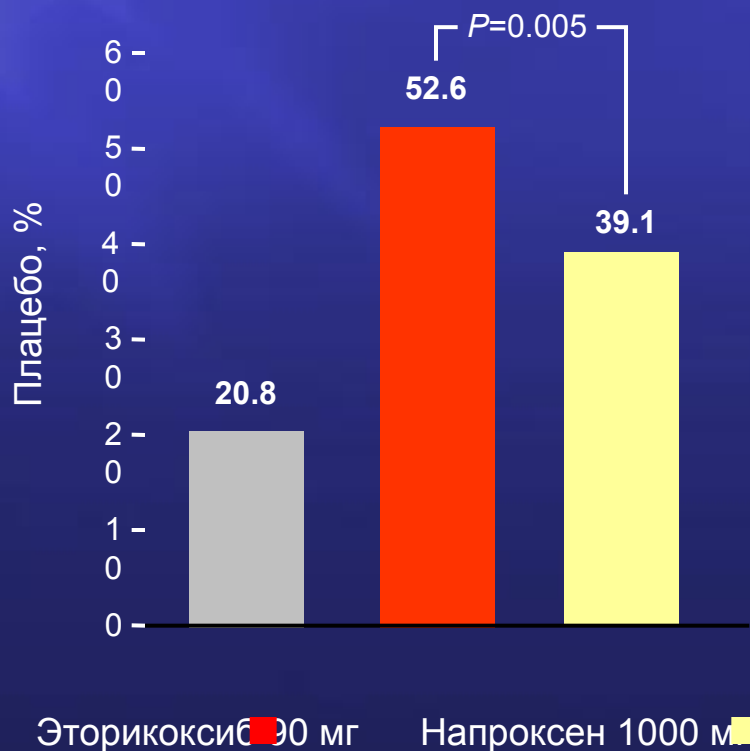


Adapted from Feldmann M, et al. *Ann Rev Immunol.* 1996;14:397-440;
Pincus T. *Drugs.* 1995;50(suppl 1):1-14; Tak P, Bresnihan B. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2619-2633.



Ревматоидный артрит

Уменьшение боли и припухлости



ACR20 респонденты через 12 недель

^a $P < 0.001$ для эторикоксиба и напроксена против плацебо; ^b $P = 0.810$ для эторикоксиба в сравнении с напроксеном; ^c500 мг два раза в день.

ACR – американский колледж ревматологии.

Адаптировано Matsumoto AK, et al. *J Rheumatol.* 2002;29(8):1623–1630; Collantes E, et al. *BMC Fam Pract.* 2002;3(1):10.

Анкилозирующий спондилит (АС)

Обзор исследований препарата

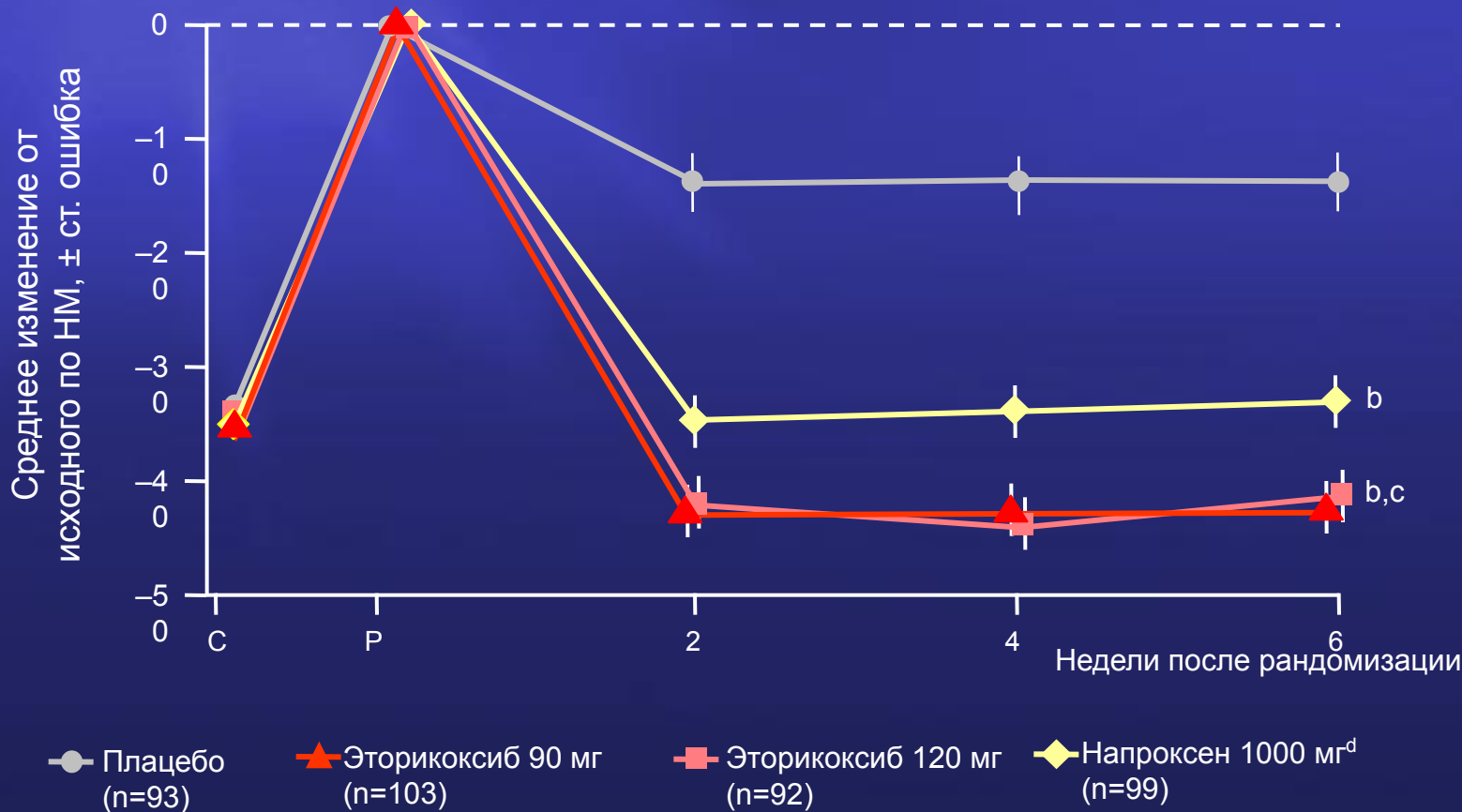
АРКОКСИА (эторикоксиб)

Анкилозирующий спондилит



АРКОКСИА (90 и 120 мг) эффективнее устраняла боль в спине при АС, чем напроксен в дозе 1000 мг

Оценка пациентом боли в спине



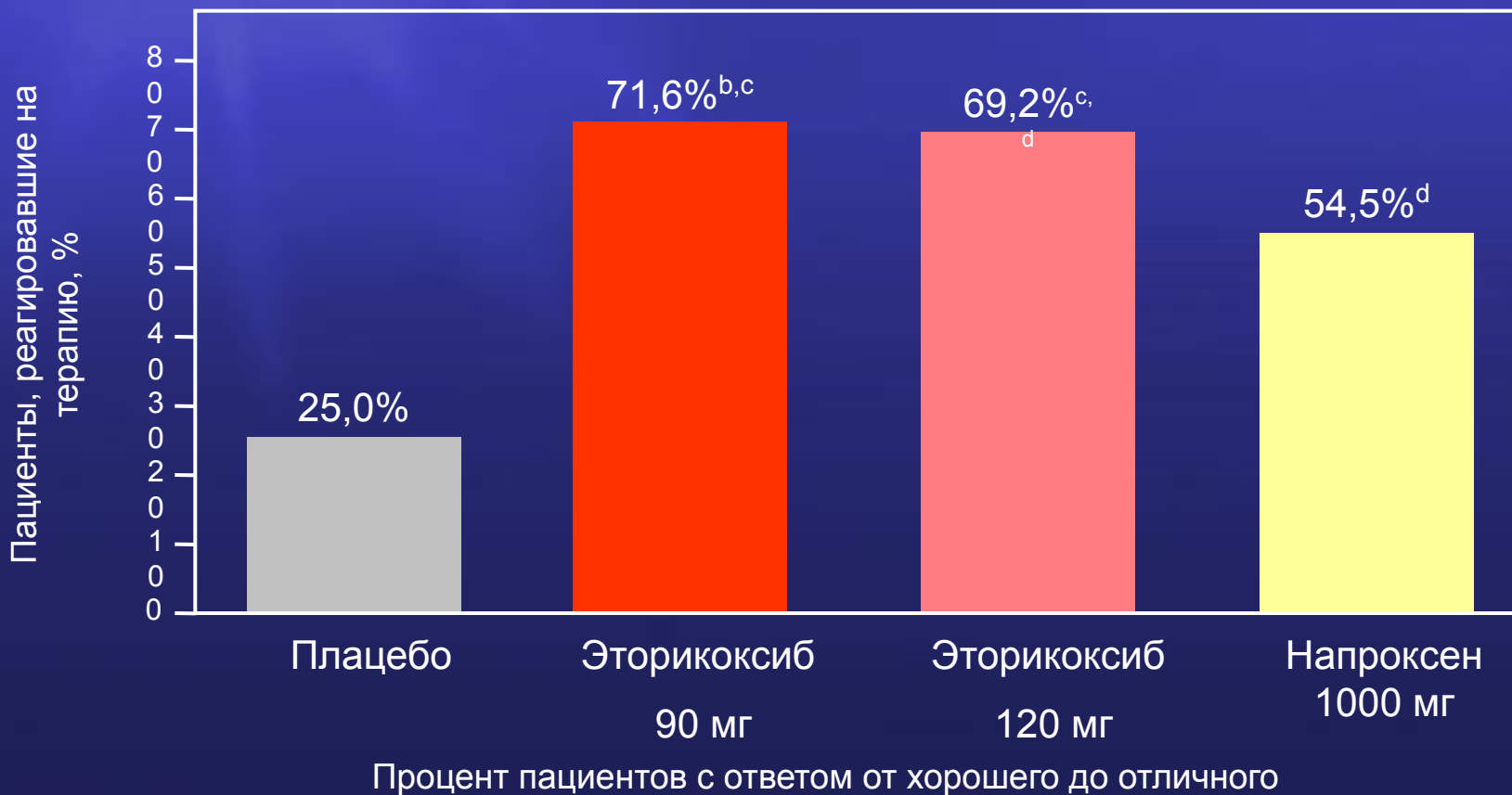
НМ= метод наименьших квадратов; С=скрининг; Р=рандомизация.

^АВАШ от 0 до 100 мм VAS (0=нет, 100=очень выраженная); ^В $P < 0,001$, для всех видов терапии по сравнению с плацебо; ^С $P < 0,050$, эторикоксиб 90 мг и 120 мг по сравнению с напроксеном; ^Д500 мг 2 раза в сутки.

С изменениями из van der Heijde D, et al. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1205–1215.

Доля пациентов, с “хорошим” или “отличным” ответом на терапию была выше в группе АРКОКСИИ

Общая оценка пациентом ответа на терапию через 6 недель



^aШкала от 0 до 4 баллов (0=отличный, 4=нет ответа); ^b $P=0,013$ по сравнению с напроксеном; ^c $P<0,001$, все виды терапии по сравнению с плацебо; ^d $P=0,052$ по сравнению с напроксеном; ^e500 мг 2 раза в сутки.

С изменениями из van der Heijde D, et al. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1205–1215.

Боли в спине

Боли в позвоночнике

- Занимают 5 место среди всех причин обращений к врачу и 2 место среди причин утраты трудоспособности
- С ними связано примерно 25% от общих потерь рабочего времени
- Максимальная заболеваемость отмечается у лиц 30-50 лет

Основные причины вертеброгенных болей

- Мышечно-тонический (миофасциальный) болевой синдром
- Дегенеративные изменения позвоночника
- Спондилолистез
- Спинальный стеноз
- Грыжа диска
- Воспалительные неинфекционные заболевания (АС, ПсА, РА)
- Инфекционные спондилиты (tbc, , бруцеллез)
- Травматические повреждения
- Другие (остеопороз, новообразования)

Алгоритм лечения острой боли

• 1-3-й день

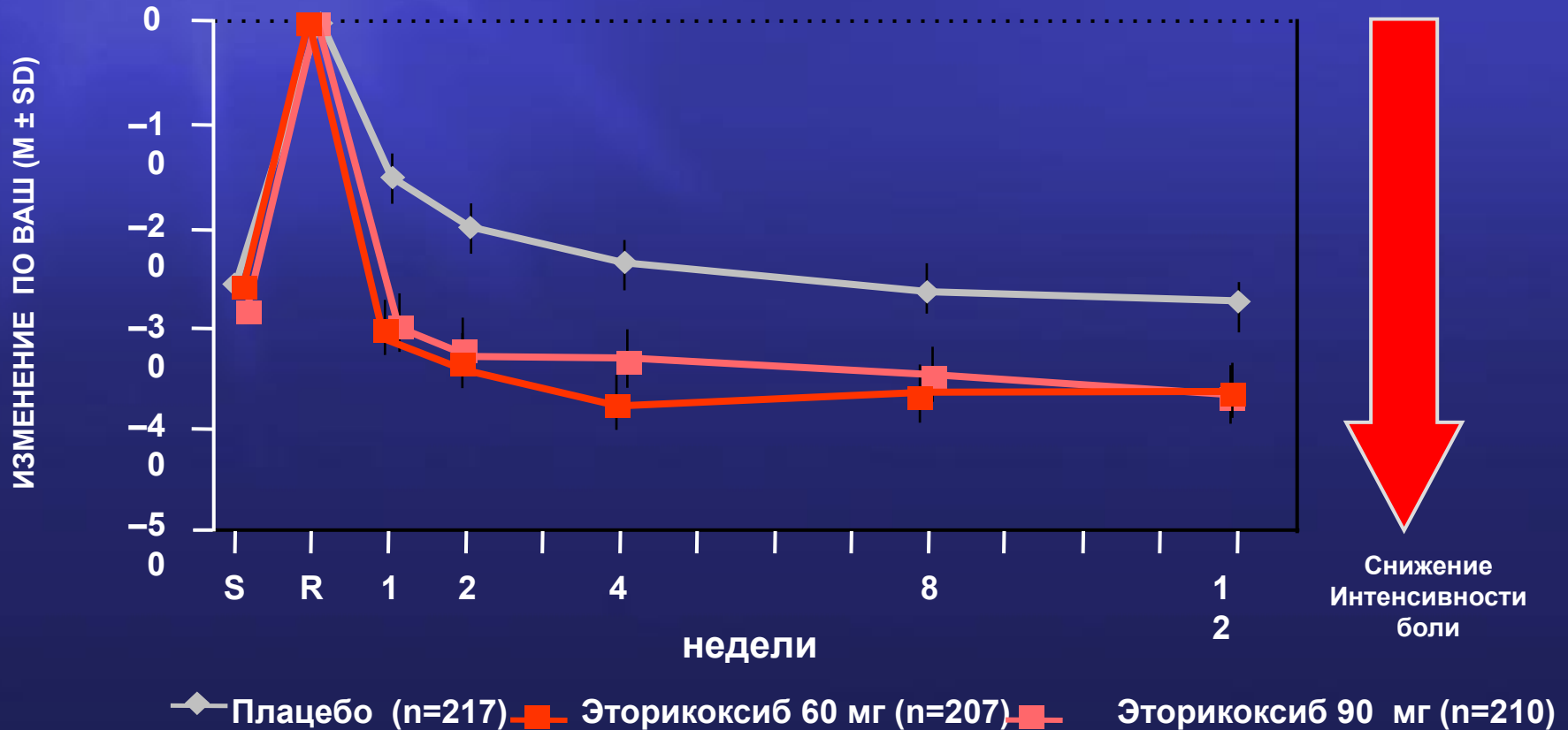
- Строгий постельный режим
- Купирование боли по часам/блокады, включая **НПВП**
- Миорелаксанты

• 2-10-й день

- Полупостельный режим
- Купирование боли по часам/блокады - **НПВП**
- Миорелаксанты
- Умеренные физические упражнения
- ФТЛ

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

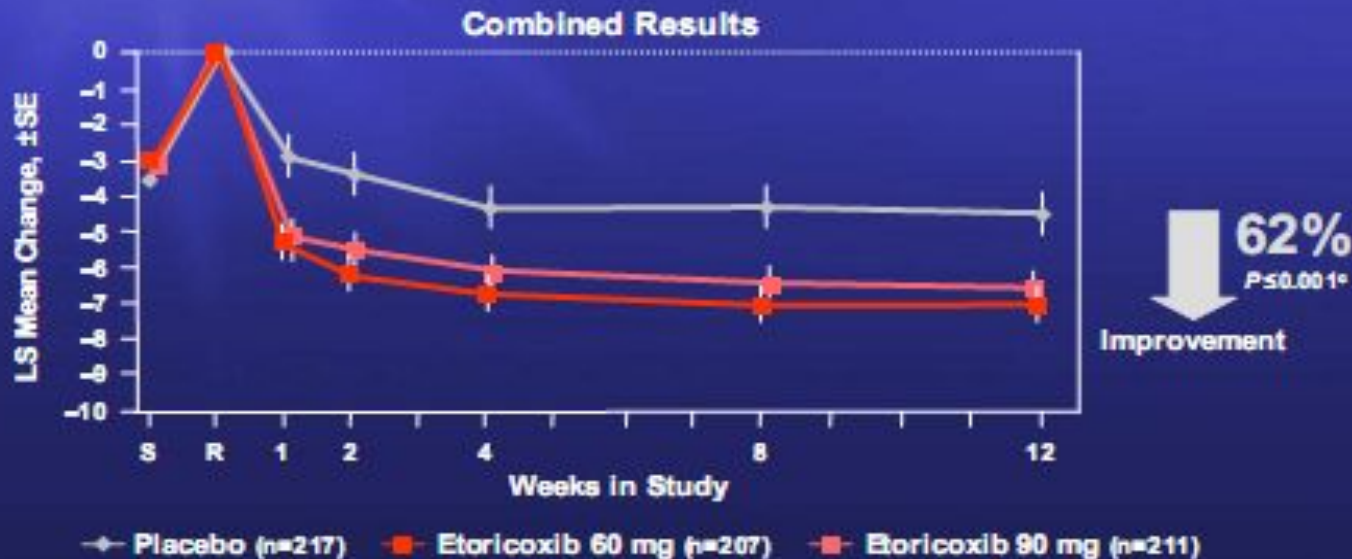


$P \leq 0.001$ для эторикоксиб (60мг) и (90мг) vs плацебо через 4 недели и 12 недель

Эторикокиб уменьшает тяжесть и продолжительность нетрудоспособности, связанной с хронической болью в нижней области спины на 12 нед лечения

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

Etoricoxib significantly reduced limitation of movement



*Combined results from 2 studies; *0-24 scale (decrease in score indicates improvement); *P<0.001 for both etoricoxib doses vs placebo at 4 and 12 weeks.

Пациенты, принимавшие эторикокиб в дозе 60 мг, продемонстрировали
На **62%** большее улучшение подвижности за 12 недель, чем пациенты из группы плацебо.

Подагра

Острый подагрический артрит

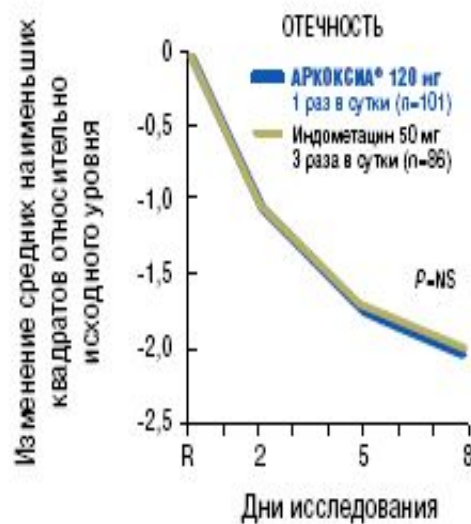
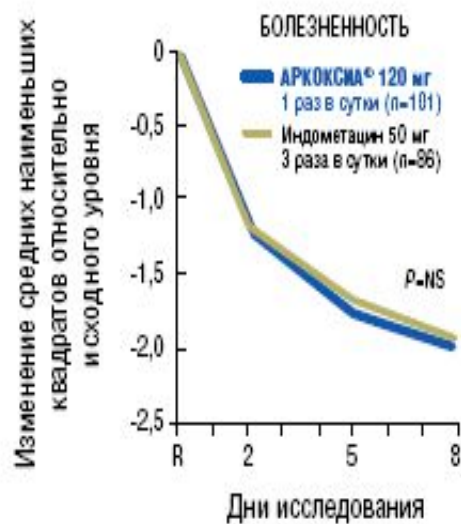


- Острейшее начало
- Выраженная боль и воспаление
- Максимальная выраженность в 1 день
- Высокая эффективность НПВС

В исследовании у пациентов с острым подагрическим артритом продолжительностью 8 дней было показано, что:

АРКОКСИА® 120 мг^b 1 раз в сутки так же эффективно устраняет болезненность и отечность пораженного сустава, как и индометацин (50 мг 3 раза в сутки)^{1,2,с}

Выраженность отечности и болезненности пораженного сустава при остром подагрическом артрите (согласно оценкам исследователей)^d



Адаптировано из: Rubin et al.¹ и Novato et al.²
^a Индекс 0-3 по шкале Вейкерт
NS — нет значимой разницы, R — рандомизация

^a АРКОКСИА® 120 мг следует использовать только для купирования острой боли; длительность терапии при этом не должна превышать 8 суток.¹



Аркоксия 120 мг- быстрое и длительно купирование острой зубной боли

В двух 24-часовых исследованиях у пациентов (N=225) с острой постоперационной зубной болью было показано, что:

АРКОКСИА® 120 мг обеспечивает быстрое и длительное купирование выраженного болевого синдрома



**АРКОКСИА® 120 мг эффективнее,
чем оксикодон/парацетамол 10/650 мг¹⁻³**



Адаптировано из Chang et al.¹
⁴P<0.001 по сравнению с плацебо.
¹P<0.001 АРКОКСИА® 120 мг по сравнению с оксикодоном/парацетамолом 10/650 мг.



- Пациенты, получавшие препарат АРКОКСИА®, отмечали значительное снижение боли, по сравнению с теми, кто принимали оксикодон/парацетамол 10/650 мг²

Препарат АРКОКСИА® в дозе 120 мг следует использовать только для купирования острой боли; длительность терапии при этом не должна превышать 8 суток¹.

1. Данные компании MSD.

2. Chang DJ, Desjardins PJ, King TR, et al. The analgesic efficacy of atoroxicib compared with oxycodone/acetaminophen in an acute postoperative pain model: a randomized, double-blind clinical trial. *Anesth Analg*. 2004;99(3):807-815.

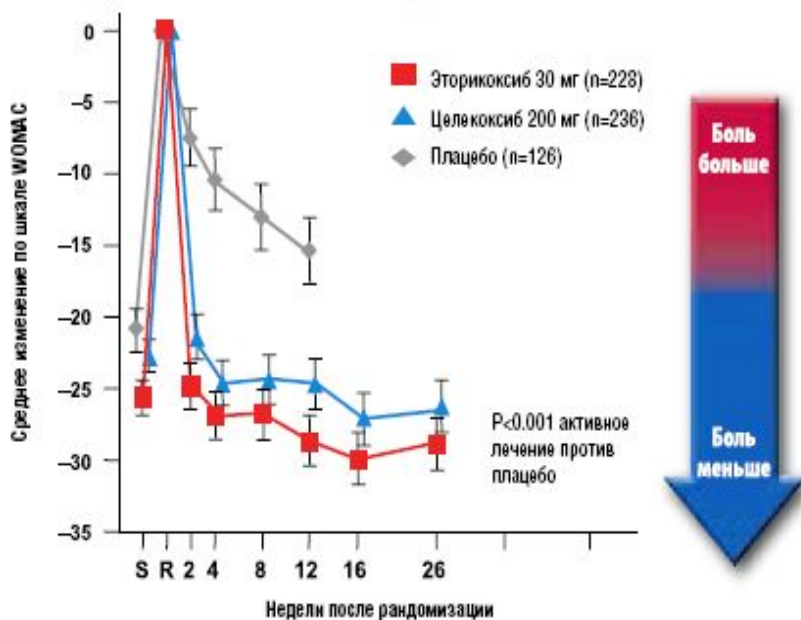
3. Malmstrom K, Kozay P, Coughlin H, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study comparing the analgesic effect of atoroxicib to placebo, naproxen sodium, and acetaminophen with or without using the dental impaction pain model. *Clin J Pain*. 2004;20(3):147-155.

4. Malmstrom K, Sapov A, Coughlin H, et al. Etoroxicib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. *Clin Ther*. 2004;26(5):567-579.

Сравнение Эторикоксиба 30 мг с Целекоксибом 200 мг

АРКОКСИА® (Эторикоксиб) в дозе 30 мг демонстрирует сравнимую эффективность с целекоксибом в дозе 200 мг¹

Эторикоксиб 30 мг в сравнении с целекоксибом 200 мг, шкала боли WOMAC^a



^aИзменения шкалы боли (LS среднее) от 0 (отсутствие) до 100 (очень сильная) VAS.
LS – меньшие площади; SD – стандартная ошибка; NS – нет значимой разницы.

- АРКОКСИА® в дозе 30 мг демонстрирует сравнимую эффективность с целекоксибом в дозе 200 мг по шкале WOMAC.
- Оба вида активного лечения были значительно более эффективными, чем плацебо, в уменьшении боли при ОА в течение первых 12 недель плацебо-контролируемого периода (P<0,001 при парном сравнении).¹



**Данные о переносимости и
безопасности
препарата **АРКОКСИА****

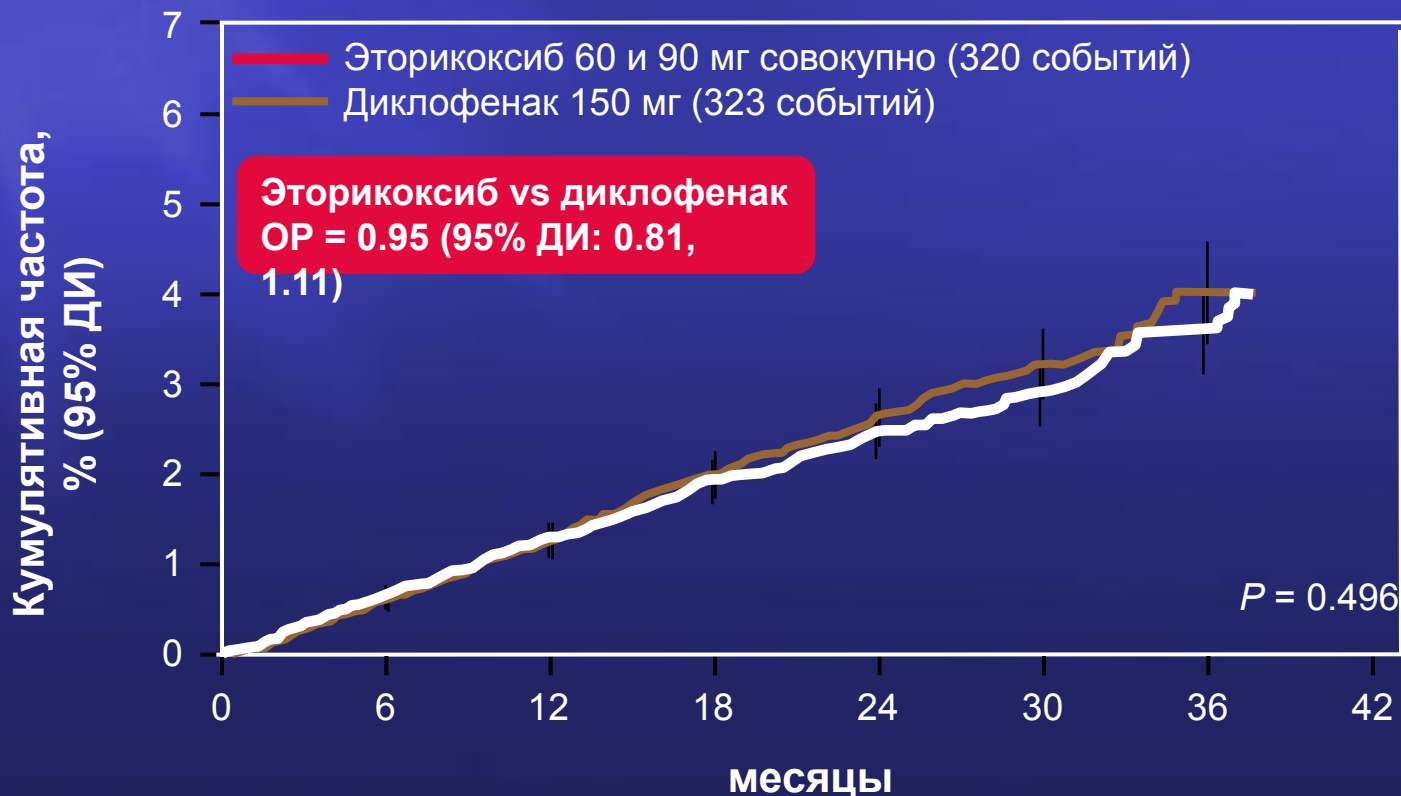
Международная программа MEDAL



Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term - крупнейшее и наиболее длительное исследование безопасности НПВП (34.701 пациентов с ОА и РА, длительность терапии 1.5 года)

- Прием эторикокиб 60 и 90 мг, диклофенак 150 мг
- Моделирование реальной практики (разрешено назначение аспирина и ИПП)

Программа MEDAL: кумулятивная частота подтвержденных тромботических СС событий (ПП)



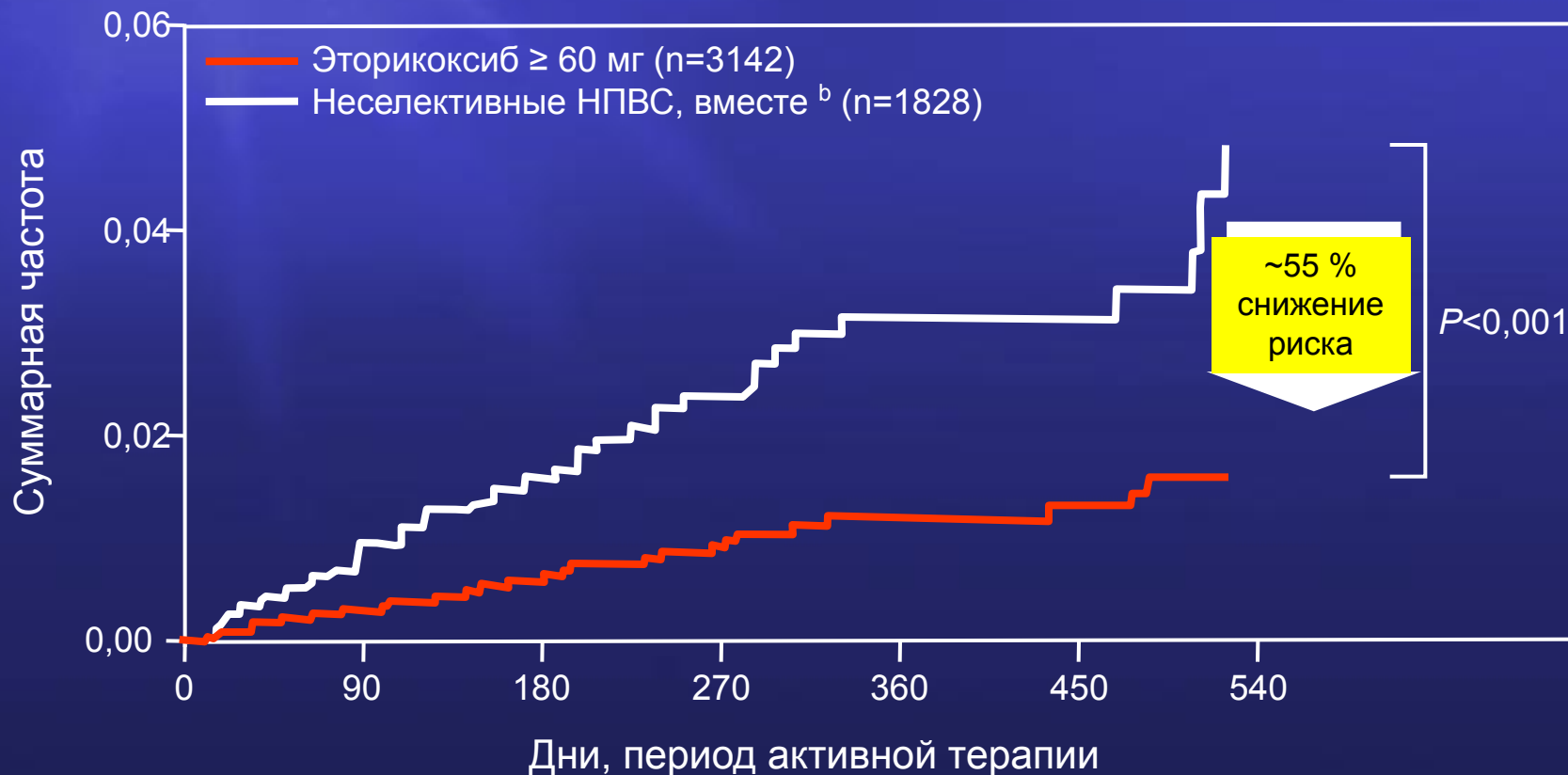
Пациенты, имеющие риск

Эторикоксиб	16,819	13,359	10,733	8277	6427	4024	805
диклофенак	16,483	12,800	10,142	7901	6213	3832	815

СС = сердечно-сосудистый; ПП = по протоколу; ДИ = доверительный интервал; ОР = отношение рисков (HR).

Адаптировано из Cannon CP, et al. *Lancet*. 2006;368:1771–1781.

Частота перфораций, изъязвлений и кровотечений из верхнего отдела ЖКТ ниже при приеме **АРКОКСИИ** по сравнению с НПВП

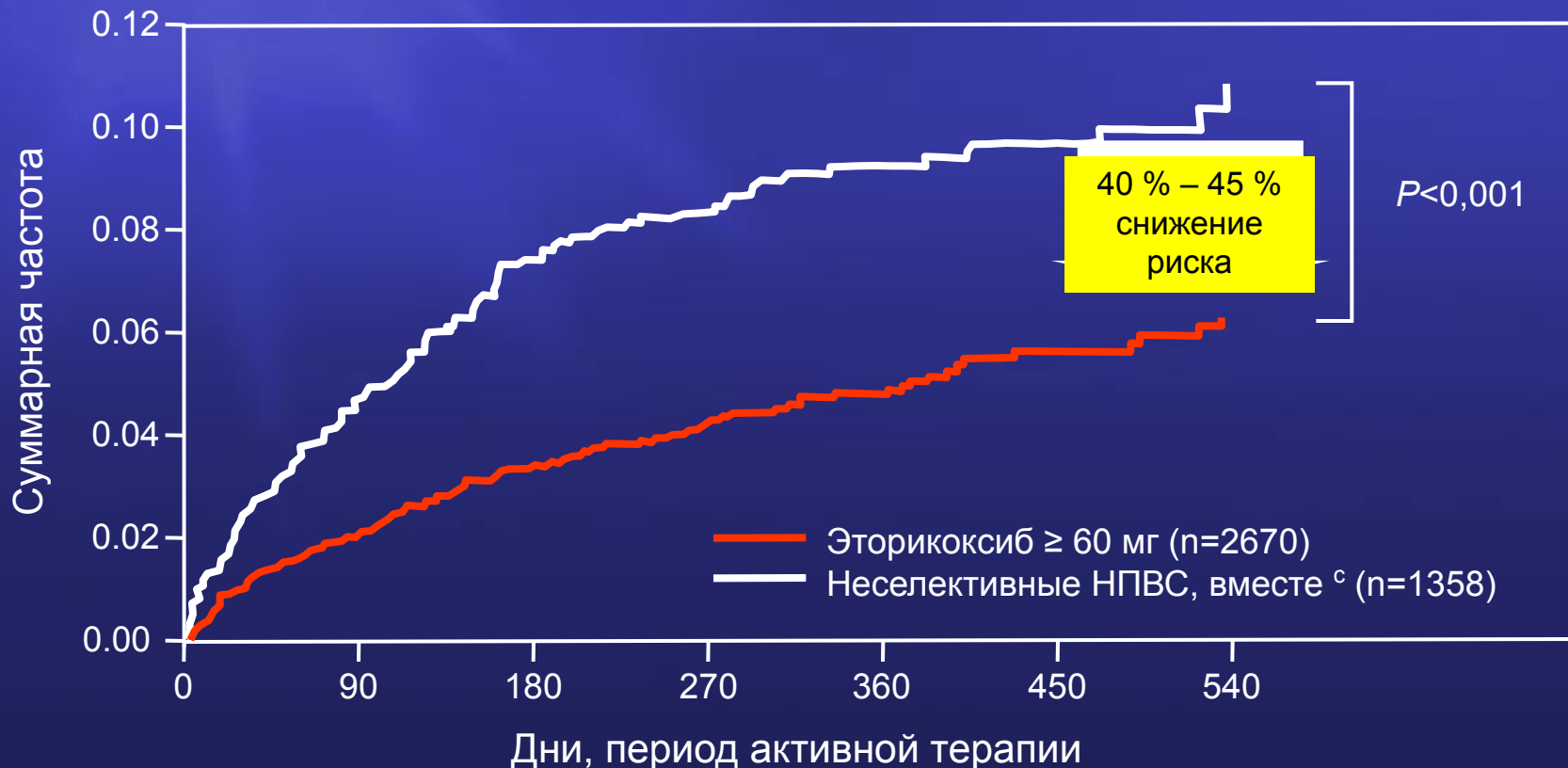


НПВС – нестероидные противовоспалительные средства;

^AОбъединенный анализ 10 клинических исследований при ОА, РА и хронической боли в нижней части спины; ^bНапроксен 1000 мг/сут, ибупрофен 2400 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут.

С изменениями из Hunt RH, et al. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(8):1725–1733; Curtis SP, et al. Poster presented at EULAR, 2002.

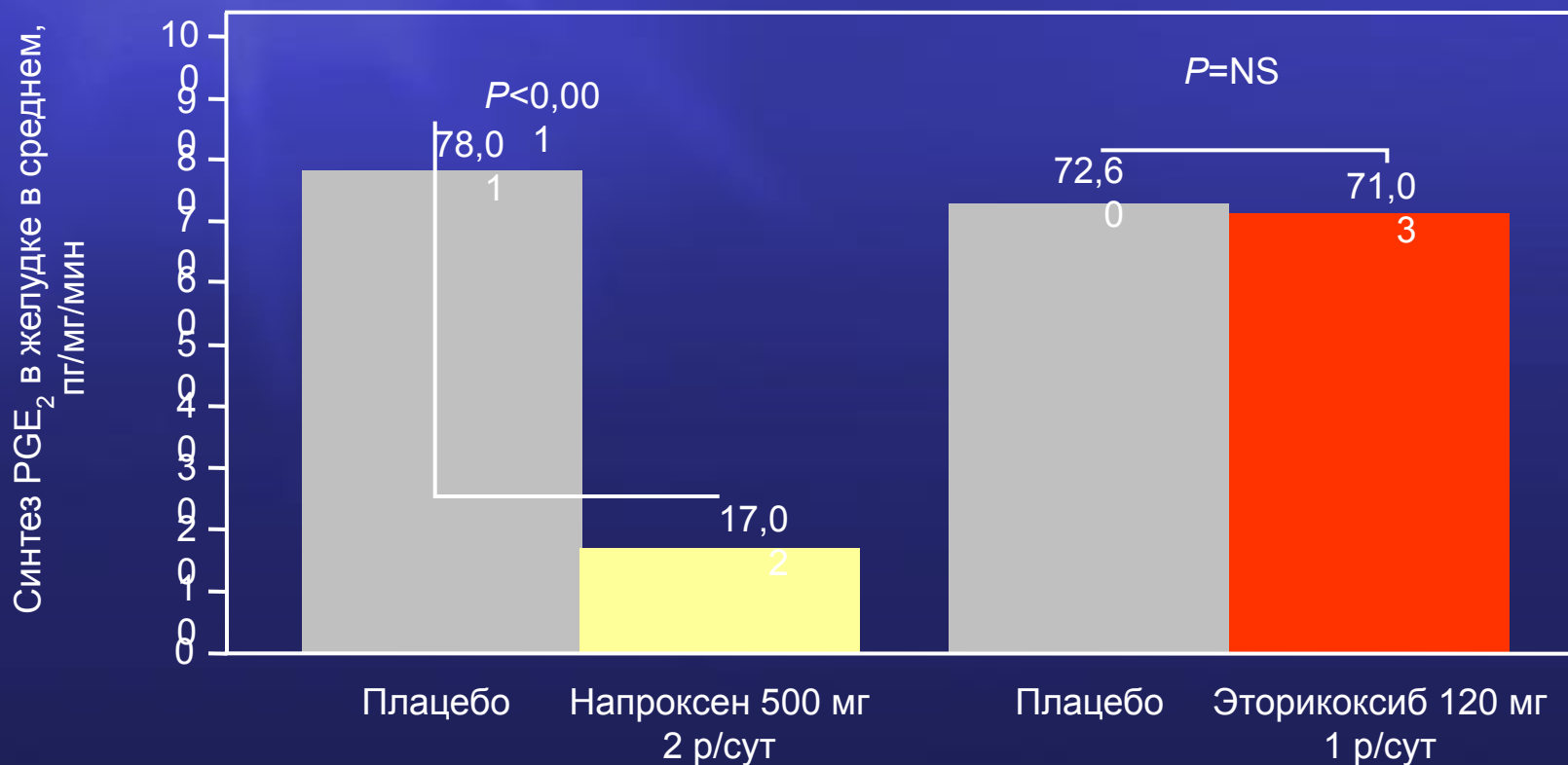
АРКОКСИА имела меньшую частоту отмены терапии по сравнению с НПВП.



^a Нежелательные явления со стороны ЖКТ или боль в животе; ^b Объединенный анализ 8 клинических исследований при ОА, РА и хронической боли в нижней части спины; ^c Напроксен 1000 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут.

С изменениями из Harper S, et al. Poster presented at EULAR, 2002.

АРКОКСИА 120 мг не влияет на синтез гастропротектора (простагландина E₂)

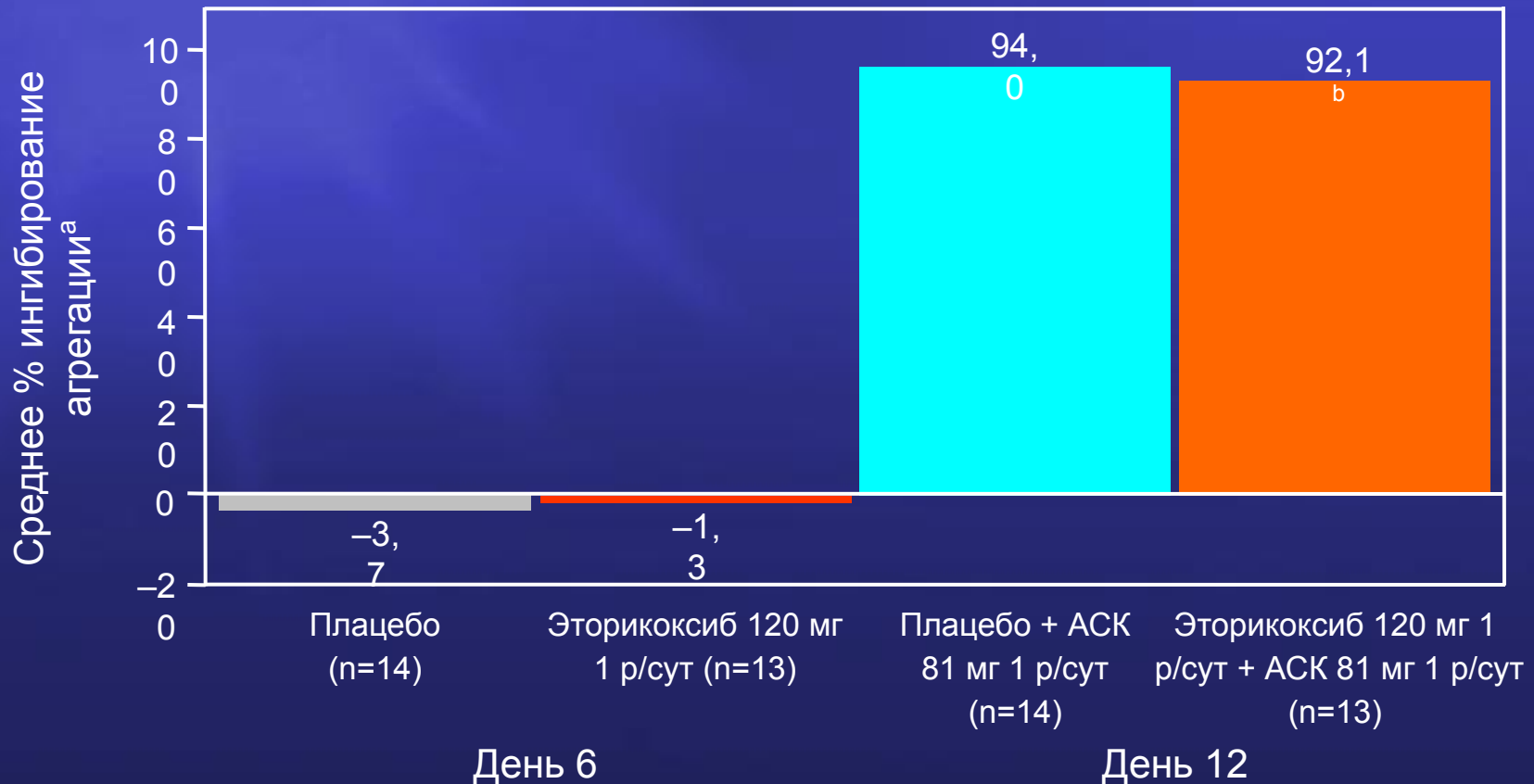


ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, PGE₂ = простагландин E₂; NS = не значимо.

^a500 мг 2 р/сут.

С изменениями из Dallob A, et al. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(6):573–585.

Эторикоксиб не влияет на антиагрегантное действие низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК)



^aАрахидоновая кислота 1,6 мМ используется как агонист; ^bСреднее изменение равно -2,0 % (90 % доверительный интервал [ДИ]=-4,6 %, 0,6%) для эторикоксиба и АСК и 0,5 % (90 % ДИ=-4,4 %, 6,6 %) для плацебо и АСК.

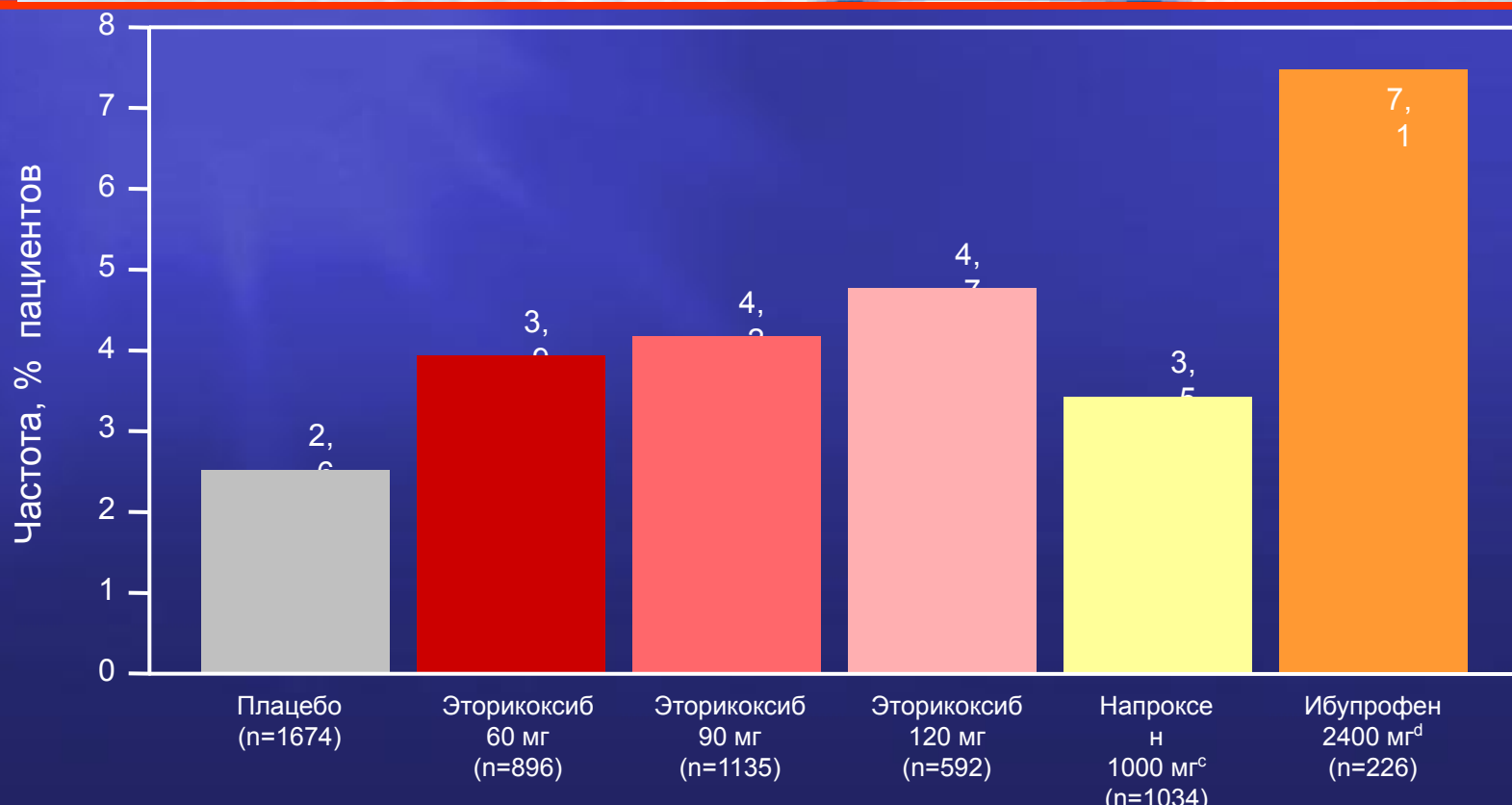
АСК = ацетилсалициловая кислота.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом параллельном исследовании оценивали влияние эторикоксиба на агрегацию тромбоцитов и образование ТХВ₂. Здоровые добровольцы получали эторикоксиб 120 мг 1 раз в сутки (n=13) или плацебо (n=14) в течение 12 дней; с 6 по 12 день все участники открыто получали АСК 81 мг 1 раз в сутки.

С изменениями из Dallob A, et al. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(6):573-585.

Безопасность препарата АРКОКСИА - СС система

При приеме АРКОКСИА® (Эторикоксиб) дозозависимого влияния на уровень АГ не обнаружено



В 10 плацебо-контролируемых исследованиях длительностью 6-12 недель из программы клинической разработки одного или более нежелательное явление, связанное с артериальной гипертензией, отмечено исследователями у 3,9%, 4,2% и 4,7% пациентов, получавших эторикоксиб в дозах 60, 90 и 120 мг 1 р./сут соответственно. Частота таких явлений в группе плацебо была 2,6%, в группе напроксена 1000 мг в сутки – 3,5% и в группе ибупрофена 2400 мг в сутки – 7,1%

Результаты анализа объединенных данных 10 плацебо-контролируемых исследований продолжительностью 6-12 недель свидетельствуют о том, что нет дозозависимого влияния эторикоксиба на уровень АГ

Аркоксия: Рекомендуемые дозы

- Ревматоидный артрит 90 мг/сут
- Анкилозирующий спондилит 90 мг/сут
- Острый болевой синдром, острый подагрический артрит
- Острая зубная боль 120 мг/сут
- Остеоартроз 60 мг/сут
- Хронические боли в нижней части спины 60-90 мг/сут
- Болезни мягких тканей 60-90 мг/сут

Преимущества Аркокси vs с традиционными НПВС

- Действует быстро – уже через 24 минуты
- Действует длительно – 24 часа
- Высокоэффективный препарат
(сила сравнима с высокими дозами диклофенака)
- Прием всего 1 раз в день, длительный прием до года
- Безопасность ЖКТ (<0.01% кровотеч., как у плацебо)
- Безопасность СС (программа МЕДАЛ)

Эторикоксиб не влияет на антиагрегантное действие АСК

C_{\max} = максимальная концентрация в плазме.

С изменениями из Friesen RW. *Bioorg Med Chem Lett.* 1998;8(19):2777–2782; Riendeau D, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;296(2):558–566; Agrawal NGB, et al. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(3):268–276.

ДОЗИРОВКА	ЦЕНА
Аркоксия 60 мг 7 таб	360
Аркоксия 60 мг 28 таб	950
Аркоксия 90 мг 7 таб	420
Аркоксия 90 мг 28 таб	1100
Аркоксия 120 мг 7 таб	600 руб