








Корж М.О.¹ , Яременко О.Б.² , Мусієнко А.С.³ , Філіпенко В.А.¹ , Коляденко Д.І.² ,
Арутюнян З.А.¹ , Інюшина А.В.³ , Добрянський Д.В.² , Курило Д.Ю.³ , Сидорова А.О.² ,
Григор'єва Н.В.³ 

¹ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

³ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Порівняння клінічної ефективності й безпечності оригінального і генеричних форм еторикоксибу в пацієнтів з остеоартритом колінних суглобів

For citation: Pain, joints, spine. 2024;14(1):21-28. doi: 10.22141/pjs.14.1.2024.409

Резюме. Актуальність. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є одним з важливих класів лікарських засобів для лікування остеоартриту (ОА). Незважаючи на існуючі дослідження щодо біоеквівалентності оригінальних і генеричних препаратів НПЗП, порівняльні дослідження щодо їх клінічної ефективності й безпечності обмежені. **Мета** дослідження — порівняння клінічної ефективності й безпечності оригінального і генеричних форм еторикоксибу в пацієнтів з ОА колінних суглобів (КС). **Матеріали та методи.** У відкритому порівняльному рандомізованому мультицентровому дослідженні обстежено 150 хворих з ОА КС: група I — 50 осіб, які отримували оригінальний еторикоксиб (60 мг/д протягом 10 діб), групи II і III — по 50 осіб, які отримували генеричні форми еторикоксибу (60 мг/д протягом 10 діб). Ефективність лікування оцінювали за допомогою чотирискладової візуально-аналогової шкали (ВАШ), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) та індексу Лекена до початку терапії і на 10-ту добу. Переносимість і безпечність оцінювали, контролюючи небажані явища і побічні реакції на підставі клініко-лабораторних показників. **Результати.** Використання оригінального і генеричних форм еторикоксибу у хворих з ОА КС призводило до позитивної динаміки больового синдрому і функціональної активності, при цьому динаміка показників за ВАШ була найбільшою за умови використання оригінального еторикоксибу (група I: $-50,0$ [35,4–60,0] %, група II: $-29,1$ [16,7–55,0] % і III: $-28,6$ [14,3–33,3] %). Найбільш виражена позитивна динаміка больового синдрому на тлі прийому оригінального еторикоксибу порівняно з генеричними формами еторикоксибу зареєстрована в підгрупі хворих з вираженим больовим синдромом (ВАШ > 60 мм). Використання усіх форм досліджуваних засобів було безпечним, не призводило до серйозних клінічних побічних ефектів і клінічно значущих змін лабораторних показників крові. Найвищі показники задоволеності проведенням лікуванням з боку пацієнтів і лікарів отримано на тлі прийому оригінального еторикоксибу. **Висновки.** Використання оригінального еторикоксибу у хворих з ОА КС, особливо за наявності вираженого больового синдрому (ВАШ > 60 мм), є найбільш виправданим і безпечним.

Ключові слова: остеоартрит; нестероїдні протизапальні препарати; інгібітори ЦОГ-2; еторикоксиб; ефективність; безпека

Вступ

Остеоартрит (ОА) — хронічне захворювання, що супроводжується дегенеративними змінами суглобового хряща і подальшим залученням субхондральної кістки й періартикулярних структур, що призводять до погіршення якості життя хворих та їх інвалідизації [1, 2]. Зі збільшенням тривалості життя населення планети про-

тягом останніх років очікується, що поширеність і захворюваність на ОА будуть лише зростати, адже в усьому світі число випадків ОА зросло з 247,51 млн у 1990 році до 527,81 млн у 2019 році [3]. З огляду на велику соціальну й економічну значущість цього захворювання використання ефективних стратегій його профілактики та лікування є вкрай важливим.

 © 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Григор'єва Наталія Вікторівна, д.м.н., професорка, керівниця відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: crystal_ng@ukr.net; тел.: +380 (44) 355-60-60

For correspondence: Nataliia V. Grygorieva, MD, PhD, Professor, head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 67, Kyiv, 04114, Ukraine, e-mail: crystal_ng@ukr.net; tel.: +380 (44) 355-60-60

Full list of authors information is available at the end of the article.

Згідно із сучасними рекомендаціями міжнародних товариств, терапія ОА повинна бути комплексною та включати немедикаментозні підходи, фармакологічні методи лікування і, за потреби, хірургічні процедури [4–6]. Серед медикаментозних засобів лікування ОА використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) відіграє важливу роль як у купіруванні болю й запалення, так і в поліпшенні функціонального стану і якості життя хворих. У США [7] і Європі [8] понад половині хворих з ОА призначають НПЗП. Ефект симптоматичного зменшення больового синдрому, який забезпечують НПЗП, пов'язаний з їхньою здатністю знижувати концентрацію прозапальних простагландинів у синовіальній рідині, крові й центральній нервовій системі шляхом пригнічення синтезу ферменту циклооксигенази (ЦОГ). Інгібітори ЦОГ-2 є підкласом НПЗП [9], які були створені з метою підвищення шлунково-кишкової безпеки НПЗП [10].

Еторикоксиб є селективним до ЦОГ-2 НПЗП із вищим співвідношенням селективності щодо ЦОГ-1/ЦОГ-2, ніж інші селективні НПЗП (наприклад, рофекоксиб, вальдекоксиб або целекоксиб) [11], з ним пов'язаний менший ризик токсичності для шлунково-кишкового тракту (ШКТ) порівняно з традиційними НПЗП [12, 13]. На сьогодні ефективність і безпечність еторикоксибу підтверджена в понад 100 клінічних дослідженнях, а молекула зареєстрована більше ніж у 112 країнах світу. Завдяки потужному знеболювальному ефекту еторикоксибу з впливом на центральні й периферичні механізми формування болю й можливості індивідуального підбору дози залежно від патології останніми роками еторикоксиб широко використовується в клінічній практиці.

На сьогодні еторикоксиб на фармацевтичному ринку єснує у вигляді як оригінального препарату Аркоксиа®, так і низки генеричних засобів. Незважаючи на наявність досліджень біоеквівалентності генеричних форм еторикоксибу щодо оригінального засобу [14–18], проведених здебільшого на здорових добровольцях, досліджень щодо порівняння клінічної ефективності й безпечності нами в літературних джерелах не знайдено.

Метою дослідження стало порівняння клінічної ефективності й безпечності оригінального та генеричних форм еторикоксибу в пацієнтів з ОА колінних суглобів.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося за обмеженою програмою як відкрите порівняльне рандомізоване мультицентрове й було виконане на таких клінічних базах:

1. Відділ патології суглобів; відділення ортопедичної артродіагностики та ендопротезування ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України», м. Харків.

2. Відділ клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату, відділення вікової патології опорно-

рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

3. Кафедра внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ.

Дослідження проведене відповідно до вимог, що висуваються Державним фармакологічним центром МОЗ України до обмежених клінічних досліджень, відповідно до умов Гельсінської декларації та було схвалене комісіями з питань етики зазначених установ.

Критерії включення в дослідження: жінки й чоловіки віком 40–79 років з ОА колінного суглоба (одно-го чи обох), що встановлений відповідно до критеріїв Американської асоціації ревматологів (рентгенологічна стадія 2–3 за класифікацією Келгрена — Лоуренса); помірний або сильний біль у цільовому колінному суглобі за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ ≥ 40 мм), для втамування якого є потреба в щоденному застосуванні НПЗП, наявна підписана інформована згода і здатність пацієнта до ефективної співпраці.

Критерії виключення: вагітні та жінки в період лактації, наявність в анамнезі фіброміалгії чи регіонарних больових синдромів, викликаних корінцевою компресією на рівні поперекового відділу хребта з радикулопатією, або інші помірні або виражені болі, що могли б ускладнити оцінку лікарем або самооцінку пацієнтом болю, пов'язаного з ОА; внутрішньосуглобове введення кортикостероїдів у досліджуваній колінній суглоб протягом 12 тижнів або гіалуронової кислоти протягом 30 днів, що передували рандомізації; будь-який інший стан, який, на думку лікаря-дослідника, створить для пацієнта підвищений ризик для здоров'я.

Пацієнти, які відповідали критеріям включення і не мали критеріїв виключення, були включені в дослідження й випадковим чином розподілені на три групи. Загалом обстежено 150 хворих з ОА: до групи I увійшли 50 осіб, які отримували оригінальний еторикоксиб (Аркоксиа®, виробництва Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди) 60 мг/д 1 раз на добу протягом 10 діб, до групи II і III увійшли по 50 осіб, які 1 раз на добу протягом 10 діб отримували генеричні препарати еторикоксибу (вітчизняного та індійського виробництва) в дозі 60 мг/д. Розподіл пацієнтів у групи проводили послідовно методом простої рандомізації (1–2–3).

До початку лікування всім пацієнтам проводили загальноклінічне й ортопедичне обстеження, антропометричні виміри (зріст, маса тіла, розрахунок індексу маси тіла), оцінку вираженості больового синдрому в цільовому колінному суглобі, функціонального стану колінних суглобів, а також лабораторне дослідження сироватки крові.

Виразеність больового синдрому оцінювали за допомогою чотирискладової ВАШ і субшкали болю Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), скутість — за відповідною субшкалою анкети WOMAC, функціональний стан цільового колінного суглоба — за субшкалою повсякденної ак-

тивності WOMAC, індексом Лекена перед початком терапії та на 10-ту добу лікування.

Оцінку переносимості й безпечності вивчали методом контролю небажаних явищ і побічних реакцій на підставі суб'єктивних симптомів і відчуттів пацієнта й об'єктивних даних, отриманих дослідником при обстеженні. Усім пацієнтам, включеним у дослідження, також виконували біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ, сечовина, креатинін, глюкоза).

Первинними критеріями оцінки були показники динаміки за ВАШ і клініко-лабораторні показники безпеки на тлі використання досліджуваних препаратів. Вторинними критеріями оцінки були показники динаміки за анкетами WOMAC і Лекена. Аналіз проводили як у загальних групах, так і в окремих підгрупах залежно від вираженості болю в цільовому колінному суглобі (помірний біль (ВАШ 40–59 мм) і виражений біль (ВАШ 60–100 мм)).

Статистичний аналіз проводили з використанням програми Statistica 10.0 (Copyright© StatSoft, Inc. 1984–2001, Serial number 31415926535897). Дані наводили залежно від характеру їх розподілу: при нормальному (за критерієм Шапіро — Вілка) — у вигляді середнього значення і стандартного відхилення ($M \pm SD$), при відмінному від нормального — у вигляді медіани (Me) і міжквартильного розмаху [LQ-UQ]. Відмінності між показниками трьох незалежних вибірок оціню-

вали за допомогою однофакторного аналізу ANOVA і Kruskal-Wallis. Порівняння показників у динаміці для пов'язаних вибірок у разі розподілу вибірки, відмінного від нормального, здійснювали за допомогою парного тесту Wilcoxon. Також розраховували динаміку показників на тлі лікування і подавали її у вигляді відсотків. Відмінності показників вважали вірогідними за умови $p < 0,05$.

Результати

Аналіз демографічних і антропометричних показників обстежених продемонстрував відсутність вірогідних відмінностей між групами щодо віку й основних антропометричних показників (табл. 1).

Оцінка показників ВАШ у хворих з ОА колінних суглобів на тлі 10-добового використання різних препаратів еторикоксибу виявила їх позитивну динаміку в усіх досліджуваних групах (табл. 2). Проте динаміка загального показника ВАШ (первинний критерій оцінки) була найбільш вираженою в групі I (Me: –50,0 [35,4–60,0] %) і вірогідно відрізнялась від показників групи II (–29,1 [16,7–55,0] %) і III (–28,6 [14,3–33,3] %, $p < 0,01$). Подібна динаміка реєструвалась у підгрупах хворих з помірним і вираженим больовим синдромом у цільовому колінному суглобі (рис. 1).

Також нами встановлено вірогідне поліпшення загального показника анкети WOMAC та окремих

Таблиця 1. Характеристика обстежених хворих

Показники	Усі хворі	Група I	Група II	Група III
Вік, роки	62,5 ± 10,6	63,0 ± 10,9	60,4 ± 11,0	64,0 ± 9,9
Чоловіки/жінки, %	33/67	34/66	32/68	34/68
Зріст, м	1,62 ± 0,07	1,65 ± 0,08	1,61 ± 0,07	1,59 ± 0,05
Маса тіла, кг	74,5 ± 10,8	76,0 ± 11,9	71,6 ± 11,0	75,9 ± 9,8
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,7 ± 4,5	27,9 ± 4,0	28,2 ± 4,5	30,0 ± 5,0

Таблиця 2. Алгофункціональні показники хворих до і після лікування препаратами еторикоксибу

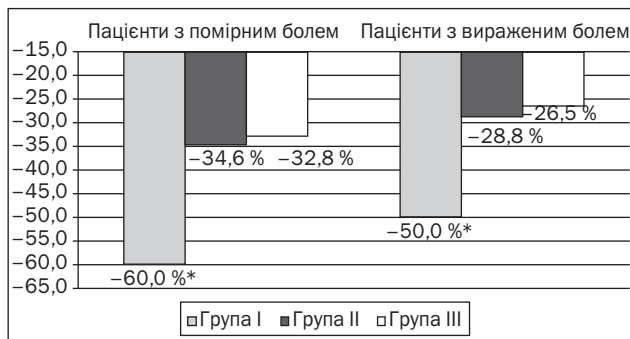
Показники		Група I	Група II	Група III
ВАШ, мм	До лікування	68,0 [60,0–70,0]	62,0 [60,0–70,0]	70,0 [60,0–70,0]
	Після лікування	30,0 [25,0–42,0]	45,0 [29,0–55,0]	50,0 [39,0–60,0]
WOMAC, загальний рахунок, бали	До лікування	58,3 [49,2–61,7]	53,5 [49,2–59,2]	53,5 [47,9–60,5]
	Після лікування	44,3 [35,8–50,0]	44,9 [33,0–50,0]	45,4 [31,9–51,3]
WOMAC, підшкала болю, бали	До лікування	56,0 [47,4–66,0]	50,6 [43,2–56,0]	51,4 [44,0–60,0]
	Після лікування	40,0 [34,0–48,4]	42,0 [29,6–48,0]	44,0 [27,6–54,0]
WOMAC, підшкала скутості, бали	До лікування	56,5 [55,0–68,0]	55,0 [45,5–61,0]	55,0 [48,0–65,0]
	Після лікування	45,0 [35,0–53,5]	45,0 [30,0–50,0]	45,0 [34,0–55,0]
WOMAC, підшкала фізичної працездатності, бали	До лікування	58,8 [49,5–61,2]	55,0 [50,0–60,0]	54,7 [47,1–59,6]
	Після лікування	43,8 [35,3–50,6]	46,9 [29,2–49,4]	45,9 [28,5–52,4]
Індекс Лекена, бали	До лікування	17,0 [15,0–19,0]	16,0 [12,0–15,0]	17,0 [13,0–18,0]
	Після лікування	14,0 [12,0–15,0]	13,0 [10,0–14,0]	14,0 [12,0–15,0]

її складових у всіх групах на 10-ту добу лікування (табл. 2). Загальна динаміка показника (Me) анкети WOMAC після проведеного лікування становила $-23,4 [14,9-43,2] \%$ у групі I, $-15,2 [11,1-42,0] \%$ у групі II і $-14,2 [9,3-25,4] \%$ у групі III і була найбільш вираженою у хворих групи I порівняно з показниками обстежених групи II і III ($H = 8,1; p = 0,02$).

При аналізі показників підшкали болю (питання 1–5) анкети WOMAC незалежно від вираженості больового синдрому в цільовому колінному суглобі встановлено подібні відмінності ($H = 10,7; p = 0,005$). Проте при аналізі загального показника анкети WOMAC та її окремих складових залежно від вираженості больового синдрому в цільовому суглобі (помірний чи виражений) нами встановлено, що в пацієнтів з помірним больовим синдромом статистично значущих відмінностей між групами не досягнуто. Вірогідні відмінності динаміки показників між групами встановлено саме в осіб з вираженим больовим синдромом (вихідні показники ВАШ 60–100 мм) для загального показника анкети WOMAC ($H = 10,0; p = 0,007$), підшкали болю ($H = 15,3; p = 0,0005$), підшкали скрутності ($H = 9,0; p = 0,01$) і підшкали фізичної працездатності ($H = 7,1; p = 0,03$). Найбільш виражена позитивна динаміка була виявлена для медіани підшкали болю (питання 1–5) анкети WOMAC у групі хворих з вираженим больовим синдромом у колінному суглобі (ВАШ 60–100 мм), які отримували оригінальний еторикоксиб (рис. 2).

При аналізі показників анкети Лекена нами не отримано вірогідних відмінностей між групами через 10 діб терапії, при цьому використання всіх досліджуваних препаратів не приводило до вірогідних змін показників анкети Лекена під впливом лікування.

Серед пацієнтів з помірним болем (ВАШ 40–59 мм) після завершення курсу лікування в 77,3 % хворих групи I, 40,0 % обстежених групи II і 36,8 % осіб групи III зареєстровано зменшення рівня болю до слабого (ВАШ < 40 мм), тоді як у 22,7 % осіб групи I, 60,0 % обстежених групи II і 63,2 % хворих групи III вираженість болю в цільовому суглобі залишалась помірною (ВАШ 40–59 мм). У хворих з вихідним вираженим



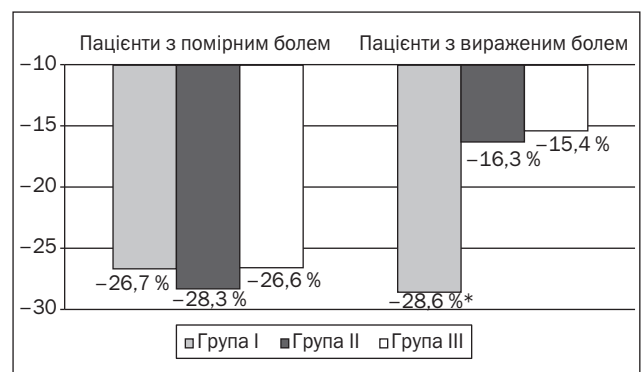
Рисунку 1. Динаміка больового синдрому в цільовому колінному суглобі (ВАШ) залежно від його інтенсивності у хворих після лікування препаратами еторикоксибу

Примітка: * — відмінності вірогідні порівняно з показниками групи II і III, оцінка проведена за допомогою тесту Kruskal-Wallis.

рівнем болю (ВАШ ≥ 60 мм) після завершення курсу лікування слабкий рівень болю (ВАШ < 40 мм) зареєстровано у 52,4 % осіб групи I, 25 % хворих групи II і 16,7 % обстежених групи III (рис. 3). У 38,1 % осіб групи I, 68,8 % хворих групи II і 70,8 % обстежених групи III реєстрували помірний рівень болю (ВАШ 40–59 мм).

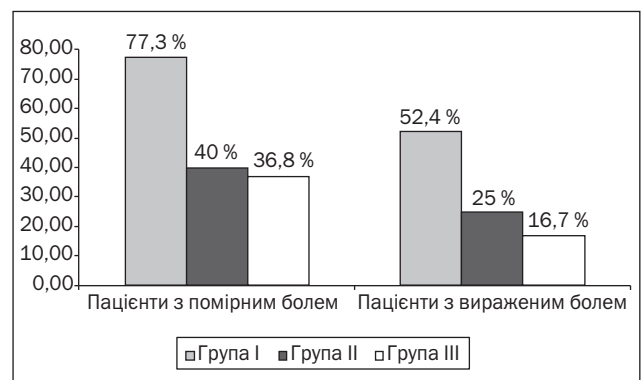
Аналіз показників переносимості не виявив вірогідних відмінностей у групах. Протягом дослідження не було підтверджено серйозних побічних реакцій, які призводили до припинення участі хворого в дослідженні, та інших негативних наслідків. У 4 % пацієнтів груп I і II і 6 % обстежених групи III реєстрували побічні реакції, що проявлялись у скаргах з боку ШКТ (послаблення випорожнень, печія, біль у животі, сухість у роті) та серцево-судинної системи (серцебиття, погіршення перебігу артеріальної гіпертензії). Частота цих побічних ефектів не відрізнялась між групами, вони були легкими і не призводили до припинення чи змін у прийомі досліджуваних препаратів.

Аналіз показників біохімічного дослідження сироватки крові (АЛТ, АСТ, сечовина, креатинін, глюкоза) до лікування і після завершення курсу лікування не виявив вірогідних відмінностей між групами.



Рисунку 2. Динаміка больового синдрому в цільовому колінному суглобі (WOMAC, підшкала 1–5) залежно від його інтенсивності у хворих після лікування препаратами еторикоксибу

Примітка: * — відмінності вірогідні порівняно з показниками групи II і III, оцінка проведена за допомогою тесту Kruskal-Wallis.



Рисунку 3. Частка пацієнтів, у яких відбулося зниження болю до рівня слабого (ВАШ < 40 мм) через 10 днів лікування

Показники задоволеності результатами лікування при використанні різних препаратів еторикоксибу були найкращими при використанні оригінального еторикоксибу. Оцінки 4 і 5 найбільш часто реєструвались у групі I як серед пацієнтів (83 %), так і серед лікарів (98 %), дещо нижчим був результат в осіб групи II (72 і 77 % відповідно) і найнижчим — у групі III (57 і 77 % відповідно) (табл. 3).

Обговорення

На сьогодні існує велика кількість міжнародних і національних рекомендацій щодо лікування ОА, які дають лікарям змогу обрати ефективну стратегію лікування, максимізуючи користь для пацієнтів і мінімізуючи можливі побічні ефекти. Так, Міжнародне товариство з вивчення остеоартриту (Osteoarthritis Research Society International (OARSI)) у рекомендаціях щодо нехірургічного лікування ОА колінного і кульшового суглоба, а також поліостеоартриту відзначає ефективність використання неселективних НПЗП, бажано в поєднанні з інгібіторами протонної помпи, або селективних інгібіторів ЦОГ-2 з більш сприятливим профілем безпеки для верхніх відділів ШКТ [4]. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation у настанові щодо лікування ОА кисті, тазостегнового й колінного суглобів відзначають, що пероральні НПЗП у максимально низькій дозі є препаратами вибору незалежно від анатомічної локалізації. Хоча ця настанова не розглядає відносні переваги різних НПЗП, є докази того, що певні препарати можуть мати більш сприятливі профілі безпеки, ніж інші [5]. Робоча група ESCO наполягає (94 % підтримки) на застосуванні пероральних НПЗП (селективних або неселективних) як другого етапу терапії з перервами або протягом більш тривалих циклів. Вибір щодо застосування пероральних НПЗП повинен враховувати профіль ризику кожного пацієнта індивідуально [6].

У наймасштабнішому метааналізі, що включав 76 рандомізованих клінічних досліджень із загальною кількістю учасників 58 451, було проведено оцінку ефективності й безпечності різних НПЗП у лікуванні вторинного болю внаслідок ОА колінного і тазостегнового суглобів. За результатами проведеного дослідження виявлено, що диклофенак у дозі 150 мг/добу й еторикосиб у дозі 60 мг/добу є найбільш ефективними лікарськими засобами для зменшення бо-

льового синдрому в даних пацієнтів. Було зафіксовано, що пацієнти, які приймали еторикосиб у дозі 60 мг/добу, мали менший ризик припинення лікування через побічні події — 1,67 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,31–2,13) для диклофенаку і 1,02 (95% ДІ 0,62–1,68) для еторикоксибу. Еторикосиб у дозі 60 мг/добу також зменшував ризик серйозних побічних ефектів у пацієнтів порівняно з диклофенаком у дозі 150 мг/добу, хоча оцінки ефекту залишаються менш точними [19].

Лікування еторикоксибом виявилось ефективним для пацієнтів, старших за 75 років, із хронічним болем унаслідок ОА, які не відповідали належним чином на попереднє лікування НПЗП або іншими анальгетиками. Показники болю і втрати працездатності, виміряні за індексом WOMAC, були вірогідно нижчими після лікування. Зокрема, еторикосиб продемонстрував значне поліпшення функції суглоба під час ходьби і виконання повсякденної роботи. Показники опитувальника якості життя SF-36 поліпшилися для 7 з 11 пунктів після лікування. Результати дослідження свідчать про ефективність препарату в управлінні симптомами і поліпшенні якості життя в пацієнтів літнього віку з ОА [20].

Метою дослідження Р. Moss і співавт. було дослідити, чи 14-денний прийом селективного інгібітору ЦОГ-2 еторикоксибу (60 мг/добу) змінить самооцінку інтенсивності та якості болю, а також фізичні показники гіпералгезії та функції в осіб з ОА колінного суглоба. Спостерігалось поліпшення показників субшкали болю WOMAC на 30,7 %, а індекс механічної гіпералгезії колінного суглоба поліпшився на 32,6 %, тоді як значення для групи плацебо демонстрували негативні тенденції. Як самооцінка, так і фізичні тести функції поліпшилися: функція WOMAC — на 28,4 %, час сидячи, стоячи і час ходьби — на 13 %, біль під час рухових завдань — на 12,4–32,6 % [21].

За результатами метааналізу, проведеного S.Y. Jung і співавт., встановлено, що найкращий вплив на зменшення інтенсивності больового синдрому при ОА колінного суглоба за шкалою WOMAC (субшкала болю) чинить еторикосиб, потім цефекосиб і ацеклофенак у групі пацієнтів з вираженим больовим синдромом (ВАШ > 60 мм). А в групі пацієнтів з мінімальним або помірним больовим синдромом найкращий результат показало використання трамадолу, цефекоксибу і диклофенаку [22].

Таблиця 3. Показники задоволеності пацієнтів і лікарів результатами лікування препаратами еторикоксибу (5-бальна шкала Лікерта), %

Бали	Оцінювання пацієнтом			Оцінювання лікарем		
	Група I	Група II	Група III	Група I	Група II	Група III
2	2,13	4,26	2,13	0	2,13	2,13
3	14,89	23,40	40,43	2,13	21,28	21,28
4	36,17	53,19	36,17	38,30	48,94	59,57
5	46,81	19,15	21,28	59,57	27,66	17,02

Отже, вибір фармакотерапії в пацієнтів з ОА повинен ґрунтуватися як на клінічній ефективності препарату, так і на профілі його безпеки, особливо в людей похилого віку. У випадку високого ризику шлунково-кишкових ускладнень або занепокоєння щодо гепатотоксичності як НПЗП першого ряду слід розглядати коксиби, включно з еторикоксибом.

Отже, проведені на сьогодні рандомізовані дослідження й метааналізи підтверджують високу клінічну ефективність саме оригінального еторикоксибу. Проте на фармацевтичному ринку на сьогодні еторикоксиб представлений як оригінальними, так і генеричними препаратами. Незважаючи на проведені дослідження щодо біоеквівалентності генеричних форм еторикоксибу, дані щодо їх клінічної ефективності обмежені.

Дане дослідження вперше порівняло клінічну ефективність і показники безпеки оригінального еторикоксибу і деяких його генеричних препаратів, зареєстрованих в Україні. Отримані результати засвідчили більшу клінічну ефективність оригінального еторикоксибу, незважаючи на позитивну динаміку показників больового синдрому і функціонального стану при використанні всіх препаратів еторикоксибу при 10-денному курсі лікування у хворих на ОА.

Сильними сторонами дослідження є його новизна (вперше проведене клінічне дослідження щодо порівняння ефективності й безпечності оригінального і генеричних форм еторикоксибу у хворих з ОА), дизайн (мультицентрове, рандомізоване) і достатня кількість хворих (150 осіб). Слабкими сторонами дослідження є переважне включення жінок у число обстежених і його дизайн (відкрите порівняльне). Вищезазначене є підставою для подальших досліджень з оцінкою ефективності й безпечності інших генеричних форм препаратів у лікуванні хворих з ОА, зокрема при різній інтенсивності больового синдрому і різній локалізації ОА.

Висновки

Використання як оригінального, так і генеричних форм еторикоксибу у хворих з ОА колінного суглоба приводило до позитивної динаміки больового синдрому і функціональної активності хворих на тлі 10-добового лікування, при цьому динаміка показників була найбільшою за умови використання оригінального еторикоксибу. Найбільш виражена позитивна динаміка больового синдрому на тлі прийому оригінального еторикоксибу порівняно з генеричними формами еторикоксибу зареєстрована в підгрупі хворих з вираженим больовим синдромом (ВАШ > 60 мм).

10-добове використання всіх форм досліджуваних засобів було безпечним, не призводило до серйозних клінічних побічних ефектів і змін лабораторних показників крові.

Оцінка задоволеності проведеним лікуванням з боку пацієнтів і лікарів на тлі прийому препаратів еторикоксибу продемонструвала найвищі показники за умови використання оригінального еторикоксибу Аркоксія®.

Конфлікт інтересів та інформація про фінансування. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів і фінансової зацікавленості.

Внесок авторів. Корж М.О., Яременко О.Б., Філіпенко В.А. — концепція та дизайн дослідження, редагування тексту; Григор'єва Н.В. — концепція та дизайн дослідження, аналіз даних, написання статті; Мусієнко А.С. — збір матеріалів, аналіз даних і написання статті; Коляденко Д.І., Арутюнян З.А., Інюшина А.В., Добрянський Д.В., Курило Д.Ю., Сидорова А.О. — збір матеріалів.

References

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of disabilities and associated health conditions among adults - United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001 Feb 23;50(7):120-125.
- Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet.* 2019 Apr 27;393(10182):1745-1759. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9.
- Long H, Liu Q, Yin H, et al. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Jul;74(7):1172-1183. doi: 10.1002/art.42089.
- Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019 Nov;27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 Feb;72(2):149-162. doi: 10.1002/acr.24131.
- Bruyère 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):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
- Gore M, Tai KS, Sadosky A, Leslie D, Stacey BR. Use and costs of prescription medications and alternative treatments in patients with osteoarthritis and chronic low back pain in community-based settings. *Pain Pract.* 2012 Sep;12(7):550-560. doi: 10.1111/j.1533-2500.2012.00532.x.
- Kingsbury SR, Gross HJ, Isherwood G, Conaghan PG. Osteoarthritis in Europe: impact on health status, work productivity and use of pharmacotherapies in five European countries. *Rheumatology (Oxford).* 2014 May;53(5):937-947. doi: 10.1093/rheumatology/ket463.
- Frölich JC. A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. *Trends Pharmacol Sci.* 1997 Jan;18(1):30-34. doi: 10.1016/s0165-6147(96)01017-6.
- Donnelly MT, Hawkey CJ. Review article: COX-II inhibitors - a new generation of safer NSAIDs? *Aliment*

Pharmacol Ther. 1997;11(2):227-236. doi: 10.1046/j.1365-2036.1997.154330000.x.

11. Cochrane DJ, Jarvis B, Keating GM. Etoricoxib. *Drugs*. 2002;62(18):2637-51; discussion 2652-2653. doi: 10.2165/00003495-200262180-00006.

12. Yang M, Wang HT, Zhao M, et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(40):e1592. doi: 10.1097/MD.0000000000001592.

13. 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.

14. Meulman J, Davanço MG, Vianna DRB, et al. Etoricoxib Coated Tablets: Bioequivalence Assessment between Two Formulations Administered under Fasting Conditions. *Pharmaceutics*. 2023 Nov 1;15(11):2569. doi: 10.3390/pharmaceutics15112569.

15. Suyatna FD, Setiawati E, Saraswati LQ, et al. Bioequivalence Study of Two Etoricoxib 90 mg Film-Coated Tablet Formulations. *Bioequivalence Bioavailab Int J*. 2022;6(2):1-5. doi: 10.23880/beba-16000174.

16. Harikrishnan N, Tan KL, Yee KM, Shukri ASA, Reddy NR, Leong CW. Pharmacokinetics and bioequivalence of generic etoricoxib in healthy volunteers. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*. 2021;10(3):113-118. doi: 10.5639/gabij.2021.1003.013.

17. Tjandrawinata RR, Setiawati A, Nofiarny D, Susanto LW, Setiawati E. Pharmacokinetic equivalence study of nonsteroidal anti-inflammatory drug etoricoxib. *Clin Pharmacol*. 2018 Apr 6;10:43-51. doi: 10.2147/CPAA.S161024.

18. Najib ON, Hassan R, Alwadi B, Idkaidek NM, Najib NM. Bioequivalence Evaluation of Two Brands of Etoricoxib 120mg Tablets (Etoricoxib-SAJA & ARCOX-IA®) - in Healthy Human Volunteers. *Modern Clinical*

Medicine Research. 2017 Apr;1(1):7-12. doi: 10.22606/mcmr.2017.11002.

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. Huang WN, Tso TK. Etoricoxib improves osteoarthritis pain relief, joint function, and quality of life in the extreme elderly. *Bosn J Basic Med Sci*. 2018 Feb 20;18(1):87-94. doi: 10.17305/bjbms.2017.2214.

21. 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):1781-1791. doi: 10.1016/j.joca.2017.07.009.

22. 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):1021-1028. doi: 10.1080/14397595.2018.1439694.

Отримано/Received 22.02.2024

Рецензовано/Revised 23.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.03.2024 ■

Information about authors

M.O. Korzh, doctor of medical sciences, professor, adviser to the directorate of the institute, State University "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0489-3104>

O.B. Iarenenko, MD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2095-5819>

A.S. Musienko, MD, PhD, Senior Research Fellow of the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1672-1991>

V.A. Filipenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Joint Pathology; State University "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5698-2726>

D.I. Koliadenko, MD, PhD in medicine, assistant of the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9562-9367>

Z.A. Arutunian, Doctor of Philosophy, Orthopedic Traumatologist, Department of Orthopedic Arthrology and Endoprosthetics; State University "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5918-0905>

A.V. Iniushyna, Junior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0005-0435-7343>

D.V. Dobrianskiy, MD, PhD, assistant professor of the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9513-9966>

D.Yu. Kurylo, Junior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0005-8075-2644>

A.O. Sydorova, MD, assistant of the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9451-4114>

N.V. Grygorieva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Musculoskeletal System, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the Ukrainian Osteoporosis Association; Vice President of the Ukrainian Gerontology and Geriatrics Society; <https://orcid.org/0000-0002-4266-461X>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. Korzh M.O., Iarenenko O.B., Filipenko V.A. — research concept and design, editing the text; Grygorieva N.V. — research concept and design, analysis of the data, writing the article; Musienko A.S. — collection of materials, analysis of the data, writing the article; Koliadenko D.I., Arutunian Z.A., Iniushyna A.V., Dobrianskiy D.V., Kurylo D.Yu., Sydorova A.O. — collection of materials.

M.O. Korzh¹, O.B. Iaremenko², A.S. Musiienko³, V.A. Filipenko¹, D.I. Koliadenko², Z.A. Arutiunian¹, A.V. Iniushyna³, D.V. Dobrianskiy², D.Yu. Kurylo³, A.O. Sydorova², N.V. Grygorieva³

¹SU "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Comparison of clinical efficacy and safety of original and generic forms of etoricoxib in patients with knee osteoarthritis

Abstract. Background. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are an important drug class for the treatment of osteoarthritis (OA). Despite existing studies on the bioequivalence of original and generic NSAIDs, comparative studies related to their clinical efficacy and safety are limited. The **purpose** of the study was to compare the clinical efficacy and safety of the original and generic forms of etoricoxib in patients with knee OA. **Materials and methods.** In an open, comparative, randomized, multicenter study, 150 patients with knee OA were examined: group I — 50 persons who received the original etoricoxib (60 mg/d for 10 days), groups II and III — 50 subjects each who received generic etoricoxib (60 mg/d for 10 days). The effectiveness of the treatment was evaluated using the four-component visual analog scale (VAS), the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), and the Lequesne index before the start of therapy and on the 10th day. Assessment of tolerability and safety was studied by controlling adverse events based on clinical and laboratory indicators. **Results.** The use of the original and

generic forms of etoricoxib in patients with knee OA led to positive dynamics of pain syndrome and functional activity, while the dynamics of indices were the greatest in the case of using the original etoricoxib (VAS: group I — 50.0 [35.4–60.0] %, group II — 29.1 [16.7–55.0] % and III — 28.6 [14.3–33.3] %). The most pronounced positive dynamics of the pain syndrome against the background of taking the original etoricoxib compared to the generic forms was registered in the subgroup of patients with severe knee pain (VAS > 60 mm). The use of all forms of etoricoxib was safe and did not lead to serious clinical side effects or clinically significant changes in laboratory blood parameters. The highest rates of satisfaction with the treatment by patients and physicians were observed in the case of the original etoricoxib use. **Conclusions.** The use of the original etoricoxib in patients with knee OA, especially in the presence of severe pain syndrome (VAS > 60 mm) is the most justified and safe.

Keywords: osteoarthritis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; COX-2 inhibitors; etoricoxib; efficiency; safety

Дана інформація надана компаніїю Про-Фарма в якості професійної підтримки фахівцям охорони здоров'я. Інформація щодо будь-якого продукту може не повною мірою відповідати Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Будь ласка, ознайомтесь з повним текстом діючої Інструкції для отримання точної інформації або даних щодо продуктів, які розглядаються в публікації, до призначення лікарського засобу пацієнтам. ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування.

Матеріал затверджено до розповсюдження: 05.2024

Матеріал придатний до: 23.05.2029

UA-CXB-110240

