

Эторикоксиб способствует облегчению боли при остеоартрите, улучшает функцию суставов и качество жизни у очень пожилых людей

Реферативный перевод

Источник: Bosn J Basic Med Sci. 2018;18 (1):87–94.

Wen-Nan Huang^{1,2}, Tim K. Tso³

¹ Отделение аллергологии, иммунологии и ревматологии, Тайчжунская больница общего профиля для ветеранов, Тайчжун, Тайвань, R. O. C.

² Медицинский факультет, Национальный Университет Ян-Мин, Тайвань, R. O. C.

³ Кафедра диетологии, Национальный Университет Цзяи, Тзяи, Тайвань, R. O. C.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая боль нарушает сон пожилых пациентов и ограничивает их повседневную активность [1, 2]. Прочие распространенные последствия постоянной боли включают депрессию, тревожность, снижение социализации и способности передвигаться [1, 3]. Серьезной боли часто уделяется недостаточно внимания при лечении, особенно у пожилых людей и обитателей домов престарелых [1, 3]. Чаще всего такая боль обусловлена ревматическими заболеваниями, преимущественно остеоартритом (ОА) [4, 5].

ОА — это самая распространенная форма артрита у пожилых [6]. Если хроническая боль принимает тяжелую форму, то может значительно снизить общее качество жизни [6–10]. Текущие прогнозы показывают, что к 2020 г. ОА может стать четвертой по частоте причиной инвалидности во всем мире [6, 11], что подчеркивает необходимость в эффективном лечении, особенно для пожилого населения [12].

Ацетаминофен и нефармакологические способы, например, физические упражнения и улучшение механики суставов, считаются терапией первой линии при ОА [6, 13, 14], однако традиционные нестероид-

ные противовоспалительные препараты (НПВП) также широко применяются для облегчения боли, связанной с ОА [6, 15, 16]. Тем не менее, НПВП связаны с повышенным риском желудочно-кишечных нарушений из-за ингибирования фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), при этом показано, что данный риск линейно повышается с возрастом [6, 17].

Эторикоксиб представляет собой НПВП с селективным действием на циклооксигеназу-2, (ЦОГ-2), характеризующийся более высоким соотношением селективности в отношении ЦОГ-1/ЦОГ-2, чем другие ЦОГ-2-селективные НПВП (такие как рофекоксиб, валдекоксиб или целекоксиб) [18], и меньшим риском токсического действия на желудочно-кишечный тракт по сравнению с традиционными НПВП [19, 20]. Недавние долговременные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали повышенный риск инфаркта миокарда (ИМ) и тромбоза сосудов головного мозга при применении рофекоксиба по сравнению с плацебо [21, 22], а метаанализ показал, что риск также возможен при применении традиционных НПВП в высоких дозах [6, 23, 24].

Эторикоксиб хорошо изучен у пациентов с ОА, у которых по эффективности сравним с традиционны-

ми НПВП и значительно превосходил плацебо [6, 19, 25–34]. Однако большинство полученных результатов были основаны на клинических исследованиях, которые не всегда точно отражают повседневную клиническую практику с неоднородной популяцией пациентов, которые переходят с одного препарата на другой без периодов вымывания или обострений болезни. По сравнению с рандомизированными контролируемыми исследованиями, наблюдательные исследования проводятся в «реальных» клинических условиях и дают более общую информацию [25, 35, 36].

Эторикоксиб обладает потенциалом для более широкого применения в качестве болеутоляющего средства для стареющего населения. Целью работы было изучение эффективности, безопасности и переносимости эторикоксиба раз в сутки у очень пожилых пациентов с хронической болью вследствие ОА в «реальных» клинических условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

Проспективное, одноцентровое исследование с одной группой было проведено на базе учреждения по уходу для ветеранов в Юнглине с участием 19 очень пожилых мужчин с ОА (> 75 лет) и недостаточным ответом на НПВП и другие обезболивающие средства. Критерии включения были следующими: 1) мужчины старше 75 лет с ОА; 2) Индекс повседневной активности Бартеля (ADL) ≤ 65 ; 3) оценка боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в исходный момент ≥ 40 ; и 4) лечение НПВП (кроме эторикоксиба) или опиоидами не менее 4 недель без достаточного облегчения боли.

Методы

Пациентов переводили на эторикоксиб 60 мг раз в сутки на 4 недели [37] без периода вымывания предыдущего препарата. Основной конечной точкой было среднее уменьшение интенсивности боли через 4 недели лечения эторикоксибом по оценке с помощью индекса WOMAC после ходьбы по плоской поверхности и по сравнению с исходными оценками боли по ВАШ. Другие конечные точки включали среднее облегчение боли по краткой анкете для оценки боли, короткой формы (BPI-SF), среднюю удовлетворенность пациентов по анкете для оценки удовлетворенности медикаментозным лечением (TSQM), среднее улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, по короткой форме 36 (SF36), и европейскую оценку качества жизни по 5 параметрам (EQ-5D). Безопасность и переносимость оценивали путем сбора данных о нежелательных явлениях (НЯ) за 4-недельный период лечения и последующий 2-месячный период наблюдения.

Статистический анализ

Все статистические анализы проводили с помощью IBM SPSS Statistics для Windows, версия 22.0. (IBM Corp., Армонк, Нью-Йорк). Непрерывные и порядковые данные представляли как среднее \pm стандартное отклонение с диапазоном (от минимума до максимума). Если распределение данных отличалось от нормального, результаты представляли как медиану и диапазон минимум-максимум. Категорийные данные представляли как частоты. Различия до и после лечения оценивали с помощью знакового рангового критерия Уилкоксона, так как данные были порядкового типа, либо их распределение отличалось от нормального. Все статистические оценки были двухсторонними и считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические и клинические характеристики 19 очень пожилых мужчин с ОА представлены в табл. 1. Средний возраст был $85,9 \pm 3,9$ лет, диапазон минимум —

Таблица 1. Клинические и демографические особенности очень пожилых пациентов

Переменные	N = 19
Возраст (лет)	85,9 \pm 3,9 (диапазон: 79–96)
Пол, мужчины	19
<i>Тяжелое заболевание/боль</i>	
У самого пациента	12
В семье	7
Курение сигарет	
Курит сейчас	1
Курил ранее	6
Никогда не курил	12
<i>Занятость</i>	
Работает или самозанятый	1
На пенсии	12
Прочее	6
<i>Уровень образования</i>	
Начальная школа	1
Средняя и высшая школа	18
Колледж и выше	0
<i>Сопутствующие заболевания</i>	
Гипертензия	17
ДГПЖ	11
Сахарный диабет	6
Деменция	4
ХОБЛ	2
Аритмия	2
болезнь Паркинсона	1
Астма	1

Возраст выражали как среднее \pm СО (диапазон: минимум-максимум), а другие категориальные переменные — как частоты. ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

максимум — 79–96 лет. У 19 пациентов наблюдались следующие сопутствующие заболевания: гипертензия, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, сахарный диабет, деменция, хроническая обструктивная болезнь легких, болезнь Паркинсона и астма (табл. 1).

В табл. 2 показаны результаты WOMAC до и после лечения эторикокибром. Оценка WOMAC включала 3 домена: боль, скованность и инвалидность. Оценки боли и инвалидности были в среднем ниже после лечения эторикокибром [$p \leq 0,001$ для боли; $p = 0,020$ для инвалидности] (табл. 2).

Результаты по BPI-SF до и после лечения эторикокибром выражены в процентах и показаны в табл. 3. С помощью BPI-SF оценивали тяжесть боли, проблемы, вызванные болью, и облегчение боли. Оценки боли в среднем и в настоящий момент были ниже после ле-

чения ($p = 0,036$ и $p = 0,013$, соответственно). Кроме того, обнаружены значительные различия в способности к ходьбе и выполнению нормальной работы до и после лечения ($p = 0,021$ для ходьбы и $p = 0,030$ для нормальной работы). Средние оценки облегчения боли повысились с 49,41 % до 66,92 %; однако повышение не достигло статистической значимости [$p = 0,195$] (табл. 3).

Результаты TSQM до и после лечения показаны в табл. 4. TSQM включает 4 домена, в частности, эффективность, побочные явления, удобство и общее удовлетворение. В среднем отмечено значительное увеличение количества пациентов, сообщивших об общей удовлетворенности после лечения, но не эффективности или удобстве лечения (табл. 4).

В табл. 5 показаны результаты SF36 до и после лечения. Анкета SF36 включала вопросы, относящиеся

Таблица 2. Сравнение оценок WOMAC до и после лечения эторикокибром

WOMAC	До лечения эторикокибром		После лечения эторикокибром		p
	Медиана	Диапазон (мин. — макс.)	Медиана	Диапазон (мин. — макс.)	
Боль	18	(0–35)	4	(0–24)	<0,001*
Инвалидность	80,5	(0–147)	38,5	(0–134)	0,020*
Скованность	4	(0–20)	3	(0–12)	0,068

WOMAC — индекс остеоартрита. Значение p вычисляли с помощью знакового рангового критерия Уилкоксона.

* $p < 0,05$ указывает на значимое различие.

Таблица 3. Сравнение результатов по BPI-SF до и после лечения эторикокибром

WOMAC	До лечения эторикокибром		После лечения эторикокибром		p
	Среднее \pm CO	Диапазон (мин. — макс.)	Среднее \pm CO	Диапазон (мин. — макс.)	
<i>Тяжесть боли</i>					
Наихудшая боль	3,37 \pm 2,24	(0–7)	2,16 \pm 1,80	(0–6)	0,072
Наименьшая боль	1,42 \pm 1,39	(0–5)	1,11 \pm 1,15	(0–4)	0,429
Средняя боль	2,68 \pm 1,86	(0–6)	1,58 \pm 1,47	(0–5)	0,036*
Боль в данный момент	2,63 \pm 2,48	(0–7)	0,90 \pm 1,10	(0–4)	0,013*
<i>На что влияет боль</i>					
Общая активность	2,26 \pm 2,35	(0–8)	1,50 \pm 1,42	(0–5)	0,309
Настроение	2,00 \pm 1,80	(0–6)	1,06 \pm 1,39	(0–4)	0,102
Ходьба	4,26 \pm 3,38	(0–10)	1,72 \pm 2,08	(0–6)	0,021*
Нормальная работа	4,42 \pm 3,83	(0–10)	1,67 \pm 1,82	(0–6)	0,030*
Отношения с окружающими	2,26 \pm 2,81	(0–10)	1,17 \pm 1,76	(0–6)	0,182
Сон	2,05 \pm 2,39	(0–8)	1,11 \pm 1,71	(0–6)	0,344
Удовольствие от жизни	2,58 \pm 2,14	(0–7)	1,17 \pm 1,69	(0–6)	0,092
Облегчение боли	49,41 \pm 28,83	(10–90)	66,92 \pm 30,11	(20–100)	0,195

Значение p вычисляли с помощью знакового рангового критерия Уилкоксона.

* $p < 0,05$ указывает на значимое различие. BPI SF — краткий опросник для оценки боли, короткая форма

Таблица 4. Сравнение результатов TSQM до и после лечения эторикоксибом

TSQM	До лечения эторикоксибом		После лечения эторикоксибом		p
	Медиана	Диапазон (мин. –макс.)	Медиана	Диапазон (мин. –макс.)	
Эффективность	66,67	(33,33–83,33)	66,67	(5,56–100)	0,632
Побочные явления	Н/О		Н/О		
Удобство	66,671	(61,11–100)	72,22	(61,11–100)	0,159
Общее удовлетворение	75	(16,67–91,67)	79,17	(41,67–133,33)	0,011*

Значение p вычисляли с помощью знакового рангового критерия Уилкоксона.

* $p < 0,05$ указывает на значимое различие. TSQM — анкета для оценки удовлетворенности медикаментозным лечением

к физическому и ментальному здоровью. Значимое улучшение после лечения отмечено по 7 из 11 пунктам SF36, включая пункт #1 (общее состояние здоровья, $p = 0,032$), #4 (проблемы с работой или другой обычной повседневной деятельностью, $p = 0,026$), #5 (препятствия для нормальной общественной жизни из-за физического здоровья или эмоциональных проблем, $p = 0,017$), #6 (социальное функционирование, $p = 0,008$), #7 (тяжесть телесной боли, $p = 0,009$), #8 (препятствия для нормальной работы из-за физического здоровья или эмоциональных проблем, $p = 0,013$) и #10 (препятствия для социальной активности из-за физического здоровья или эмоциональных проблем, $p = 0,038$).

Результаты по анкете EQ-5D показали достоверное уменьшение боли по ВАШ после лечения ($p = 0,036$). Значимых изменений в других доменах не обнаружено [все $p > 0,05$].

За период исследования, включая 4 недели применения препарата и, как минимум, 2 месяца последующего наблюдения, не возникло НЯ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование показало, что после перехода на эторикоксиб боль, функция суставов, качество жизни и удовлетворенность лечением очень пожилых пациентов с ОА значительно улучшились. В среднем, оценки как боли, так и инвалидности по шкале WOMAC и BPI-SF снизились. Результаты TSQM показали более высокое субъективное общее удовлетворение лечением среди пациентов. Оценки качества жизни, измеренные по SF36 и EQ-5D VAS, также значительно улучшились после перехода на эторикоксиб. Во время 4-недельного периода лечения или 2-месячного последующего наблюдения о НЯ не сообщалось.

Это исследование представляет собой первый анализ эффективности эторикоксиба при лечении ОА в очень пожилой популяции. Популяция очень пожилых людей растет, и часто они недостаточно представлены в эпидемиологических исследованиях [12]. Ранее не проводилось когортных исследований для оценки эффекта лекарств для облегчения боли, обусловленной ОА, у очень пожилых людей. Согласно Всемирной Орга-

низации Здравоохранения, стареющим считается общество, в котором 7 % населения ≥ 65 лет, тогда как в «старом обществе» или «очень старом обществе» эта пропорция достигает 14 % и 20 %, соответственно [38]. Создание условий для стареющего населения — общемировая проблема [39], и опыт в реальных условиях становится все более важным.

В ряде исследований хорошо описана клиническая эффективность эторикоксиба для симптоматического облегчения боли при ОА [6, 19, 25–34]. Эффективность лечения эторикоксибом в течение 6–12 недель была значительно выше, чем у плацебо, при оценке по снижению симптомов боли у пациентов с ОА, и такой же, как у диклофенака, ибупрофена, напроксена или целекоксиба [26]. В специальном исследовании с парным дизайном очень пожилых людей показано улучшение оценок боли по WOMAC и физической функции, а также общей оценки пациента, которые были эквивалентны для 30 мг эторикоксиба раз в сутки и 800 мг ибупрофена 3 раза в сутки, а также для 60 мг эторикоксиба раз в сутки и 50 мг диклофенака 3 раза в сутки и 500 мг напроксена дважды в сутки [26]. Кроме того, эффективность эторикоксиба сохранялась до 4,5 лет в исследованиях с продолжением [40]. Кроме того, эторикоксиб в целом хорошо переносился в клинических исследованиях с участием пациентов с ОА и другими типами артрита [26]. В настоящем исследовании наблюдали улучшение качества жизни у очень пожилых пациентов, при этом доза препарата и период были меньше, чем в других исследованиях.

Кроме улучшения качества жизни, важным вопросом является безопасность лекарства. Что касается риска тромботических сердечно-сосудистых (СС) явлений, многонациональная программа исследований эторикоксиба и диклофенака, включая объединенный анализ $>34\,000$ пациентов с ОА и ревматоидным артритом, показала, что при оценке по общей частоте артериальных и венозных тромботических СС явлений эторикоксиб показал себя не хуже диклофенака [19]. Сходным образом, в объединенном анализе 12 исследований не было обнаружено различий между эторикоксибом и «ненапроксеновыми» НПВП по тромботическим явлениям [26]. Кроме того, ИМ, обусловленный эторикоксибом, зарегистриро-

Таблица 5. Сравнение результатов SF36 до и после лечения эторикокибром

Пункт	SF36	До лечения эторикокибром		После лечения эторикокибром		p
		Частота или среднее ± CO	Диапазон: мин. — макс.	Частота или среднее ± CO	Диапазон: мин. — макс.	
1	В целом, как бы вы оценили свое здоровье: Превосходное Очень хорошее Хорошее Удовлетворительное Плохое	0 5 1 11 2		2 8 2 5 2		0,032*
2	По сравнению с 4 неделями назад, как бы вы оценили свое здоровье в целом сейчас? Стало намного лучше Стало несколько лучше Примерно такое же Стало несколько хуже Стало намного хуже	1 2 16 0 0		1 4 13 1 0		0,792
3	Ограничивает ли сейчас ваше здоровье данную активность?	18,49 ± 5,91	(10–30)	15 ± 5,76	(10–26)	0,059
4	Были ли у вас за последние 4 недели какие-либо из следующих проблем с работой или любой другой регулярной повседневной деятельностью, связанных с физическим здоровьем?	5 ± 1,49	(4–8)	6,26 ± 1,85	(4–8)	0,026*
5	За последние 4 недели, в какой степени ваше физическое здоровье или эмоциональные проблемы препятствовали нормальной социальной активности с семьей, друзьями, соседями или группами?	4,11 ± 1,37	(3–6)	5,16 ± 1,21	(3–6)	0,017*
6	За последние 4 недели, в какой степени ваше физическое здоровье или эмоциональные проблемы препятствовали нормальной социальной активности с семьей, друзьями, соседями или группами? Совсем нет Слегка Умеренно Довольно заметно Очень сильно	5 6 5 3 0		11 6 1 1 0		0,08*
7	Насколько сильную физическую боль вы ощущали за последние 4 недели? Не было боли Очень легкую Легкую Умеренную Тяжелую	2 3 9 3 2		5 10 1 3 0		0,009*
8	Несколько сильно за последние 4 недели боль мешала вашей нормальной работе? Совсем не мешала Немного Умеренно Довольно заметно Очень сильно	2 8 4 1 —		9 5 4 1 —		0,013*
9	Как вы чувствовали себя в течение последних 4 недель и как шли ваши дела?	36,63 ± 0,64	(32–39)	36,95 ± 3,32	(31–45)	0,876
10	Насколько сильно проблемы вашего физического здоровья или эмоциональные проблемы мешали вашей социальной активности за последние 4 недели? Все время Большую часть времени Некоторое время Малую часть времени	1 7 6 5		2 2 7 8		0,038*
11	Насколько правильны или ложны эти утверждения для вас?	12,21 ± 1,18	(10–14)	12,37 ± 1,95	(10–18)	0,749

Значение p вычисляли с помощью знакового рангового критерия Уилкоксона. *p < 0,05 указывает на значимое различие. SF36 — короткая форма 36

ван всего в одном исследовании (относительный риск 1,58, 95 % доверительный интервал от 0,06 до 38,66) [41]. С другой стороны, Savage [4] предположил, что из-за своего тромботического потенциала ингибиторы ЦОГ-2 противопоказаны пациентам с ишемической болезнью сердца или инсультом, а также пациентам с высоким риском развития этих нарушений [4], что также предполагалось в другом исследовании [42].

В настоящее время существует несколько семейств препаратов, известных в клинической практике своими обезболивающими свойствами, с разной степенью эффективности и НЯ, часто ограничивающих их применимость. Лечение воспалительных нарушений обычно включает НПВП [43–45] и опиаты [43, 46]. Для разработки новых терапевтических препаратов для облегчения боли предпринимались значительные усилия и вкладывались средства [43, 47, 48]; эти препараты включают ингибиторы доноров оксида азота и двойной ингибитор ЦОГ / липоксигеназ (ЛОГ), ликофелон. Начальные результаты дают основания полагать, что эти средства могут переноситься лучше по сравнению с НПВП и селективными ингибиторами ЦОГ-2 [49]. Необходимы дальнейшие клинические исследования по оценке эффективности новых терапевтических средств в сравнении с эторикоксибом, особенно у пациентов со слабым здоровьем и очень пожилых, у которых повышен риск побочных явлений и снижена переносимость препаратов.

Настоящее исследование имеет несколько ограничений, включая малое число пациентов ($n = 19$), только мужской пол и одноцентровый план. Это связано с тем, что исследование проводилось на базе учреждения по уходу для ветеранов Юнлина, все резиденты которого были мужчинами-ветеранами. Кроме того, улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, оценивали только с помощью SF36 и EQ-5D. Можно было бы использовать другие шкалы, такие как инструментальная повседневная активность (IADL) [50], чтобы отразить улучшения в повседневном функционировании. Наши результаты показали, что в этой очень пожилой популяции эторикоксиб может эффективно облегчить боль, однако не следует ожидать значительного улучшения функции и способности к нормальной работе в связи с возрастом пациентов и значительными дегенеративными изменениями. Для помощи пациентам этой возрастной группы следует рассмотреть другие меры и способы лечения, помимо фармакологического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение эторикоксибом очень пожилых пациентов с ОА привело к значительному облегчению боли, улучшению функции суставов, качества жизни и удовлетворенности лечением.

Комментарий главного редактора

В российской клинической практике применяется отечественный препарат Эторелекс® (эторикоксиб) — селективный ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) с максимально благоприятным профилем безопасности в отношении желудочно-кишечного тракта, по сравнению с другими представителями нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [1, 2]. Анализ кардиоваскулярной безопасности эторикоксиба проводился в сравнении с неселективными НПВП и плацебо у 6500 пациентов с остеоартритом, ревматоидным артритом и болью в спине. Результаты исследования продемонстрировали, что кардиоваскулярный риск на фоне приема эторикоксиба не превышает показатели в группе плацебо ([OR] 1,11; 0,32–3,81), а в сравнении с ибупрофеном и диклофенаком прием эторикоксиба ассоциирован с более низкой частотой кардиоваскулярных осложнений ([OR] 0,83; 0,26–2,64) [3]. В исследовании MEDAL, в котором принимали участие пациенты с отягощенным кардиоанамнезом, были получены схожие результаты при приеме эторикоксиба и диклофенака — 1, 24 и 1,3 кардиоваскулярных эпизода на 100 пациенто-лет [4]. Приведенные данные позволяют рекомендовать российский препарат Эторелекс® из группы селективных ингибиторов ЦОГ-2 к более широкому применению у пожилых коморбидных пациентов с воспалительными заболеваниями суставов, что гарантирует повышение качества жизни этой категории пациентов на фоне благоприятного профиля безопасности и гарантированного комплаенса, обеспеченного удобством однократного приема в день, быстротой наступления эффекта и длительностью действия в течение 24 часов.

Литература

1. Ramey D.R., Watson D.J., Yu C., Bolognese J.A., Curtis S.P., Reicin A.S. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis // *Curr. Med. Res. Opin.* Vol. 21. 2005. № 5. P. 715–722.
2. Hunt R.H., Harper S., Watson D.J., Yu C., Quan H., Lee M., Evans J.K., Oxenius B. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events // *Am. J. Gastroenterol.* Vol. 98. 2003. № 8. P. 1725–1733.
3. Curtis S.P., Ko A.T., Bolognese J.A., Cavanaugh P.F., Reicin A.S. Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib // *Curr. Med. Res. Opin.* Vol. 22. 2006. № 12. P. 2365–2374.
4. Combe B., Swergold G., McLay J., McCarthy T., Zerbini C., Emery P., Connors L., Kaur A., Curtis S., Laine L., Cannon C.P. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study) // *Rheumatology (Oxf.)*. Vol. 48. 2009. № 4. P. 425–432.



1. Fine PG. Chronic pain management in older adults: Special considerations. *J Pain Symptom Manage* 2009;38(2 Suppl):S4-S14. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.05.002.
2. Gustorff B, Dorner T, Likar R, Grisold W, Lawrence K, Schwarz F, et al. Prevalence of self-reported neuropathic pain and impact on quality of life: A prospective representative survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52(1):132-6. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01486.x>.
3. AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(6 Suppl):S205-24.
4. Savage R. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors: when should they be used in the elderly? *Drugs Aging* 2005;22(3):185-200. <https://doi.org/10.2165/00002512-200522030-00001>.
5. Brooks PM. Impact of osteoarthritis on individuals and society: how much disability? Social consequences and health economic implications. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14(5):573-7. <https://doi.org/10.1097/00002281-200209000-00017>.
6. Puopolo A, Boice JA, Fidelholtz JL, Littlejohn TW, Miranda P, Berrocal A, et al. A randomized placebo-controlled trial comparing the efficacy of etoricoxib 30 mg and ibuprofen 2400 mg for the treatment of patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15(12):1348-56. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.05.022>.
7. Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999;354(9186):1248-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)03057-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)03057-3).
8. McDonough CM, Jette AM. The contribution of osteoarthritis to functional limitations and disability. *Clin Geriatr Med* 2010;26(3):387-99. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2010.04.001>.
9. Zambon S, Siviero P, Denkinger M, Limongi F, Victoria Castell M, van der Pas S, et al. Role of osteoarthritis, comorbidity, and pain in determining functional limitations in older populations: European project on osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68(6):801-10. <https://doi.org/10.1002/acr.22755>.
10. Breedveld FC. Osteoarthritis-the impact of a serious disease. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(Suppl 1):i4-i8. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh102>.
11. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2003;81(9):646-56.
12. Landi F, Russo A, Liperoti R, Danese P, Maiorana E, Pahor M, et al. Daily pain and functional decline among old-old adults living in the community: Results from the iSIRENTE Study. *J Pain Symptom Manage* 2009;38(3):350-7. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2008.10.005>.
13. Felson DT, Lawrence RC, Hochberg MC, McAlindon T, Dieppe PA, Minor MA, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 2: treatment approaches. *Ann Intern Med* 2000;133(9):726-37. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-9-200011070-00015>.
14. Towheed TE, Judd MJ, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD004257. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004257>.
15. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum* 1995;38(11):1535-40. <https://doi.org/10.1002/art.1780381103>.
16. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. *American college of rheumatology. Arthritis Rheum* 1995;38(11):1541-6. <https://doi.org/10.1002/art.1780381104>.
17. Bakhriasyah M, Souverein PC, de Boer A, Klungel OH. Gastrointestinal toxicity among patients taking selective COX-2 inhibitors or conventional NSAIDs, alone or combined with proton pump inhibitors: A case-control study. *Pharmacoeconomic Drug Saf* 2017;26(10):1141-1148. <https://doi.org/10.1002/pds.4183>.
18. Cochrane DJ, Jarvis B, Keating GM. Etoricoxib. *Drugs* 2002;62(18):2637-51. <https://doi.org/10.2165/00003495-200262180-00006>.
19. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, 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;368(9549):1771-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69666-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69666-9).
20. Hunt RH, Harper S, Callegari P, Yu C, Quan H, Evans J, et al. Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(2):201-10. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01407.x>.
21. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352(11):1092-102. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050493>.
22. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, Redston M, Solomon SD, Kim K, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006;355(9):873-84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061355>.
23. Denman M. Etoricoxib was noninferior to diclofenac for cardiovascular outcomes in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *ACP J Club* 2007;146(2):44.
24. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332(7553):1302-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7553.1302>.
25. Lin HY, Cheng TT, Wang JH, Lee CS, Chen MH, Lei V, et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial. *Int J Rheum Dis* 2010;13(2):144-50. <https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2010.01468.x>.
26. Croom KF, Siddiqui MA. Etoricoxib: a review of its use in the symptomatic treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and acute gouty arthritis. *Drugs* 2009;69(11):1513-32. <https://doi.org/10.2165/00003495-200969110-00008>.
27. Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, Sarembock B, Poor G, Beaulieu A, et al. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial. *Curr Med Res Opin* 2002;18(2):49-58. <https://doi.org/10.1185/030079902125000282>.
28. Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, Bockow B, Markenson J, Ko A, et al. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(9):1052-61. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.9.1052>.
29. Hunt RH, Harper S, Watson DJ, Yu C, Quan H, Lee M, et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol* 2003;98(8):1725-33. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07598.x>.
30. Zacher J, Feldman D, Gerli R, Scott D, Hou SM, Uebelhart D, et al. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2003;19(8):725-36. <https://doi.org/10.1185/030079903125002469>.
31. Wiesenhutter CW, Boice JA, Ko A, Sheldon EA, Murphy FT, Wittmer BA, et al. Evaluation of the comparative efficacy of etoricoxib and ibuprofen for treatment of patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80(4):470-9. <https://doi.org/10.4065/80.4.470>.
32. Bingham CO 3rd, Sebba AI, Rubin BR, Ruoff GE, Kremer J, Bird S, et al. Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(3):496-507. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel296>.
33. Regnster JY, Malmstrom K, Mehta A, Bergman G, Ko AT, Curtis SP, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(7):945-51. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.059162>.
34. Baraf HS, Fuentealba C, Greenwald M, Brzezicki J, O'Brien K, Soffer B, et al. Gastrointestinal side effects of etoricoxib in patients with osteoarthritis: Results of the etoricoxib versus diclofenac sodium gastrointestinal tolerability and effectiveness (EDGE) trial. *J Rheumatol* 2007;34(2):408-20.
35. Dobre D, van Veldhuisen DJ, DeJongste MJ, van Sonderen E, Klungel OH, Sanderman R, et al. The contribution of observational studies to the knowledge of drug effectiveness in heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64(4):406-14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.03010.x>.
36. Ioannidis JP, Haidich AB, Lau J. Any casualties in the clash of randomised and observational evidence? *BMJ* 2001;322(7291):879-80. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7291.879>.
37. Matsumoto AK, Cavanaugh PF Jr. Etoricoxib. *Drugs Today (Barc)* 2004;40(5):395-414. <https://doi.org/10.1358/dot.2004.40.5.850488>.
38. World Health Organization. Current Status of the World Health Survey. Geneva, Switzerland: WHO International; 2011. Available from: <http://www.who.int>. [Last accessed on 2014 Mar 10].
39. Brodsky J, Habib J, Mizrahi I. Long-Term Care Laws in Five Developed Countries: A Review. Jerusalem: Brookdale Institute of Gerontology and Human Development; 2002.
40. Matsumoto A, Melian A, Shah A, Curtis SP. Etoricoxib versus naproxen in patients with rheumatoid arthritis: A prospective, randomized, comparator-controlled 121-week trial. *Curr Med Res Opin* 2007;23(9):2259-68. <https://doi.org/10.1185/030079907X219625>.
41. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008;12(11):1-278, iii.
42. Etoricoxib: New drug. Avoid using cox-2 inhibitors for pain. *Prescrire Int* 2007;16(92):223-7.
43. Yaksh TL, Woller SA, Ramachandran R, Sorkin LS. The search for novel analgesics: targets and mechanisms. *F1000Prime Rep* 2015;7:56. <https://doi.org/10.12703/P7-56>.
44. Ong CK, Lirk P, Tan CH, Seymour RA. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Med Res* 2007;5(1):19-34. <https://doi.org/10.3121/cmr.2007.698>.
45. Atkinson TJ, Fudin J, Jahn HL, Kubotera N, Rennick AL, Rhorer M. What's new in NSAID pharmacotherapy: oral agents to injectables. *Pain Med* 2013;14(Suppl 1):S11-7. <https://doi.org/10.1111/pme.12278>.
46. Yaksh T, Wallace MS. Opioids, analgesia, and pain management. In: Brunton L, Chabner B, Knollman B, editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill Medical; 2011. p. 481-526.
47. Woolf CJ. Overcoming obstacles to developing new analgesics. *Nat Med* 2010;16(11):1241-7. <https://doi.org/10.1038/nm.2230>.
48. Kissin I. The development of new analgesics over the past 50 years: A lack of real breakthrough drugs. *Anesth Analg* 2010;110(3):780-9. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181cde882>.
49. Lauffer S. Osteoarthritis therapy-are there still unmet needs? *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(Suppl 1):i9-i15. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh103>.
50. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9(1):179-86. https://doi.org/10.1093/geront/9.3_Part_1.179.