

Этодолак в купировании болевого синдрома: эффективность и безопасность

Этодолак – нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), который применяется в лечении ревматоидного артрита, остеоартрита, анкилозирующего спондилита, а также для купирования послеоперационной боли. Кроме того, была показана его эффективность и при других видах боли, в том числе подагрического и посттравматического генеза.

Фармакологические преимущества этодолака

Главным толчком в изучении механизмов действия НПВП и создании на этой основе новых препаратов стало открытие двух изоформ ЦОГ – ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты. Ранее было показано, что именно ЦОГ является основной молекулярной мишенью для НПВП. Так, в 1971 г. Дж. Вэйн обнаружил, что подавление синтеза некоторых провоспалительных простагландинов под действием ацетилсалициловой кислоты и индометацина сопровождается угнетением активности фермента арахидоновой кислоты. Это приводит к снижению интенсивности воспаления и боли, уменьшению проницаемости стенки сосудов. Вскоре этот факт был положен в основу ЦОГ-модели фармакодинамики НПВП.

В 1990 г. Дж. Масферрер впервые показал, что ЦОГ имеет как минимум две изоформы, отличающиеся по функциональным свойствам. На сегодняшний день уже известно три формы фермента: ЦОГ-1, ЦОГ-2 и ЦОГ-3.

ЦОГ-1 обладает функциональной активностью структурного фермента, экспрессируется в большинстве клеток и регулирует продукцию простагландинов, участвующих в обеспечении нормальной

(физиологической) функциональной активности клеток (целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы, функциональную активность тромбоцитов, почечный кровоток и т. д.). ЦОГ-2 в нормальных условиях обнаруживается в незначительных количествах в большинстве тканей, но экспрессия этого изофермента резко возрастает в очагах воспаления. В связи с этим концепция механизма действия НПВП заключается в том, что анальгетический и противовоспалительный эффекты препаратов этой группы зависят от ингибции ЦОГ-2, а развитие побочных реакций определяется подавлением ЦОГ-1, что послужило основой для разработки новых классов НПВП – так называемых селективных и специфических ингибиторов ЦОГ-2.

Этодолак является производным индолуксусной кислоты. Препарат обладает умеренной селективностью относительно ЦОГ-2, в связи с чем воздействует преимущественно на очаг воспаления. Ингибируя ЦОГ-2, этодолак снижает синтез простагландинов из арахидоновой кислоты, благодаря чему снижается чувствительность рецепторов к медиаторам боли (гистамину, брадикинину), уменьшается экссудация, миграция лейкоцитов, а также чувствительность гипоталамических

центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов (интерлейкина-1 и пр.). Он обладает классической триадой свойств НПВП – противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим эффектом. После приема внутрь этодолак быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 60 мин и составляет 18 мкг/мл. Связывание с белками плазмы крови препарата составляет 95%, а период полувыведения из плазмы крови – около 7 ч. Этодолак метаболизируется в печени, а выводится преимущественно почками (до 60% в виде метаболитов).

Доказательная база эффективности и безопасности этодолака

Этодолак является хорошо изученным НПВП. Доказательная база эффективности и безопасности этого препарата подробно проанализирована британскими экспертами в рамках программы Health Technology Assessment (HTA). Программа была инициирована для проведения независимых исследований эффективности различных методов лечения, которые приняты Национальной службой здравоохранения Великобритании (National Health Service, NHS). HTA изучает наиболее важные вопросы, которые волнуют NHS, а также оказывает постоянную помощь и поддержку исследователям.

В 2008 г. было опубликовано систематический обзор, посвященный оценке эффективности, безопасности и фармакоэкономических аспектов применения

селективных ингибиторов ЦОГ-2 в ревматологической практике лечения суставных болевых синдромов (Y.-F. Chen et al., 2008). Отбор исследований проводили в базах данных Кокрановской библиотеки, MEDLINE (с 1966 по октябрь 2003 г.) и EMBASE (с 1980 по октябрь 2003 г.). Ключевыми словами поиска были «остеоартрит» и «ревматоидный артрит» в комбинации с названием препаратов. Поиск исследований также проводился по сайтам Европейского агентства по лекарственным препаратам (European Medicines Agency – EMA) и Управления по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (Food and Drug Administration – FDA). В обзор включались рандомизированные контролируемые исследования по изучению эффективности применения НПВП при остеоартрозе и ревматоидном артрите на протяжении 2 недель и более.

В метаанализ вошли 29 исследований с применением этодолака у 5775 участников, соответствующих критериям включения в обзор. В работах эффективность этодолака сравнивалась с другими НПВП и плацебо. В качестве препаратов сравнения выступали различные неселективные НПВП (напроксен – в 10 исследованиях, пироксикам – в 7 исследованиях, диклофенак – в 4 исследованиях, индометацин – в 2 исследованиях, теноксикам – в 2 исследованиях, ибупрофен, набуметон и нимесулид – по одному исследованию). В этих исследованиях приняли участие от 20 до 1446 пациентов (в среднем 120 человек), при этом в 19 количество участников превышало 200 больных. Продолжительность 28 из 29 исследований составила ≤3 месяца. Только в одном длительном испытании проводилось сравнение эффективности и безопасности этодолака в дозе 300 или 1000 мг/день с ибупрофеном 2400 мг/день у пациентов с ревматоидным артритом на протяжении 3 лет.

В 24 исследованиях приняли участие только пациенты с остеоартрозом, в 5 – только с ревматоидным артритом. Средний возраст участников составил от 48 до 71 года. Во многих исследованиях исключались пациенты с язвенной болезнью в анамнезе.

По сравнению с неселективными НПВП (напроксен, пироксикам, диклофенак, индометацин, теноксикам, ибупрофен, набуметон, нимесулид) этодолак в дозе 600-1000 мг/сут показал сходную эффективность, однако его применение ассоциировалось с более низким риском развития неблагоприятных событий в целом и гастроинтестинальных побочных эффектов в частности. Так, прием этодолака привел к достоверно меньшей частоте всех неблагоприятных событий болеутоляющей терапии (относительный риск 0,83, 95% доверительный интервал 0,70-0,99; p<0,1), желудочно-кишечных осложнений в целом (ОР 0,77; 95% ДИ 0,55-1,08; p<0,1), эндоскопически диагностированных бессимптомных язв желудка и двенадцатиперстной кишки (ОР 0,50; 95% ДИ 0,05-4,67; p<0,1), осложнений бессимптомной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в виде перфораций, обструкций и кровотечений (перфорация, обструкция или кровотечение, относящиеся к осложненному верхнему гастроинтестинальным событиям) (ОР 0,39; 95% ДИ 0,12-1,24; p<0,1) (рис. 1), осложнений клинически выраженной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в виде перфораций и кровотечений (перфорация, изъязвление или кровотечение, относящиеся к симптоматической язвенной болезни в комбинации с осложненными верхними гастроинтестинальными событиями) (ОР 0,32; 95% ДИ 0,15-0,71; p<0,1) (рис. 2).

Таким образом, этодолак зарекомендовал себя как высокоэффективное болеутоляющее средство при остеоартрите и ревматоидном артрите, с большей степенью безопасности по сравнению с неселективными НПВП. Его применение сопровождалось более низкой частотой неблагоприятных событий, в том числе гастроинтестинальных, при сходной эффективности с неселективными ингибиторами ЦОГ. В связи с этим этодолак может широко рекомендоваться в лечении заболеваний суставов и купировании боли различной этиологии.

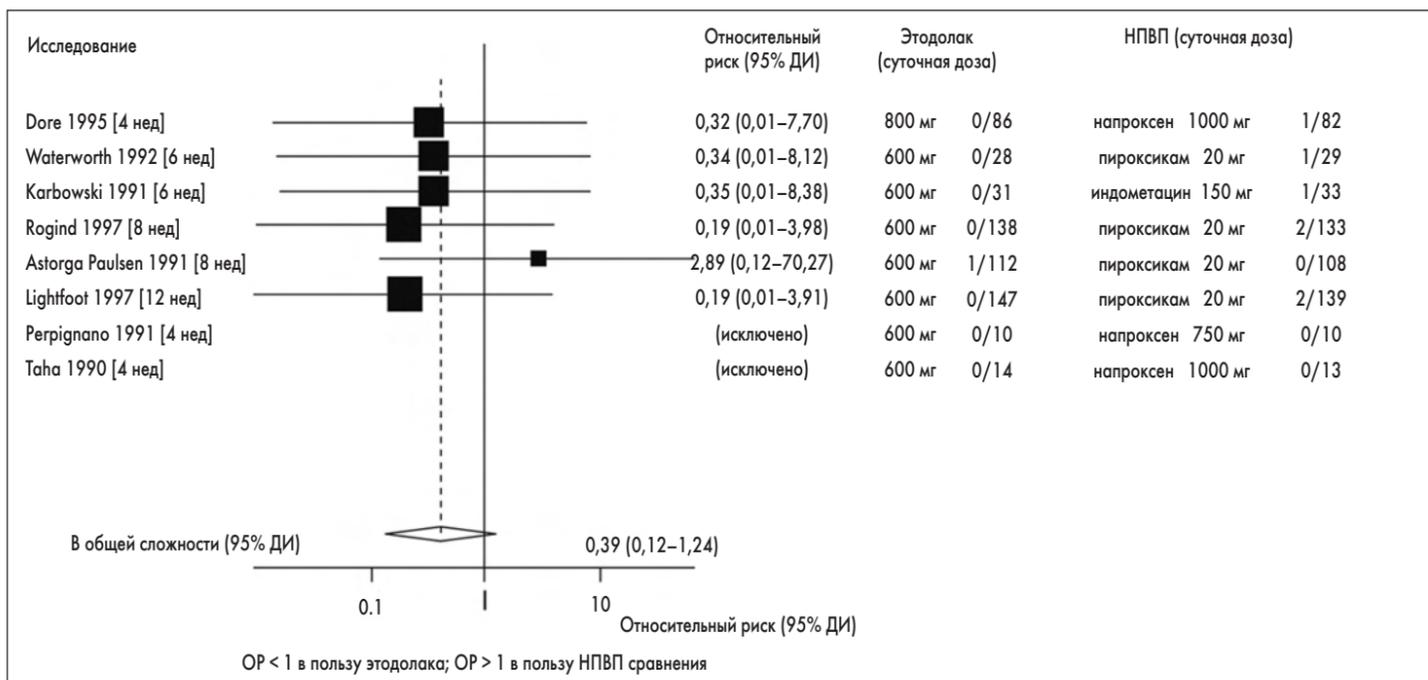


Рис. 1. Риск осложнений бессимптомной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в виде перфораций, обструкций и кровотечений на фоне приема этодолака по сравнению с другими НПВП

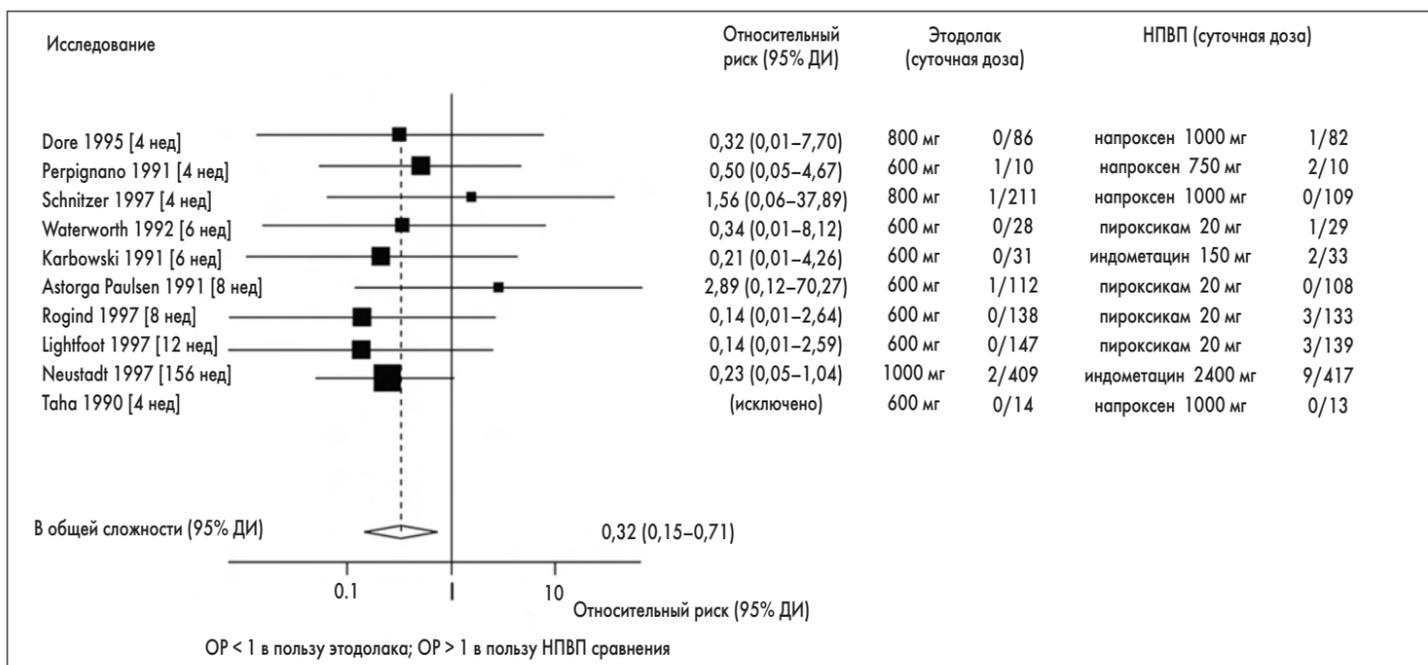


Рис. 2. Риск осложнений клинически выраженной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в виде перфораций и кровотечений на фоне приема этодолака по сравнению с другими НПВП