

Место этодолака как противовоспалительного и обезболивающего препарата в ортопедической и хирургической практике

Боль — является одним из самых частых симптомов, заставляющих пациента обратиться к врачу, особенно в ортопедии-травматологии и хирургии. Поэтому, выбор эффективных, безопасных и удобных в применении препаратов, для купирования болевого синдрома, всегда остается актуальной задачей. Этодолак — нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), который применяется в комплексном лечении ряда заболеваний опорно-двигательного аппарата, прежде всего остеоартроза (ОА) и ревматоидного артрита (РА), а также для купирования послеоперационной боли (ПБ). В данной статье представлена доказательная база эффективности и безопасности этого НПВП.

Этодолак — селективный ингибитор ЦОГ-2

На сегодняшний день НПВП благодаря высокому соотношению стоимость/эффективность являются одними из наиболее часто используемых лекарственных средств в мире. Их применяют главным образом с целью купирования воспаления и болевого синдрома при целом ряде заболеваний. Однако нельзя забывать, что все представители этого класса препаратов обладают гастроинтестинальной токсичностью (развитие эрозий и язв, кровотечений). При этом и терапевтические, и побочные эффекты НПВП реализуются посредством одного механизма — подавления циклооксигеназы (ЦОГ). Этот фермент обеспечивает метаболизм арахидоновой кислоты, которая является предшественником не только медиаторов воспаления, но и других биологически активных веществ. В настоящее время выделяют минимум две основные изоформы ЦОГ — конститутивную (ЦОГ-1) и индуцибельную (ЦОГ-2), выполняющие разные функции в организме. Так, ЦОГ-1 отвечает за синтез тромбоксана и простагландинов (ПГ), участвующих в обеспечении нормальной функциональной активности клеток (защита слизистых оболочек, агрегация тромбоцитов, клубочковая фильтрация, секреция ренина, почечный кровоток, водно-электролитный баланс и др.). В свою очередь ЦОГ-2 отвечает преимущественно за синтез провоспалительных ПГ. Следовательно, ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает развитие анальгетического и противовоспалительного эффектов, а подавление ЦОГ-1 сопряжено с развитием нежелательных явлений.

Эти данные послужили основой для разработки новых НПВП — так называемых селективных (этодолак, мелоксикам, нимесулид, набуметон) и специфических, или высокоселективных (коксибы), ингибиторов ЦОГ-2. Селективные и специфические ингибиторы ЦОГ-2 оказывают незначительное влияние на образование ПГ в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поэтому при их применении риск гастроинтестинальных осложнений значительно меньше по сравнению с использованием традиционных НПВП. В то же время и между более новыми представителями класса НПВП есть отличия по профилю безопасности. Специфические ингибиторы ЦОГ-2 характеризуются более высоким риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности тромбозомических явлений. Поэтому в настоящее время считается, что селективные ингибиторы ЦОГ-2, к которым относится и этодолак, характеризуются оптимальным соотношением эффективности, гастроинтестинальной и кардиоваскулярной безопасности, что нашло свое отражение в результатах клинических исследований.

Эффективность и безопасность этодолака при заболеваниях суставов

Ниже приведены результаты клинических испытаний, в которых этодолак сравнивали преимущественно с традиционными НПВП, поскольку именно они являются наиболее мощными противовоспалительными средствами, хотя и обладают

менее благоприятным профилем гастроинтестинальной безопасности. Как показали эти исследования, по эффективности этодолак как минимум не уступает неселективным НПВП, а, по данным ряда авторов, даже превосходит их и имеет высокий профиль безопасности.

Остеоартроз

Сравнению эффективности и безопасности этодолака (300 мг 2 раза в сутки) и индометацина (50 мг 3 раза в сутки) было посвящено 6-недельное исследование A. Karbowski et al. (1991), в котором приняли участие 64 пациента с ОА коленных суставов. Оба препарата продемонстрировали высокую эффективность, однако в группе этодолака было отмечено достоверно большее по сравнению с группой индометацина снижение общего показателя выраженности боли от исходного уровня. Такие же результаты были получены в отношении боли в ночное время, при вставании со стула, ходьбе, болезненности при надавливании и сгибании колена. В группе этодолака в конце исследования улучшение состояния констатировали 67% пациентов, в то время как в группе индометацина — 53%. В связи с развитием нежелательных явлений из исследования были исключены 4 пациента в группе индометацина и ни одного в группе этодолака. Частота нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, была достоверно выше в группе индометацина (52%) по сравнению с группой этодолака (19%).

В 8-недельном исследовании A.M. Grisanti et al. (1992), в котором приняли участие 172 пациента с ОА коленных суставов, этодолак 600 мг/сут продемонстрировал высокую и, что очень важно, сопоставимую с диклофенаком в дозе 150 мг/сут эффективность, а также хорошую переносимость.

В 8-недельном исследовании G.A. Paulsen et al. (1991) с участием 220 пациентов с ОА коленных суставов сравнивали этодолак 600 мг/сут и пироксикам 20 мг/сут. Хотя среднее изменение оцениваемых показателей от исходного уровня было сопоставимым в обеих группах, была отмечена тенденция к более выраженному улучшению состояния у пациентов, принимавших этодолак. В целом частота нежелательных явлений в группах была сопоставима, однако в группе пироксикама один пациент умер вследствие сердечно-сосудистой катастрофы, а в группе этодолака случаи смерти не были зарегистрированы.

Еще в одном исследовании по сравнению этодолака 600 мг/сут и пироксикама 20 мг/сут с участием 116 пациентов с ОА коленных суставов (W.C. Dick et al., 1992) были сделаны выводы о сопоставимой эффективности и безопасности этих препаратов, однако в группе этодолака согласно оценкам лечащих врачей состояние улучшилось у 60% пациентов, тогда как в группе пироксикама — только у 39%.

Сравнение этодолака 400 мг и напроксена 500 мг проводили в многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании R. Dore et al. (1995), в котором приняли участие 254 пациента с ОА коленных суставов. Курс лечения составил 4 недели. Оба препарата продемонстрировали высокую эффективность, значительно превосходящую плацебо. Так, на терапию ответили 59%

пациентов в группе этодолака и 51% в группе напроксена по сравнению с 26% в группе плацебо ($p \leq 0,01$). При этом частота нежелательных явлений в группах активной терапии была сопоставима с плацебо.

Ревматоидный артрит

Сравнению эффективности этодолака и пироксикама у пациентов с РА было посвящено несколько исследований. В самом масштабном из них (R. Lightfoot, 1997) приняли участие 426 пациентов из 28 центров. В этом 12-недельном исследовании было показано, что этодолак 600 мг/сут и пироксикам 20 мг/сут в целом сопоставимы по эффективности, однако только этодолак 600 мг/сут обеспечивал достоверное снижение скорости оседания эритроцитов — важного маркера интенсивности воспалительного процесса. Достоверной разницы по частоте нежелательных явлений между группами не было, однако авторы отмечают, что в группе пироксикама достоверно чаще, чем при применении этодолака, отмечалось снижение уровня гемоглобина в крови и гематокрита ниже нормы. Также в группе пироксикама у трех пациентов было зафиксировано появление гастроинтестинальных язв.

В 12-недельном исследовании W.C. Dick et al. (1993) с участием 118 пациентов с РА и этодолака 400 мг/сут, и пироксикама 20 мг/сут обеспечивали достоверное изменение оцениваемых показателей по сравнению с исходным уровнем. Однако улучшение состояния к концу исследования отметили 56% пациентов в группе этодолака и 47% в группе пироксикама; по оценкам врачей, улучшение состояния произошло у 47 и 42% больных соответственно.

Преимущества этодолака по сравнению с пироксикамом в лечении РА были также продемонстрированы в 12-недельном исследовании M. Schattenkirchner et al. (1991), где улучшение состояния к концу наблюдения, по оценкам пациентов, было отмечено в 47 и 7% случаев, а по оценкам врачей — в 40 и 19%.

Сравнению этодолака 400 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут при РА было посвящено 12-недельное многоцентровое исследование G. Lonauer et al. (1993) с участием 108 пациентов. К концу наблюдения в группе этодолака отмечено достоверное улучшение всех 4 первичных конечных точек и 6 из 7 вторичных, в то время как в группе диклофенака — только 3 первичных и 3 вторичных. Улучшение состояния отметили 58% участников группы этодолака и 47% группы диклофенака.

В 12-недельном исследовании M.F. de Queiros et al. (1991) с участием 39 пациентов с РА была отмечена сопоставимая эффективность и благоприятный профиль безопасности этодолака 400 мг/сут и напроксена 1000 мг/сут.

Доказательная база эффективности и безопасности при заболеваниях суставов: выводы

Доказательная база эффективности и безопасности этодолака при ОА и РА была суммирована в систематическом обзоре Y.-F. Chen et al. (2008), который посвящен оценке эффективности, безопасности и фармакоэкономических аспектов применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 в лечении суставного болевого синдрома.

В метаанализ включили 29 исследований с применением этодолака ($n=5775$), где его сравнивали с плацебо и другими НПВП (напроксен — в 10 исследованиях, пироксикам — в 7, диклофенак — в 4, индометацин — в 2, теноксикам — в 2, ибупрофен, набуметон и нимесулид — по одному). В 19 исследованиях количество участников превышало 200. Продолжительность 28 из 29 исследований составила ≤ 3 месяца. В 24 исследованиях приняли участие пациенты с ОА, в 5 — с РА. Средний возраст участников составил от 48 до 71 года. Во многих исследованиях исключались пациенты с язвенной болезнью в анамнезе.

Согласно результатам метаанализа этодолак в дозе 600-1000 мг/сут показал сопоставимую с неселективными НПВП (напроксеном, пироксикамом, диклофенаком, индометацином, теноксикамом, ибупрофеном, набуметеном) и нимесулидом эффективность при гастроинтестинальной переносимости. Применение этодолака ассоциировалось с достоверным снижением частоты проявляющихся клинически неблагоприятных событий со стороны верхних отделов ЖКТ (перфорация, язва или кровотечение) по сравнению с неселективными НПВП (ОР 0,32; 95% ДИ 0,15-0,71).

Таким образом, этодолак зарекомендовал себя как высокоэффективное и безопасное средство для купирования боли при ОА и РА. Его применение сопровождается более низкой частотой неблагоприятных событий, в первую очередь гастроинтестинальных, при сопоставимой эффективности с неселективными ингибиторами ЦОГ. В связи с этим этодолак можно рекомендовать для широкого применения у пациентов с суставным болевым синдромом.

Применение этодолака для послеоперационного обезболивания

Одним из преимуществ этодолака в сравнении с некоторыми другими НПВП является его доказанная эффективность и безопасность в купировании острой боли и послеоперационной боли (ПБ). Первый систематический обзор Кокрановского сотрудничества по применению этодолака по данному показанию был опубликован во второй половине 2009 г. В него включили 9 исследований ($n=1459$), в которых этодолак (в дозе от 25 мг до 1200 мг, наиболее часто — 100 мг и 200 мг) сравнивали с плацебо.

Авторы обзора сделали вывод, что этодолак можно считать достаточно эффективным средством для купирования ПБ. Его анальгетический эффект при ПБ в дозе 200 мг сравним с таковым 1000 мг парацетамола и 200 мг целекоксиба. Повышение дозы этодолака до 400 мг обеспечивает анальгезию, эквивалентную применению наиболее широко используемых обезболивающих средств, таких как ибупрофен 400 мг, напроксен 500 мг и диклофенак 50 мг. Переносимость этодолака при однократном применении сопоставима с плацебо (S.K. Tirunagari et al., 2009).

Важным показателем при выборе лекарственного препарата является — удобство применения. Этодолак после приема *per os* быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ (T_{max} — 60 мин, прием пищи и антацидов не влияет на биодоступность), поэтому анальгетический эффект наступает в течение 30 мин после приема и длится 12 часов ($T_{1/2}$ — 7 ч.), что сопоставимо с применением некоторых внутримышечных форм НПВП. Обычно препарат назначают 2 раза в сутки по 400 мг, максимальная суточная доза 1200 мг.

Подготовил Вячеслав Килимчук

