

## ЕТОДОЛАК У МЕНЕДЖМЕНТІ ВЕРТЕБРАЛЬНОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ: ДАНІ ЛІТЕРАТУРИ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Питання менеджменту больових синдромів, зокрема вертебрального, серед пацієнтів різного віку, залишається одним з провідних в ортопедичній та неврологічній практиці. Згідно рекомендацій ВООЗ, знеболюючі засоби призначаються покровоко; на кожному етапі основною групою препаратів для лікування больових синдромів залишаються НПЗП. Зазначені лікарські засоби, залежно від їх ЦОГ-селективності, мають широкий спектр побічних ефектів. Тому, на сучасному етапі у менеджменті пацієнтів з больовими синдромами перевага віддається НПЗП проміжної групи, які володіють помірною селективністю відносно ЦОГ (етодолак). У статті наведені результати клінічних досліджень, висвітлені у світовій літературі, які доводять високу ефективність та безпечність (гастроінтестинальні, кардіоваскулярні ускладнення, вплив на гіаліновий хрящ) етодолаку порівняно з різними ЦОГ-специфічними НПЗП. За результатами власного порівняльного аналізу встановлено, що терапія етодолаком призводила до вірогідно більшого зменшення рівня болю за всіма складовими ВАШ (на 33,5-69,7%) протягом усього періоду лікування порівняно з диклофенаком натрію та його комбінації з ацетамінофеном (ES=1,77-2,99). Таким чином, результати проведених досліджень доводять високу ефективність та безпечність застосування препарату етодолак у менеджменті больових синдромів, зокрема пов'язаних з патологією хребта.

**Ключові слова:** етодолак, НПЗП, біль в спині, остеоартроз, ВАШ, критерій ефективності, розмір ефекту.

Больовий синдром – один з найчастіших причин порушення дієздатності та звернення за медичною допомогою до лікарів первинної ланки, особливо в неврологічній та ортопедичній практиці. Вибір ефективних препаратів для зменшення інтенсивності болю завжди залишається актуальним питанням, зокрема при патології опорно-рухового апарату у пацієнтів середнього та старшого віку, коли больовий синдром часто має хронічний перебіг та вимагає довготривалого лікування. Саме тому постає питання призначення не тільки максимально ефективного, а водночас і максимально безпечного знеболюючого засобу.

У 1986 році ВООЗ була запропонована 3-х східцева система лікування хронічного болю [8]. До недавнього часу вона застосовувалась переважно у менеджменті онкологічного болю. На сьогоднішній день даний підхід застосовують у лікуванні будь-якого хронічного болю, у тому числі пов'язаного з патологією опорно-рухового апарату, зокрема хребта. Відповідно до рекомендацій ВООЗ, залежно від інтенсивності хронічного болю, знеболюючі засоби призначаються покровоко. У випадках слабого болю (показник Numerical Rating Scale (NRS)  $\leq 3$  балів) рекомендовано використовувати нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) або ацетамінофен з можливістю додавати препарати-ад'юванти; при помірному болю (NRS 4-6 балів), пропонується лікування з слабкими опіоїдами з або без НПЗП чи ацетамінофеном та можливістю додавати препарати-ад'юванти. У разі сильного болю (NRS > 6), ВООЗ рекомендує застосовувати більш сильні опіоїди у комбінації з НПЗП або ацетамінофеном та додаванням препаратів-ад'ювантів [18]. Препарати-ад'юванти являють собою клас молекул, які можуть сприяти зниженню болю, посилюючи дію анальгетиків. До таких відносять бісфосфонати, кортикостероїди, антидепресанти, бензодіазепіни протиепілептичні та інші класи препаратів. Проте основною групою препаратів для лікування больових синдромів у пацієнтів із захворюваннями кістково-м'язової системи залишаються НПЗП. Нажаль зазначені лікарські засоби мають широкий спектр побічних ефектів, серед яких найбільш частими є НПЗП-індуковані гастропатії, кардіоваскулярні ускладнення, медикаментозне ушкодження суглобового хряща. Перші дві групи побічних ефектів пов'язані переважно з інгібуванням тієї чи іншої ізоформи ферменту циклооксигенази – ЦОГ-1 чи ЦОГ-2. Залежно від того, які ізоформи ЦОГ пригнічує препарат, виділяють неселективні (ЦОГ-1 і ЦОГ-2), високоселективні НПЗП (тільки ЦОГ-2) і окрема проміжна група – препарати з переважною селективністю: більшою мірою впливають на ЦОГ-2, ніж на ЦОГ-1.

Основною причиною небажаних явищ чи побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту є блокада ферменту ЦОГ-1 у слизовій обо-

лонці шлунка і дванадцятипалої кишки, що супроводжується порушенням синтезу простагландинів, які обумовлюють гастропротекторний ефект. Питання мінімізації ризику шлунково-кишкових кровотеч (ШКК) набуває особливої актуальності у пацієнтів старших вікових груп, оскільки у даній категорії хворих на тлі прийому НПЗП ризик геморагічних ускладнень зростає більш ніж у 10 разів порівняно з особами молодого віку. Частота госпіталізацій з приводу ШКК серед пацієнтів 75 років, які приймають НПЗП, перевищує 10 випадків на 1 тис. на рік [10]. Тому застосовувати неселективні НПЗП у пацієнтів старших вікових груп слід з обережністю.

Високоселективні інгібітори ЦОГ-2, на які покладалася великі надії щодо зниження частоти побічних ефектів, на практиці виявилися не дуже безпечними щодо кардіоваскулярних ускладнень. Згідно результатів проспективного багатоцентрового рандомізованого плацебо контрольованого дослідження APROVe за участю 2600 пацієнтів [19] тривалий прийом рофєкоксибу призводив до достовірного підвищення відносного ризику підтверджених кардіоваскулярних ускладнень – інфаркту міокарда (ІМ) та інсульту. Результати ретроспективного когортного аналізу безпечності застосування селективного інгібітору ЦОГ-2 рофєкоксибу за період 1998-2004 рр. продемонстрували збільшення в 4,26 рази ризику повторного ІМ при прийомі зазначеного препарату.

На сучасному етапі у лікуванні пацієнтів старших вікових груп з больовим синдромом на тлі захворювань кістково-м'язової системи перевага віддається НПЗП проміжної групи, які володіють помірною селективністю відносно ЦОГ-2. Дані медичні засоби характеризуються меншою активністю щодо «фізіологічної» ЦОГ-1, ніж неселективні НПЗП, що дозволяє зменшити ризик гастроінтестинальних ускладнень, та кращим кардіоваскулярним профілем безпеки, ніж селективні інгібітори ЦОГ-2. Добре відомим лікарським засобом цієї проміжної групи НПЗП є етодолак, представлений на українському ринку препаратом «Етол Форт» виробництва компанії «Нобель».

Етодолак – ЦОГ-2 помірноселективний НПЗП, який застосовується у лікуванні гострого та хронічного больових синдромів різного походження, у тому числі при захворюваннях опорно-рухового апарату, перш за все – остеоартрозу (ОА), остеохондрозу хребта (ОХ), ревматоїдного артрити (РА). Етодолак специфічно інгібує циклооксигеназу 2 типу, мінімально діючи на циклооксигеназу 1 типу, що обумовлює високу

гастробезпеку препарату. При прийомі етодолаку ризик розвитку гастропатій значно нижчий, ніж при прийомі ЦОГ-1 селективних НПВС (диклофенак, напроксен, ібупрофен, індометацин). За даними J.J. Warner і співав. [19], які провели дослідження порівняльної ефективності й безпечності застосування етодолаку і напроксену у 16286 пацієнтів в Госпіталі Ветеранів (Даллас, США), побічні ефекти з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту зареєстровані у 24 і 78% випадків відповідно. Профіль безпеки етодолаку був також оцінений і в дослідженні M. Schattenkirchner [16]. Пацієнти з ОА і РА приймали етодолак (400 або 600 мг/д) протягом 52 тижнів. Побічні реакції зустрічалися лише в 5% випадків (26 випадків у 539 пацієнтів). Серед них найбільш частими були гастроінтестинальні події, при цьому небажані явища серйозного ступеня виразності були рідкими (0,2%). Серед осіб старших 65 років побічні реакції на препарат зустрічалися не частіше, ніж у молодих. Важливо, що етодолак добре переноситься пацієнтами похилого віку.

У ряді досліджень оцінено кардіоваскулярний ризик на тлі прийому етодолаку. Так, у масштабному дослідженні за участю 11930 пацієнтів показано, що ні короткі (менше 180 днів), ні тривалі (більше 180 днів) курси застосування етодолаку не асоціювалися з кардіоваскулярними побічними ефектами порівняно з целєкоксибом і рофєкоксибом [15]. Зроблено висновки, що застосування етодолаку у пацієнтів, які перенесли ІМ, не збільшує ризик його повторного розвитку. Завдяки помірній селективності по відношенню до ЦОГ-2 на тлі прийому етодолаку достовірно рідше розвиваються гастроінтестинальні ускладнення. Таким чином, у лікуванні пацієнтів з підвищеним ризиком асоційованих з прийомом НПЗП гастроінтестинальних і кардіоваскулярних ускладнень слід віддавати перевагу етодолаку.

У пацієнтів з ОА більшість НПЗП справляють негативну дію на гіаліновий хрящ, що пов'язано зі збільшенням продукції прозапальних цитокінів і пригніченням синтезу протеоглікану хондроцитами. Останні дослідження показали, що етодолак не впливає на синтез ДНК, протеогліканів, колагену II типу, колагенази в хондроцитах людини, що дозволяє говорити про хондронейтральність етодолаку і можливість його застосування у хворих з деструкцією хрящових елементів. Хондропротекторна дія етодолаку обумовлена інгібуванням синтезу брадикініну, який стимулює резорбцію кістки і вивільнення ФНП (фактора некрозу пухлини) та інтерлей-

кіну-1 з макрофагів, що призводить до пошкодження хрящової тканини [6, 7].

За результатами ряду клінічних досліджень ефективність етодолаку не відрізняється від ефективності традиційних неселективних НПЗП, а за даними деяких авторів – навіть перевищує. Так, у 6-ти тижневому порівняльному дослідженні ефективності та безпеки етодолаку (600 мг на добу) та індометацину (150 мг на добу) [13] у лікуванні пацієнтів з ОА колінних суглобів, встановлено високу ефективність обох препаратів, проте в групі етодолаку відзначено достовірно більше зниження загального показника інтенсивності болю у нічний час, при вставанні зі стільця, ходьбі, при натисканні і згинанні в колінному суглобі порівняно з групою індометацину. По завершенню дослідження у групі хворих, що приймали етодолак, покращання стану констатували 67% пацієнтів, тоді як у групі хворих, що приймали індометацин, – 53%. Частота небажаних явищ, пов'язаних з прийомом препарату, була достовірно більшою у групі індометацину (52%) порівняно з групою етодолаку (19%). У 8-тижневому дослідженні А.М. Grisanti і співав. [12] за участю 172 пацієнтів з ОА колінних суглобів доведено порівняну ефективність етодолаку у добовій дозі 600 міліграм та диклофенаку у добовій дозі 150 міліграм. Результати рандомізованого багатоцентрового подвійного сліпого порівняльного дослідження [14] застосування етодолаку (400 мг/д) і диклофенаку (100 мг/д) протягом 4 тижнів у пацієнтів з ОА колінних суглобів, показали порівняну ефективність препаратів у зменшенні інтенсивності болю. Частота побічних ефектів у групі пацієнтів, які отримували етодолак, була меншою, ніж у групі диклофенаку: абдомінального болю – у 7 разів, диспепсії – у 9 разів). 82,1% пацієнтів, що приймали етодолак, оцінили його переносимість як «дуже добру» і «хорошу». Подібна оцінка виставлена тільки 56,7% пацієнтів, які отримували диклофенак.

Перший систематичний огляд Кокранівського зібрання щодо застосування етодолаку був опублікований у другій половині 2009 року [17] на основі аналізу 9 досліджень (n=1459). Автори огляду зробили висновок, що етодолак можна вважати досить ефективним засобом для лікування болю. Його анальгетичний ефект у зменшенні інтенсивності післяопераційного болю в мінімальній добовій дозі 200 мг відповідає анальгетичному ефекту 1000 мг парацетамолу чи 200 мг целекоксибу, а переносимість етодолаку при одноразовому застосуванні порівнянна з плацебо [17].

У рекомендаціях ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis international Society) щодо застосування НПЗП зазначено, що ефективність етодолаку у дозі 600 мг на добу еквівалентна наступним дозам найбільш часто вживаних НПЗП: 150 мг диклофенаку, 1000 мг напроксену, 200 мг ацеклофенаку, 400 мг целекоксибу, 90 мг еторікоксибу, 200 мг флурбіпрофену, 2400 мг ібупрофену, 150 мг індометацину, 200 мг кетопрофену, 15 мг мелоксикаму. Крім того відзначено, що добова доза 800 мг етодолаку забезпечує більш виражений знеболюючий та лікувальний ефекти порівняно з вищеназваними НПЗП [5].

Однією з основних переваг етодолаку порівняно з іншими НПЗП є швидкий початок анальгезії. Після прийому per os етодолак швидко і практично повністю всмоктується в шлунково-кишковому тракті ( $T_{max}$  – 60 хвилин, їжа та антациди не впливають на його біодоступність), тому анальгетичний ефект настає протягом 30 хвилин після прийому і триває 12 годин ( $T_{1/2}$  – 7 годин), що прирівнюється до застосування деяких внутрішньом'язових форм НПЗП. Згідно з проведеними дослідженнями виражений анальгетичний ефект етодолаку (30 хв.) розвивається значно швидше ніж у кетопрофену, напроксену, піроксикаму (1 год.) і диклофенаку (2 год.) [10]. Концентрація етодолаку в синовіальній рідині на 72% перевищує концентрацію в плазмі. Після припинення прийому концентрація препарату в синовіальній рідині перевищує плазмову протягом 8-32 годин [10].

Ефективність етодолаку у лікуванні пацієнтів із захворюваннями кістково-м'язової системи була доведена рядом вітчизняних досліджень. Оцінка клінічної ефективності препарату у лікуванні пацієнтів 35-65 років показала позитивний вплив на корінцевий і рефлекторний синдроми у хворих з вертеброгенними больовими синдромами. Етодолак забезпечував хороший знеболюючий ефект в період загострення вертеброгенного попереково-крижового радикуліту [4]. У дослідженні Коваленко В.М. зі співавт. [1] доведено позитивний вплив терапії етодолаком в хворих 34-68 років з ОА колінних суглобів на суглобовий статус та клінічний перебіг захворювання за критеріями суглобового і запального індексів Річі. Ефективність терапії, оцінена лікарем та пацієнтом як «позитивна», відзначена у 76,6%.

У відділі клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» під керівництвом заслуженого діяча науки і техніки України, доктора медичних наук, професора Поворознюка В.В. проведено ряд досліджень

з вивчення ефективності та безпечності етодолаку (по 400 мг 2 рази на день) в лікуванні пацієнтів з больовим синдромом на тлі захворювань опорно-рухового апарату, зокрема остеохондрозу та остеоартрозу колінних суглобів. Доведено ефективність етодолаку в зменшенні вираженості вертебрального больового синдрому та покращенні якості життя пацієнтів 45-75 років з болем у нижній частині спини на тлі остеохондрозу попереково-крижового відділу хребта в стадії загострення. Встановлено достовірне зниження інтенсивності больового синдрому та покращення функціональної активності вже на 7 добу лікування етодолаком [2]. За результатами лікування хворих 44-70 років з ОА колінних суглобів II-III ст. встановлено вірогідне зменшення показників Мак-Гилівського опитувальника (індекси рангів та болю), показників 4-х складової ВАШ, шкали WOMAC, альго-функціонального індекса Лекена через 7 та 14 днів лікування [3]. Кількість та виразність побічних ефектів в обох дослідженнях не відрізнялась від описаних в літературі.

Таким чином, безпечність застосування етодолаку характеризується нижчою частотою несприятливих подій, у першу чергу – гастроінтестинальних. У зв'язку з цим етодолак можна рекомендувати для широкого застосування у лікуванні пацієнтів з больовими синдромами на тлі захворювань кістково-м'язової системи та підвищеним ризиком асоційованих з прийомом НПЗП гастроінтестинальних та кардіоваскулярних ускладнень. Крім того, результатами багатьох досліджень підтверджені ефективність та безпечність застосування етодолаку, анальгезивний ефект якого характеризується швидким початком дії – вже через 30 хвилин, на відміну від 2 годин у диклофенаку.

Проте на сьогоднішній день залишається дискусійним питання порівняльної оцінки ефективності застосування НПЗП різних груп (традиційних, комбінованих, селективних) у складі комплексного лікування пацієнтів з вертебральним больовим синдромом на тлі дегенеративно-дистрофічних захворювань хребта, особливо з урахуванням широкого застосування препаратів даної групи в осіб старших вікових груп. Все вищезазначене обумовило мету виконання даного дослідження.

**Мета** – оцінити ефективність застосування етодолаку у лікуванні пацієнтів старших вікових груп з вертебральним больовим синдромом на тлі дегенеративно-дистрофічних захворювань хребта порівняно з НПЗП різних груп.

Проведено аналіз первинних даних оригінальних досліджень щодо вивчення ефективності та безпечності застосування різних НПЗП (традиційних, комбінованих, селективних) у лікуванні 75 пацієток у постменопаузальному періоді віком 46-77 років з вертебральним больовим синдромом, зокрема болем у нижній частині спини (БНС), на тлі дегенеративно-дистрофічних захворювань хребта.

Загальними критеріями включення у дослідження були: наявність болю у нижній частині спини тривалістю більше 2-х тижнів; рівень болю на момент включення у дослідження від 4-х і більше балів за 10-ти бальною візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Критеріями включення для всіх досліджень слугували: прийом будь-яких препаратів, що можуть впливати на больовий синдром, будь-які патологічні стани чи захворювання, що можуть вторинно впливати на перебіг больового синдрому, у тому числі ускладнений перебіг основного захворювання; тяжка супутня патологія у стадії суб- та декомпенсації з боку будь-яких органів та систем, виразкова хвороба шлунку у періоді ремісії менше 12 місяців.

Протягом досліджень усі пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні та приймали курс стандартної базисної терапії (міорелаксанти, судинні препарати, ЛФК, масаж), до складу якої включали досліджувані лікарські засіб.

Досліджувані препарати призначалися у режимах та дозах, дозволених фірмами-виробниками та прописаних в інструкціях до застосування.

*Досліджувані препарати та режими їх застосування:*

- Диклофенак натрію (ДК) – призначали по 1 таблетці (75 мг) двічі на день, добова доза 150 мг;
- Комбінований препарат диклофенаку (50 мг) та ацетаминофену (500 мг) (ДК+АцФ) – призначали по 1 таблетці двічі на день;
- Етодолак (ЕК) – призначали по 1 таблетці (400 мг) двічі на день, добова доза 800 мг;
- Мелоксикам (МК) – призначали по 1 таблетці (7,5 мг) двічі на день, добова доза 15,0 мг.

Курс лікування для всіх груп склав 14 днів (2 тижні). Обстеження пацієнтів проводили до лікування, через 1 та 2 тижні від початку терапії.

На початку аналізу за основними характеристиками, зокрема віком, масою тіла, вираженістю болю за опитувальником Мак-Гілла та ВАШ групи значимо не відрізнялись. Групи були

стандартизовані за віком й інтенсивністю болю. Клінічна характеристика груп представлена у таблиці 1.

Таблиця 1

**Клінічна характеристика груп залежно від одержуваної терапії**

	Кількість, n	Вік, років	ВАШ, бали
Диклофенак (ДК)	27	57,9±8,6	5,0 [5,0; 7,0]
Диклофенак+ Ацетомінофен (ДК+АцФ)	27	57,9±7,7	6,0 [5,0; 7,0]
Етодолак (ЕК)	13	61,2±7,5	5,0 [5,0; 7,0]
Мелоксикам (МК)	9	60,3±8,0	5,0 [5,0; 8,0]

Наявність та інтенсивність больового синдрому оцінювали за допомогою 4-х складової візуально-аналогової шкали (ВАШ) у балах від 0 до 10. 4-х складова ВАШ включала чотири шкали: ВАШ-1 – рівень болю на момент опитування, ВАШ-2 – середній (типовий) рівень болю, ВАШ-3 – мінімальний (у найкращі періоди хвороби) та ВАШ-4 – максимальний рівень болю (у найгірші періоди хвороби). Обстеження проводили до лікування, через 1, 2 та 3 тижні від початку терапії.

Статистичний аналіз проводили з використанням пакетів програм «Statistica 6.0» Copyright© StatSoft, Inc. 1984-2001, Serial number 31415926535897. Використовували параметричні та непараметричні методи. Результати представлені у вигляді  $M \pm SD$  та  $Me [LQ; UQ]$ .

Вивчення впливу окремих лікарських засобів аналізували виходячи з абсолютних даних та критерію ефективності (%). Порівняльну оцінку ефективності між групами проводили використовуючи критерій ефективності ( $\Delta, \%$ ), який обчислювали за формулою:

$$\Delta \text{ показник } (\%) = [( \text{показник після} - \text{показник до} ) / \text{показник до}] \times 100.$$

Кількісну оцінку впливу терапії на результати лікування оцінювали за показником розміру ефекту (effect size, ES), який обчислювали за формулою:

$$ES = M \text{ групи лікування} - M \text{ групи порівняння} / SD \text{ групи порівняння},$$

де  $M$  – середнє значення показника,  $SD$  – стандартне відхилення.

Згідно Cohen J. (1988) якщо показник розміру ефекту (ES) не перевищує 0,2 ефективність терапії слабка, ES близько 0,5 – ефективність середньої сили та ES перевищує 0,8 – висока ефективність. Ефективність терапії досліджуваними

препаратами за показником ES оцінювали у порівнянні з результатами, одержаними в групі, що приймала препарат диклофенаку натрію, як «золотого» стандарту знеболюючої терапії. Для інтерпретації отриманих результатів розраховували 95% довірчі інтервали (ДІ). Критичним рівнем значущості при перевірці статистичних гіпотез вважали  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Ефективність терапії оцінювалась окремо для кожної групи пацієнтів залежно від одержуваного препарату та порівнювали між групами з різною терапією. Так, у групі диклофенаку показники 4-х складової ВАШ змінювались однонаправлено протягом усього періоду дослідження. Вірогідне зменшення критерію ефективності ( $\Delta, \%$ ) встановлено тільки за показником ВАШ-1 (більш на момент опитування) через 1 тиждень терапії ( $t=3,48, p=0,002$ ; ДІ (95%): 6,5-25,2). На тлі лікування комбінованим препаратом ДК+АцФ встановлена вірогідна динаміка показника критерію ефективності за ВАШ-1 ( $t=2,66, p=0,01$ ; ДІ (95%): 5,1-40,1) та ВАШ-2 ( $t=4,17, p=0,0003$ ; ДІ (95%): 10,7-31,6) протягом усього періоду лікування. Терапія етодолаком призводила до вірогідного зменшення рівня болю за всіма складовими ВАШ протягом періоду лікування. Рівень болю на момент опитування (ВАШ-1) достовірно зменшився вже через 1 тиждень терапії та подовжував достовірно зменшуватися протягом 2-го тижня ( $t=2,83, p=0,02$ ; ДІ (95%): 3,7-29,4). Через 2 тижня лікування достовірно зменшилися показники ВАШ-2 (середній (типовий) рівень болю;  $t=5,11, p=0,0005$ ; ДІ (95%): 29,8-74,9), ВАШ-3 (мінімальний рівень болю;  $t=3,47, p=0,005$ ; ДІ (95%): 5,3-23,5) та ВАШ-4 (максимальний рівень болю;  $t=7,10, p=0,00002$ ; ДІ (95%): 38,1-72,3). Лікування препаратом мелоксикаму за критерієм ефективності виявилось однаково ефективним та співставним з ефективністю диклофенака натрію за всіма складовими ВАШ (табл. 2).

Таблиця 2

**Критерії ефективності терапії різних НПЗП у лікуванні хворих з вертебральним больовим синдромом,  $\Delta$  (%)**

Показники	1 тиждень				2 тиждень			
	ДК	ДК+ АцФ	ЕК	МК	ДК	ДК+ АцФ	ЕК	МК
ВАШ-1	18,7*	20,2*	37,8*	23,9	34,6	43,0*	54,4*	34,5
ВАШ-2	11,8	15,2*	16,8	10,8	16,6	36,4*	69,7*	13,6
ВАШ-3	1,6	6,0	19,1	31,5	6,8	20,9	33,5*	28,7
ВАШ-4	10,4	15,8	9,5	13,3	10,8	26,2	64,7*	13,6

**Примітка.** \* – достовірні відмінності у групах протягом лікування,  $p < 0,05$ .

Порівняно з ефективністю терапії диклофенаком, лікування комбінованим препаратом ДК+АцФ було вірогідно кращим за ВАШ-4 через 2 ( $t_{\text{separ}}=2,14$ ,  $p=0,04$ ) тижні, розмір ефекту (ES) склав відповідно 0,64. У групі етодолаку визначено вірогідно більшу ефективність у зниженні рівня болю на момент опитування (ВАШ-1; ES=1,77) вже через 1 тиждень лікування, а через 2 тижні – середнього (ВАШ-2; ES=1,97) та максимального (ВАШ-4; ES=2,99) рівнів болю. Показник розміру ефекту терапії мелоксикамом за 4-х складовою ВАШ протягом періоду лікування та порівняно з відповідними показниками групи диклофенаку вірогідно не відрізнялися.

Таким чином, результати проведеного дослідження підтверджують високу ефективність та безпечність застосування препарату етодолак у менеджменті больових синдромів, зокрема пов'язаних з патологією хребта. Терапія етодолаком призводила до вірогідно більшого зменшення рівня болю за всіма складовими ВАШ протягом усього періоду лікування порівняно з диклофенаком натрію та його комбінації з ацетомінофеном.

## ВИСНОВОК

Застосування препарату етодолаку («Етол ФОРТ») у лікуванні пацієнтів старших вікових груп з вертебральним больовим синдромом на тлі дегенеративно-дистрофічних захворювань хребта призводить до вірогідного зменшення рівня болю в спині на момент опитування на 37,8% вже через 1 тиждень лікування. Застосування препарату протягом 2-х тижнів справляє виражений анальгезивний ефект, що підтверджено достовірним зменшенням середнього, мінімального та максимального рівнів болю на 33,5-69,7%. Ефективність препарату етодолаку у зменшенні інтенсивності вертебрального больового синдрому за показником розміру ефекту згідно ВАШ-1, ВАШ-2 та ВАШ-4 є високою та перевищує ефект лікування препаратом диклофенаку (ES=1,77-2,99).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В.Н., Проценко Г.А. Опыт применения «Этол форт» в лечении болевого синдрома при остеоартрозе // Український терапевтичний журнал. – 207. – №3. – С. 23-25.
2. Поворознюк В.В., Орлик Т.В., Креслов Е.А., Карасевская Т.А. Оценка эффективности и безопасности этодолака в комплексном лечении пациентов с остеоартрозом коленных суставов // Ортопедия. Травматология. Протезирование. – 2013. – 3. – С. 55-61.
3. Поворознюк В.В., Орлик Т.В., Крочак С.П., Парахіна Т.В. Оцінка ефективності та безпечності етодолаку в комплексному лікуванні пацієнтів з остеоартрозом колінних суглобів. // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2013. – №3. – С. 55-60.
4. Статинова Е.А., Селезнева С.В. Современные аспекты лечения вертеброгенных болевых синдромов // Український неврологічний журнал. – 2009. – №4. – С. 98-101.
5. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials – epidemiological studies in axial spondyloarthritis // Ann Rheum Dis. – 2011. – 70 (2). – P. 249-251.
6. Bacon P.A. Etodolac: efficacy in osteoarthritis and effects on chondrocyte function. // Rheumatol Int. – 1990. – 10. – P. 3-7.
7. Balfour J.A. Etodolac: a reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in rheumatic diseases // Drugs. – №42 – 1991. – P. 274-299.
8. Bresalier R.S., Sandler R.S., Quan H. et al. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. // N. Engl. J. Med. – 2005. – 352(11). – P. 1092-1102.
9. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. 2-nd ed. [Електронний ресурс] / Geneva, World Health Organization. – 1996. – доступ: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2281e/16.html>.
10. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project) // Drug Saf. – 2012. – №35 (12). – P. 1127-1146.
11. Baumert-Jr P.W. Acute inflammation after injury: quick control speeds rehabilitation // Postgrad Med. – 1995. – 97 (2). – P. 35-48.
12. Grisanti A.M., Vaz A.A., Samara A.M. Comparison of etodolac and diclofenac in osteoarthritis of the knee // Clin Ther. – 1992. – 14 (6). – P. 791-800.
13. Karbowski A. Double-blind, parallel comparison of etodolac and indomethacin in patients with osteoarthritis of the knee // Curr Med Res Opin. – 1991. – 12 (5). – P. 309-317.
14. Liang T.H., Hsu P.N. Double-blind, randomised, comparative trial of etodolac SR versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee // Curr Med Res Opin. – 2003. – 19 (4). – P. 336-41.
15. Motsko S.P., Rascati K., Busti A. et al. Temporal Relationship between use of NSAIDs, including selective COX-2 inhibitors, and cardiovascular risk // Drug Safety. – 2006. – №2. – P. 621-632.
16. Schattenkirchner M. An update safety profile of etodolac in several thousand patients // Eur J Rheumatol Inflamm. – 1991. – №10. – P. 56-65.
17. Tirunagari S.K., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. Single dose oral etodolac for acute postoperative pain in adults // Cochrane Database Syst Rev. – 2009. – 8 (3). – CD007357. – doi: 10.1002/14651858.CD007357.pub2.
18. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience / G. Vargas-

Schaffer // Can Fam Physician. – 2010. – Vol. 56, № 6. – P. 514-517.

19. Warner J.J., Weideman R.A., Kelly K.C. et al. The risk of acute myocardial infarction with etodolac is not increased compared to naproxen: a historical cohort analysis of a generic cox-2 selective inhibitor. // J Cardiovasc Pharmacol Ther. Epub. – 2008. – 13(4). – P. 252–60.

**Т. В. Орлик**

*ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева  
НАМН Украины», Киев*

**Этодолак в менеджменте вертебрального болевого синдрома: данные литературы и результаты собственных исследований**

**Резюме.** Вопрос менеджмента болевых синдромов, в частности вертебрального, среди пациентов всех возрастов, остается одним из ведущих в ортопедической и неврологической практике. Согласно рекомендациям ВОЗ, обезболивающие средства назначаются пошагово; на каждом этапе основной группой препаратов для лечения болевых синдромов остаются НПВП. Указанные лекарственные средства, в зависимости от их ЦОГ-селективности, имеют широкий спектр побочных эффектов. Поэтому, на современном этапе в менеджменте пациентов с болевыми синдромами предпочтение отдается НПВП промежуточной группы, которые обладают умеренной селективностью в отношении ЦОГ (этодолак). В статье приведены результаты клинических исследований, описанных в мировой литературе, доказывающих высокую эффективность и безопасность (гастроинтестинальные, кардиоваскулярные осложнения, влияние на гиалиновый хрящ) этодолака по сравнению с различными ЦОГ-специфическими НПВП. По результатам собственного сравнительного анализа установлено, что терапия этодолаком привела к достоверно большему уменьшению уровня боли по всем составляющим ВАШ (на 33,5-69,7%) в течение

всего периода лечения по сравнению с диклофенаком натрия и его комбинации с ацетоминофеном (ES = 1,77-2,99). Таким образом, результаты проведенных исследований доказывают высокую эффективность и безопасность применения препарата этодолак в менеджменте болевых синдромов, в частности связанных с патологией позвоночника.

**Ключевые слова:** этодолак, НПВП, боль в спине, остеоартроз, ВАШ, критерий эффективности, размер эффекта.

**T. V. Orlyk**

*«The Institute of Gerontology named after D.F. Chebotarev  
NAMS of Ukraine», Kyiv*

**Etodolac in the management of vertebral pain syndrome: literature data and results of own research**

**Summary.** The issue of management of pain syndromes, in particular vertebral syndrome, among patients of all ages, remains one of the leading in orthopedic and neurological practice. According to WHO recommendations, painkillers are prescribed step by step; at each step, the main group of drugs for the treatment of pain syndromes remain NSAIDs. These drugs, depending on their COX-selectivity, have a wide range of side effects. Therefore, at the present stage in management of patients with pain syndromes preference is given to NSAIDs of the intermediate group, which have moderate selectivity for COX (etodolac). The article presents the results of clinical studies described in the world literature proving high efficacy and safety (gastrointestinal, cardiovascular complications, effect on hyaline cartilage) of etodolac compared to different COX-specific NSAIDs. Based on the results of its own comparative analysis, it was found that therapy with etodolac led to a significantly greater reduction in pain in all components of the VAS (by 33.5-69.7%) during the entire treatment period compared to diclofenac sodium and its combination with acetaminophen (ES = 1,77-2,99). Thus, the results of the conducted studies prove the high effectiveness and safety of the use of the drug etodolac in the management of pain syndromes, in particular those related to the pathology of the spine.

**Key words:** etodolac, NSAID, back pain, osteoarthritis, VAS, efficiency criterion, effect size.