

## «ЕТОЛ ФОРТ» У ПАЦІЄНТІВ З ОСТЕОАРТРОЗОМ

Сьогодні доведено вплив запального процесу на пошкодження суглобового хряща та прогресування остеоартрозу [1,2,3,4,5,6,7,8]. Проблема профілактики прогресування та лікування даної патології суглобів залишається актуальною. Серед протиаартрозних препаратів найбільшу ефективність та доказову базу мають нестероїдні протизапальні препарати та препарати хондро-метаболічної дії [10,11]. Доведено, що дані медикаментозні засоби мають аналгетичну, протизапальну, метаболічну дію на суглобовий хрящ та синовіальне середовище суглоба, зменшують прогресування дегенеративно-дистрофічного процесу у ньому. Одним з нових представників протиаартрозних хондрометаболічних засобів в Україні є «НБЛ Глюкозаміну/Хондроїтину» (компанії «Нобель Ілч»). Особливістю «НБЛ Глюкозаміну/Хондроїтину» є те, що він містить збільшені дози глюкозаміну гідрохлориду – 750 мг та хондроїтину сульфату – 600 мг в кожній таблетці. При застосуванні «НБЛ Глюкозаміну/Хондроїтину» добова доза глюкозаміну та хондроїтину досягається прийняттям 1 таблетки 2 рази на день. Курс лікування складає 2-3 місяця. При лікуванні остеоартрозу в фазі загострення застосовують курс протизапального лікування, що передбачає застосування переважно НПЗП різних груп, з подальшим курсом хондрометаболічного лікування. Доведено, що призначення хондрометаболічної терапії з перших днів захворювання в поєднанні з протизапальним лікуванням, дає кращий результат та дозволяє попередити дегенеративне та запальне пошкодження суглобового хряща [1,2,5,9].

Серед препаратів, що ефективно зменшують інтенсивність запального процесу і больового синдрому перевага віддається НПЗП з помірною селективністю відносно ЦОГ-2. Дані препарати характеризуються меншою активністю щодо «фізіологічної» ЦОГ-1, ніж неселективні НПЗП, що дозволяє зменшити ризик гастроінтестинальних ускладнень. Крім того, вони мають кращий профіль кардіоваскулярної безпеки, ніж високо-селективні інгібітори ЦОГ-2 (наприклад коксиби). Добре відомим лікарським засобом цієї проміжної групи НПЗП є етодолак, представлений на українському ринку препаратом «Етол форт», виробництва компанії «Нобель Ілч».

Етодолак – ЦОГ-2 помірно-селективний НПЗП, з вираженою безпечністю дією, який застосовується у лікуванні гострого та хронічного больових синдромів різного походження, у тому числі при захворюваннях опорно-рухового апарату, в тому числі остеоартрозу (ОА), остеохондрозу хребта (ОХ), ревматоїдного артриту (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 неселективних до ЦОГ НПЗП (диклофенак, напроксен, ібупрофен, індометацин). За даними J.J. Warner і співавторів [13], які провели порівняльне дослідження 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 [14]. 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 ускладнення, при цьому небажані явища серйозного ступеня виразності були рідкими (0,2%).

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 целекоксибом і рофекоксибом [15]. Зроблено висновки, що застосування етодолаку у пацієнтів, які перенесли ІМ, не збільшує ризик його повторного розвитку. Таким чином, у лікуванні пацієнтів з підвищеним ризиком асоційованих з прийомом НПЗП гастроінтестинальних і кардіоваскулярних ускладнень слід віддавати перевагу етодолаку.

У пацієнтів з ОА деякі НПЗП можуть справляти негативну дію на гіаліновий хрящ, що пов'язано з пригніченням синтезу протеоглікану хондроцитами. Останні дослідження показали,

що етодолак не впливає на синтез ДНК, протеогліканів, колагену II типу в хондроцитах людини, що дозволяє говорити про хондронейтральність етодолаку і можливість його застосування у хворих з дегенеративними процесами в суглобовому хрящі [2,16].

За результатами низки 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) [17] 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. [18] 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 багаточетрового подвійного сліпого порівняльного дослідження [19] 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 [20] на основі аналізу 9 досліджень (n=1459). Автори огляду зробили висновок, що етодолак можна вважати досить ефективним засобом для лікування болю. 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 [20].

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.) [21]. У зв'язку з цим етодолак рекомендують для широкого застосування у лікуванні пацієнтів з больовими синдромами на тлі захворювань кістково-м'язової системи, особливо пацієнтам з підвищеним ризиком асоційованих з прийомом НПЗП гастроінтестинальних і кардіоваскулярних ускладнень [22,23,24].

**Мета дослідження:** оцінити клінічну ефективність комплексного застосування препарату «Етол форт» виробництва «Нобель Ілч» при лікуванні пацієнтів з остеоартрозом ранніх стадій в періоді загострення з помірно вираженим реактивним синовітом та больовим синдромом помірної та помірно сильної інтенсивності (4-7 балів за VAS).

## МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Комплексне лікування та обстеження проведено у 60 пацієнтів з ОА колінного суглоба в періоді загострення, середній вік яких склав  $46,7 \pm 4,1$  років. Хворих жіночої статі було 41 (68%), чоловічої – 19 (32%).

В основну групу включено 30 пацієнтів з гонартрозом I – II стадії, яким під час лікування призначався етодолак «Етол Форт» у добовій дозі 800 мг (400 мг 2 рази на добу) упродовж 7 діб. До групи порівняння увійшли 30 пацієнтів подібні за статевим, віковим складом та характером патології. Їм призначався диклофенак натрію у добовій дозі 150 мг (75 мг 2 рази на добу) упродовж 7 діб.

Як зазначалося, основним критерієм включення пацієнта до групи клінічного спостереження було наявність початкової стадії ОА (включно до другої стадії захворювання за класифікацією Kellgren та Lawrence). Пацієнти не мали інших ревматичних захворювань, а також гострих патологічних процесів з боку печінки, нирок, серцево-судинної та ендокринної систем.

Комплексне клінічне обстеження пацієнтів проводилось при первинному зверненні, а також через 7 днів після початку лікування. Для встановлення діагнозу та відбору пацієнтів у групи клінічного спостереження проводилися загальноклінічні лабораторні (загальний аналіз крові, сечі, цукор крові і т. п.) та інструментальні (рентгенологічний) обстеження. При клінічному оцінюванні результату лікування використовувались наступні критерії: визначення тривалості скутості та оцінка виконання повсякденної діяльності за індексом WOMAC; оцінка болю за візуальною аналоговою шкалою (VAS); оцінка функціонального стану колінного суглоба методом підрахунку балів за шкалою Лісхолма; оцінка рівня активності хворого за шкалою Тегнера; оцінка припухлості (місцевого набряку) суглоба за індексом Дойла.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Спостереження за пацієнтами обох груп проводили в динаміці: до початку та через 7 днів після початку лікування. При цьому, після 7-ї доби застосування НПЗП припинялося. Функціональний результат був тим кращий, чим менше була вираженість больового синдрому,

ранкової скутості та функціональних розладів суглоба за шкалою WOMAC, чим більше сума балів за шкалою Лісхолма наближалася до 100, чим вище рівень активності за Тегнером, чим нижче суб'єктивна оцінка больового синдрому за ВАШ та чим меншим був індекс Дойла, відображаючи ступінь місцевої навколо суглобової чутливості, болючості та навколо суглобовий набряк. Комплексна оцінка результатів проведеного лікування наведена у таблиці 1.

Оцінка ефективності лікування за індексом WOMAC показала зменшення больового синдрому, ранкової скутості та зростання функціональної активності у пацієнтів обох клінічних груп. В основній групі через 7 днів лікування з застосуванням «Етол форт» відзначено приріст позитивної динаміки у 2,53 рази. В групі порівняння через 7 днів зафіксовано менш виражену позитивну динаміку за індексом WOMAC – 1,9. Результати проведеного лікування та спостереження в клінічних групах за індексом WOMAC засвідчили перевагу застосування етодолаку перед диклофенаком натрію в межах терміну спостереження.

Оцінка результатів лікування за візуальною аналоговою шкалою (VAS, Huskisson) показала аналогічну динаміку інтенсивності больового синдрому у пацієнтів основної групи та групи порівняння. В основній групі середній показник інтенсивності больового синдрому до лікування склав 73,4. Через 7 днів лікування він склав 19,6 зменшившись у 3,7 разів. В групі порівняння відмічено зменшення інтенсивності больового синдрому з наступною динамікою: 74,7;28,9, що

Таблиця 1

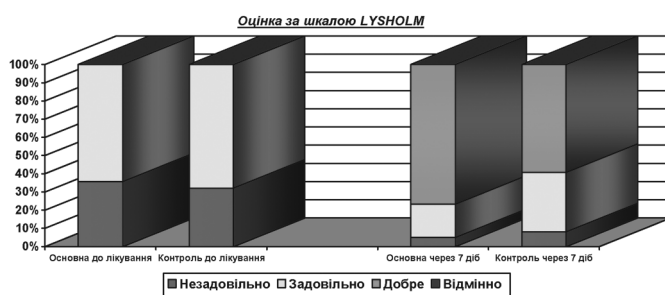
Комплексна оцінка результатів проведеного лікування у динаміці

Групи спостереження		До лікування		Через 7 днів	
		Основна (етодолак)	Контроль (диклофенак)	Основна (етодолак)	Контроль (диклофенак)
Шкала WOMAC (середній показник, мм)		57,3±1,7	55,4±0,9	22,6±0,4*	28,2±0,7*
Візуальна аналогова шкала болю (VAS)		73,4±1,8	74,7±1,5	19,6±0,07**	28,9±0,04**
Середній показник за шкалою LYSHOLM ( у балах)		24,7±0,3	23,8±0,2	89,4±0,8**	73,6±0,3**
Оцінка за шкалою LYSHOLM	відмінно	0 %	0 %	0 %	0 %
	добре**	0 %	0 %	76,7 %	59,3 %
	задовільно**	64,3 %	67,9 %	18,3 %	32,6 %
	незадовільно**	35,7 %	32,1 %	5,0 %	8,1 %
Шкала визначення рівня активності ( у балах) (TEGNER Activity Level scale)		2,8±0,2	2,7±0,3	7,9±0,1**	5,7±0,1*
Індекс Дойла **		27,8±0,3	28,2±0,3	12,6±0,6**	19,3±0,4*

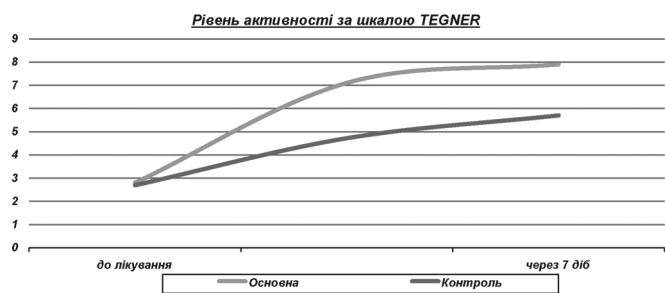
\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  при порівнянні до та після лікування.

складає 2,5. Таким чином тривалість і стійкість знеболюючого ефекту достовірно переважала в основній групі пацієнтів, які приймали етодолак.

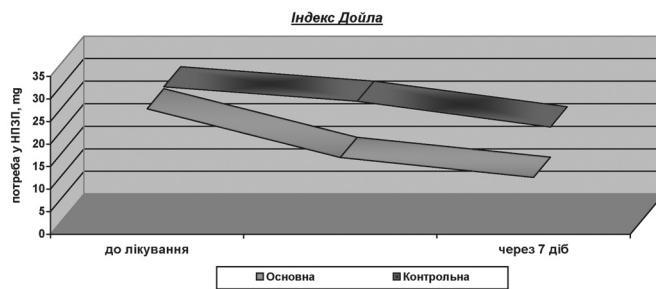
Оцінка функціонального стану колінного суглоба за шкалою LYSHOLM в основній групі хворих достовірно показала кращий функціональний результат. Застосування комбінації хондропротекторних та НПЗП фармакологічних препаратів забезпечило позитивний функціональний результат, з більшою його тривалістю, стійкістю та тенденцією до подальшого покращення. При цьому, комбінація вищевказаних компонентів в основній клінічній групі дозволила суттєво покращити функціональну здатність пацієнтів (а саме у 3,7 разів) порівняно з контрольною групою (приріст функції тут склав 2,9).



Визначення рівня активності хворих за шкалою TEGNER засвідчило достовірне зростання активності через сім діб після початку лікування як в основній (з 2,8 балів до 7,9 балів), так і в контрольній (з 2,7 до 5,7) групах.



Визначення індексу Дойла упродовж клінічного спостереження показало значне зниження його у пацієнтів основної клінічної групи на фоні застосування «Етол форт». Через 7 діб відмічено середнє зниження індексу Дойла у 2,2 рази в основній групі спостереження. В групі порівняння через 7 діб після початку лікування також зафіксовано зниження індексу Дойла, але цей показник зменшився менш істотно, а саме у 1,4 рази. Вказана динаміка зменшення болючості та місцевого набряку за індексом Дойла засвідчує вищу ефективність етодолука для зменшення локальних проявів запалення.



## ВИСНОВКИ

1. Результати проведеного клінічного дослідження засвідчили, перевагу застосування етодолука «Етол форт» порівняно з диклофенаком натрія при лікуванні загострення болювого синдрому та реактивного синовііту у пацієнтів з ранніми стадіями остеоартрозу в аспекті швидкості та вираженості периферичного протизапального ефекту.

2. При застосуванні стандартної добової дози препаратів, та за відсутності необхідності підвищення дози системного НПЗП клінічна ефективність лікування в основній групі спостереження, в якій застосовувався етодолука «Етол Форт» за швидкістю знеболення, зменшенням болючості та набряку, зростанням функціональної активності пацієнтів була достовірно кращою ніж в групі диклофенаку.

## ЛІТЕРАТУРА

- Бур'янов О. А. Остеоартроз : генезис, діагностика, лікування / О. А. Бур'янов, Т. М. Омельченко, О. Е. Міхневич [ та ін. ] ; за ред. О. А. Бур'янова, Т. М. Омельченка. – К. : Ленвіт, 2009. – 203 с. : іл. – Бібліогр. : с.175 – 200.
- Bacon PA. Etodolac: efficacy in osteoarthritis and effects on chondrocyte function. *Rheumatology International*. 1990;10:3–7. [PubMed]
- Bolognese JA, Schnitzer TJ, Ehrich EW. Response relationship of VAS and Likert scales in osteoarthritis efficacy measurement. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2003;11(7):499–507. [PubMed]
- Buckwalter J. A. Articular cartilage and osteoarthritis / J.A. Buckwalter, H.J. Mankin, A.J. Grodzinsky // *Instr. Course Lect.* – 2005. – Vol. 54. – P. 465–480.
- Cooper C. Topical NSAIDs in osteoarthritis / C. Cooper, K. M. Jordan // *BMJ.* – 2004. – Vol. 329, № 7461. – P. 304–305.
- Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *The Lancet*. 1997;350(9076):503–509. [PubMed]
- Grosser T, Smyth EM. Antiinflammatory, antipyretic and analgesic agents. In: Bruton L, Chabner BA, Knollmann BC, editors. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th edition. New York, NY, USA: McGraw-Hill; 2011. p. p. 985.
- Inoue K, Motonaga A, Dainaka J, et al. Effect of etodolac on prostaglandin E2 biosynthesis, active oxygen generation and bradykinin formation.

- Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 1994;51(6):457–462. [PubMed]
9. Lutzner J, Kasten P, Gunther KP, Kirschner S. Surgical options for patients with osteoarthritis of the knee. *Nature Reviews Rheumatology*. 2009;5(6):309–316. [PubMed]
  10. Mazieres B. Chondroitin sulfate in osteoarthritis knee: a prospective, double – blind, placebo – controlled multicenter clinical study / B. Mazieres, B. Combe // *J. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 28. – P. 173–181.
  11. Perpignano G, Bogliolo A, Puccetti L. Double-blind comparison of the efficacy and safety of etodolac SR 600 mg U.I.D. and of tenoxicam 20 mg U.I.D. in elderly patients with osteoarthritis of the hip and of the knee. *International Journal of Clinical Pharmacology Research*. 1994;14(5-6):203–216. [PubMed]
  12. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C., Lee R.L., Lejeune E., Bruyere O., Gi-acovelli G., Henrotin Y, Dacre J.E., Cosset C. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, (2001) 357: 251-256.
  13. 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.
  14. Schattenkirchner M. An update safety profile of etodolac in several thousand patients // *Eur J Rheumatol Inflamm.* – 1991. – №10. – P. 56-65.
  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. Balfour J.A. Etodolac: a reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in rheumatic diseases // *Drugs.* – №42 – 1991. – P. 274-299.
  17. 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.
  18. 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.
  19. 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.
  20. 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.
  21. 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.
  22. Коваленко В.Н., Проценко Г.А. Опыт применения «Этол форт» в лечении болевого синдрома при остеоартрозе // *Український терапевтичний журнал.* – 207. – №3. – С. 23-25.
  23. 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.
  24. 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.