Регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов позволяет эффективно контролировать боль и общее самочувствие у пациентов с умеренной активностью ревматоидного артрита

Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Филатова Е.С., Нестеренко В.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются для контроля боли при ревматоидном артрите (РА). Однако многие аспекты терапевтического действия НПВП при РА изучены недостаточно, в частности их влияние на воспалительную активность данного заболевания.

Цель исследования — изучение сравнительной эффективности и безопасности НПВП у больных РА с умеренной и низкой активностью заболевания.

Пациенты и методы. В исследование включено 404 пациента с РА, большинство (69%) из которых составляли женщины (средний возраст $58,6 \pm 10,0$ лет) с умеренной и низкой активностью болезни ($DAS28 < 5,1$, в среднем $3,7 \pm 1,5$), исходно имевшие выраженную боль (> 4 см) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–10 см). Все пациенты получали синтетические базисные противовоспалительные препараты, в основном метотрексат в дозе 15–25 мг/нед, 8,2% — генно-инженерные биологические препараты, 18,6% — глюкокортикоиды. Всем больным были назначены НПВП в полной терапевтической дозе.

Результаты лечения оценивались через 2 нед, 1, 3 и 6 мес. Критериями эффективности были динамика боли (по ВАШ), общей оценки состояния здоровья (ООСЗ, по ВАШ) и активности РА (по индексу $DAS28$), а также изменение суммарного числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов.

Результаты и обсуждение. Ацеклофенак получали 54,2% больных, нимесулид — 19,8%, мелоксикам — 14,3%, диклофенак — 9,1%, другие НПВП — 2,6%. Через 2 нед боль уменьшилась в среднем с $6,3 \pm 1,2$ до $4,5 \pm 1,5$ см по ВАШ ($p < 0,001$). В дальнейшем выраженность болевых ощущений продолжала снижаться и через 6 мес наблюдения составила $4,0 \pm 1,2$ ($p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем). Похожий результат был отмечен и в отношении ООСЗ, ЧБС и ЧПС: динамика этих показателей по сравнению с исходным уровнем оказалась статистически значимой через 2 нед и спустя 1, 3 и 6 мес наблюдения ($p < 0,05$). На фоне лечения через 3 и 6 мес отмечено статистически значимое снижение активности заболевания по $DAS28$ по сравнению с исходным уровнем до $3,4 \pm 1,1$ ($p = 0,041$) и $3,1 \pm 0,9$ ($p = 0,02$) соответственно.

Эффективность ацеклофенака и других НПВП в отношении боли, ООСЗ, ЧБС, ЧПС и $DAS28$ не различалась. Отмечена лучшая переносимость ацеклофенака по сравнению с другими НПВП: частота диспепсии через 2 нед составила 23,3 и 36,2% соответственно ($p = 0,004$). Артериальная гипертензия и отеки несколько реже выявлялись через 2 нед и 6 мес у пациентов, использовавших ацеклофенак, чем у пациентов, получавших другие НПВП, однако различия были статистически незначимыми.

Заключение. Использование НПВП позволяет эффективно контролировать боль и другие симптомы РА, а также активность по $DAS28$ у пациентов с умеренной или низкой активностью заболевания. Ацеклофенак не уступает другим НПВП по анальгетическому потенциалу и превосходит их по переносимости.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; боль; $DAS28$; нестероидные противовоспалительные препараты; ацеклофенак; эффективность; безопасность.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН и др. Регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов позволяет эффективно контролировать боль и общее самочувствие у пациентов с умеренной активностью ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2021;15(2):57–63. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-57-63

Regular use of non-steroidal anti-inflammatory drugs can effectively control pain and global health in patients with moderate activity of rheumatoid arthritis

Karateev A.E., Pogozheva E.Yu., Amirdzhanova V.N., Filatova E.S., Nesterenko V.A.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used to control pain in rheumatoid arthritis (RA). However, many aspects of the therapeutic effect of NSAIDs in RA have not been sufficiently studied. In particular, this concerns the effect of NSAIDs on the inflammatory activity of the disease.

Objective: to study the comparative efficacy and safety of NSAIDs in RA patients with moderate and low disease activity.

Patients and methods. The study group consisted of 404 patients with RA, 69% women and 31% men, mean age 58.6 ± 10.0 years, with moderate and low disease activity — DAS28 < 5.1 (mean value 3.7 ± 1.5), who initially had moderate or severe pain: >4 cm on the visual analog scale (VAS) 0–10 cm. All patients received DMARDs, mostly methotrexate 15 to 25 mg weekly, 8.2% biological agents, 18.6% glucocorticoids. All patients were prescribed NSAIDs at the full therapeutic dose. The results of treatment were evaluated after 2 weeks, 1, 3 and 6 months. Criteria of efficacy were the dynamics of pain (10 cm VAS), Patient Global Health (PGH on a 10-cm VAS), the change in the tender joints count (TJC) and swollen joints count (SJC), and dynamics of RA activity (DAS28).

Results and discussion. 54.2% of patients received aceclofenac, 19.8% nimesulide, 14.3% meloxicam, 9.1% diclofenac, 2.6% — other NSAIDs. After 2 weeks, the pain decreased from 6.3 ± 1.2 cm to 4.5 ± 1.5 cm on VAS ($p < 0.001$). The severity of pain continued to decrease further, and after 6 months of observation was 4.0 ± 1.2 ($p < 0.001$, compared with the baseline level). A similar result was observed for the TJC, SJC, and PGH: the dynamics of these indicators, in comparison with the baseline level, was statistically significant after 2 weeks and after 1, 3, and 6 months of observation ($p < 0.05$). There was a decrease in the disease activity by DAS28: from 3.7 ± 1.5 to 3.4 ± 1.1 after 3 months ($p = 0.041$) and 3.1 ± 0.9 after 6 months ($p = 0.02$).

The effectiveness of aceclofenac and other NSAIDs for pain reduction, TJC, SJC, PGH and DAS28 did not differ. The tolerability of aceclofenac was better than of other NSAIDs: the frequency of dyspepsia after 2 weeks was 23.3% and 36.2% ($p = 0.004$). The frequency of arterial hypertension and edema in patients who used aceclofenac, after 2 weeks and 6 months was slightly lower than in patients treated with other NSAIDs, but the difference was not statistically significant.

Conclusion. The use of NSAIDs can effectively control the pain and other symptoms of RA, as well as the disease activity by DAS28 in patients with moderate or low disease activity. Aceclofenac is not inferior to other NSAIDs in analgesic potential and exceeds them in tolerability.

Keywords: rheumatoid arthritis; pain; DAS28; NSAIDs; aceclofenac; efficacy; safety.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Pogozheva EYu, Amirdzhanova VN, et al. Regular use of non-steroidal anti-inflammatory drugs can effectively control pain and global health in patients with moderate activity of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(2):57–63. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-57-63

Ревматоидный артрит (РА) — распространенное аутоиммунное заболевание, которым страдает до 0,5–1,0% взрослого населения мира. Основным проявлением РА является хронический деструктивный полиартрит, сопровождающийся выраженной болью, прогрессирующим нарушением функции опорно-двигательного аппарата и значительным ухудшением качества жизни. Системная воспалительная реакция, характерная для этого заболевания, приводит к развитию висцеральной патологии, увеличивающей риск летального исхода [1–3].

Современное лечение РА в соответствии с общепризнанной стратегией «Treat to Target» («Лечение до достижения цели») направлено на максимально быстрое и полное снижение активности заболевания и индукцию ремиссии. Патогенетическая терапия РА основывается на применении фармакологических средств, подавляющих аутоиммунное воспаление: синтетических базисных противовоспалительных препаратов — сБПВП (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин и др.), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а также таргетных сБПВП (ингибиторы Янус-киназ). Данная стратегия позволила добиться значительного успеха: в последнее десятилетие существенно уменьшилось число больных с тяжелыми, осложненными формами РА, отмечается тенденция к снижению смертности от этого заболевания [1–3].

Однако, несмотря на использование современных патогенетических препаратов, у многих пациентов с РА даже на фоне низкой воспалительной активности сохраняются умеренная или выраженная боль, повышенная утомляемость, плохое самочувствие и другие ухудшающие качество жизни симптомы. Это связано с комплексным, многофакторным патогенезом данного заболевания, который включает, помимо вызванного аутоиммунной агрессией воспалительного повреждения ткани, дегенеративные процессы (фиброз и неоангиогенез), вторичный остеоартрит (ОА) и

энтезопатии, нарушения биомеханики, поражение соматосенсорной системы (моно- и полиневрит), невропластические изменения (центральная сенситизация), а также психические и психологические проблемы (депрессия, тревожность и катастрофизация) [4–6].

Хроническая боль при РА определяет необходимость применения симптоматических обезболивающих средств. Наиболее рациональным представляется использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), анальгетическое действие которых связано с подавлением активации периферических болевых рецепторов, вызванной медиаторами воспаления и провоспалительными цитокинами [1].

В реальной клинической практике именно НПВП являются наиболее востребованным классом анальгетиков, применяемым в комплексном лечении РА, что подтверждает ряд эпидемиологических исследований. А. Steffen и соавт. [7] провели анализ фармакотерапии у 54 896 больных РА, входящих в германский национальный регистр: в течение первого года лечения НПВП получали 64% пациентов и в течение третьего года — примерно 40%. В когорте из 3225 больных РА, которую наблюдали австралийские ученые, 43,6% пациентов регулярно использовали НПВП, а 32,6% — опиоиды; при этом большинство (75,1%) из них принимали сБПВП и ГИБП (55,9%) [8]. Сходные данные представили R. Kimsey и соавт. [9], изучавшие спектр препаратов, назначенных 16 680 пациентам с недавно выявленным РА. Установлено, что НПВП получали 42,2%, а опиоиды — 35,3% пациентов.

Эффективность НПВП для контроля боли при РА оценивалась в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [10]. В ряде работ продемонстрирована способность НПВП улучшать результаты комплексного лечения РА с использованием ГИБП [11]. Тем не менее многие аспекты применения НПВП при этом

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов исследуемой группы (n=404)
Table 1. Clinical characteristics of patients in the study group (n=404)

Параметр	Значение
Женщины/мужчины, %	69,0/31,0
Возраст, годы, М±δ Пациенты ≥65 лет, %	58,6±10,0 26,5
РФ+, %	76,7
АЦЦП+, %	81,5
Длительность болезни, годы (Ме, [25-й; 75-й перцентили] Длительность болезни ≥5 лет, %	6,0 [2,0; 8,0] 34,7
Коморбидность, %: язвенный анамнез диспепсия АГ СД 2-го типа	2,9 17,0 58,2 3,6
Курение, %	17,7
сБПВП, %: метотрексат лефлуномид сульфасалазин ГИБП	65,6 21,8 12,6 8,2
ГК, %	18,6
Прием ингибиторов протонной помпы, %	22,8

Примечание. СД — сахарный диабет.

заболевании изучены недостаточно. В первую очередь это касается оценки влияния НПВП на активность РА, а также определения риска класс-специфических осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек, характерных для этого класса анальгетиков.

Целью настоящего исследования было изучение терапевтического потенциала и безопасности длительного применения НПВП у больных с умеренной или низкой активностью РА.

Пациенты и методы. В настоящей работе использованы данные открытого наблюдательного исследования АЭЛИТА (Анальгетики: Эффективное Лечение с Использованием Терапевтического Алгоритма), в котором оценивалось применение обезболивающих препаратов при РА, ОА и анкилозирующем спондилите в реальной клинической практике. Исследуемую группу составили 404 больных РА (69% женщин и 31% мужчин, средний возраст 58,6±10,0 лет) с умеренной и низкой воспалительной активностью (DAS28 <5,1, в среднем 3,7±1,5), исходно имевших выраженную боль (>4 см) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–10 см, где 0 — отсутствие боли, а 10 — максимально выраженная боль).

Клиническая характеристика исследуемой группы представлена в табл. 1. Большинство пациентов составляли женщины средней и старшей возрастной группы, серопозитивные по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), с развернутой клинической стадией РА, умеренной или низкой активностью по DAS28. Большинство больных имели коморбидные заболевания, наиболее часто — артериальную гипертензию — АГ (58,2%).

Все пациенты получали сБПВП: большинство (65,6%) — метотрексат в дозе от 15 до 25 мг/нед и меньшая часть (18,6%) — глюкокортикоиды (ГК).

Всем больным были назначены НПВП в полной терапевтической дозе. Поскольку исследование носило открытый наблюдательный характер, решение об использовании конкретного НПВП принимал лечащий врач в зависимости от клинической ситуации, наличия коморбидных заболеваний и факторов риска развития нежелательных реакций (НР). При выборе анальгетической терапии лечащим врачам предлагалось использовать национальные рекомендации по рациональному применению НПВП, инструкции производителей препаратов, а также алгоритм выбора обезболивающей терапии при скелетно-мышечных заболеваниях АЛИСА, показавший эффективность в предшествующих исследованиях [12].

Результаты применения НПВП оценивались через 2 нед, 1, 3 и 6 мес. Критериями эффективности лечения служили: динамика выраженности боли (по ВАШ), общей оценки состояния здоровья (ООСЗ, по ВАШ) и активности РА (по индексу DAS28), изменение суммарного числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов из 28.

Безопасность лечения определяли по частоте всех НР, которые возникали в течение 6 мес наблюдения.

Информация из исследовательских карт была использована для создания единой компьютерной базы данных и последующего статистического анализа. Математическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS 17.0. Количественные показатели представлены в виде М±δ, при отсутствии нормального распределения признака — в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25-й и 75-й перцентили]), качественные параметры — в виде процентного отношения. При сравнении количественных значений применяли критерий Уилкоксона для связанных выборок, критерий Манна–Уитни для независимых выборок, при сравнении качественных параметров — точный тест Фишера. Различия считали значимыми при p<0,05.

Результаты. Большинство пациентов, включенных в исследование, получали ацеклофенак (54,2%), остальные — нимесулид (19,8%), мелоксикам (14,3%), диклофенак (9,1%) и другие НПВП (2,6%). Характеристика терапии НПВП в течение 6 мес наблюдения представлена в табл. 2. Через 6 мес по разным причинам из исследования были 92 (22,8%) пациента: вследствие НР — 19 (4,7%), недостаточного эффекта — 12 (2,9%), полного или почти полного купирования боли — 26 (6,4%), отказались от участия в исследовании и не явились на контрольные визиты 35 (8,7%). Если в первые 4 нед более половины больных регулярно принимали НПВП, то через 3 и 6 мес большинство из них перешли на использование этих препаратов в режиме «по

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

требованию» (<3 раз в неделю), что определялось существенным улучшением и достаточно эффективным контролем боли.

На фоне приема НПВП у большинства пациентов отмечалось значительное улучшение состояния: через 2 нед интенсивность боли в среднем уменьшилась с $6,3 \pm 1,2$ до $4,5 \pm 1,5$ см по ВАШ (на $27,4 \pm 12,6\%$ по сравнению с исходным уровнем; $p < 0,001$). В дальнейшем выраженность болевых ощущений продолжала снижаться и через 6 мес наблюдения составила $4,0 \pm 1,2$ см

Таблица 2. Характеристика терапии НПВП
Table 2. Characteristics of NSAIDs therapy

Показатель	Срок наблюдения			
	2 нед	1 мес	3 мес	6 мес
Число больных, находящихся под наблюдением, n	404	367	338	312
Прием НПВП, %:				
постоянный	83,6	54,8	24,3	15,1
в режиме «по требованию»	8,7	40,0	73,6	82,3
Причины отмены НПВП, %:				
НР	7,7	5,2	2,1	2,6
недостаточный эффект	2,7	1,4	0,9	1,0
значительное улучшение	2,0	1,1	0	0
	3,0	2,7	1,2	1,6

Рис. 1. Динамика клинических проявлений РА
Fig. 1. RA clinical manifestations dynamics

($p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем). Аналогичный результат был отмечен в отношении ООСЗ, ЧБС и ЧПС: динамика этих показателей по сравнению с исходным уровнем оказалась статистически значимой через 2 нед и спустя 1, 3 и 6 мес наблюдения ($p < 0,05$; рис. 1).

На фоне лечения зарегистрировано статистически значимое снижение активности заболевания по DAS28 по сравнению с исходным уровнем: до $3,4 \pm 1,1$ ($p = 0,041$) и $3,1 \pm 0,9$ ($p = 0,02$) через 3 и 6 мес соответственно (рис. 2).

Как указано выше, лишь 2,9% больных РА прекратили прием НПВП из-за неэффективности. У 51 (12,6%) пациента в течение 6 мес наблюдения возникло обострение артрита, потребовавшее локального (внутрисуставного) введения ГК.

Переносимость терапии в целом была хорошей. Наиболее часто НР отмечались после первых 2 нед приема НПВП: диспепсия (гастралгии, тошнота, чувство тяжести в эпигастрии) — у 29,2%, АГ — у 5,9%, периферические отеки — у 1,0%. К 6-му месяцу наблюдения эти НР выявлены у 5,8; 1,6 и 0% пациентов соответственно. Причинами прерывания терапии НПВП у 19 больных стала выраженная диспепсия (13 случаев), язва желудка (3) и стойкая АГ (3). Не отмечено серьезных осложнений, потребовавших госпитализации, в том числе летальных исходов. НР купировались приемом ингибиторов протонной помпы, антацидными препаратами, прокинетики, назначением или коррекцией антигипертензивной терапии.

Мы провели сравнение эффективности и безопасности ацеклофенака, который был назначен большинству пациентов с РА, и других НПВП. Значимых различий в уменьшении выраженности боли не выявлено: на фоне приема аце-

Рис. 2. Динамика активности РА (DAS28)
Fig. 2. RA activity dynamics (DAS28)

клофенака средняя интенсивность боли через 2 нед снижалась с $6,5 \pm 1,4$ до $4,3 \pm 1,6$ см, а через 6 мес — до $3,9 \pm 2,1$ см, на фоне приема других НПВП — с $6,2 \pm 2,2$ до $4,5 \pm 1,7$ см и $4,1 \pm 2,6$ см соответственно ($p > 0,05$). При лечении ацеклофенаком активность РА по DAS28 через 3 и 6 мес уменьшилась с $3,5 \pm 1,3$ до $3,2 \pm 1,2$ и $3,3 \pm 1,6$ соответственно, а при использовании других НПВП — с $3,8 \pm 1,6$ до $3,5 \pm 1,1$ и $3,0 \pm 1,8$ соответственно. Различия в динамике DAS28 у пациентов, получавших ацеклофенак и другие НПВП, через 2 нед и 6 мес было статистически незначимым ($p > 0,05$).

Переносимость ацеклофенака оказалась лучше, чем других НПВП (рис. 3) — через 2 нед его приема частота диспепсии была статистически значимо ниже ($p = 0,004$). АГ и отеки при использовании ацеклофенака через 2 нед и 6 мес встречались реже, чем у пациентов, получавших другие НПВП, однако различия были статистически незначимыми. У больных, принимавших ацеклофенак, не отмечено случаев развития язвы желудка.

Обсуждение. Согласно полученным данным, применение НПВП позволяет успешно контролировать симптомы РА у большинства пациентов с низкой и умеренной активностью заболевания. Использование НПВП в течение 2 нед привело к снижению интенсивности боли в среднем на четверть по сравнению с исходным уровнем. В дальнейшем на фоне длительного регулярного (у меньшей части пациентов) или в режиме «по требованию» (у большинства больных) приема НПВП наблюдалось статистически значимое уменьшение интенсивности боли, ООСЗ, ЧБС и ЧПС. При этом в преобладающем числе случаев активность РА значимо снизилась и сохранялась в течение 6 мес на низком уровне.

Рис. 3. Сравнение частоты НР на фоне приема ацеклофенака и других НПВП

Fig. 3. Comparison of the adverse events frequency in aceclofenac group and other NSAIDs group

Конечно, хороший терапевтический результат, отмеченный в настоящем исследовании, не следует связывать лишь с действием НПВП. Все больные получали сБВП, часть пациентов — пероральные и локальные ГК. Мы предполагаем, что использование НПВП обеспечило значительное улучшение на первом этапе наблюдения (2 нед), а в последующем хороший контроль симптомов и активности РА являлся результатом комплексной терапии.

Следует также учесть, что многие пациенты прервали участие в исследовании по разным причинам, в том числе из-за неэффективности терапии.

По данным литературы, оценка эффективности НПВП при РА носит противоречивый характер. В ряде исследований показано, что НПВП снижают боль и активность РА, однако отличие их эффекта от действия плацебо относительно небольшое. Так, М. Fidahic и соавт. [10] провели метаанализ 8 РКИ продолжительностью от 4 до 24 нед ($n=3988$), внесенных в Кохрановскую библиотеку, в которых сравнивалась эффективность целекоксиба и плацебо при РА. Было выявлено, что суммарное уменьшение боли на фоне приема целекоксиба в дозе 200–400 мг/сут превышало эффект плацебо лишь на 11% (95% доверительный интервал, ДИ 8–14). К. Bickham и соавт. [13] проанализировали данные 2 РКИ, в которых сравнивался эторикоксиб в дозе 60 и 90 мг с плацебо у 1404 больных РА. Через 6 нед у пациентов, принимавших эторикоксиб 60 и 90 мг, уровень DAS28 снизился на 1,39 (95% ДИ 1,30–1,48) и 1,37 (95% ДИ 1,26–1,48) пунктов; это снижение оказалось статистически значимым ($p<0,05$), но не намного превосходило действие плацебо, на фоне приема которого DAS28 уменьшился на 1,10 (95% ДИ 0,90–1,29) пункта. При этом динамика интенсивности боли при терапии эторикоксибом 60 и 90 мг составила 28,25 (95% ДИ 26,44–30,05) и 30,96 (95% ДИ 28,79–33,13) мм по ВАШ соответственно, а при использовании плацебо — 20,26 (95% ДИ 16,48 – 24,04) мм ($p<0,001$).

Интересные данные приводят S. Тагг и соавт. [14], которые на основании метаанализа 19 РКИ показали, что использование НПВП при РА не влияет на уровень СРБ: в среднем стандартизированное отличие средних для этого показателя активности болезни составило 0,01 (95% ДИ -0,03–0,06;

$p=0,62$). В то же время в крупных наблюдательных исследованиях установлена высокая эффективность НПВП в отношении контроля симптомов РА. Так, хороший потенциал НПВП был продемонстрирован С. G. Langdon и соавт. [15], которые оценивали лечебное действие теноксикама у 2963 больных РА и ОА в течение 12 мес: если в начале исследования умеренную/сильную боль испытывали 78% пациентов, то через 3 мес — уже 30%, а через 12 мес — всего 22%. Эффективность НПВП при РА подтверждают данные крупного многоцентрового 12-недельного исследования B.J. Lister и соавт. [16], включавшего 2029 больных РА, получавших набуметин, диклофенак, напроксен, пироксикам и ибупрофен. Существенное улучшение на фоне приема этих НПВП было отмечено у 37, 34, 30, 28 и 23% пациентов соответственно.

Наши данные указывают на хороший анальгетический и противовоспалительный потенциал ацеклофенака (Аэртал®), который с успехом используется в клинической практике при различных ревматических заболеваниях. Эффективность ацеклофенака при РА подтверждена серией хорошо организованных РКИ, в которых этот препарат сравнивался с другими НПВП [17, 18]. Так, D. Kornasoff и соавт. [19] изучали действие ацеклофенака 200 мг/сут и индометацина 150 мг/сут у 219 больных РА. Через 12 нед снижение интенсивности боли на фоне их приема составило соответственно 65,3 и 67,1% по сравнению с исходным уровнем. В исследовании F. Perez-Ruiz и соавт. [20] оценивался эффект ацеклофенака и теноксикама у 292 больных РА. Через 3 мес лечения в группе ацеклофенака боль (по ВАШ) уменьшилась с 63 ± 13 до 42 ± 21 мм ($p<0,01$), а в группе теноксикама — с 62 ± 14 до 39 ± 23 мм ($p<0,01$). Похожие данные были получены E. Martin-Mola и соавт. [21] при сравнении ацеклофенака с кетопрофеном у 167 больных РА. Через 3 мес наблюдения в группе ацеклофенака боль уменьшилась с $68,4\pm14,4$ до $48,1\pm24,9$ мм ($p<0,001$), в группе кетопрофена — с $67,7\pm15,9$ до $48,4\pm25,9$ мм ($p<0,001$). Индекс Ричи (общее ЧБС при оценке интенсивности боли в каждом суставе от 0 до 3) снизился с $24,4\pm12,7$ до $17,9\pm11,3$ и с $23,1\pm12,2$ до $18,7\pm12,1$ соответственно.

Полученные нами результаты совпадают с ранее опубликованными данными. Так, на фоне приема ацеклофенака зарегистрировано существенное улучшение состояния больных РА, которое выражалось в снижении боли, ООСЗ, ЧБС, ЧПС и DAS28. По эффективности ацеклофенак не отличался от других НПВП, но его переносимость была существенно лучше, прежде всего в отношении меньшей частоты развития диспепсии. Наши данные согласуются с результатами международных исследований, в частности метаанализа 13 РКИ, в которых ацеклофенак сопоставлялся с другими НПВП ($n=3574$), а также оценивалась частота НР при использовании 10 разных НПВП ($n=142\,776$) [22]. Было установлено, что общая частота осложнений со стороны ЖКТ и связанных с ними эпизодов прерывания лечения была статистически значимо меньше на фоне приема ацеклофенака.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Низкий риск серьезных НР — важнейшее достоинство ацеклофенака. Так, в рамках общеевропейского проекта SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs) был проведен метаанализ серии масштабных популяционных исследований, в которых изучалась частота желудочно-кишечных кровотечений и кардиоваскулярных катастроф при использовании различных НПВП. Было отмечено, что применение ацеклофенака ассоциировалось с самым низким среди всех препаратов этой группы риском таких кровотечений (относительный риск, ОР 1,43; 95% ДИ 0,65—3,15) [23]. Также исполь-

зование препарата сопровождалось очень низким риском развития инфаркта миокарда (ОР 1,04; 95% ДИ 0,9—1,19) [24].

Заключение. Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают целесообразность широкого применения НПВП у пациентов с РА. Комплексная терапия РА, включающая НПВП, позволяет успешно контролировать симптомы и воспалительную активность заболевания. Ацеклофенак, обладающий хорошим анальгетическим потенциалом и профилем безопасности, представляется препаратом выбора для лечения РА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.].
2. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.* 2019 Jan 1;170(1):ITC1-ITC16. doi: 10.7326/AITC201901010.
3. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017 Jun 10;389(10086):2338-48. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5.
4. Lampa J. Pain without inflammation in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019 Jun;33(3):101439. doi: 10.1016/j.berh.2019.101439.
5. Harth M, Nielson WR. Pain and affective distress in arthritis: relationship to immunity and inflammation. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019 May;15(5):541-52. doi: 10.1080/1744666X.2019.1573675. Epub 2019 Feb 11.
6. Vergne-Salle P, Pouplin S, Trouvin A, et al. The burden of pain in rheumatoid arthritis: Impact of disease activity and psychological factors. *Eur J Pain.* 2020 Nov;24(10):1979-89. doi: 10.1002/ejp.1651. Epub 2020 Sep 11.
7. Steffen A, Holstiege J, Klimke K, et al. Patterns of the initiation of disease-modifying antirheumatic drugs in incident rheumatoid arthritis: a German perspective based on nationwide ambulatory drug prescription data. *Rheumatol Int.* 2018 Nov;38(11):2111-20. doi: 10.1007/s00296-018-4161-7. Epub 2018 Oct 10.
8. Black RJ, Richards B, Lester S, et al. Factors associated with commencing and ceasing opioid therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Dec;49(3):351-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.06.003
9. Kimsey L, Weissman JS, Patel A, et al. Delay in initiation of DMARD or anti-inflammatory therapy in patients newly diagnosed with rheumatoid arthritis: An analysis of United States Military Health System TRICARE beneficiaries. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Apr;48(5):821-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.07.003.
10. Fidahic M, Jelicic Kadic A, Radic M, Puljak L. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 9;6(6):CD012095. doi: 10.1002/14651858.CD012095.pub2.
11. Kvien T, Greenwald M, Peloso P, et al. Do COX-2 inhibitors provide additional pain relief and anti-inflammatory effects in patients with rheumatoid arthritis who are on biological disease-modifying anti-rheumatic drugs and/or corticosteroids? Post-hoc analyses from a randomized clinical trial with etoricoxib. Randomized Controlled Trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015 Feb 13;16:26. doi: 10.1186/s12891-015-0468-7.
12. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Цурган АВ, Гонтаренко НА. Терапия острой/подострой скелетно-мышечной боли: результаты наблюдательного исследования АЛИСА (Анальгетическое Лечение с Использованием Системного Алгоритма). Терапевтический архив. 2017;(12):175-84. [Karateev AE, Alekseeva LI, Tsurgan AV, Gontarenko NA. Acute/subacute musculoskeletal pain therapy: results of ATUSA observational study (Analgesic Treatment Using a Systemic Algorithm). *Terapevticheskii arkhiv.* 2017;(12):175-84. (In Russ.).]
13. Bickham K, Kivitz AJ, Mehta A, et al. Evaluation of two doses of etoricoxib, a COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), in the treatment of Rheumatoid Arthritis in a double-blind, randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 Aug 8;17:331. doi: 10.1186/s12891-016-1170-0.
14. Tarp S, Bartels EM, Bliddal H, et al. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the C-reactive protein level in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2012 Nov;64(11):3511-21. doi: 10.1002/art.34644.
15. Langdon CG, Moran DG, Jamieson V, et al. A multicentre study of tenoxicam for the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis in general practice. *J Int Med Res.* Nov-Dec 1990;18(6):489-96. doi: 10.1177/030006059001800607.
16. Lister BJ, Poland M, DeLapp RE. Efficacy of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 1993 Aug 9;95(2A):2S-9S. doi: 10.1016/0002-9343(93)90390-b.
17. Hunter JA, Parnham MJ, Balaguer XG. Aceclofenac in rheumatoid arthritis: a useful and novel anti-inflammatory. *Clin Rheumatol.* 1996 Jul;15(4):329-34. doi: 10.1007/BF02230353.
18. Pasero G, Marcolongo R, Serni U, et al. A multi-centre, double-blind comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin.* 1995;13(6):305-15. doi: 10.1185/03007999509110491.
19. Kornasoff D, Maisenbacher J, Bowdler J, Raber A. The efficacy and tolerability of aceclofenac compared to indomethacin in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1996;15(6):225-30. doi: 10.1007/BF00290375.
20. Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Ansoleaga J, et al. Comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and tenoxicam in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 1996 Sep;15(5):473-7. doi: 10.1007/BF02229644.
21. Martin-Mola E, Gijon-Banos J, Ansoleaga JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1995;15(3):111-6. doi: 10.1007/BF00302127.
22. Dooley M, Spencer C, Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs.* 2001;61(9):1351-78. doi: 10.2165/00003495-200161090-00012.
23. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
24. Masclee GM, Straatman H, Arfe A, et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One.* 2018 Nov 1;13(11):e0204746. doi: 10.1371/journal.pone.0204746. eCollection 2018.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.02.2021/28.03.2021/29.03.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «Гедеон Рихтер Фарма». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Gedeon Richter. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Амирджанова В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

Погожева Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

Филатова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>

Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>