

Длительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов для контроля боли у пациентов с остеоартритом: результаты 12-месячного наблюдательного исследования АЭЛИТА (Аналгезия: Эффективное Лечение с Использованием Терапевтического Алгоритма)

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

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются основным средством контроля хронической боли при остеоартрите (ОА). Выбор НПВП основывается на анализе риска нежелательных реакций (НР).

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности длительного использования НПВП для контроля боли у пациентов с ОА в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. Для оценки результатов длительного использования НПВП при ОА было проведено 12-месячное наблюдательное неинтервенционное исследование, включавшее 611 пациентов с ОА коленного, тазобедренного суставов, генерализованным ОА и неспецифической болью в спине, связанной с ОА фасеточных суставов. Всем пациентам был назначен ацеклофенак (Аэртал®) в дозе 200 мг/сут. Состояние пациентов оценивалось через 2 нед, 3, 6, 9 и 12 мес после начала терапии. Определяли следующие параметры: интенсивность боли при движении и общую оценку состояния здоровья (ООСЗ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 10 см); интенсивность боли по шкале вербальных оценок (ШВО) Ликерта (0–4); число пациентов с уменьшением боли $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем; оценку пациентами результата терапии по ШВО Ликерта (1–5). При каждом визите фиксировали развитие НР.

Результаты и обсуждение. К 12 мес из-под наблюдения выпало 46,8% пациентов. У пациентов, продолживших исследование, средняя выраженность боли по ВАШ исходно, через 2 нед, 3, 6, 9 и 12 мес составила: $6,5 \pm 1,2$; $4,8 \pm 1,4$; $3,2 \pm 1,4$; $2,6 \pm 1,4$; $2,2 \pm 1,1$; $1,4 \pm 1,1$ см соответственно (значимые различия по сравнению с исходным уровнем для всех точек — $p < 0,05$). Такие же различия получены и при изучении ООСЗ. В указанные сроки количество пациентов с умеренной/сильной болью (по шкале Ликерта) снизилось с 77,8 до 24,9; 2,9; 2,3; 0,9 и 0% соответственно. Количество пациентов с уменьшением боли $\geq 50\%$ по сравнению с ее исходным уровнем составило 12,0; 65,1; 81,0; 88,5 и 84,0% соответственно. Хорошую или превосходную оценку результатам лечения через 2 нед дали 63,3% пациентов, а через 12 мес — 95,6%. НР были отмечены примерно у 30% пациентов, в основном диспепсия слабой или умеренной выраженности (у 11,1–23,3%) и артериальная гипертензия (у 7,1–10,9%). Серьезных НР не зарегистрировано.

Заключение. Ацеклофенак является эффективным и относительно безопасным препаратом для длительного контроля хронической боли при ОА.

Ключевые слова: остеоартрит; хроническая боль; длительное лечение; нестероидные противовоспалительные препараты; ацеклофенак; эффективность; безопасность.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Филатова ЕС и др. Длительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов для контроля боли у пациентов с остеоартритом: результаты 12-месячного наблюдательного исследования АЭЛИТА (Аналгезия: Эффективное Лечение с Использованием Терапевтического Алгоритма). Современная ревматология. 2021;15(6):84–90. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-84-90

Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain control in patients with osteoarthritis: results of the 12-month observational study AELITA (Analgesia: Effective Treatment Using The Therapeutic Algorithm)

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

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

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the primary means of managing chronic osteoarthritis (OA) pain. The choice of NSAIDs is based on an analysis of the risk of adverse reactions (ARs).

Objective: to evaluate the efficacy and safety of long-term use of NSAIDs for pain control in patients with OA in real clinical practice.

Patients and methods. To assess the results of long-term use of NSAIDs in OA, a 12-month observational non-interventional study was conducted. It included 611 patients with knee, hip and generalized OA, and nonspecific back pain associated with OA of the facet joints. All patients were prescribed aceclofenac (Aertal®) 200 mg/day. The patients' condition was assessed 2 weeks, 3, 6, 9 and 12 months after the start of therapy. The following parameters were determined: the intensity of pain during movement and the general health assessment (GA) according to the visual analogue scale (VAS, 10 cm); pain intensity according to the Likert verbal rating scale (VRS) (0–4); the number of patients with a pain reduction of $\geq 50\%$ from baseline; patients' assessment of the result of therapy according to Likert VRS (1–5). The development of ARs was recorded at each visit.

Results and discussion. By month 12, 46.8% of patients had dropped out of observation. In patients who continued the study, the average severity of pain according to the VAS at baseline, after 2 weeks, 3, 6, 9 and 12 months was: 6.5 ± 1.2 ; 4.8 ± 1.4 ; 3.2 ± 1.4 ; 2.6 ± 1.4 ; 2.2 ± 1.1 ; 1.4 ± 1.1 cm, respectively (significant differences compared to the baseline for all points – $p < 0.05$). The same differences were obtained in GA assessment. Within the indicated time frame, the number of patients with moderate / severe pain (on the Likert scale) decreased from 77.8 to 24.9; 2.9; 2.3; 0.9 and 0%, respectively. The number of patients with a pain reduction of $\geq 50\%$ from baseline was 12.0; 65.1; 81.0; 88.5 and 84.0%, respectively. A good or excellent assessment of treatment results after 2 weeks was given by 63.3% of patients, and after 12 months – by 95.6%. ARs were observed in about 30% of patients, mainly mild or moderate dyspepsia (in 11.1–23.3%) and arterial hypertension (in 7.1–10.9%). No serious ARs were registered.

Conclusion. Aceclofenac is an effective and relatively safe drug for the long-term management of chronic pain in OA.

Key words: osteoarthritis; chronic pain; long-term treatment; non-steroidal anti-inflammatory drugs; aceclofenac; efficiency; safety.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekearat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Polishchuk EYu, Filatova ES, et al. Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain control in patients with osteoarthritis: results of the 12-month observational study AELITA (Analgesia: Effective Treatment Using The Therapeutic Algorithm). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):84–90. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-84-90

Принципиальной целью терапии остеоартрита (ОА) является эффективный контроль симптомов, связанных с воспалительными и дегенеративными изменениями суставов [1, 2]. Прежде всего необходимо добиться максимально полного уменьшения выраженности хронической боли – синдрома, который определяет основные страдания, функциональные нарушения и ухудшает качество жизни пациентов с ОА [2, 3]. Действенный контроль боли способствует улучшению не только симптомов ОА, но и жизненного прогноза в целом. Известно, что хроническая боль ассоциируется с комплексом системных изменений: прогрессированием кардиоваскулярной патологии, метаболическими нарушениями, депрессией и тревогой, гиподинамией и др., которые оказывают суммарное негативное влияние на продолжительность жизни. Так, анализ серии популяционных исследований продемонстрировал, что больные ОА имеют более высокий риск гибели от сердечно-сосудистых осложнений, чем люди соответствующего возраста и пола без заболевания суставов: отношение случаев (ОС) для ОА коленного сустава (КС) составило 1,21–1,24, для ОА тазобедренного сустава (ТБС) – 1,10–1,20 [4].

Ведущие российские эксперты в качестве основного патогенетического средства лечения ОА рассматривают симптоматические препараты замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA, или хондропротекторы), в частности препараты глюкозамина, хондроитина, диациреин и неомыляемые соединения авокадо и сои. SYSADOA оказывают симптоматическое и структурно-модифицирующее действие, что делает целесообразным их использование при любых формах и стадиях ОА [1, 2]. Однако SYSADOA обладают умеренным обезболивающим и противовоспалительным эффектом, к тому же он развивается постепенно. При этом многие пациенты с ОА обращаются за медицинской помощью в состоянии обострения, испытывая выраженную боль и скованность. Свыше 20% пациентов с ОА имеют неблагоприятную траекторию болезни: сохранение умерен-

ной или выраженной суставной боли на протяжении многих лет и прогрессирующее нарастание функциональной недостаточности [5, 6].

Это определяет необходимость активного применения при ОА быстродействующих анальгетиков с выраженным противовоспалительным действием. К ним относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), занимающие центральное место в фармакотерапии ОА различной локализации, согласно последним рекомендациям Ассоциации ревматологов России (АРР), Международного общества по изучению ОА (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) и ACR (American College Rheumatology) [1, 7–9].

Использование НПВП позволяет успешно бороться с болью при ОА, что подтверждено многочисленными рандомизированными контролируемые исследованиями (РКИ) и их метаанализом. Однако НПВП могут вызывать различные нежелательные реакции (НР), прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Поэтому выбор НПВП у пациентов с ОА, среди которых большинство – лица старшего возраста с множественными коморбидными заболеваниями, должен быть взвешенным и основываться на анализе факторов риска лекарственных осложнений [1, 10].

Одним из популярных представителей группы НПВП, обладающих доказанной эффективностью и хорошим профилем безопасности, является ацеклофенак [11]. Выбор этого препарата представляется оправданным при необходимости продолжительной терапии у пациентов с ОА.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности длительного использования НПВП для контроля боли у пациентов с ОА в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. Было проведено 12-месячное наблюдательное неинтервенционное исследование АЭЛИТА (Аналгезия: Эффективное Лечение с Использованием Терапевтического Алгоритма), в котором оценивались эффективность и безопасность ацеклофенака (Аэртал®) у больных ОА с хронической болью.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ОА (n=611)
Table 1. Clinical characteristics of patients with OA (n=611)

Показатель	Значение
Пол (женщины/мужчины), %	64,5/35,5
Возраст, годы, М±σ Возраст ≥65 лет, %	58,3±11,0 29,8
ИМТ, кг/м ² , М±σ ИМТ ≥30, %	28,4±4,5 31,3
Курение, %	11,9
Диагноз, %: ОА КС ОА ТБС ГОА ОА позвоночника (НБС)	43,2 10,5 30,9 15,5
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили] Длительность болезни >5 лет, %	5,0 [3,0; 9,0] 41,9
Коморбидность, %: язвенный анамнез диспепсия АГ ХБП СД	5,2 23,5 48,4 2,1 10,8
Дополнительная терапия, %: SYSADOA Миорелаксанты ИПП	37,7 38,8 34,2

Примечание. ХБП — хроническая болезнь почек.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; диагноз ОА КС, ТБС, генерализованного ОА (ГОА) в соответствии с критериями ACR 1987 г., признанными АРР, и/или неспецифическая боль в спине (НБС), связанная с ОА фасеточных суставов (локальная боль в паравerteбральной области, положительный тест разгибания, ротации и бокового сгибания позвоночника — тест Кемпа, — рентгенологические признаки ОА фасеточных суставов); боль в суставах и/или спине ≥4 см по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 10 см, где 0 — отсутствие боли, а 10 — максимально выраженная боль, которую можно представить) не менее 3 мес до включения в исследование; необходимость приема НПВП, по мнению врача и пациента.

Критерии исключения: противопоказания для использования НПВП; наличие других ревматических и висцеральных заболеваний, при которых отмечаются поражение суставов, тяжелая функциональная недостаточность и/или коморбидная патология, ограничивающая возможность явки пациента на повторные визиты в соответствии с планом исследования.

Исследуемую группу составили 611 пациентов (64,5% женщин и 35,5% мужчин, средний возраст 58,3±11,0 лет) с ОА КС и ТБС, ГОА и НБС (табл. 1). Преобладали лица с ОА КС среднего и пожилого возраста с длительностью болезни (медиана) 5 лет. Большинство пациентов имели коморбидную патологию, наиболее часто встречались артериальная гипертензия (АГ; 48,4%), диспепсия (22,3%) и сахарный диабет (СД) 2-го типа (10,8%). Помимо НПВП, около трети пациентов принимали SYSADOA (главным образом препараты хондроитина и глюкозамина), миорелаксанты (корот-

кими курсами, преимущественно толперизон) и ингибиторы протонной помпы (ИПП).

Состояние пациентов оценивали через 2 нед, 3, 6, 9 и 12 мес после начала терапии. Определяли динамику следующих показателей: интенсивность боли при движении и общая оценка состояния здоровья (ООСЗ) по ВАШ 10 см; интенсивность боли при движении, в покое и ночью по шкале вербальных оценок (ШВО) Ликерта (0–4, где 0 — нет боли, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — сильная, 4 — очень сильная боль); наличие синовита, энтезита (область большого trohanтера, коленного сустава, «гусиной лапки») и мышечного напряжения (паравerteбральные мышцы, мышцы бедра и голени); число пациентов с хорошим ответом на терапию (уменьшение уровня боли ≥50% по сравнению с исходным). Также изучали оценку пациентами результата терапии по ШВО Ликерта (1–5, где 1 — отсутствие эффекта или ухудшение, 2 — слабый, 3 — умеренный, 4 — хороший, 5 — превосходный эффект). При каждом визите фиксировали появление любых НР с целью определения безопасности терапии.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS17.0. Количественные данные представлены в виде средней и стандартного отклонения (М±σ), при отсутствии нормального распределения признака — в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]), качественные данные — в виде процентного отношения. При сравнении показателей в динамике были использованы однофакторный дисперсионный анализ (One Way ANOVA) и метод множественных сравнений Шеффе. При попарном сравнении количественных значений применялся тест Уилкоксона (χ^2) для связанных выборок, при сравнении качественных параметров — критерий χ^2 Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Исследование АЭЛИТА было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. На фоне терапии у большинства пациентов существенно улучшилось состояние: через 2 нед после начала приема ацеклофенака (Аэртал®) средняя интенсивность боли уменьшилась на 26,15±16,93%, к окончанию наблюдения (12 мес) — на 81,5±26,15% (по сравнению с исходным уровнем; $p < 0,05$, $p < 0,001$; рис. 1).

Количество пациентов с хорошим ответом на терапию (уменьшение боли ≥50%) составило 12,0% после 2 нед приема ацеклофенака и существенно возросло при дальнейшем наблюдении, достигнув максимума к 9 мес — 88,5% (рис. 2).

Отмечалась также существенная положительная динамика ООСЗ. Если исходно этот показатель составлял 5,3±1,4 см

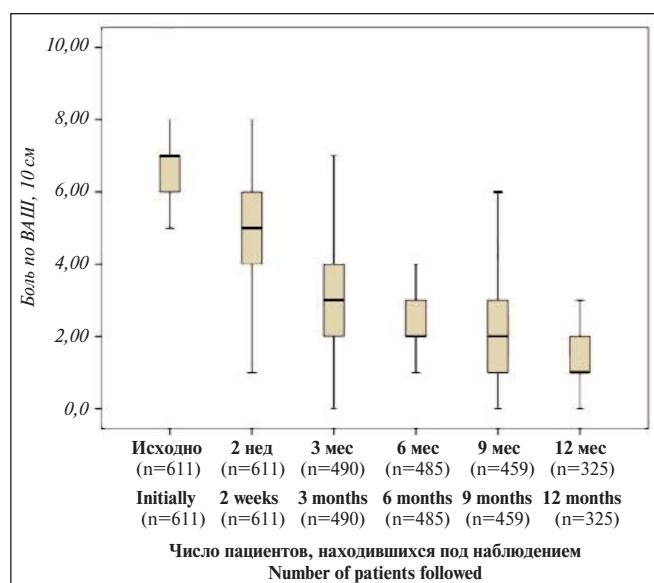


Рис. 1. Динамика боли при движении
Fig. 1. Dynamics of pain during movement

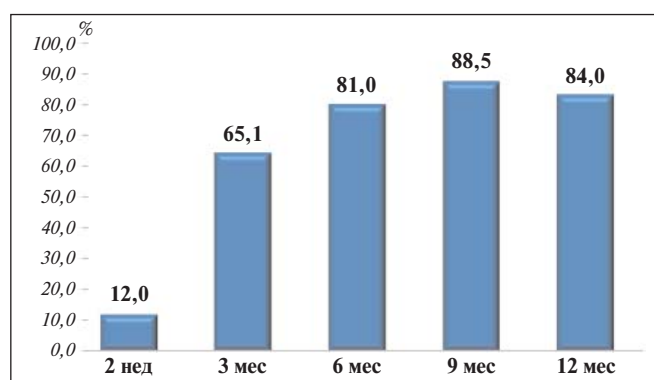


Рис. 2. Число пациентов с уменьшением боли ≥50% по сравнению с исходным уровнем
Fig. 2. Number of patients with pain relief ≥50% compared to baseline

по ВАШ, то через 2 нед, 3, 6, 9 и 12 мес — $4,8 \pm 1,4$; $4,6 \pm 2,0$; $4,2 \pm 1,9$; $4,0 \pm 1,7$ и $3,8 \pm 1,1$ см соответственно (значимые различия с исходным уровнем для всех точек — $p < 0,05$).

Выраженность боли при движении, в покое и ночью (по шкале Ликерта) также значительно уменьшилась: через 12 мес пациенты, продолжавшие принимать ацеклофенак, не предъявляли жалоб на умеренную или интенсивную боль (рис. 3).

Наблюдалось существенное уменьшение количества больных с выраженными симптомами поражения скелетно-мышечной системы — синовитом КС, энтезитом и мышечным напряжением (табл. 2).

Большинство пациентов высоко оценили результаты терапии. Так, через 2 нед на хороший или превосходный результат указали 63,3% участников исследования, через 6 мес — 90,8%, а через 12 мес — уже 95,6%. Любопытно, что хорошая оценка терапии через 2 нед соответствовала уменьшению боли на 37,7%, а через 6 мес — на 55,4% по сравнению с исходным уровнем.

НР были зарегистрированы примерно у 30% участников исследования. В основном наблюдались диспепсия слабой или умеренной выраженности (у 11,1–23,3%) и дисабилизация АГ (у 7,1–10,9%; табл. 3). При диспепсии назначали ИПП и антацидные препараты, для коррекции АГ — антигипертензивную терапию. Серьезных НР не отмечено.

Обсуждение. Согласно полученным данным, применение НПВП позволяет успешно контролировать основные симптомы ОА. Использование ацеклофенака (Аэртал®) обеспечило значительное уменьшение выраженности боли (которая отмечалась на момент включения в исследование) и поддержание ее интенсивности на приемлемом для пациентов уровне в течение всего периода наблюдения. Подавляющее большинство участников исследования считали эффект терапии приемлемым и оценили его как хороший или превосходный.

В настоящей работе были использованы наиболее доступные инструменты оценки состояния пациентов — выраженность боли и ООСЗ (по ВАШ). Однако доступность и простота не снижают их значения для определения эффекта терапии. По мнению ведущих экспертов, именно оценка основных симптомов, вызывающих наибольшее беспокойство больных, в рамках PRO (Patient Reported Outcomes — исходы, оцениваемые самим пациентом) является сегодня принципиальным подходом при изучении результатов лечения ревматических заболеваний. Так, в 2019 г. международной группой экспертов было предложено рассматривать в качестве основных целей терапии ОА достижение PASS (Patient Acceptable Symptom State — состояние симптомов, приемлемое для пациента) и уменьшение боли по ВАШ [12].

Полученные нами данные соответствуют результатам масштабных международных исследований, в которых оценивался длительный эффект НПВП при ОА. Так, возможность успешного контроля боли при ОА на фоне длительного регулярного приема терапевтических доз НПВП была продемонстрирована в работах J. Reginster и соавт. [13] (997 пациентов с ОА, период наблюдения — 2,5 года), C.G. Langdon и соавт. [14] (2256 пациентов с ОА, 1 год) и M. Schattenkirchner [15] (642 пациента с ОА, 1 год).

Оценивая полученные в настоящей работе результаты, следует учитывать ее открытый наблюдательный характер. Исследования, выполненные по такому протоколу, обычно показывают более высокий эффект изучаемого препарата по сравнению с РКИ, в которых проводится сравнение с плацебо или другим лекарством. Вероятно, это отличие связано с особенностями формирования исследуемых групп. В наблюдательные исследования отбирают пациентов, которые согласны использовать конкретный препарат, т. е. изначально считают его приемлемым и ожидают от него хорошего эффекта.

Важно также отметить большое число пациентов в нашем исследовании, прервавших лечение: 47,8% к 12-му месяцу. В подавляющем большинстве случаев нам неизвестны причины отказа пациентов от лечения, возможно, они связаны с его недостаточной эффективностью. Тогда хороший результат терапии более чем у 90% пациентов через 12 мес отчасти можно объяснить тем, что прием изучаемого препарата продолжали только те участники, у которых он был высокоэффективен в течение всего наблюдения. Но если даже рассматривать пессимистичный сценарий (согласно кото-

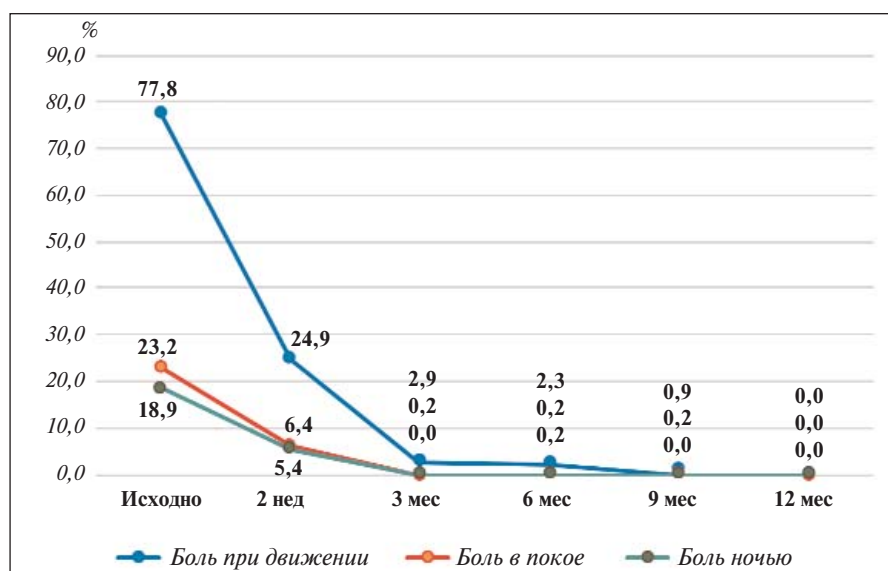


Рис. 3. Динамика выраженности боли при движении, в покое и ночью (количество больных с умеренной/выраженной болью)

Fig. 3. Dynamics of the severity of pain during movement, at rest and at night (the number of patients with moderate/severe pain)

Таблица 2. Динамика скелетно-мышечных симптомов в процессе лечения, %
Table 2. Dynamics of musculoskeletal symptoms during treatment, %

Симптом	Исходно	2 нед	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
Синовит КС*	43,1	22,3	6,0	7,4	5,2	1,5
Энтезит	45,7	32,4	19,5	15,7	11,8	8,3
Напряжение мышц	62,3	33,3	20,7	17,1	10,7	6,5

*Показатель рассчитан от числа больных с ОА КС и ГОА.

Таблица 3. Характер и частота НР, %
Table 3. Characteristics and frequency of ARs, %

Показатель	2 нед	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
Диспепсия:					
слабая	17,1	19,1	19,4	14,8	9,9
умеренная	4,9	0,4	1,0	0,4	1,2
выраженная	1,3	0	0,2	0,2	0
АГ	8,8	10,9	8,7	7,4	7,1
Отеки	3,8	0,6	0	0,4	0,6

рому все выпавшие из-под наблюдения пациенты не ответили на терапию), суммарный результат использования ацеклофенака остается хорошим – процент пациентов с уменьшением боли $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем на 12-м месяце наблюдения составит 44,7.

По числу не закончивших лечение пациентов настоящая работа не отличается от международных исследований. Например, в известном проекте MEDAL (длительное сравнение эторикоксиба и диклофенака) из 34 701 пациента, включенного в исследование, через 12 мес под наблюдением оставались 21 395 (61,7%) [16], в проекте CLASS (длительное сравнение целекоксиба, ибупрофена и диклофенака) из 8059 пациентов через 6 мес его продолжали 4573 (56,7%) [17].

Важная роль субъективной оценки результатов терапии подтверждается тем, что на разных этапах исследования пациенты оценивали как хороший результат разную динамику боли. Так, в дебюте терапии (через 2 нед) хорошую оценку получило уменьшение боли в среднем на 37,7%, а через 6 мес – на 55,4% по сравнению с исходным уровнем.

В нашем исследовании продемонстрирован благоприятный профиль безопасности ацеклофенака: не выявлено серьезных, угрожающих жизни осложнений, требующих госпитализации. Зарегистрированные НР (наиболее часто – диспепсия и АГ) были слабо или умеренно выраженными. При этом следует учесть исходно высокую частоту коморбидной патологии (диспепсия – у 23,5%, АГ – у 48,4% пациентов).

Успешные результаты настоящего исследования – хороший контроль боли и низкая частота НР при длительном использовании Аэртала®, – соответствуют данным зарубежных исследований. В частности, P.V. Patel и T.K. Patel [18] представили метаанализ 9 РКИ (n=1976), в которых сравнивались эффективность и безопасность ацеклофенака и диклофенака, напроксена, пироксикама и парацетамола. Ацеклофенак при сопоставлении с препаратами контроля продемонстрировал более выраженное уменьшение боли (среднее отличие на 7,5 мм по ВАШ 100 мм) и значимо большее позитивное влияние на функциональные нарушения (среднее отличие на 6,7 мм по ВАШ 100 мм). При этом число НР со стороны ЖКТ было значимо меньшим в группах ацеклофенака: относительный риск (ОР) – 0,69 (95% доверительный интервал, ДИ 0,57–0,83).

Эффективность и безопасность ацеклофенака подтверждены в работе M. Dooley и соавт. [19], выполнивших метаанализ 13 РКИ, в которых ацеклофенак сравнивали с другими НПВП (n=3574), а также анализ частоты НР на фоне применения 10 разных препаратов данной группы (n=142 776). Так, суммарная частота НР при использовании ацеклофенака не превышала 5%, причем в подавляющем большинстве случаев речь шла об умеренно выраженной диспепсии. Суммарно риск развития НР при использовании ацеклофенака был на 38% ниже, чем на фоне приема других НПВП.

Весьма показательны данные метаанализа серии масштабных популяционных исследований, в которых изучалась частота желудочно-кишечных кровотечений при использовании различных НПВП. У ацеклофенака отмечался

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

самый низкий среди всех препаратов этой группы риск развития данного осложнения: ОР — 1,43 (95% ДИ 0,65–3,15) [20]. Частота кардиоваскулярных осложнений при использовании ацеклофенака и других НПВП оценивалась в популяционных исследованиях четырех стран Европы (Великобритании, Германии, Италии и Нидерландов). Анализ включал 8,5 млн пациентов, получавших НПВП, у 79 553 из которых развился инфаркт миокарда. Согласно представленным данным, риск развития инфаркта миокарда при использовании ацеклофенака был минимальным: ОР — 1,04 (95% ДИ 0,9–1,19) [21].

В нашей стране ацеклофенак зарегистрирован в 1996 г. Недавно был опубликован методический обзор 14 российских исследований этого препарата, выполненных с 2005 г. (n=4096). Результаты этих работ подтверждают хороший анальгетический потенциал ацеклофенака — уменьшение боли в среднем на 52,9±15,9%. Переносимость препарата также оказалась вполне благоприятной: число НР составляло в среднем лишь 3%. В контролируемых исследованиях, в которых

ацеклофенак сопоставляли с диклофенаком, нимесулидом, мелоксикамом и парацетамолом, суммарное количество НР при его использовании равнялось в среднем 8,8%, в то время как при терапии препаратами сравнения — 20,2% [22].

Заключение. Таким образом, полученные данные подтверждают, что НПВП являются основным инструментом лечения хронической боли при ОА, особенно когда применение немедикаментозных методов и SYSADOA не приводит к существенному улучшению. Важным представляется назначение НПВП пациентам с фенотипом ОА, характеризующимся выраженной хронической болью. Длительное применение НПВП у таких больных позволяет успешно контролировать интенсивность боли, поддерживая ее на приемлемом уровне. Конечно, при этом следует учитывать наличие коморбидной патологии и факторов риска лекарственных осложнений, основывая выбор НПВП на соображениях безопасности. У больных ОА ацеклофенак (Аэртал®) представляется препаратом выбора с подтвержденной эффективностью и низким уровнем НР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.]
2. Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. 2019;(3):48–52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis taking into account the updated international recommendations. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;(3):48–52. (In Russ.)]
3. Pincus T, Castrejon I, Yazici Y, et al. Osteoarthritis is as severe as rheumatoid arthritis: evidence over 40 years according to the same measure in each disease. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2019;37 Suppl 120(5):7–17. Epub 2019 Oct 14.
4. Cleveland RJ, Nelson AE, Callahan LF. Knee and hip osteoarthritis as predictors of premature death: a review of the evidence. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2019;37 Suppl 120(5):24–30. Epub 2019 Oct 14.
5. Collins JE, Katz JN, Dervan EE, Losina E. Trajectories and risk profiles of pain in persons with radiographic, symptomatic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 May; 22(5):622–30. doi: 10.1016/j.joca.2014.03.009. Epub 2014 Mar 21.
6. Previtali D, Andriolo L, Di Laura Frattura G, et al. Pain Trajectories in Knee Osteoarthritis—A Systematic Review and Best Evidence Synthesis on Pain Predictors. *J Clin Med*. 2020 Sep 1;9(9):2828. doi: 10.3390/jcm9092828.
7. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578–89. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.
8. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Feb;72(2):220–33. doi: 10.1002/art.41142. Epub 2020 Jan 6.
9. Cadet C, Maheu E; The French AGRHUM Group (Association Geriatric and RHeUMatology). Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the pharmacological management of osteoarthritis in the very old: prescribe or proscribe? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 Jun 18;13:1759720X211022149. doi: 10.1177/1759720X211022149. eCollection 2021.
10. Каратеев АЕ, Давыдов ОС, Яхно НН и др. Остеоартрит суставов позвоночника как причина хронической боли в нижней части спины. Совет экспертов, 16 января 2019 г., Москва. Научно-практическая ревматология. 2019;55(Прил. 2):1–16. [Karateev AE, Davydov OS, Yakhno NN, et al. Spinal osteoarthritis as a cause of chronic low back pain. Expert Council, January 16, 2019, Moscow. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;55(Suppl. 2):1–16 (In Russ.)].
11. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Jun;5(6):1347–57. doi: 10.1517/14656566.5.6.1347.
12. Migliore A, Gigliucci G, Alekseeva L, et al. Treat-to-target strategy for knee osteoarthritis. International technical expert panel consensus and good clinical practice statements. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019 Dec 19;11:1759720X19893800. doi: 10.1177/1759720X19893800. eCollection 2019.
13. Reginster J, Malmstrom K, Mehta A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):945–51. doi: 10.1136/ard.2006.059162. Epub 2006 Dec 1.
14. Langdon CG, Moran DG, Jamieson V, et al. A multicentre study of tenoxicam for the treatment of osteo-arthritis and rheumatoid arthritis in general practice. *J Int Med Res*. Nov-Dec 1990;18(6):489–96. doi: 10.1177/030006059001800607.
15. Schattenkirchner M. Long-term safety of ketoprofen in an elderly population of arthritic patients. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1991; 91:27–36. doi: 10.3109/03009749109096948.
16. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006 Nov 18;368(9549):1771–81. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9.
17. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000 Sep 13;284(10):1247–55. doi: 10.1001/jama.284.10.1247.
18. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J*

- Rheumatol.* 2017 Mar;4(1):11-18. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080. Epub 2017 Mar 1.
19. 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.
20. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. 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.
21. Masclee GMC, 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.
22. Каратеев АЕ, Цурган АВ. Ацеклофенак: опыт российских исследований. Современная ревматология. 2017;11(4):89-94. [Karateev AE, Tsurkan AV. Aceclofenac: the experience of Russian research. *Sovremennaiya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):89-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-89-94.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
3.09.2021/27.10.2021/30.10.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы «Контроль боли при ревматических заболеваниях: консервативная терапия и хирургические методы коррекции» (AAAA-A19-119021190146-9).

Статья спонсируется компанией ООО «Гедеон Рихтер Фарма». 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.

The investigation has been conducted within scientific topic №AAAA-A19-119021190146-9 «Pain control in rheumatic diseases: conservative therapy and surgical methods».

This article has been supported by Gedeon Richter Pharma. 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>
Полищук Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>
Филатова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>
Потапова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-8627-5341>
Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>
Амирджанова В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>