

Анальгетики при ревматических заболеваниях – необходимый компонент терапии, направленной на улучшение качества жизни

Каратеев А.Е.

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

Контроль хронической боли – один из основных элементов комплексной терапии ревматических заболеваний (РЗ). Применение анальгетиков имеет принципиальное значение для ведения больных остеоартритом (ОА), поскольку при этом заболевании до настоящего времени не разработана единая система патогенетической терапии. При иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), таких как ревматоидный артрит, эффективная патогенетическая терапия позволяет успешно контролировать воспалительную активность. Однако во многих случаях у пациентов с ИВРЗ неприятные симптомы (боль, утомляемость, плохое общее самочувствие и др.) сохраняются даже на фоне ремиссии и низкой воспалительной активности. Это связано со стойкими структурными изменениями, вторичным ОА, центральной сенситизацией и сопутствующей фибромиалгией. Поэтому примерно 50% больных с ИВРЗ, получающих современную патогенетическую терапию, требуется дополнительное применение анальгетиков. Терапия скелетно-мышечной боли при РЗ должна носить комплексный характер, включать медикаментозные средства с разным механизмом действия и немедикаментозные методы. Первой линией терапии являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обладающие хорошим анальгетическим и противовоспалительным потенциалом. Выбор конкретного НПВП должен базироваться на индивидуальной оценке клинической ситуации и наличии факторов риска возможных осложнений. Среди НПВП следует выделить ацеклофенак – эффективный препарат с благоприятным профилем безопасности, что подтверждено большим числом клинических исследований и реальной клинической практикой.

Ключевые слова: ревматические заболевания; остеоартрит; ревматоидный артрит; хроническая боль; нестероидные противовоспалительные препараты; ацеклофенак.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Анальгетики при ревматических заболеваниях – необходимый компонент терапии, направленной на улучшение качества жизни. Современная ревматология. 2022;16(5):101–107. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-101-107

Analgesics in rheumatic diseases – a necessary component of therapy aimed at improving the quality of life

Каратеев А.Е.

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

Control of chronic pain is one of the main elements of the complex therapy of rheumatic diseases (RD). The use of analgesics is of fundamental importance for the management of patients with osteoarthritis (OA), since a unified system of pathogenetic therapy has not yet been developed for this disease. In immunoinflammatory rheumatic diseases (IRDs), such as rheumatoid arthritis, effective pathogenetic therapy can successfully control inflammatory activity. However, in many cases, in patients with IRDs, unpleasant symptoms (pain, fatigue, poor general well-being, etc.) persist even during remission and low inflammatory activity. This is associated with persistent structural changes, “secondary” OA, central sensitization, and concomitant fibromyalgia. Therefore, approximately 50% of patients with IRDs receiving modern pathogenetic therapy require additional use of analgesics.

Therapy for musculoskeletal pain in RD should be complex, include drugs with different mechanisms of action and non-drug methods. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the first line therapy, they have good analgesic and anti-inflammatory potential. The choice of a specific NSAID should be based on an individual assessment of the clinical situation and the presence of risk factors for possible complications. Among NSAIDs, aceclofenac should be singled out – an effective drug with a favorable safety profile, which is confirmed by a large number of clinical studies and real clinical practice.

Keywords: rheumatic diseases; osteoarthritis; rheumatoid arthritis; chronic pain; non-steroidal anti-inflammatory drugs; aceclofenac.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. Analgesics in rheumatic diseases – a necessary component of therapy aimed at improving the quality of life. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):101–107. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-101-107

Краеугольным камнем современной системы лечения ревматических заболеваний (РЗ) является целенаправленная патогенетическая терапия. Ее задача – воздействие на основные механизмы патологического процесса, ответственные за развитие, прогрессирование и формирование осложнений болезни [1]. При иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) это применение базисных противовоспалительных препаратов, в том числе генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов Янускиназ (JAK), подавляющих активацию клеток врожденного и приобретенного иммунитета, а также синтез цитокинов и хемокинов. При подагре – антигиперурикемическая терапия, снижающая уровень мочевой кислоты и вероятность образования кристаллов моноурата натрия, основных «провокаторов» метаболического клеточного стресса, ассоциированного с интерлейкином (ИЛ) 1. При остеоартрите (ОА) и неспецифической боли в спине (НБС, в большинстве случаев связанной с ОА позвоночника) в качестве базисной патогенетической терапии следует рассматривать симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) – хондроитин, глюкозамин, неомыляемые соединения авокадо и сои, диацереин, а также, в определенной степени, препараты гиалуроновой кислоты [2]. Однако достаточно ли патогенетической терапии для полного контроля состояния пациента с РЗ? Ведь главной целью терапии РЗ является не только предупреждение прогрессирования болезни, но и максимально полное восстановление здоровья пациентов. По словам академика Е.Л. Насонова, основная задача лечения – улучшение качества жизни пациентов путем контроля симптомов заболевания, предотвращение деструкции и нарушения функции суставов, сохранение социальных возможностей [1].

Качество жизни больных и неудовлетворенность лечением

К сожалению, добиться приемлемого качества жизни у пациентов с РЗ, несмотря на все достижения медицинской науки, удается далеко не всегда. Это демонстрирует метаанализ 31 исследования (n=22 335), в котором проводилась оценка качества жизни по SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study) у пациентов с ревматоидным артритом (РА), артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа, хронической сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда и депрессией. Было показано, что качество жизни у больных РА хуже, чем у лиц, страдающих другими, в том числе весьма серьезными, нозологическими формами [3]. О значительно более низком качестве жизни больных ОА по сравнению со здоровыми лицами аналогичного возраста и пола свидетельствуют результаты метаанализа 6 исследований, включавших 7094 пациентов с ОА и 12 100 лиц, служивших контролем [4]. При этом ухудшение качества жизни (по SF-36) касалось как физического, так и ментального компонентов здоровья. Относительно низким является и качество жизни пациентов с анкилозирующим спондилитом. Так, по данным метаанализа 38 исследований, выполненного X. Yang и соавт. [5], среднее значение физического компонента здоровья у таких больных колебалось от 45,93 до 58,17, ментального – от 47,49 до 62,52

Неудовлетворительный уровень качества жизни пациентов с РЗ связан прежде всего с сохранением наиболее тягостных симптомов, определяющих «облик» этой патологии: боли, скованности, утомляемости или усталости, нарушения функ-

ции, депрессии и тревоги. Даже на фоне самой современной терапии далеко не всегда удается добиться выраженного улучшения этих проявлений болезни. Недавно опубликован методический обзор серии рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых изучалась эффективность различных ГИБП: ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α), ингибитора костимуляции Т-лимфоцитов абатацепта, ингибитора CD20 ритуксимаба и ингибиторов ИЛ6 при РА в отношении динамики показателей, оцениваемых самим пациентом (patient reported outcomes, PROs). Согласно полученным данным, лечение РА с использованием комбинации ГИБП и метотрексата приводило к уменьшению уровня общей оценки активности заболевания и боли на 50–60%, нарушения функции (Health Assessment Questionnaire, HAQ) и усталости (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FACIT-F) на 15–30% [6].

Даже достижение хорошего результата патогенетической терапии (согласно общепризнанной концепции «Лечение до достижения цели» – Treat to Target) – ремиссии или низкой воспалительной активности (НВА) РА по стандартным индексам активности DAS28 (Disease Activity Score), CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index) – далеко не всегда ассоциируется с высоким уровнем качества жизни. По данным ряда клинических работ, порядка 50–60% больных РА с ремиссией или НВА по DAS28 предъявляли жалобы как минимум на слабые болевые ощущения (>10 по визуальной аналоговой шкале, ВАШ 100 мм) [7–9]. Соответственно, часть больных РА с ремиссией или НВА имела признаки нарушения функции (HAQ >0,5), испытывала повышенную утомляемость или усталость [10, 11]. В качестве примера можно привести работу I. Navarro-Millan и соавт. [12], оценивавших состояние пациентов с РА по данным регистра CORRONA (США), включавшего параметры 28 230 больных. Ремиссия по наиболее жестким критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) Boolean (число болезненных суставов, число припухших суставов, общая оценка активности болезни пациентом по ВАШ 10 см \leq 1 и СРБ \leq 1 мг/дл) зарегистрирована только у 8% больных РА. Однако даже среди этих больных число лиц с интенсивностью боли \geq 2 см по ВАШ составило 14%, а с оценкой усталости \geq 2 см по ВАШ – 27%.

Сдержанное отношение к результатам применения самых современных патогенетических средств демонстрирует метаанализ 41 РКИ (n=18 046) с оценкой результатов длительного (не менее 5 лет) лечения раннего РА в группах пациентов до и после 2002 г., т. е. до начала широкого применения ГИБП и на фоне их использования [13]. Было показано, что активность по DAS28 и оценка по SF-36 в когортах больных РА в настоящее время значимо ниже, чем до 2002 г.: среднее различие средних значений (СРС) составило 0,86 (95% доверительный интервал, ДИ 0,34–1,37) и 0,76 (95% ДИ 0,25–1,27). Но при этом интенсивность основных симптомов РА в группах больных, прошедших лечение до и после 2002 г., статистически значимо не различалась: СРС для боли составила 0,24 (95% ДИ -0,25–0,74), утомляемости – 0,38 (95% ДИ -0,11–0,88), нарушения функции – 0,34 (95% ДИ -0,15–0,84), психического компонента SF-36 – -0,08 (95% ДИ -0,41–0,58).

Многие пациенты с РЗ недовольны результатами лечения. Так, анонимный опрос 1040 больных, из которых 40,6% стра-

дали РА, 36,6% – ОА, 10,8% – спондилоартритами (СпА), проведенный в рамках программы КОМПАС, показал, что были полностью удовлетворены лечением лишь 15,6%, частично – 64,0%, полностью не удовлетворены – 20,4% [14].

Р.С. Taylor и соавт. [15] оценили удовлетворенность лечением у 1624 больных РА с умеренной или высокой активностью. Использование индекса TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) показало, что только 13,5% пациентов определили результат лечения как хороший (общий TSQM ≥ 80). Т. Fujiwara и соавт. [16] исследовали удовлетворенность лечением у японских пациентов с РА на основании данных национального регистра FRANK (n=2235). Число больных, полностью удовлетворенных и удовлетворенных общей терапией, составило 66,0%.

При ОА, наиболее распространенном заболевании суставов, эффект терапии нередко бывает недостаточным. Это подтверждает, в частности, работа S. Taylor и соавт. [17], в которой оценивалась удовлетворенность терапией у 713 пациентов с ОА из Германии, Испании и Великобритании. В среднем половина пациентов была недовольна результатами лечения (31% с легким течением ОА и 60% с умеренным или тяжелым течением). В исследовании R.L. Robinson и соавт. [18], изучавших ответ на недавно назначенное лечение у 572 больных ОА в США, число лиц, удовлетворенных и частично удовлетворенных лечением, составило 67,8%. При этом у 59,4% опрошенных отмечалась умеренная или сильная суставная боль.

Востребованность анальгетиков при РЗ

Использование анальгетиков при РЗ, разумеется, за исключением применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при СпА, может считаться своеобразным маркером недостаточной эффективности патогенетической терапии. И результаты серии исследований показывают, что обезболивающие средства очень востребованы в комплексной противоревматической терапии. Например, К. Albrecht и соавт. [19] сообщили, что в когорте германских больных с ИВРЗ из 150 394 пациентов с РА НПВП принимали 61,0%, опиоиды – 21,0%; из 30 636 пациентов со СпА – 62,0 и 17,0%; из 5642 пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) – 52,0 и 17,0% соответственно. По данным С. Anastasiou и J. Yazdany [20], среди американских пациентов, в зависимости от стадии РЗ (ранней или поздней), опиоидные анальгетики при РА использовали от 17 до 67%, при аксиальном СпА – от 19 до 57% и при СКВ – от 18 до 53%. Частота применения анальгетиков при ОА и НБС представлена в исследовании BISCUITS, в котором оценивалась распространенность патологии скелетно-мышечной системы в Дании, Норвегии, Швеции и Финляндии. Среди 1,4 млн пациентов с ОА и 0,4 млн пациентов с хронической НБС, зарегистрированных в системах здравоохранения этих стран, 44,0% получали опиоиды, а 20,9% – НПВП [21].

Анальгетики – одним из наиболее востребованных классов лекарств. По данным R.S. Rasu и соавт. [22], в США ежегодно выписывается 143 млн рецептов на НПВП и 113,8 млн рецептов на опиоиды на сумму 1,9 и 3,6 млрд долл. соответственно.

Факторы, определяющие потребность в анальгетиках

Развитие хронической боли при РЗ – комплексный процесс, в котором участвуют многие патогенетические

механизмы: повреждение, воспаление, неполноценная регенерация, нейропластические изменения и психоэмоциональные нарушения. Патогенетическая терапия в основном воздействует на процесс воспаления, обеспечивая обезболивающий эффект за счет снижения синтеза цитокинов, хемокинов и медиаторов воспаления и подавления воспалительной периферической сенситизации болевых рецепторов [23, 24].

Однако в развитии хронической боли как при ИВРЗ, так и при ОА существенную роль могут играть не только воспалительные механизмы [25, 26] (рис. 1). Так, при прогрессировании РА, особенно в случае неадекватной или несвоевременно начатой базисной терапии, развиваются деструкция ткани сустава и дегенеративные изменения (фиброз, неоангиогенез, спрутинг нервных волокон и др.), которые приводят к значительным нарушениям биомеханики, выраженному механическому стрессу мягких тканей и периферической гиперталгии. Нарушение структуры суставов, вызванное ростом паннуса и последующей неполноценной репарацией, способствует формированию вторичного ОА, сопровождающегося деформацией, подвывихами и нестабильностью суставов, поражением связочного аппарата (тендопатией, энтезопатией, бурситом и др.) [24, 27].

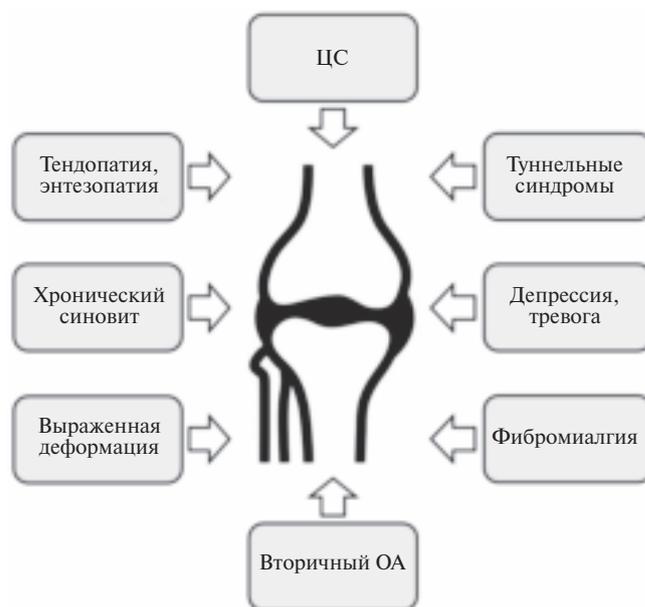


Рис. 1. Факторы, определяющие хронизацию боли при РЗ
Fig. 1. Factors that determine the chronification of pain in RA

Возможность возникновения тяжелых деструктивных изменений суставов при РА, несмотря на проводимую патогенетическую терапию, подтверждает сохраняющаяся потребность в ортопедических операциях, прежде всего в тотальной эндопротезировании (ТЭ). Так, согласно результатам метаанализа 44 исследований, частота ТЭ тазобедренных суставов при РА составляла в 2010-х гг. 7 случаев на 1000 пациентов в год [28]. По данным национального исследования, проведенного в США, в тот же период ТЭ коленного сустава проводилось примерно 1% больных РА (что примерно в 10 раз чаще, чем при ОА) [29].

Маркером развития вторичного ОА при РА может служить выявление остеофитов. Так, С.Р. Figueiredo и соавт. [30], ко-

торые оценивали рентгенологическую картину суставов кистей у позитивных по антителам к циклическому цитруллин-линированному пептиду больных РА исходно ($n=202$) и при длительном (более 1,5 лет, $n=77$) наблюдении, выявили формирование в среднем $1,3 \pm 2,3$ и $2,6 \pm 4,9$ остеофитов у 1 пациента. По данным N. Okumura и соавт. [31], у больных РА, которым было проведено ТЭ коленного сустава, средний размер остеофитов колебался от 4,6 до 37,2 мм. S. Asai и соавт. [32] изучали характер структурных изменений суставов у 282 больных РА, которым было выполнено ТЭ. При проведении рентгенографии частота выявления остеофитов достигала 72–75%.

Еще одним важным механизмом хронической боли является центральная сенситизация (ЦС) — следствие ноципластических процессов, обратимого изменения мембраны нейронов ноцицептивной системы, связанного с длительной болевой афферентацией и системным влиянием провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ6. Под действием медиаторов воспаления и нейротрофинов, вырабатываемых глиальными клетками и резидентными макрофагами синаптического окружения, происходит открытие лигандзависимых нейрональных каналов, что существенно изменяет трансмембранный потенциал и снижает порог возбуждения нейронов. Это определяет развитие гипералгезии, феномена «распространенной боли» и аллодинии. При формировании ЦС и ее крайнего клинического выражения — фибромиалгии (ФМ) — даже небольшое болевое или неболевое воздействие вызывает ощущение интенсивной боли [33, 34]. Так, методический обзор 27 исследований ЦС при ИВРЗ ($n=1875$), проведенный A.P. Trouvin и соавт. [35], подтвердил наличие дисфункциональных изменений ноцицептивной системы при данной патологии с использованием таких методов, как количественное сенсорное тестирование с оценкой болевых порогов, временная суммация и условная модуляция боли. Частота определенной ФМ при РА и СпА достигает 20–30% [25, 33, 34].

ЦС также играет существенную роль в развитии хронической боли при ОА и НБС. Так, по данным метаанализа 39 исследований, наличие симптомов высоковероятной невропатической боли при ОА коленного сустава по опроснику PainDETECT (счет ≥ 18) отмечалось у 20% (95% ДИ 15–24%) обследованных [36]. Частота высоковероятной ЦС при ОА коленного сустава по опроснику CSI (Central Sensitization Inventory) составила 36% (95% ДИ 12–59%). При ОА тазобедренного сустава распространенность высоковероятной невропатической боли по опроснику PainDETECT достигала 9% (95% ДИ 6–13%); ЦС по опроснику CSI — 29% (95% ДИ 11–36%). Весьма часто признаки ЦС определялись и при хронической НБС: согласно результатам метаанализа 16 исследований ($n=2347$), число пациентов со счетом CSI ≥ 40 при данной патологии составляет 43,2% [37].

Обезболивающая терапия в ревматологической практике

Учитывая сложный патогенез, контроль боли при РЗ должен основываться на комплексной терапии, включающей препараты с различным механизмом действия. Это лекарства, влияющие на воспаление, — НПВП, локальные инъекции глюкокортикоидов, SYSADOA; местные анестетики и ботулотоксин, блокирующие афферентное возбуждение периферических нервов; антиконвульсанты и антидепрессанты, снижающие избыточное возбуждение ноцицептивной си-

стемы, возникающее в рамках ЦС, а также методики немедикаментозной терапии, психотерапии и реабилитации. Однако первой линией терапии скелетно-мышечной боли были и остаются НПВП [2]. Эти препараты блокируют циклооксигеназу 2 и подавляют синтез простагландина E_2 — одного из наиболее агрессивных медиаторов боли и воспаления, оказывая тем самым спектр эффектов, имеющих важное значение для контроля боли. Среди этих эффектов антиноцицептивное, противовоспалительное и жаропонижающее действие, подавление неоангиогенеза и роста остеофитов, снижение сенситизации болевых рецепторов [2]. Результаты метаанализа 192 РКИ ($n=102\ 829$), в которых оценивалась эффективность различных анальгетиков при ОА, показали преимущество НПВП перед опиоидами и максимальной дозой парацетамола. В отличие от других обезболивающих препаратов, НПВП в терапевтических дозах однозначно обеспечивают минимальное клинически значимое улучшение у всех больных [38]. Весьма показательны данные метаанализа 17 РКИ, согласно которым по терапевтическому потенциалу НПВП при ОА не уступают опиоидным анальгетикам: уменьшение интенсивности боли при назначении НПВП в среднем достигало 18 мм, трамадола — 18 мм, гидроморфона и оксикодона — 19 мм по ВАШ [39].

В недавно опубликованном систематическом обзоре и метаанализе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований подтвержден незначительный анальгетический потенциал опиоидов при ОА [40]. Так, в 19 РКИ ($n=8965$) разность средних (mean difference, MD) по боли составила -4,59 балла (из 100 возможных), 95% ДИ — от -7,17 до -2,02.

Однако НПВП могут вызывать угрожающие нежелательные реакции (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек, что может ограничить их применение у пациентов с коморбидной патологией. Поэтому, согласно современным представлениям, НПВП назначают лишь после тщательного анализа факторов риска возможных осложнений [2].

Одним из наиболее сбалансированных по соотношению выраженности лечебного действия, относительно низкого риска развития серьезных НР и общей переносимости НПВП представляется ацеклофенак [41]. Он широко используется во многих странах мира, хорошо известен и востребован российскими врачами, занимающимися ведением больных со скелетно-мышечной патологией.

Преимущества ацеклофенака подтверждает весьма обширная доказательная база, в том числе метаанализ 9 РКИ ($n=1976$), в которых его эффективность и безопасность сравнивались с таковыми парацетамола и других НПВП [42]. Ацеклофенак демонстрировал лучшее обезболивающее действие по сравнению с другими анальгетиками (среднее отличие по динамике боли по ВАШ 100 мм — 7,5 мм) и статистически значимо лучший результат по снижению функциональных нарушений (среднее отличие в динамике — 6,7 мм). Число эпизодов НР со стороны ЖКТ оказалось статистически значимо меньшим у получавших ацеклофенак (относительный риск, ОР 0,69; 95% ДИ 0,57–0,83).

Терапевтический потенциал и хороший профиль безопасности ацеклофенака показаны M. Dooley и соавт. [43], выполнившими метаанализ 13 РКИ, в которых данный препарат сравнивался с другими НПВП ($n=3574$). В этой же работе оценивалась частота НР при использовании 10 разных

НПВП в ходе серии РКИ и наблюдательных исследований ($n=142\,776$). Установлено, что общее число НР на фоне применения ацеклофенака оказалось $<5\%$, в основном это были эпизоды умеренно выраженной диспепсии. В целом вероятность развития НР у лиц, получавших ацеклофенак, была на 38% ниже, чем при использовании других НПВП.

Ценную информацию дает метаанализ 28 популяционных исследований, в которых оценивалась вероятность развития желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема различных НПВП. Ацеклофенак демонстрировал наименьший риск этого опасного осложнения (ОР 1,43; 95% ДИ 0,65–3,15) [44]. Ацеклофенак зарекомендовал себя как препарат, относительно безопасный и в отношении ССС. Это доказывает оценка кардиоваскулярных НР на фоне приема разных НПВП, которая проводилась в 4 популяционных исследованиях в Великобритании, Германии, Италии и Нидерландах. Эти исследования включали 8,5 млн пациентов, принимавших НПВП, у которых было зарегистрировано 79 553 эпизода инфаркта миокарда. Проведенные расчеты показали, что вероятность данной НР на фоне применения ацеклофенака была минимальной (ОР 1,04; 95% ДИ 0,9–1,19) [45].

Опыт изучения ацеклофенака в нашей стране был проанализирован в систематическом обзоре 14 российских работ, выполненных с 2005 г. и суммарно включавших 4096 пациентов. Данные отечественных исследователей указывают на высокий обезболивающий потенциал ацеклофенака – курсовая терапия этим препаратом уменьшала интенсивность боли в среднем на $52,9\pm 15,9\%$. При этом суммарное число НР не превышало 3% (преимущественно умеренно выраженная диспепсия). По данным авторов, которые сравнивали ацеклофенак (Аэртал) с диклофенаком, нимесулидом, мелоксикамом и парацетамолом, общее число НР при использовании ацеклофенака составило в среднем $8,8\%$, препаратов контроля – $20,2\%$ [46].

Недавно были опубликованы результаты 2 масштабных исследований, выполненных в рамках программы АЭЛИТА (Анальгетики: Эффективное Лечение с Использованием Терапевтического Алгоритма), посвященных оценке эффективности и безопасности ацеклофенака (Аэртал) при длительном применении у больных РА и ОА. В первом исследовании 411 больных РА с умеренной и низкой активностью (DAS28 $3,7\pm 1,5$) в течение 6 мес получали ацеклофенак ($54,2\%$) или другие НПВП [47]. На фоне приема ацеклофенака (его эффект не отличался от такового других НПВП) боль снизилась с $6,5\pm 1,4$ до $3,9\pm 2,1$ см по ВАШ (рис. 2). При этом число НР (диспепсия, артериальная гипертензия, отеки) достигало $30,2\%$, однако, в отличие от других НПВП, при использовании ацеклофенака не зафиксировано ни одного эпизода серьезных осложнений. В ходе второго исследования 611 больных ОА в течение 12 мес получали Аэртал по 200 мг/сут [48]. Под влиянием лечения также наблюдалось выраженное снижение интенсивности боли: с $6,5\pm 1,2$ до $1,4\pm 1,1$ см по ВАШ (см. рис. 2);

число пациентов с уменьшением боли $>50\%$ по сравнению с исходным уровнем к 12 мес составило 84% . Как и в первом исследовании, НР отмечались у $30,0\%$ пациентов и также носили умеренный или слабый характер.

Для более удобного использования ацеклофенака была создана его форма в виде быстрорастворимого порошка (саше) – Аэртал порошок для приготовления суспензии для приема внутрь. Эффективность и безопасность этой быстрорастворимой формы ацеклофенака при ОА была показана в исследовании Е.П. Шариповой и соавт. [49]. Это проспективное исследование, включавшее оценку эффективности и безопасности препарата Аэртал порошок для приготовления суспензии для приема внутрь в реальной клинической практике, было проведено у амбулаторных пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов в течение 2 нед. Отмечены четкое уменьшение интенсивности боли на 25% по сравнению с началом терапии, скованности на 34% , улучшение функции суставов на 17% и уменьшение суммарного индекса WOMAC на 18% к концу терапии ($262,7\pm 127,7$ против $198,5\pm 111,6$; $88,5\pm 42,21$ против $57,7\pm 32,6$; $789,9\pm 307,2$ против $650,6\pm 242,6$ и $1087,7\pm 369,3$ против $886,4\pm 326,0$ соответственно; $p<0,05$ во всех случаях). Результаты этого наблюдательного исследования показали, что Аэртал-порошок быстро уменьшает боль и скованность и, как следствие, улучшает функциональное состояние суставов. При применении ацеклофенака-порошка нежелательные явления со стороны ЖКТ наблюдались только у 1 ($2,5\%$) больного. Препарат может быть рекомендован в качестве эффективного и безопасного средства, особенно для больных, приверженных приему жидких форм НПВП.

Заключение

Проблема скелетно-мышечной боли при РЗ не теряет актуальности, несмотря на внедрение в практику новых средств патогенетической терапии. Серьезные структурные изменения суставов и позвоночника, развитие вторичного ОА и повреждение связочного аппарата могут способствовать сохранению боли и нарушения функции при ИВРЗ даже на фоне ремиссии и низкой воспалительной активности. Хронизации боли также способствуют нейропластические

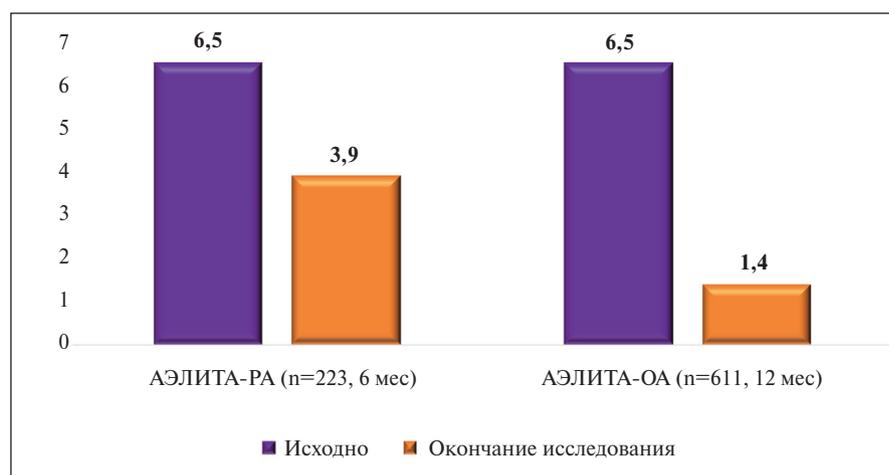


Рис. 2. Динамика интенсивности боли по ВАШ на фоне длительного использования ацеклофенака (исследования АЭЛИТА-РА и АЭЛИТА-ОА) [47, 48], см

Fig. 2. Dynamics of pain intensity according to VAS during long-term use of aceclofenac (studies AELITA-RA and AELITA-OA) [47, 48], cm

процессы, ЦС и фибромиалгия. Поэтому использование анальгетических средств должно оставаться в арсенале врача, наблюдающего пациентов со скелетно-мышечной патологией. НПВП – препараты первой линии при скелетно-мышечной боли. Выбор препарата зависит от клиниче-

ской ситуации, прежде всего от наличия факторов риска. Среди НПВП следует выделить ацеклофенак, обладающий доказанной эффективностью и относительной безопасностью, что делает его назначение целесообразным у большинства пациентов с РЗ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Прогресс ревматологии в начале XXI века. Современная ревматология. 2014;8(3):4-8. [Nasonov EL. Progress in rheumatology in the early 21st century. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014; 8(3):4-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-3-4-8
2. 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.]
3. Matcham F, Scott IC, Rayner L, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct;44(2):123-30. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.001. Epub 2014 May 29.
4. Yan H, Guo J, Zhou W, et al. Health-related quality of life in osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Health Med*. 2022 Sep;27(8):1859-74. doi: 10.1080/13548506.2021.1971725. Epub 2021 Aug 31.
5. Yang X, Fan D, Xia Q, et al. The health-related quality of life of ankylosing spondylitis patients assessed by SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res*. 2016 Nov;25(11):2711-23. doi: 10.1007/s11136-016-1345-z. Epub 2016 Jun 20.
6. Каратеев АЕ, Лила АМ, Паневин ТС и др. Динамика показателей, оцениваемых самим пациентом, при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2022;60(4):427-37. [Karateev AE, Lila AM, Panevin TS, et al. Dynamics of patient reported outcomes during the use various biological disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(4):427-37. (In Russ.)].
7. Strand V. Patient-reported outcomes and realistic clinical endpoints for JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022 Mar;18(3):193-205. doi: 10.1080/1744666X.2022.2049242. Epub 2022 Mar 15.
8. Taylor PC, Woods M, Rycroft C, et al. Targeted literature review of current treatments and unmet need in moderate rheumatoid arthritis in the United Kingdom. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Nov 3;60(11):4972-81. doi: 10.1093/rheumatology/keab464.
9. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лила АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263-71. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(3):263-71 (In Russ.)].
10. Berghea F, Berghea CE, Zaharia D, et al. Residual Pain in the Context of Selecting and Switching Biologic Therapy in Inflammatory Rheumatic Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Aug 17;8:712645. doi: 10.3389/fmed.2021.712645. eCollection 2021.
11. Michaud K, Pope J, van de Laar M, et al. Systematic Literature Review of Residual Symptoms and an Unmet Need in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Care Res (Hoboken)*. 2021 Nov;73(11):1606-16. doi: 10.1002/acr.24369. Epub 2021 Sep 9.
12. Navarro-Millan I, Chen L, Greenberg JD, et al. Predictors and persistence of new-onset clinical remission in rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Oct;43(2):137-43. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.02.002. Epub 2013 Jun 3.
13. Carpenter L, Barnett R, Mahendran P, et al. Secular changes in functional disability, pain, fatigue and mental well-being in early rheumatoid arthritis. A longitudinal meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Apr;50(2):209-19. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.08.006. Epub 2019 Aug 24.
14. Погожева ЕЮ, Каратеев АЕ, Булгакова НА и др. Удовлетворенность обезболивающей терапией пациентов с ревматическими заболеваниями в реальной клинической практике, по данным исследования КОМПАС (Качество Обезболивания по Мнению Пациентов с Артритом и болью в Спине). Современная ревматология. 2021;15(4):43-9. [Pogozheva EYu, Karateev AE, Bulgakova NA, et al. Satisfaction with analgesic therapy in patients with rheumatic diseases in real clinical practice, according to the KOMPAS study (Quality of Pain Relief in the Opinion of Patients with Arthritis and Back Pain). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):43-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-43-49
15. Taylor PC, Ancuta C, Nagy O, et al. Treatment Satisfaction, Patient Preferences, and the Impact of Suboptimal Disease Control in a Large International Rheumatoid Arthritis Cohort: SENSE Study. *Patient Prefer Adherence*. 2021 Feb 17;15:359-73. doi: 10.2147/PPA.S289692. eCollection 2021.
16. Fujiwara T, Kondo M, Yamada H, et al. Factors affecting patient satisfaction related to cost and treatment effectiveness in rheumatoid arthritis: results from the multicenter observational cohort study, FRANK Registry. *Arthritis Res Ther*. 2022 Feb 22;24(1):53. doi: 10.1186/s13075-022-02746-5.
17. Taylor S, Everett S, Taylor T, et al. A measure of treatment response: patient and physician satisfaction with traditional NSAIDs for osteoarthritis control. *Open Access Rheumatol*. 2013 Jul 29;5:69-76. doi: 10.2147/OARRR.S41940. eCollection 2013.
18. Robinson RL, Schnitzer TJ, Barlow S, et al. Satisfaction with Medications Prescribed for Osteoarthritis: A Cross-Sectional Survey of Patients and Their Physicians in the United States. *Pain Ther*. 2022 Mar;11(1):191-208. doi: 10.1007/s40122-021-00350-0. Epub 2022 Jan 13.
19. Albrecht K, Marschall U, Callhoff J. Prescription of analgesics in patients with rheumatic diseases in Germany: A claims data analysis. *Z Rheumatol*. 2021 Apr;80(3):243-50. doi: 10.1007/s00393-021-00962-z. Epub 2021 Feb 26.
20. Anastasiou C, Yazdany J. Review of publications evaluating opioid use in patients with inflammatory rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2022 Mar 1;34(2):95-102. doi: 10.1097/BOR.0000000000000868.
21. Hallberg S, Rolfson O, Karppinen J, et al. Burden of disease and management of osteoarthritis and chronic low back pain: healthcare utilization and sick leave in Sweden, Norway, Finland and Denmark (BISCUITS): study design and patient characteristics of a real world data study. *Scand J Pain*. 2022 Jul 20. doi: 10.1515/sjpain-2021-0212. Online ahead of print.
22. Rasu RS, Vouthy K, Crowl AN, et al. Cost of pain medication to treat adult patients with nonmalignant chronic pain in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014 Sep;20(9):921-8. doi: 10.18553/jmcp.2014.20.9.921.
23. Yu H, Huang T, Lu WW, et al. Osteoarthritis Pain. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 22;23(9):4642. doi: 10.3390/ijms23094642.
24. Mathias K, Amarnani A, Pal N, et al. Chronic Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr Pain Headache Rep*. 2021 Jul 16;25(9):59. doi: 10.1007/s11916-021-00973-0.
25. Schnitzer TJ, Robinson RL, Tive L, et al. Factors associated with physician-reported treatment status of patients with osteoarthritis pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022 May 26;23(1):498. doi: 10.1186/s12891-022-05414-6.
26. Nalamachu SR, Robinson RL, Viktrup L, et al. Multimodal Treatment Patterns for Osteoarthritis and Their Relationship to Patient-Reported Pain Severity: A Cross-Sectional Survey in the United States. *J Pain Res*. 2020 Dec 23;13:3415-25. doi: 10.2147/JPR.S285124. eCollection 2020.
27. Sanchez-Florez JC, Seija-Butnaru D, Valero EG, et al. Pain Management Strategies in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2021 Dec;35(4):291-9. doi: 10.1080/15360288.2021.1973647. Epub 2021 Oct 8.
28. Taylor-Williams O, Nossent J, Inderjeeth CA. Incidence and Complication Rates for Total Hip Arthroplasty in Rheumatoid Arthritis:

- A Systematic Review and Meta-Analysis Across Four Decades. *Rheumatol Ther*. 2020 Dec;7(4):685-702. doi: 10.1007/s40744-020-00238-z. Epub 2020 Sep 30.
29. Nettletrou JF, Bailey BS, Burch MB, et al. Arthroplasty Rates Not Increasing in Young Patients With Rheumatoid Arthritis: A National Database Review, 2005 Versus 2014. *Arthroplast Today*. 2021 Mar 10;8:118-23. doi: 10.1016/j.artd.2021.02.002. eCollection 2021 Apr.
30. Figueiredo CP, Simon D, Englbrecht M, et al. Quantification and Impact of Secondary Osteoarthritis in Patients With Anti-Citrullinated Protein Antibody-Positive Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Sep;68(9):2114-21. doi: 10.1002/art.39698.
31. Okumura N, Kawasaki T, Kubo M, et al. Effects of malalignment and disease activity on osteophyte formation in knees of rheumatoid arthritis patients. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2020 Jan-Apr;28(1):2309499020911852. doi: 10.1177/2309499020911852.
32. Asai S, Takahashi N, Asai N, et al. Characteristics of patients with rheumatoid arthritis undergoing primary total joint replacement: A 14-year trend analysis (2004-2017). *Mod Rheumatol*. 2020 Jul;30(4):657-63. doi: 10.1080/14397595.2019.1649111. Epub 2019 Aug 8.
33. Heisler AC, Song J, Dunlop DD, et al. Association of Pain Centralization and Patient-Reported Pain in Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Aug;72(8):1122-9. doi: 10.1002/acr.23994. Epub 2020 Jul 21.
34. Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med*. 2010 Nov;16(11):1248-57. doi: 10.1038/nm.2235. Epub 2010 Oct 14.
35. Trouvin AP, Attal N, Perrot S. Assessing central sensitization with quantitative sensory testing in inflammatory rheumatic diseases: A systematic review. *Joint Bone Spine*. 2022 Oct;89(5):105399. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105399. Epub 2022 Apr 30.
36. Zolito L, Lim KY, McKenzie JE, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of neuropathic-like pain and/or pain sensitization in people with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Aug;29(8):1096-116. doi: 10.1016/j.joca.2021.03.021. Epub 2021 May 8.
37. Schuttert I, Timmerman H, Petersen KK, et al. The Definition, Assessment, and Prevalence of (Human Assumed) Central Sensitization in Patients with Chronic Low Back Pain: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2021 Dec 17;10(24):5931. doi: 10.3390/jcm10245931.
38. Da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ*. 2021 Oct 12;375:n2321. doi: 10.1136/bmj.n2321.
39. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Jun;24(6):962-72. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135. Epub 2016 Feb 1.
40. Abdel Shaheed C, Awal W, Zhang G, et al. Efficacy, safety, and dose-dependence of the analgesic effects of opioid therapy for people with osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *Med J Aust*. 2022 Apr 4;216(6):305-11. doi: 10.5694/mja2.51392. Epub 2022 Feb 9.
41. Iolascon G, Gimenez S, Mogyorysi D. A Review of Aceclofenac: Analgesic and Anti-Inflammatory Effects on Musculoskeletal Disorders. *J Pain Res*. 2021 Nov 30;14:3651-63. doi: 10.2147/JPR.S326101. eCollection 2021.
42. 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):11-8. doi: 10.5152/eurjrh.2017.160080. Epub 2017 Mar 1.
43. 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.
44. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingert 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.
45. 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.
46. 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. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):89-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-89-94
47. 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. [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. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-6-84-90
48. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Амيرджанова 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. [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. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-57-63
49. Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Аникин СГ и др. Применение новых форм ацеклофенака при остеоартрозе в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2014;(1):73-6. [Sharapova EP, Kashevarova NG, Anikin SG, et al. The use of new aceclofenac dosage forms in patients with osteoarthritis in real life clinical practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(1):73-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-73-76

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.08.2022/7.10.2022/10.10.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Гедеон Рихтер». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by «Gideon Richter». The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The final version of the manuscript has been approved by the author.

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