

Место ацеклофенака в подготовке больных с ревматическими заболеваниями к операциям на суставах

Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е.

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

Выявление факторов риска развития желудочно-кишечных, сердечно-сосудистых, тромботических осложнений, а также послеоперационных кровотечений при индивидуальном подборе анальгетической противовоспалительной терапии, в том числе нестероидными противовоспалительными препаратами, является важнейшей задачей при предоперационной подготовке больных с ревматическими воспалительными заболеваниями суставов.

Представлен обзор исследований, касающихся эффективности и безопасности длительного применения ацеклофенака у пациентов, которым предстоит хирургическое лечение суставов.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; ацеклофенак; предоперационная подготовка; ревматические заболевания; желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые осложнения; низкие дозы ацетилсалициловой кислоты.

Контакты: Вера Николаевна Амирджанова; amirver@yandex.ru

Для ссылки: Амирджанова ВН, Каратеев АЕ. Место ацеклофенака в подготовке больных с ревматическими заболеваниями к операциям на суставах. Современная ревматология. 2019;13(4):124–129.

The place of aceclofenac in the preparation of patients with rheumatic diseases for joint surgery

Amirdzhanova V.N., Karateev A.E.

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

To identify risk factors for gastrointestinal, cardiovascular, and thrombotic complications, as well as postoperative bleeding, by individually choosing analgesic anti-inflammatory therapy, including that with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, is the most important task in the preoperative preparation of patients with rheumatic inflammatory joint diseases.

The paper reviews studies evaluating the efficiency and safety of long-term aceclofenac use in patients who are to undergo joint surgery.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; aceclofenac; preoperative preparation; rheumatic diseases; gastrointestinal and cardiovascular complications; low-dose acetylsalicylic acid.

Contact: Vera Nikolaevna Amirdzhanova; amirver@yandex.ru

For reference: Amirdzhanova VN, Karateev AE. The place of aceclofenac in the preparation of patients with rheumatic diseases for joint surgery. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):124–129.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-124-129

Хроническая боль – один из ведущих симптомов у пациентов с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ), которые нуждаются в эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей. Деструкция суставов, существенное ограничение их функции, потеря трудоспособности и катастрофическое ухудшение качества жизни приводят к необходимости хирургического лечения. При предоперационной подготовке таких пациентов ревматолог сталкивается с такими важными проблемами, как снижение активности заболевания до минимально возможной; санация очагов инфекции; профилактика венозных тромбозов; коррекция лекарственной терапии (глюкокортикоиды, базисные противовоспалительные и генно-инженерные биологические препараты); выявление факторов риска развития желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений и индивидуальный подбор анальгетической противовоспалительной терапии, в том числе нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Хронический болевой синдром, который формируется у этих пациентов, способствует активации симпатико-адреналовой системы, возбуждению центральной нервной системы, увеличению сердечного выброса и числа сердечных сокращений, учащению дыхания, повышению тромбообразования, снижению почечной фильтрации и торможению перистальтики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. При этом недостаточное купирование боли у хирургических пациентов – одна из главных причин развития тяжелых осложнений со стороны сердца, легких и кишечника, а также усиления хронического болевого послеоперационного синдрома [2]. К сожалению, НПВП могут вызывать серьезные нежелательные реакции (НР), прежде всего со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Появление этих осложнений связано с основным механизмом действия этих препаратов – блокадой циклооксигеназы (ЦОГ) 1-го и 2-го типов, приводящей к дисбалансу в синтезе простагландинов, простаглицина и тромбоксана (Tx),

важнейших регуляторов резистентности и репаративного потенциала слизистой оболочки ЖКТ, тонуса сосудов почек, а также тромбообразования [3–5].

Данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что:

1) все НПВП могут вызывать НР со стороны ЖКТ: диспепсию (боль и дискомфорт в эпигастральной области), язвы, кровотечения и перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ, в том числе вследствие поражения тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), обострение и осложнения воспалительных заболеваний кишечника;

2) все НПВП способны приводить к развитию НР со стороны ССС (дестабилизация артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, возникновение мерцательной аритмии), повышают риск сердечно-сосудистых катастроф и сердечно-сосудистой смерти;

3) все НПВП могут оказывать негативное влияние на функцию почек и печени (особенно при наличии заболеваний последних), а в ряде случаев и вызывать серьезные нефро- и гепатотоксические реакции;

4) НПВП могут повышать риск кровотечения при хирургических операциях и травматичных медицинских манипуляциях;

5) НПВП могут обусловить гематологические осложнения, кожные аллергические реакции и бронхоспазм.

Однако риск развития НР со стороны ЖКТ и ССС существенно различается при использовании различных НПВП. В связи с этим при подготовке больных с воспалительными РЗ к операции выбор НПВП должен проводиться индивидуально, с учетом имеющихся сопутствующих заболеваний, кардиоваскулярного, желудочно-кишечного риска, вероятности развития послеоперационного кровотечения, венозных тромбозов. НПВП должны обеспечивать длительное обезболивание, а в некоторых ситуациях и быстрое купирование боли при резком обострении суставного синдрома у пациентов имеющих ограничения для их внутримышечного введения.

Анализ факторов риска НР, использование препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью, комплексная оценка лекарственного взаимодействия — основа рациональной фармакотерапии с применением НПВП при подготовке больных к операциям на суставах.

В последние годы при предоперационной подготовке больных все большее внимание ревматологов привлекает ацеклофенак¹, обладающий выраженным обезболивающим и противовоспалительным действием и преимуществом по переносимости перед другими НПВП [6, 7]. Ацеклофенак зарегистрирован в Российской Федерации в 2002 г. Он представляет собой производное фенилуксусной кислоты и применяется для лечения боли и воспаления при остеоартрите (ОА), ревматоидном артрите (РА) и анкилозирующем спондилите (АС). Препарат быстро и эффективно абсорбируется при приеме внутрь, длительность периода полувыведения составляет 4 ч, степень связывания с белками плазмы — до 99%. Ацеклофенак выводится с мочой в виде гидроксированных метаболитов. Пик его плазменной концентрации достигается через 1–3 ч. 50% дозы ацеклофенака проникает в синовиальную жидкость, подавляя местную активность, что особенно важно для пожилых больных с сопутствующей коморбидной патологией.

Экспериментальные исследования показали, что ацеклофенак способен подавлять продукцию провоспалительных цитокинов и металлопротеиназ, запускающих и хронизирующих воспаление и негативно действующих на хрящ при ОА. Ацеклофенак имеет хороший профиль фармакокинетики и высокую биодоступность, которая не зависит от возраста пациента или приема пищи. Как и другие НПВП, ацеклофенак ингибирует обе изоформы ЦОГ — ключевого фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины, простаглицлин (PGI₂), Тх. Изоферменты играют различную, хотя и перекрывающуюся роль в регуляции многих физиологических, адаптационных и патофизиологических процессов, протекающих в организме человека. Недавно были опубликованы данные об открытии ЦОГ3, роль и место которой при хроническом воспалении еще обсуждаются [8].

Анальгетическое и противовоспалительное действие

Подавление активности ЦОГ2 — один из ведущих механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВП. Преимущественное ингибирование ацеклофенаком ЦОГ2 показано в культуре нормальных и пораженных воспалительным процессом хондроцитов при ОА [9, 10]. Различная степень эффективности и ингибирования ЦОГ, а также вариабельность фармакодинамических и фармакокинетических свойств НПВП, по-видимому, и объясняют весьма широкий спектр их фармакологической активности. Такая функциональная гетерогенность препаратов также и к анальгетической эффективности этих препаратов, хотя определение НПВП как «слабых анальгетиков» не вполне корректно, поскольку при послеоперационной боли некоторые НПВП оказывают более выраженное обезболивающее действие, чем опиоидные анальгетики.

Анальгетический и противовоспалительный эффект ацеклофенака показан во многих исследованиях, в том числе при лечении ОА коленных суставов, наиболее часто подвергающихся хирургическому лечению [11]. В недавно опубликованном метаанализе 9 рандомизированных клинических исследований (РКИ) [12] не выявлено достоверных различий между ацеклофенаком и препаратами сравнения (другие НПВП и парацетамол) в снижении выраженности боли в коленном суставе [SMD: -0,30 (-0,62; 0,01); I² — 88%]. Однако ацеклофенак имел достоверное преимущество в отношении улучшения функции коленного сустава [SMD: -0,27 (-0,50; -0,03); I² — 88%]. Метаанализ 13 РКИ с активным контролем (суммарно — 142 746 больных), а также наблюдательных когортных и нерандомизированных исследований [13] показал эффективность ацеклофенака для купирования боли у пациентов и с другими ревматическими воспалительными заболеваниями суставов. Подтверждено позитивное влияние препарата на число воспаленных суставов и утреннюю скованность при РА и АС. По обезболивающему и противовоспалительному действию ацеклофенак не уступал или превосходил такие препараты, как диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и напроксен. Предоперационное назначение ацеклофенака позволяло достичь более выраженного анальгезирующего эффекта в раннем послеоперационном периоде. Эти данные были подтверждены и в других областях медицины, в частности в стоматологии при

¹Аэртал® («Гедеон Рихтер»).

экстракции зубов [14]. Важнейшим доказательством терапевтических возможностей ацеклофенака стала масштабная европейская программа оценки удовлетворенности врачей и пациентов результатами обезболивающей терапии этим препаратом [6]. В исследование было включено 23 407 больных из Австрии, Бельгии, Голландии и Греции, которые испытывали боль вследствие РЗ, травм или перенесенной операции. Важно отметить, что более половины из них были недовольны эффектом предшествующей терапии НПВП, что и явилось причиной переключения на ацеклофенак. Продолжительность лечения и число визитов при этом определялись лечащими врачами исходя из индивидуальной клинической ситуации. В конце периода наблюдения 85% пациентов определили терапевтическое действие ацеклофенака как «очень хорошее», 32% сообщили о полном прекращении боли. При этом число пациентов, которые на момент включения в исследование оценивали боль как «тяжелую», сократилось с 41 до 2%.

Влияние на ЖКТ

Особое внимание при длительном приеме НПВП, в частности при предоперационной подготовке больных, уделяется желудочно-кишечной безопасности [15, 16]. Поскольку риск гастроинтестинальных осложнений представляет собой серьезную проблему, в рамках проекта по изучению безопасности НПВП были выполнены систематический обзор 2984 международных статей и метаанализ 28 наблюдательных исследований для оценки относительного риска (ОР) осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, связанных с применением НПВП [17]. Была показана значительная вариабельность риска гастроинтестинальных осложнений для различных препаратов: суммарный ОР варьировался от 1,43 [0,65; 3,15] до 18,45 [10,99; 30,97]; ацеклофенак характеризовался наименьшим ОР (1,43) по сравнению с другими НПВП — цефекоксибом (1,45), ибупрофеном (1,84), диклофенаком (3,34), мелоксикамом (3,47), нимесулидом (3,83), кеторолаком (11,50).

Установлено, что ацеклофенак обладает улучшенной переносимостью, что связано со слабым угнетением простагландинов слизистой оболочки желудка. Индекс ингибирования ЦОГ1/ЦОГ2 позволяет судить о потенциальной токсичности препарата: чем меньше соотношение ЦОГ1/ЦОГ2, тем менее токсичен препарат. Средняя ингибирующая концентрация для ацеклофенака — 0,26 мкМ, тогда как для цефекоксиба, наиболее безопасного с точки зрения поражения ЖКТ, — 0,70 мкМ [18].

В проспективном открытом многоцентровом 12-месячном исследовании SAMM (Safety Assessment of Marketed Medicines) [19], включавшем 10 142 пациентов с РА, ОА и АС, проводилось сравнение безопасности ацеклофенака 200 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут при длительном применении. Поскольку в состав ацеклофенака входит дихлорфениламиногруппа, это существенно отличает его от других производных уксусной кислоты, в частности от диклофенака. Ацеклофенак имеет умеренную селективность к ЦОГ2 и значительно меньше влияет на ЦОГ1. Анализ частоты НР выявил, что у больных, получавших ацеклофенак, НР возникали в 22,4% случаев, тогда как при приеме диклофенака — в 27,1%. Наиболее частыми были НР со стороны ЖКТ (диспепсия, боль, диарея, тошнота): 10,6 и 15,2% (p<0,05) соответственно. Не отмечено тяжелых НР со стороны гепатоби-

лиарной системы. Таким образом, применение ацеклофенака характеризовалось меньшим риском развития НПВП-гастропатий и лучшей переносимостью, хотя среди получавших ацеклофенак было значительно больше пациентов с патологией ЖКТ в анамнезе, и при этом ацеклофенак не уступал диклофенаку по эффективности.

Важнейшим доказательством относительно низкого риска желудочно-кишечных осложнений при использовании ацеклофенака стали и популяционные исследования по типу случай-контроль [20, 21]. В этих работах ацеклофенак продемонстрировал наименьший риск желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) по сравнению со всеми неселективными НПВП (н-НПВП), а также мелоксикамом и нимесулидом. ОР развития этого осложнения при использовании ацеклофенака составил 2,6 (1,5–4,6), диклофенака — 3,1 (2,3–4,2), ибупрофена — 4,1 (3,1–5,3), напроксена — 7,3 (4,7–11,4), кетопрофена — 8,6 (2,5–29,2), индометацина — 9,0 (3,9–20,7), пироксикама — 12,6 (7,8–20,3). Анализ частоты ЖКК при приеме 13 различных НПВП в течение 4 лет у 180 995 больных показал, что частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ была наиболее низкой (1,7 случая на 1000 больных/год) при использовании ацеклофенака и наиболее высокой (25,8 случая на 1000 больных/год) при терапии кетопрофеном [22]. ОР кровотечений у пациентов, принимавших ацеклофенак, был почти в 4 раза ниже, чем при лечении диклофенаком. По данным 12-месячного сравнительного исследования [23], частота побочных эффектов, рассчитанная на 1 млн суточных приемов препарата, составила 8,7 (6,1–12,0) для ацеклофенака и 24,8 (23,1–26,6) и 52,6 (49,9–55,4) для мелоксикама и рофекоксиба соответственно. По сравнению с пациентами, получавшими мелоксикам и рофекоксиб, ацеклофенак реже вызывал токсические поражения печени, тромбоемболические осложнения, повышение артериального давления (АД) и отеки конечностей, установлена также более низкая частота ЖКК и боли в животе. Авторы отметили лучший профиль безопасности ацеклофенака по сравнению с селективными ингибиторами ЦОГ2.

Эти данные были подтверждены в российских исследованиях при сравнении эффективности и безопасности ацеклофенака и нимесулида у больных РА в течение 4 нед [24, 25]. Для определения осложнений со стороны ЖКТ всем пациентам до и после курса терапии выполняли эзофагогастроуденоскопию (ЭГДС). При проведении ЭГДС изменения со стороны слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ были обнаружены у 5 (17,8%) больных, получавших ацеклофенак. У всех пациентов имелись лишь единичные (от 2 до 5, в среднем 3,2±1,5) эрозии слизистой оболочки желудка. При этом у 3 больных эрозии были случайной находкой, а у 2 — сопровождалась диспепсией. В контрольной группе (нимесулид) признаки НПВП-гастропатии выявляли несколько чаще — в 25% случаев. У большинства пациентов это были единичные эрозии (от 2 до 6, в среднем 3,4±1,7). Однако у 2 больных контрольной группы патология носила более серьезный характер: в одном случае возникли множественные (более 10) эрозии, в другом — язва двенадцатиперстной кишки (ДПК). В группе нимесулида те или иные жалобы со стороны верхних отделов ЖКТ предъявляли 3 пациента, имевших видимые изменения слизистой ЖКТ (включая больного с язвой ДПК). У 4 больных контрольной группы появление эрозий не сопровождалось ка-

кими-либо клиническими симптомами. Общее число пациентов, у которых были выявлены осложнения со стороны ЖКТ (пациенты с диспепсией и пациенты с бессимптомными эрозивными изменениями), составило в группе ацеклофенака 9 (32,1%), в контрольной группе — 13 (46,4%; $p=0,0408$).

Таким образом, ацеклофенак реже вызывает диспепсию и бессимптомные язвы при лечении больных с воспалительными ревматическими заболеваниями суставов. Риск развития ЖКК при длительном использовании ацеклофенака может быть ниже, чем при применении других н-НПВП.

Влияние на ССС

Осложнения со стороны ССС при использовании НПВП свойственны всем препаратам данной группы, при этом риск развития осложнений зависит от особенностей препарата и используемой дозы, но не от селективности в отношении ЦОГ2. В последние годы накапливаются данные о физиологической роли ЦОГ2-зависимого синтеза простагландинов [26], в частности о сердечно-сосудистых эффектах НПВП. Воспалительный процесс, как известно, протекает с нарушением баланса между ЦОГ-зависимым синтезом PGI₂ и Tx, что может играть существенную роль в пусковых механизмах атеротромбоза. При этом сосудистые эффекты НПВП, опосредованные ингибитором ЦОГ2, могут проявляться у пациентов с повышенным риском ССО, в том числе у пожилых людей, страдающих артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом (СД), а также ревматическими воспалительными заболеваниями суставов.

Пока имеется не так много данных о риске класс-специфических осложнений со стороны ССС, связанных с приемом ацеклофенака. Пожалуй, единственной крупной работой, посвященной данному вопросу, является масштабное исследование случай-контроль, проведенное финскими учеными [27]. Авторы оценили ОР инфаркта миокарда при использовании различных н-НПВП на основании данных о 33 309 эпизодах этого опасного осложнения (контроль — 138 949 эпизодов). Прием ацеклофенака ассоциировался с более низким ОР развития инфаркта миокарда — 1,23 (0,97–1,62), чем прием индометацина — 1,56 (1,21–2,03), ибупрофена — 1,41 (1,28–1,55) и диклофенака — 1,35 (1,18–1,54). При использовании нимесулида выявлен более высокий кардиоваскулярный риск: ОШ 1,69 (1,43–1,99). В приведенных выше работах, включая масштабное 12-месячное исследование SAMM, значимого различия между ацеклофенаком и другими НПВП в частоте развития и стабилизации артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, а также кардиоваскулярных катастроф не отмечено. Поскольку фармакокинетика ацеклофенака не меняется с возрастом, это является важным основанием при назначении его пожилым больным с высоким кардиоваскулярным риском [28]. Кроме того, не выявлено неблагоприятных последствий взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами, в частности с диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антикоагулянтами и др. Так, при сочетанном назначении ацеклофенака и диуретиков не отмечено изменений АД и осмолярности мочи [29–30]. Не наблюдалось каких-либо нарушений при совместном приеме ацеклофенака с метотрексатом, широко использующимся в комплексной терапии РЗ [31].

Влияние на тромботический статус и риск послеоперационных кровотечений

За счет обратимой блокады ЦОГ1 и снижения синтеза ТхА2 н-НПВП могут оказывать антитромботическое действие и повышать риск кровотечений после хирургических вмешательств. Этот риск всегда следует учитывать при использовании НПВП у пациентов после операций, даже относительно небольших и амбулаторных. Частота кровотечений из области операционной раны у больных, получавших НПВП, превышает 1%, однако большинство кровотечений имеют низкую интенсивность и не требуют повторного хирургического вмешательства или гемотрансфузии. Наличие исходных гемокоагуляционных нарушений и применение антикоагулянтов может увеличить опасность кровотечения в 2–3 раза. Эта проблема приобретает все большее значение на фоне постоянно растущего использования в хирургической и травматологической практике новых пероральных антикоагулянтов — прямых ингибиторов тромбина и Ха-фактора. Совместный прием ацеклофенака и варфарина натрия, хотя и приводит к некоторому повышению плазменной концентрации последнего, существенного влияния на показатели коагулограммы не оказывает.

Особое значение в периоперационной подготовке больных с РЗ приобретает необходимость применения НПВП у пациентов, получающих с целью кардиопротекции низкие дозы ацетилсалициловой кислоты — АСК (НДА). Назначение НДА рассматривается как действенное средство профилактики тромбоемболических осложнений при приеме НПВП, которое следует использовать у всех больных, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск. Так, по данным популяционного исследования [32], комбинированное применение НПВП и НДА снижало риск развития сердечно-сосудистых катастроф на 20–30%. Если у больных, получавших цефекоксиб, ОР их развития без использования АСК составлял 1,12, то при комбинации с АСК — 0,88. Важным исключением является ибупрофен, который снижает антитромботическое действие АСК и поэтому не должен с ней сочетаться. При одновременном приеме ибупрофена и АСК конкурентно подавляется антиагрегантное действие последней, тем самым увеличивается вероятность тромботических осложнений у пациентов с кардиоваскулярными факторами риска. ОР инфаркта миокарда у пациентов, принимавших ибупрофен без АСК и с АСК, составил 1,08 и 1,2 соответственно. Следует отметить, что ацеклофенак, диклофенак, парацетамол, мелоксикам и коксибы не взаимодействуют с АСК и не снижают ее антитромботический эффект. Сложность комбинированной терапии НПВП и НДА объясняется, с одной стороны, ростом риска кровотечений и эрозивно-язвенных поражений органов ЖКТ, а с другой — снижением эффективности кардиопротективного эффекта АСК. Следует учитывать, что комбинация НПВП в высоких дозах с НДА может повышать риск осложнений со стороны ЖКТ до 13,3 раза. Поэтому в предоперационном периоде необходимо обсудить с кардиологом целесообразность применения НДА или возможность прекращения их совместного с НПВП приема [33]. НДА могут быть назначены по жизненным показаниям пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (уровень общего холестерина ≥ 8 ммоль/л или АД $\geq 180/100$; СД без поражения органов-мишеней, за исключением молодых пациентов с СД 1-го типа без факто-

О Б З О Р Ы

ров риска; хроническая болезнь почек – скорость клубочковой фильтрации, СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м², SCORE² >5 и <10%) или с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (установленный диагноз сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, реваскуляризация коронарных артерий и других артериальных бассейнов; в анамнезе – аортокоронарное шунтирование, стентирование, острое нарушение мозгового кровообращения, аневризма аорты, заболевания периферических артерий); с подтвержденным субклиническим атеросклерозом (атеротромбоз сонных и коронарных артерий); осложненным СД; хронической болезнью почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м², SCORE ≥10%). У пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, постоянно принимающих НДА, за 10 дней до операции рекомендуется отменить все содержащие АСК препараты (аспирин, тромб АСС, кардиоаспирин, кардиомагнил и т. д.). При очень высоком риске сердечно-сосудистых осложнений необходима индивидуальная его оценка с привлечением кардиологов, анестезиологов, гематологов, при этом прием НДА не отменяют, пока риск периоперационного кровотечения не будет значительным. В то же время из-за слабой доказательной базы НДА не назначают для первичной про-

филактики (например, у больных с артериальной гипертензией без стенокардии).

З а к л ю ч е н и е

Результаты крупномасштабных исследований свидетельствуют о бесспорных преимуществах ацеклофенака в лечении воспалительных заболеваний суставов. Аэртал® – универсальный анальгетик, который занимает достойное место в предоперационной подготовке больных с РЗ. Препарат используется как для быстрого обезболивания в ургентных ситуациях, так и для длительного контроля боли. Доказана его высокая клиническая эффективность – достаточное противовоспалительное и анальгетическое действие; безопасность и хорошая переносимость, преимущества перед другими «стандартными» НПВП: быстрый период полураспада, который уменьшает возможность кумуляции препарата и, соответственно, риск развития побочных эффектов; высокая биодоступность, не зависящая от приема пищи; сравнимая фармакокинетика у лиц разных возрастных групп; лучшая желудочно-кишечная переносимость; возможность сочетанного приема с непрямими антикоагулянтами, НДА, что особенно важно в предоперационном и раннем послеоперационном периодах.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain (practical guide for doctors)]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2012. 512 p.]
2. Carpintero P, Caeiro JR, Carpintero R, et al. Complications of hip fractures: A review. *World J Orthop.* 2014 Sep 18; 5(4):402-11. doi: 10.5312/wjo.v5.i4.402. eCollection 2014.
3. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-24. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015; 9(1): 4-24. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
4. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med.* 2015 Mar 19; 13: 55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8.
5. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(5):821-47.
6. Lemmel E, Leeb B, De Bast J, Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. *Curr Med Res Opin.* 2002;18(3):146-53.
7. Peris F, Bird H, Serni U, et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritic disorders: a metaanalysis. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1996;(16):37-45.
8. Willoughby D, Moore A, Colville-Nash P. COX-1, COX-2 and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet.* 2000 Feb 19;355(9204):646-8.
9. Saraf S. Aceclofenac: A Potent NonSteroidal Anti-Inflammatory Drug. *In Latest Reviews* 2006; 4(3):119-24.
10. Hinz B, Rau T, Augel D, et al. Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 Sep;74(3):222-35.
11. Насонова ВА, Каратеев АЕ. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях: место ацеклофенака. Современная ревматология. 2009;3(3): 58-65. [Nasonova VA, Karateev AE. Symptomatic therapy for pain in rheumatic diseases: a place of aceclofenac. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2009;3(3):58-65. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2009-560
12. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis. *Eur J Rheumatol.* 2017 Mar;4(1):11-18. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080. Epub 2017 Mar 1.
13. 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.
14. Presser Lima PV, Fontanella V. Analgesic efficacy of aceclofenac after surgical extraction of impacted lower third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006 Jun;35(6):518-21.
15. Насонов ЕЛ Специфические ингибиторы ЦОГ-2: решенные и нерешенные проблемы. Клиническая фармакология и терапия. 2000;(1):57-64. [Nasonov EL Specific COX-2 inhibitors: solved and unsolved problems. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2000;(1):57-64. (In Russ.).]
16. Vane J, Botting R. Mechanism of action in nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1998 Mar 30;104(3A):2S-8S; discussion 21S-22S.
17. 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.
18. Henrotin Y, De Leval X, Mathy-Hartet M, et al. In vitro effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators. *Inflamm*

²Systematic COronary Risk Evaluation.

О Б З О Р Ы

- Res. 2001 Aug;50(8):391-9.
19. Huskisson E, Irani M, Murray F. A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Europ J Rheumatol Inflamm.* 2000; 7(1):1-7.
20. Lanas A, Garsia-Rodriguez L, Arroyo M, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-steroidal non-aspirin NSAID, aspirin, and combinations. *Gut.* 2006 Dec;55(12):1731-8. Epub 2006 May 10.
21. Laporte J, Ibanez L, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf.* 2004;27(6):411-20.
22. Llorente Melero MJ, Tenias Burillo JM, Zaragoza Marcet A. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Esp Enferm Dig.* 2002 Jan; 94(1):7-18.
23. Raber A, Heras J, Costa J, et al. Incidence of spontaneous notifications of adverse reactions with aceclofenac, meloxicam, and rofecoxib during the first year after marketing in the United Kingdom. *Ther Clin Risk Manag.* 2007 Jun;3(2):225-30.
24. Каратеев АЕ. Результаты клинического исследования АЭРОПЛАН (анализ эффективности и риска осложнений при лечении артрита ацеклофенаком и нимесулидом). *Consilium Medicum.* 2013;15(2): 48-53. [Karateev AE. Results of the clinical study AEROPLAN (analysis of the effectiveness and risk of complications in the treatment of arthritis with aceclofenac and nimesulide). *Consilium Medicum.* 2013;15(2): 48-53. (In Russ.)].
25. Каратеев АЕ. Ацеклофенак в ревматологии: «золотая середина». Современная ревматология. 2013;7(2):88-94. [Karateev AE. Aceclofenac in rheumatology: The golden mean. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(2):88-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2389
26. Huskisson EC. Aceclofenac: Ace or just another Jack? *Europ J Rheum Inform.* 1996; 16(1):1-2.
27. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Veslainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J.* 2006 Jul;27(14):1657-63. Epub 2006 May 26.
28. Wood SG, Fitzpatrick K, et al. Pharmacokinetics and metabolism of a new NSAID/analgesic aceclofenac in man. *Pharm Res.* 1990;7(9):212.
29. Ли́ла АМ. Применение препарата Аэртал (ацеклофенак) в клинической практике. Русский медицинский журнал. 2009;17(4):291-4. [Lila AM. The use of Aertal (aceclofenac) in clinical practice. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2009;17(4): 291-4. (In Russ.)].
30. Ли́ла АМ. Применение Аэртала в ревматологической практике. Справочник поликлинического врача. 2010;(8):47-9. [Lila AM. The use of Aertal in rheumatological practice. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2010;(8):47-9. (In Russ.)].
31. Насонова ВА. Ацеклофенак — безопасность и эффективность. Русский медицинский журнал. 2003;11(5):3-6. [Nasonova VA. Aceclofenac-safety and efficacy. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2003; 11(5):3-6. (In Russ.)].
32. Singh G, Graham D, Wang H, et al. Concomitant aspirin use reduces the risk of acute myocardial infarction in users of cyclooxygenase-2 selective and some non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(Suppl. II):61.
33. Ашихмин ЯИ, Драпкина ОМ. Лечение болевого синдрома с позиции эффективности и безопасности. Эффективная фармакотерапия. Ревматология. Травматология. Ортопедия. 2011;(1):38-43. [Ashikhmin YaI, Drapkina OM. Pain syndrome treatment from the position of efficiency and safety. *Effektivnaya farmakoterapiya. Revmatologiya. Travmatologiya. Ortopediya.* 2011;(1):38-43. (In Russ.)].

Поступила 19.07.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Гедеон Рихтер». 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.