

Ацеклофенак в ревматологии: «Золотая середина»

А.Е. Каратеев

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Эффективное купирование боли — необходимый элемент комплексной терапии ревматических заболеваний (РЗ). Центральное место среди анальгетиков занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В настоящее время в России используется 19 разных представителей этой группы, что позволяет подбирать наиболее подходящее лекарство для каждой клинической ситуации и конкретного пациента. Основным различием между НПВП является их безопасность. Имеются две «полярные» группы НПВП: неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 2 (нНПВП), которые достаточно часто вызывают осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но более безопасны в отношении сердечно-сосудистой системы, и высокоселективные ЦОГ2-ингибиторы (коксибы), которые, напротив, характеризуются меньшим риском патологии ЖКТ, однако более высоким риском кардиоваскулярных осложнений. Ацеклофенак — препарат с умеренной селективностью в отношении ЦОГ2, занимает удачную позицию между нНПВП и коксибами, что делает его использование целесообразным при большинстве РЗ. Клинические испытания и эпидемиологические исследования показывают, что препарат обладает благоприятной переносимостью как в отношении ЖКТ, так и сердечно-сосудистой системы. В настоящем обзоре приведены основные данные, касающиеся оценки безопасности ацеклофенака, в том числе результаты последнего (2012) метаанализа популяционных исследований риска ЖКТ-кровотечений при использовании различных НПВП, и российского исследования АЭРОПЛАН (сравнение ацеклофенака и нимесулида).

Ключевые слова: хроническая боль, нестероидные противовоспалительные препараты, желудочно-кишечный тракт, кардиоваскулярный риск, ацеклофенак.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев aekarat@yandex.ru

Aceclofenac in rheumatology: The golden mean

A.E. Karateev

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Effective pain relief is an essential component of combination therapy for rheumatic diseases (RD). Amongst analgesics, there are nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that hold a central position. Nineteen different representatives of this group are currently used in Russia, which allows the most appropriate medication to be chosen for each clinical situation and a specific patient. The primary difference between NSAIDs is their safety. There are two polar groups of NSAIDs: 1) nonselective COX-2 inhibitors (nNSAIDs) that rather frequently cause complications in the gastrointestinal tract (GIT), but are safer for the cardiovascular system; and 2) highly selective COX-2 inhibitors (coxibs) that are, on the contrary, characterized by a lower risk for GIT disease, but a higher risk for cardiovascular events. Aceclofenac, a drug that has moderate COX-2 selectivity, holds a good position between nNSAIDs and coxibs, which makes its use advisable for most patients with RD. Clinical trials and epidemiological studies show that both the GIT and cardiovascular system well tolerate the drug. This review gives the basic data pertaining to the evaluation of the safety of aceclofenac, including the results of the last (2012) meta-analysis of population-based studies of the risk of GIT bleeding due to the use of various NSAIDs and those of the AEROPLAN Russian study (of aceclofenac versus nimesulide).

Key words: chronic pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gastrointestinal tract, cardiovascular risk, aceclofenac.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev aekarat@yandex.ru

В XXI в. основным инструментом лечения ревматических заболеваний (РЗ) является целенаправленная патогенетическая терапия. Использование высокотехнологичных лекарственных средств (таких, как генно-инженерные биологические препараты), воздействующих на ключевые элементы развития болезней, позволяет добиться максимального замедления темпов ее прогрессирования или ремиссии. Но даже самые действенные и современные лекарства не могут обеспечить терапевтический успех у всех больных, к тому же во многих случаях для достижения стойкого улучшения требуется длительное время. Поэтому ревматологу нередко приходится возвращаться к «старым добрым» симптоматическим средствам, которые облегчают страдания больного, хотя и не влияют на развитие заболевания [1–4].

Речь идет прежде всего об анальгетиках. Не вызывает сомнений, что боль является основным и наиболее тягостным проявлением хронических заболеваний суставов и позвоночника, которое определяет тяжесть страданий, функциональные нарушения и ухудшение социального положения пациента. В то же время хроническая боль оценивается сегодня как самостоятельная и весьма серьезная угроза жизни больного. Хроническая боль приводит к нарушениям гомеостаза, опосредованным реакцией симпатoadренальной системы — повышением артериального давления, частоты сердечных сокращений и активацией тромбоцитов. Суммарно, это определяет существенное нарастание частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), способных привести к летальному исходу [1, 4].

В ряде работ было показано, что при остеоартрозе (ОА) и хронической боли в нижней части спины (БНЧС) — нозологических формах, не сопровождающихся висцеральной патологией (т. е. потенциально «несмертельных»), но характеризующихся выраженной, хронической болью, значительно повышается риск развития кардиоваскулярных катастроф [1, 4].

Так, швейцарские исследователи E. Nüesch и соавт. [5] оценили частоту летальных исходов у 1163 больных ОА, которых наблюдали около 5 лет. Оказалось, что риск гибели вследствие осложнений со стороны ССС у пациентов, страдающих этим заболеванием, в 1,7 раза выше, чем в популяции. В ходе последующего анализа был выявлен единственный фактор, который четко ассоциировался с развитием кардиоваскулярных катастроф у больных ОА — серьезное нарушение функции суставов, препятствующее нормальному движению. Среди умерших такие нарушения отмечались в 35% случаев, в то время как среди выживших — лишь в 17% ($p < 0,001$)

Японские ученые M. Tsuboi и соавт. [6] получили аналогичные данные. В течение 10 лет они изучали динамику состояния 944 пациентов с различными РЗ. Как показали результаты проведенного анализа, у больных гонартрозом имелось более чем 2-кратное повышение риска гибели из-за кардиоваскулярных катастроф (отношение шансов — ОШ 2,32).

Исследователи из Австралии K. Zhu и соавт. [7] в течение 5 лет наблюдали 1484 пожилых женщин (старше 70 лет), страдающих хронической БНЧС. Среди них 21,7% изначально и 26,9% в конце периода наблюдения испытывали болевые ощущения ежедневно. В этой подгруппе риск гибели вследствие сердечно-сосудистых осложнений оказался более чем в 2 раза выше (ОШ 2,13; 1,35–3,34) в сравнении с теми пациентками, у которых боль возникала реже.

Необходимость широкого использования обезболивающих препаратов связана также с другим, сугубо практическим, аспектом. Пациенты обращаются в медицинские учреждения, не только чтобы узнать точный диагноз (хотя и

это очень важно), а в первую очередь за облегчением страданий. Максимально полное и быстрое купирование основных симптомов — наиболее действенный способ завоевать доверие пациента и добиться приверженности длительной и сложной патогенетической терапии. И напротив, чрезмерное увлечение диагностическими мероприятиями и «базисными» средствами в ущерб простым и эффективным методам контроля боли может вызвать негативное отношение пациента к лечащему врачу и отвратить его от методов классической медицины [1, 4].

Однако достичь значительного улучшения у пациента с хронической болью не так просто. Это показывает работа испанских ученых L. Arbolea и соавт. [8], которые оценили мнение о результатах лечения 897 пациентов с ОА, не менее 6 мес получавших анальгетики, наиболее часто — нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): диклофенак, ацеклофенак и пироксикам. Оказалось, что почти половина опрошенных (46%) были недовольны эффективностью назначенных лекарств и лишь 1 из 6 пациентов был полностью удовлетворен результатом обезболивающей терапии.

Очень наглядны данные британских исследователей M. Gore и соавт. [9], которые изучали практику применения анальгетиков (парацетамол, НПВП, трамадол, «слабые» и «сильные» опиоиды) у пациентов с ОА и БНЧС. Оказалось, что в течение 1-го месяца лечения назначенные лекарства по разным причинам (неэффективность, нежелательные явления и др.) отменяли примерно у 90% больных, от 30 до 60% составляли случаи замены терапии, до 15% — ее усиление (использование различных комбинаций). Можно видеть, что в большинстве случаев (не менее 2/3) изначально рекомендованный врачом анальгетический препарат не оправдал надежд и не позволил решить проблему боли.

Сложность выбора индивидуальной схемы обезболивающего лечения связана с тем, что патогенез хронической боли, наблюдаемой у пациентов с РЗ, является сложным, многокомпонентным. Он включает в себя и локальное воспа-

ление, сопровождающееся выбросом цитокинов, простагландинов (ПГ) и других биологически активных веществ, и мышечный спазм, и повреждение элементов связочного аппарата, и биомеханические нарушения, а также дисфункцию болевой системы (периферическая и центральная сенситизация). Поэтому использование даже наиболее «мощных» анальгетических препаратов в качестве монотерапии далеко не всегда обеспечивает терапевтический успех. Можно предполагать, что решение проблемы рациональной анальгезии при РЗ должно основываться на комплексном подходе, предусматривающем совместное назначение лекарств, обладающих различным механизмом действия (рис. 1).



Рис. 1. Комплексная анальгетическая терапия при РЗ

вовоспалительного и жаропонижающего действия, обеспечивающим эффективное купирование основных симптомов, связанных с патологией органов опорно-двигательного аппарата [1, 2, 4, 12].

Фармакологические эффекты НПВП в наибольшей степени определяются их способностью блокировать фермент циклооксигеназу (ЦОГ) 2, который образуется в очагах тканевого повреждения и отвечает за активный синтез ПГ, важнейших медиаторов боли и воспаления. Однако анальгетическое действие НПВП реализуется не только путем снижения возбудимости периферических болевых рецепторов. Вероятно, не меньшее значение имеет влияние НПВП и на центральные механизмы формирования боли — феномен «центральной сенситизации», который также опосредован гиперпродукцией ПГ («асептическое нейрональное воспаление») и активацией глиальных клеток в ответ на стойкое и мощное болевое раздражение структур ноцицептивной системы [1, 2, 4]. Поэтому, если в патогенезе острой или хронической боли существенное значение имеет процесс воспаления (даже субклинического, как при ОА и люмбагии), то назначение НПВП будет совершенно оправданным. В этой ситуации, как показывают данные большого числа клинических исследований, терапевтическая активность НПВП однозначно превосходит таковую анальгетиков (парацетамол и опиоиды), которые не обладают противовоспалительным потенциалом [1, 4].

В начале XXI в. на фармакологическом рынке России представлено 19 разных НПВП, причем речь идет не о генериках, которых на порядок больше, а о так называемых непатентованных наименованиях. Такое разнообразие создает для практикующих врачей известные трудности, ведь даже опытные специалисты не всегда могут определить критерии, которые следует использовать для решения вопроса о выборе того или иного препарата. Еще более усложняет ситуацию активная (а порой агрессивная) реклама некоторых фирм-производителей, продвигающих свой продукт как «самый действенный и безопасный».

К сожалению, ни один из существующих НПВП не может считаться идеальным: если препарат имеет преимущество по какому-либо параметру, скорее всего, у него обнаружатся и определенные недостатки. При этом следует принять за правило, что *анальгетическая активность всех НПВП в случае их применения в терапевтических дозах практически одинакова*. По крайней мере, нет неоспоримых данных, полученных в ходе серии хорошо организованных клинических испытаний, что какой-либо препарат этой группы существенно превосходит другие по противоболевому действию. Разница между НПВП определяется их безопасностью, и это различие может оказаться очень значительным [4].

Как известно, все НПВП делятся на две группы в зависимости от селективности по отношению к их главной фармакологической «мишени» — ЦОГ2: неселективные (нНПВП) и высокоселективные — так называемые коксибы. Селективность НПВП позволяет избежать подавления активности биохимического собрата ЦОГ2 — фермента ЦОГ1, нормальное функционирование которого необходимо для поддержания многих гомеостатических параметров, в частности защитного потенциала слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Блокада ЦОГ1, которую вызывают нНПВП, приводит к повышению риска развития угрожающей жизни патологии ЖКТ: НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии. Коксибы в этом отношении значительно менее опасны [4, 13, 14].

В то же время изолированное подавление ЦОГ2 может приводить к дисбалансу синтеза тромбоксана А₂ и простагличина, что повышает вероятность развития сосудистого тромбоза. У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями это чревато повышением риска развития кардиоваскулярных катастроф — инфаркта миокарда и ишемического инсульта [4, 13, 14]. Как видно, использование нНПВП и коксибов имеет серьезные ограничения: они подходят далеко не всем пациентам. Можно представить два основных клинических сценария, при которых применение представителей этих лекарственных групп будет наиболее целесообразным:

1) нНПВП (кроме кеторолака, пригодного лишь для очень кратковременного приема): пациенты старшей возрастной группы с умеренным кардиоваскулярным риском, но без существенных факторов риска НПВП-гастропатии. В большинстве случаев эти препараты могут быть использованы лишь в комбинации с мощными гастропротекторами (ингибиторами протонной помпы);

2) коксибы: относительно молодые пациенты без клинически выраженной патологии ССС, имеющие факторы риска НПВП-гастропатии и/или диспепсию, нуждающиеся в относительно кратковременном лечении боли.

Между нНПВП и коксибами находятся препараты, обладающие умеренной селективностью в отношении ЦОГ2. Их применение должно сопровождаться меньшим числом серьезных осложнений со стороны ЖКТ, но при этом не приводить к значительному нарастанию риска осложнений со стороны ССС. Такие препараты особенно ценны сейчас, когда медицинская общественность (после недоброй памяти о «кризисе коксибов») с большой осторожностью относится к высокоселективным ЦОГ2-ингибиторам. А проблема осложнений со стороны ЖКТ при использовании нНПВП актуальности не теряет и не потеряет в дальнейшем.

Два десятилетия назад такую выигрышную позицию занимал диклофенак. Однако сегодня этот «золотой стандарт анальгетической терапии» (как его называли в 80-х годах и начале 90-х годов прошлого века), к сожалению, уже не соответствует высоким требованиям, которые предъявляются к безопасному использованию НПВП. В России именно с диклофенаком связано наибольшее число осложнений со стороны ЖКТ, прежде всего из-за широкого применения дешевых генериков этого препарата [15]. Еще сложнее ситуация с кардиоваскулярными осложнениями. Так, по данным метаанализа Р. McGettigan и D. Henry [16] (30 исследований случай-контроль, включавших 184 946 больных с кардиоваскулярными осложнениями, и 21 когортное исследование, суммарно более 2,7 млн пациентов), риск инфаркта миокарда при использовании диклофенака увеличивается примерно на 40% (ОШ 1,4). В популяционном исследовании датских ученых Е. Fosbol и соавт. [17] диклофенак продемонстрировал наибольший среди НПВП (более высокий, чем у «коксибов») риск инфаркта, инсульта и кардиоваскулярной смертности.

Гораздо более привлекательно выглядит другой представитель «золотой середины» НПВП — ацеклофенак [18–20], производное фенилацетиловой кислоты, ближайшим «родственником» диклофенака. Но в его формулу включена 2,6-дихлорфениламиногруппа, и это небольшое отличие существенно изменяет фармакологические свойства препарата [21].

Большинство экспертов относят ацеклофенак к НПВП. Тем не менее, по данным S. Saraf [20], соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ1/ЦОГ2 для ацеклофенака составляет 26, т. е. он может считаться более селективным в отношении ЦОГ2, чем целекоксиб и нимесулид, у которых это соотношение около 7. Подтверждением селективности ацеклофенака стала работа B. Hinz и соавт. [22], которые определяли выраженность блокады ЦОГ2 и ЦОГ1 в нейтрофилах человека под влиянием ацеклофенака 100 мг и диклофенака 75 мг. Оказалось, что после приема обоих препаратов активность ЦОГ2 была подавлена более чем на 97%, а ЦОГ1 — на 46 и 82% соответственно.

Важным достоинством ацеклофенака является высокая биодоступность — после перорального приема он практически полностью всасывается, а пиковая концентрация в плазме наступает уже через 1–3 ч (в среднем 1,8 ч). Препарат метаболизируется в печени, при этом его главный метаболит — 4-гидроксияцеклофенак, обладающий анальгетическим и противовоспалительным потенциалом. Интересно, что одним из дополнительных активных метаболитов ацеклофенака является диклофенак.

Элиминация ацеклофенака происходит быстро, в среднем уже через 4 ч половина препарата покидает организм, причем 70–80% его экскретируется с мочой, а примерно 20% попадает в кал. В синовиальной жидкости создается концентрация препарата, составляющая до 60% соответствующей концентрации в плазме [19, 21].

Кроме основного фармакологического эффекта (блокады ЦОГ2), ацеклофенак оказывает влияние на синтез важнейших цитокинов, таких как интерлейкин 1 (ИЛ1) и фактор некроза опухоли α (ФНО α) [19, 21]. Кроме того, он подавляет процесс ИЛ1-ассоциированной активации металлопротеиназ, что является одной из причин положительного воздействия ацеклофенака на синтез протеогликанов суставного хряща. Данное свойство относится к числу главных достоинств ацеклофенака и является веским доводом в пользу его применения у больных ОА [19, 21].

Имеются подтверждения позитивного влияния ацеклофенака на суставной хрящ. Так, J. Dingle [23] было изучено действие 13 различных НПВП на состояние хрящевой ткани. Всего исследовано 650 проб, взятых у больных ОА и 180 лиц без патологии суставов (контроль). У многих препаратов, в том числе индометацина, ибупрофена и диклофенака, *in vitro* отсутствовало положительное действие или даже негативное влияние на суставной хрящ. Ацеклофенак же, напротив, не только не усиливал деструкцию хряща, но и способствовал его активному восстановлению, подавляя катаболизм хрящевой ткани.

Близкие данные были получены L. Blot и соавт. [24], которые провели анализ биоптатов медиального надмыщелка бедра, взятых у 40 пациентов, страдавших выраженным или тяжелым гонартрозом. Проводилась инкубация хрящевой ткани с добавлением меченого глюкозамина в присутствии или отсутствии (контроль) ацеклофенака, мелоксикама и диклофенака. В дальнейшем с использованием анионобменной хроматографии оценивалась концентрация маркеров активности хрящевого метаболизма — хондроитина и гиалуроновой кислоты. Согласно полученным данным, ацеклофенак и мелоксикам оказывали достоверно стимулирующее влияние на метаболизм хряща, в то время как диклофенак подобным эффектом не обладал.

Ацеклофенак используется в клинической практике с конца 80-х годов; по данным на 2004 г., во всем мире лечение этим препаратом получило более 75 млн пациентов [20]. В нашей стране ацеклофенак, известный под торговой маркой «Аэртал», используется с 1996 г.

Возможности ацеклофенака демонстрирует работа M. Dooley и соавт. [25], представляющая собой метаанализ 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с активным контролем, суммарно включавших 3574 больных, а также серии наблюдательных, когортных и нерандомизированных исследований (всего 142 746 пациентов). Полученные данные доказывают эффективность ацеклофенака для купирования боли у пациентов с РЗ и другими патологическими процессами, а также для улучшения функции и повышения активности при ОА и дорсопатиях. Подтверждено позитивное влияние препарата на число воспаленных суставов и утреннюю скованность при ревматоидном артрите (РА) и анкилозирующем спондилите (АС). По обезболивающему и противовоспалительному действию ацеклофенак не уступал или превосходил такие препараты, как диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и напроксен.

Наибольшее число работ, в которых изучались лечебное действие и переносимость ацеклофенака, проведено у больных ОА. При этом заболевании ацеклофенак успешно выдержал сравнение с парацетамолом, пироксикамом, напроксеном и диклофенаком.

В 6-недельном РКИ, проведенном E. Batlle-Gualda и соавт. [26], сравнивалась эффективность ацеклофенака 200 мг/сут и парацетамола 3 г/сут у 168 больных ОА. Показано достоверное преимущество ацеклофенака: уменьшение выраженности боли (по визуально-аналоговой шкале — ВАШ) было больше на 7,6 мм, индекса Лекена — на 1,6, а отсутствие эффекта отмечалось лишь у 1 больного (против 8 при приеме парацетамола; $p=0,001$). При этом переносимость ацеклофенака и парацетамола не различалась: суммарное число побочных эффектов составило 29 и 32% соответственно.

D. Ward и соавт. [27] в ходе 12-недельного РКИ оценили влияние ацеклофенака 200 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут на основные симптомы у 397 больных ОА. Ацеклофенак был эффективнее: значимое облегчение суставной боли (более 50% в сравнении с исходным уровнем) отмечено у 71 и 59% больных ($p=0,005$) соответственно. При этом осложнения со стороны ЖКТ достоверно реже возникали на фоне приема ацеклофенака.

Данные близкого по числу обследованных ($n=374$) и длительности наблюдения РКИ, проведенного D. Kornasoff и соавт. [28], показали, что ацеклофенак 200 мг/сут был столь же эффективен, как напроксен 1000 мг/сут, в отношении выраженности боли и нарушения функции у больных гонартрозом. При этом на фоне приема ацеклофенака побочные эффекты возникали реже: у 12,6 и 16,3% больных соответственно.

M. Perez Busquier и соавт. [29] в 2-месячном исследовании сравнивали эффективность и безопасность ацеклофенака 200 мг/сут и пироксикама 20 мг/сут у 240 больных ОА. Лечебное действие препаратов не различалось. В то же время переносимость ацеклофенака была существенно лучше: диспепсия возникла у 24 и 33 больных, при этом у 7 пациентов, получавших пироксикам, нежелательные эффекты явились причиной отмены терапии, а у 1 развилось опасное ЖКТ-кровотечение. На фоне приема ацеклофенака серьезных осложнений не отмечено.

Ацеклофенак продемонстрировал высокую эффективность не только при ОА, но и при других РЗ. Так, в 3-месячном исследовании E. Martin-Mola и соавт. [30] его эффективность сравнивали с таковой кетопрофена 200 мг/сут у 169 больных РА. Оба препарата обеспечили снижение боли и улучшение самочувствия. Кроме того, отмечалось достоверное уменьшение числа воспаленных суставов (индекс Ричи) и длительности утренней скованности. При этом лечебное действие ацеклофенака оказалось несколько выше. Так, в группе ацеклофенака прием препарата был прекращен из-за неэффективности лишь у 4 больных, в то время как в группе кетопрофена — у 7. Очень важно, что ацеклофенак характеризовался лучшей переносимостью: побочные эффекты стали причиной его отмены у 2 больных, а кетопрофена — у 11.

Интересна работа M. Schattenkirchner и K. Milachowski [31], которые сравнивали действие ацеклофенака 200 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут у 227 больных с острой люмбагией. Через 10 дней терапии уровень боли снизился примерно одинаково: -61,6 и -57,3 мм (по ВАШ). Однако полное купирование боли отмечалось у 6 пациентов, принимавших ацеклофенак, и лишь у 1, получавшего диклофенак. Побочные эффекты отмечались в группе ацеклофенака несколько реже, чем у принимавших диклофенак: 14,9 и 15,9% соответственно.

Важнейшим подтверждением терапевтических возможностей ацеклофенака стала масштабная европейская программа оценки удовлетворенности врачей и пациентов исходом обезболивающей терапии. В эту работу, проведенную E. Lemmel и соавт. [32], было включено 23 407 больных из Австрии, Бельгии, Голландии и Греции, которые испытывали боль вследствие РЗ (РА, ОА, АС и дорсопатии), травм или перенесенной операции. Важно отметить, что более половины из них были недовольны эффектом предшествующей терапии НПВП, что и явилось причиной для перехода 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%.

Одновременно с исследованием E. Lemmel и соавт. в Великобритании было проведено масштабное 12-месячное исследование SAMM [33]. Ацеклофенак в дозе 200 мг/сут был назначен 7890 пациентам с различными РЗ; контроль составили 2252 пациента, которые получали диклофенак 150 мг/сут. Исследование завершили 27,9 и 27,0% больных, средняя длительность приема НПВП — около полугода. Полученные данные показали преимущество ацеклофенака: суммарное число осложнений составило 22,4 и 27,1% ($p < 0,001$), из них со стороны ЖКТ — 10,6 и 15,2% ($p < 0,001$). Отмена терапии из-за нежелательных эффектов также достоверно реже наблюдалась на фоне приема ацеклофенака — 14,1 и 18,7% соответственно ($p < 0,001$). Угрожающие жизни осложнения со стороны ЖКТ (кровотечения, перфорации) возникли лишь у небольшого числа пациентов — у 7 при использовании ацеклофенака и у 4 на фоне приема диклофенака (разница недостоверна).

Имеются данные, что ацеклофенак оказывает минимальное повреждающее действие на слизистую оболочку ЖКТ. В ряде работ, правда, достаточно кратковременных и

небольших, наблюдалось достоверно меньшее число эндоскопических изменений, возникающих на фоне приема этого препарата, в сравнении с другими НПВП [19–21]. Так, A. Yanagawa и соавт. [34] изучили влияние приема ацеклофенака, диклофенака и плацебо на слизистую оболочку желудка у 30 здоровых добровольцев. При эндоскопическом контроле оказалось, что у 8 добровольцев, получавших ацеклофенак, не было видимых изменений; лишь у 2 возникли эрозии. Аналогичная ситуация отмечалась у получавших плацебо. В подгруппе диклофенака изменения отсутствовали лишь у 4 добровольцев. У остальных обследованных выявлены изменения разной степени тяжести, в том числе у 2 — множественные (более 10) эрозии и язвы.

Согласно экспериментальным данным M. Grau [35], ulcerогенный потенциал у ацеклофенака в 2, 4 и 7 раз меньше, чем у напроксена, диклофенака и индометацина. Механизм лучшей ЖКТ-переносимости ацеклофенака до конца не ясен, некоторые авторы связывают его с отсутствием влияния на синтез ряда естественных компонентов защитного слоя слизистой оболочки желудка, таких как гексозамин, а также усилением кровотока в подслизистом слое ЖКТ.

Наиболее важным свидетельством преимущества ацеклофенака в отношении риска ЖКТ-осложнений являются данные серии эпидемиологических исследований [36–38]. Так, в декабре 2012 г. опубликованы результаты работы J. Castellsague и соавт. [39], которые провели метаанализ 28 эпидемиологических исследований, выполненных с января 1980 по май 2011 г. В них оценивался относительный риск развития ЖКТ-осложнений при использовании различных НПВП. Согласно суммарным данным, ацеклофенак демонстрировал наименьший (!) относительный риск: ОШ 1,43 (0,65–3,15), такой же, как селективный ЦОГ2-ингибитор целекоксиб: 1,45 (1,17–1,81). Опасность развития ЖКТ-осложнений была отчетливо выше при использовании ибупрофена (1,84; 1,54–2,20), диклофенака (3,34; 2,79–3,99), мелоксикама (3,47; 2,19–5,50), нимесулида (3,83; 3,2–4,6), кетопрофена (3,92; 2,70–5,69), напроксена (4,1; 3,22–5,23) и индометацина (4,14; 2,19–5,90; рис.2).

На сегодняшний день имеется мало определенных данных о риске класс-специфических осложнений со стороны ССС, связанных с приемом ацеклофенака. В приведенных выше работах, включая масштабное 12-месячное исследование SAMM, какого-либо значимого отличия между ацеклофенаком и другими НПВП по частоте развития и декомпенсации артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, а также кардиоваскулярных катастроф, не отмечено. По-видимому, единственным конкретным источником информации по этому вопросу может являться эпидемиологическое исследование (по типу случай–контроль), проведенное финскими учеными [40]. В этой работе оценивался относительный риск кардиоваскулярных катастроф при использовании различных НПВП на основании информации о 33 309 случаях развития инфаркта миокарда (соответствующий по полу и возрасту контроль составили 138 949 лиц). Ацеклофенак демонстрировал более низкий относительный риск развития инфаркта миокарда — 1,23 (0,97–1,62), чем индометацин — 1,56 (1,21–2,03), ибупрофен — 1,41 (1,28–1,55) и диклофенак — 1,35 (1,18–1,54).

Недавно в ФГБУ «НИИР» РАМН было проведено сравнение эффективности и безопасности ацеклофенака и нимесулида — исследование АЭРОПЛАН (Анализ эффектив-

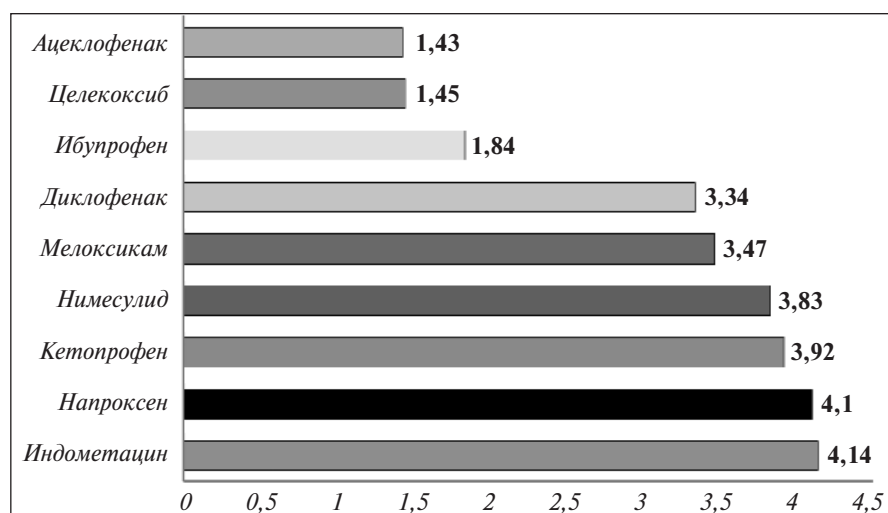


Рис. 2. Относительный риск развития ЖКТ-кровотечения при использовании различных НПВП (метаанализ 28 популяционных исследований, 1980-2011 гг.) [39]

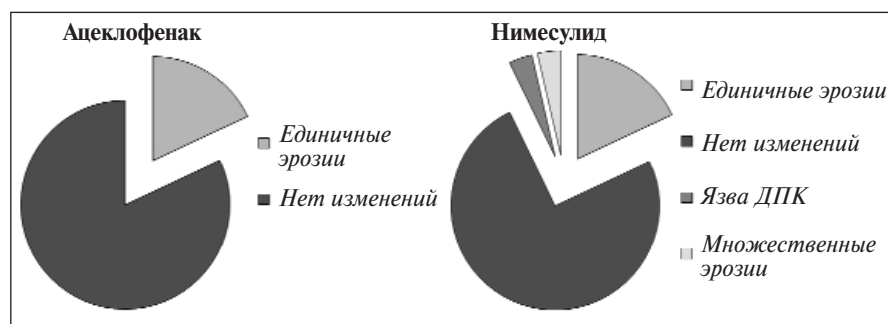


Рис. 3. Эндоскопические изменения верхних отделов ЖКТ на фоне 4-недельного приема ацеклофенака 200 мг/сут и нимесулида 200 мг/сут (исследование АЭРОПЛАН, n=60) [41]. ДПК — двенадцатиперстная кишка

ности и риска осложнений при лечении артрита ацеклофенаком и нимесулидом). Нимесулид в качестве препарата контроля был выбрано не случайно — в России он очень популярен и имеет репутацию хорошего анальгетика с благоприятной переносимостью. Исследуемую группу составили 60 больных РА, период лечения — 4 нед. Для определения осложнения со стороны ЖКТ всем больным до и после курса терапии выполняли эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). Кроме того, для изучения влияния приема НПВП на динамику АД всем больным проводили суточное мониторирование АД (СМАД) [41].

Согласно полученным результатам, оба препарата демонстрировали хороший терапевтический эффект. Так, на фоне приема ацеклофенака боль уменьшались в среднем на 29,8%, нимесулида — на 28,5% в сравнении с исходным уровнем. В плане ЖКТ-безопасности ацеклофенак оказался лучше: на фоне приема этого препарата эндоскопические изменения (единичные эрозии) были выявлены у 5 (18%) больных. В контрольной группе ухудшение эндоскопической картины отмечено у 7 (25%) пациентов, причем у одного больного развилась язва, а у другой пациентки — множественные эрозии (рис. 3). При этом суммарное число больных с каким-либо ЖКТ-осложнением (диспепсия + бессимптомные эндоскопические изменения) в группе ацеклофенака оказалось достоверно меньшим: 32,1 и 46,4% ($p=0,0408$).

В отношении влияния на АД оба препарата показали себя с наилучшей стороны: при использовании как ацеклофенака, так и нимесулида отрицательной динамики СМАД не отмечено.

Таким образом, ацеклофенак имеет четко доказанный в серии хорошо спланированных (хотя и относительно кратковременных) исследований обезболивающий и противовоспалительный потенциал. Его терапевтические преимущества подтверждают результаты масштабной европейской программы по изучению удовлетворенности больных анальгетической терапией. Ацеклофенак по эффективности не уступает, и даже несколько превосходит такие популярные НПВП, как диклофенак, ибупрофен, кетопрофен и нимесулид.

Ацеклофенак отличается превосходной переносимостью: в сравнении с другими НПВП он на 20–50% реже вызывает гастралгии и другие неприятные симптомы со стороны ЖКТ.

Справедливости ради следует отметить, что в ходе РКИ при использовании ацеклофенака не отмечено значительного снижения частоты опасных ЖКТ-осложнений, таких как кровотечения или клинически выраженные язвы. Нет также информации о крупных сравнительных эндоскопических исследованиях ацеклофенака, позволяющих оценить развитие эндоскопических язв — наиболее важного

«суррогатного маркера» ЖКТ-осложнений.

Тем не менее реальная клиническая практика, отражением которой являются популяционные исследования (метаанализ J. Castellsague[39]), свидетельствует об очень низком риске развития ЖКТ-кровотечений при использовании ацеклофенака.

Риск кардиоваскулярных осложнений на фоне приема ацеклофенака относительно невысок: он, по крайней мере, не превышает аналогичный показатель для других нНПВП.

Ацеклофенак используется в России более 15 лет и зарекомендовал себя как эффективный, надежный и безопасный препарат. Последнее российское исследование АЭРОПЛАН подтверждает преимущества ацеклофенака [42–44].

Таким образом, можно констатировать, что ацеклофенак является качественным препаратом, обладающим сбалансированным сочетанием анальгетического, противовоспалительного потенциала, а также хорошей переносимости. Это универсальный анальгетик, который можно применять как для быстрого обезболивания в urgentных ситуациях, так и для длительного контроля боли при хронических РЗ. По фармакологическим свойствам он занимает удачную позицию «золотой середины» между коксибами и нНПВП, что делает его использование целесообразным у подавляющего большинства ревматологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: Издательство РАМН, 2012;512 с.
2. Lee Y. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. *Curr Rheum Rep* 2013;15(1):300.
3. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Симптоматическая терапия при ревматических заболеваниях. М., 2012;53 с.
4. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009;167 с.
5. Nüesch E., Dieppe P., Reichenbach S. et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ* 2011;342:d1165. doi: 10.1136/bmj.d1165.
6. Tsuboi M., Hasegawa Y., Matsuyama Y. et al. Do musculoskeletal degenerative diseases affect mortality and cause of death after 10 years in Japan? *J Bone Min Metab* 2011;29(2):217–23.
7. Zhu K., Devine A., Dick I., Prince R. Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women. *Spine*. 2007;32(18):2012–8.
8. Arboleya L., de la Figuera E., Soledad Garcia M., Aragon B. Management pattern for patients with osteoarthritis treated with traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs in Spain prior to introduction of Coxibs. *Curr Med Res Opin* 2003;19(4):278–87.
9. Gore M., Sadosky A., Leslie D. et al. Therapy Switching, Augmentation, and Discontinuation in Patients with Osteoarthritis and Chronic Low Back Pain. *Pain Pract* 2012;12(6):457–68.
10. McDougall J., Linton P. Neurophysiology of Arthritis Pain. *Curr Pain Head Rep* 2012 Sep 29 [Epub ahead of print].
11. Schaible H. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Curr Rheum Rep* 2012;14(6):549–56.
12. Van de Laar M. Pergolizzi J., Mellinghoff H. et al. Pain Treatment in Arthritis-Related Pain: Beyond NSAIDs. *The Open Rheum J* 2012;6:320–30.
13. Насонов Е.Л. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой. *Клин фармакол* 2003;12(1):64–9.
14. Burmester G., Lanass A., Biasucci L. et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis* 2011;70(5):818–22.
15. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска. *Тер арх* 2008;5:62–6.
16. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011; DOI:10.1371/journal.pmed.1001098.
17. Fosbol E., Folke F., Jacobsen S. et al. Cause-Specific Cardiovascular Risk Associated With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Among Healthy Individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcom* 2010;3:395–405.
18. Насонова В.А. Ацеклофенак (аэртал) в ревматологической практике. *Тер арх* 2005;77(5):87–90.
19. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Exp Opin Pharmacother* 2004;5(6):1347–57.
20. Reginster J., Paul I., Henrotin Y. What is the role of aceclofenac in the therapeutic arsenal against chronic osteoarthritis pathologies? *Rev Med Liege* 2001;56(7):484–8.
21. Saraf S. Aceclofenac: A Potent Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug in Latest Reviews. *Latest Rev* 2006;4(3).
22. 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;74:222–35.
23. Dingle J. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *Z Rheum* 1999;58(3):125–9.
24. Blot L., Marcelis A., Devogelaer J., Manicourt D. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol* 2000;131(7): 1413–21.
25. 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.
26. Batlle-Gualda E., Roman Ivorra J., Martin-Mola E. et al. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6-week randomized controlled trial. *Osteoarthr Cartil* 2007;15(8): 900–8.
27. Ward D., Veys E., Bowdler J., Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheum* 1995;14(6):656–62.
28. Kornasoff D., Frerick H., Bowdler J., Montull E. Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheum* 1997;16(1):32–8.
29. Perez Busquier M., Calero E., Rodriguez M. et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheum* 1997;16(2):154–9.
30. Martin-Mola E., Gijon-Banos J., Ansoleaga J. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Int* 1995;15(3):111–6.
31. Schattenkirchner M., Milachowski K. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheum* 2003;22(2):127–35.
32. 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.
33. Haskinson E., Irani M., Murray F. A large prospective open-label, multi-centre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheum Inflam* 2000;17:1–7.
34. Yanagawa A., Kudo T., Shimada J. et al. Endoscopic evaluation of Aceclofenac-induced gastroduodenal mucosal damage: a double-blind comparison with sodium Diclofenac and Placebo. *Jap J Rheum* 1998;8:249–59.
35. Grau M., Guasch J., Montero J. et al. Pharmacology of the potent new non-steroidal anti-inflammatory agent aceclofenac. *Arzneimittelforschung* 1991; 41(12):1265–76.
36. Lanass 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;55(12):1731–38.
37. Laporte J., Ibanez L., Vidal X., Vendrell L. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004;27:411–20.
38. Llorente M., Tenias J., Zaragoza A. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Esp Enferm Dig* 2002;94(1):13–8.
39. 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;35(12):1127–46.
40. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006;27(14):1657–63.
41. Каратеев А.Е., Денисов Л.Н., Маркелова Е.И. и др. Результаты клинического исследования АЭРОПЛАН (анализ эффективности и риска осложнений при лечении артрита ацеклофенаком и нимесулидом). *Cons Med* 2013 (в печати).
42. Гришаева Г.П., Балабанова Р.М. Опыт применения Аэртала (ацеклофенака) при лечении ревматических заболеваний. *Трудн пац* 2005; 2:56–9.
43. Лиля А.М. Применение Аэртала (ацеклофенака) в клинической практике. *РМЖ* 2009;4:291–5.
44. Насонова В.А., Каратеев А.Е. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях: место ацеклофенака. *Совр ревматол* 2009;3: 58–66.