

Использование ацеклофенака для лечения хронической боли в ревматологии

Олюнин Ю.А.

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

Высокая противовоспалительная активность и выраженный анальгетический эффект НПВП позволяют с успехом использовать их при лечении болевого синдрома, связанного со многими заболеваниями, прежде всего ревматическими. НПВП являются основным средством купирования боли при остеоартрите, боли в нижней части спины, заболеваниях околосуставных мягких тканей. Они также представляют собой важнейший компонент комплексной фармакотерапии хронических артритов. Терапевтический эффект НПВП определяется подавлением активности изоферментов циклооксигеназы (ЦОГ) – ЦОГ1 и ЦОГ2. Возможности применения НПВП в широкой клинической практике существенно ограничены из-за риска характерных для препаратов этого класса неблагоприятных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Препараты, способные избирательно блокировать активность ЦОГ2 при сохранении активности ЦОГ1, реже вызывают НР со стороны ЖКТ. Таким избирательным действием характеризуется ацеклофенак. В ряде клинических исследований была продемонстрирована высокая эффективность этого препарата в лечении различных заболеваний опорно-двигательного аппарата. Отмечалась также его хорошая переносимость: при терапии ацеклофенаком риск возникновения НР со стороны ЖКТ был значительно ниже, чем при использовании большинства других НПВП.

Ключевые слова: воспаление; нестероидные противовоспалительные препараты; ацеклофенак; боль; Аэртал®.

Контакты: Юрий Александрович Олюнин; yuryaolyunin@yandex.ru

Для ссылки: Олюнин Ю.А. Использование ацеклофенака для лечения хронической боли в ревматологии. Современная ревматология. 2018;12(1):66–72.

Use of aceclofenac for the treatment of chronic pain in rheumatology

Olyunin Yu.A

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

The high anti-inflammatory activity and pronounced analgesic effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs ((NSAIDs) allow successful treatment for pain syndrome associated with many diseases, primarily rheumatic diseases. NSAIDs are the main agents used to relieve pain in osteoarthritis, lower back pain, and periarticular soft tissue diseases. They are also an essential component of combination pharmacotherapy for chronic arthritis. The therapeutic effect of NSAIDs is determined by the suppressed activity of the cyclooxygenase (COX) isoenzymes COX-1 and COX-2. The widely use of NSAIDs in clinical practice is considerably limited by the risk of adverse reactions (ARs) in the gastrointestinal tract (GIT), which are characteristic for this class of drugs. Medications that are able to selectively inhibit the activity of COX-2 while maintaining that of COX-1 less rarely cause ARs in GIT. This selective effect is produced by aceclofenac. A number of clinical trials have demonstrated the high efficacy of this drug in treating various locomotor diseases. The drug has been also noted to be well tolerated: the risk for aceclofenac-induced ARs in GIT is substantially lower than that due to the use of the majority of other NSAIDs.

Keywords: inflammation; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; aceclofenac; pain; Airtal®.

Contact: Yuri Aleksandrovich Olyunin; yuryaolyunin@yandex.ru

For reference: Olyunin Yu.A. Use of aceclofenac for the treatment of chronic pain in rheumatology. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):66–72.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-66-72>

Наличие стойких болевых ощущений – характерный признак ревматических заболеваний (РЗ), во многом определяющий своеобразие их клинической картины. Зачастую боль представляет собой ведущее проявление болезни и основную причину развития функциональной недостаточности, а также ухудшения качества жизни пациентов [1]. Возникновение боли при РЗ нередко обусловлено патологическими изменениями различных структур (включая суставы,

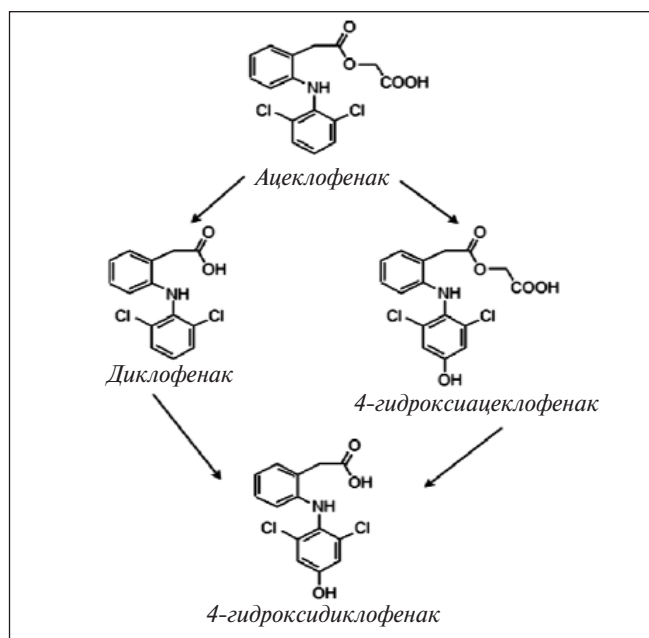
кости, околосуставные мягкие ткани), а развивающийся при этом болевой синдром может иметь многофакторный генез даже в рамках одной нозологической формы [2]. В то же время механизмы формирования хронической боли при разных заболеваниях во многом сходны. Особое значение здесь может иметь синовит – воспаление синовиальной оболочки суставов, синовиальных сумок и сухожильных влагалищ. Так, у больных остеоартритом (ОА) продукты де-

градации суставного хряща способны индуцировать воспаление синовиальной оболочки пораженного сустава с гиперплазией ее покровного слоя и формированием воспалительных инфильтратов в субсиновиальном слое [3]. Возникающий при хронических артритах аутоиммунный процесс также сопровождается стойким синовитом с высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов, поддерживающих воспаление суставов [4]. Применение препаратов, замедляющих прогрессирование заболеваний суставов, может улучшать отдаленный прогноз и способствует уменьшению боли [5, 6]. Однако во многих случаях обезболивающий эффект такой терапии бывает недостаточным, что требует назначения дополнительных средств.

Наиболее широко в таких случаях используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Мишенью для них является фермент циклооксигеназа (ЦОГ), представленный двумя изоформами – ЦОГ1 и ЦОГ2, которые играют ключевую роль в синтезе липидных медиаторов, известных как простаноиды [7]. При этом вероятность возникновения нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) во многом определяется особенностями влияния каждого конкретного НПВП на изоферменты ЦОГ. Препараты, способные избирательно блокировать активность ЦОГ2 при сохранении активности ЦОГ1, реже вызывают нежелательные реакции (НР) со стороны ЖКТ, что обеспечивает возможность их более частого назначения в клинической практике.

Таким избирательным воздействием характеризуется ацеклофенак (Аэртал®). Под влиянием этого препарата снижение активности ЦОГ2 более чем на 97% сопровождалось уменьшением активности ЦОГ1 лишь на 46%; по некоторым данным, по селективности ацеклофенак превосходит целекоксиб и нимесулид [8]. Сбалансированное воздействие на изоферменты ЦОГ обеспечивает препарату благоприятный профиль безопасности и позволяет эффективно купировать как острую, так и хроническую боль [9]. Ацеклофенак быстро всасывается, и его максимальная концентрация в плазме отмечается уже через 1 ч после приема внутрь [10]. Ацеклофенак почти полностью связывается с белками плазмы и в достаточном количестве поступает в очаг воспаления. Концентрация ацеклофенака в синовиальной жидкости достигает 60% его содержания в плазме. Ацеклофенак метаболизируется в печени с участием цитохрома P450. При этом препарат трансформируется в 4-гидроксиацеклофенак и диклофенак, в свою очередь 4-гидроксиацеклофенак и диклофенак преобразуются в 4-гидроксидиклофенак (см. рисунок). Фармакокинетика ацеклофенака в разных возрастных группах различается незначительно, но она замедляется у больных циррозом печени. Наличие умеренной почечной недостаточности существенно не влияет на фармакокинетику препарата. Но у таких больных на фоне лечения следует контролировать функцию почек, поскольку ацеклофенак выводится преимущественно через почки.

Ацеклофенак снижает содержание простагландина (ПГ) E2 в синовиальной жидкости и подавляет выработку ПГЕ2 полиморфноядерными лейкоцитами и мононуклеарными клетками. Содержание диклофенака и 4-гидроксидиклофенака в плазме после приема внутрь 100 мг ацеклофенака составляло 50 и 80 нг/мл соответственно [11]. Эти концентрации достаточно высоки, что позволяет эффективно пода-



Метаболизм ацеклофенака

влять воспалительные изменения у больных ревматоидным артритом (РА). Снижение выработки ПГЕ2 клетками синовиальной оболочки у больных РА отмечается уже при концентрациях диклофенака и 4-гидроксидиклофенака 0,4 и 5,3 нг/мл соответственно.

М.А. Alvarez-Soria и соавт. [12] изучали выработку ПГЕ2 и ЦОГ2 в суставах у больных ОА. При гистологическом исследовании синовии пораженных суставов наблюдались признаки гиперваскуляризации, гиперплазия покровного слоя и воспалительная инфильтрация субсиновиального слоя. На фоне лечения ацеклофенаком боль в суставах значительно уменьшалась. При этом отмечалось значительное снижение концентрации ПГЕ2 в синовиальной жидкости. Одновременно зафиксировано существенное уменьшение содержания ЦОГ2 в синовиальной оболочке. Под влиянием ацеклофенака достоверно уменьшался синтез ЦОГ2, микросомальной синтетазы 1, индуцируемой синтетазы окиси азота и ПГЕ в суставном хряще у больных ОА. Эти данные показывают, что ацеклофенак не только подавляет активность ЦОГ, но и снижает выработку данного фермента в очаге поражения.

Y. Henrotin и соавт. [13] описали многофакторное действие ацеклофенака в культуре хондроцитов человека. Авторы сообщают, что инкубация хондроцитов, стимулированных интерлейкином (ИЛ)1β и липополисахаридом (ЛПС), в присутствии ацеклофенака и его метаболитов (диклофенака и 4-гидроксиацеклофенака) в концентрациях от 1 до 30 μM сопровождалась достоверным снижением выработки провоспалительного цитокина ИЛ6 и полным подавлением синтеза ПГЕ2. 4-гидроксиацеклофенак в концентрации 30 μM подавлял выработку окиси азота, индуцированную ИЛ1β и ЛПС. В концентрации 30 μM ацеклофенак и его метаболиты достоверно уменьшали содержание мРНК ИЛ1β. В цельной крови ацеклофенак и 4-гидроксиацеклофенак в концентрации 100 μM слабо влияли на ЦОГ1. В то же время активность ЦОГ2 они снижали на 50% уже в концентрациях 0,77 и 36 μM соответственно.

S.C. Mastbergen и соавт. [14] сообщают, что ацеклофенак оказывал благоприятный эффект на метаболизм суставного хряща у больных ОА: при инкубации хондроцитов в присутствии терапевтической концентрации ацеклофенака наблюдались существенное увеличение синтеза ПГ и нормализация их высвобождения. L. Vlot и соавт. [15] изучали метаболизм хряща у пациентов с ОА. В исследование было включено 20 пациентов с умеренной и 20 с тяжелой формой ОА. Культуры хондроцитов больных инкубировали в присутствии ацеклофенака в концентрациях 0,3–3 мМ. Зафиксировано дозозависимое увеличение синтеза ПГ и гиалуроновой кислоты под влиянием ацеклофенака. Эти данные позволяют предположить, что назначение ацеклофенака больным ОА может благоприятно повлиять на метаболизм суставного хряща.

Препарат также обеспечивает существенное уменьшение боли и улучшение функции суставов при данном заболевании. Так, A. Pateek и соавт. [16] назначали ацеклофенак 142 пациентам с ОА по 100 мг 2 раза в день в течение 6 нед. Эффективность лечения оценивали по динамике интенсивности боли и шкал опросника WOMAC. Учитывали также общую оценку эффекта врачом и больным. На момент включения интенсивность боли составляла в среднем $6,04 \pm 1,29$ балла. После 6 нед лечения у 78% пациентов, получавших ацеклофенак, боль уменьшилась как минимум на 30%, а у 46% – не менее чем на 50%. У 71% больных, принимавших ацеклофенак, интенсивность боли к концу наблюдения не превышала 4 баллов. На фоне лечения ацеклофенаком установлено также достоверное улучшение функционального статуса больных, а также таких параметров, как боль и скованность по опроснику WOMAC. К концу 6-й недели лечения 81 (65,8%) больной оценил результат как хороший или отличный, и эта оценка совпадала с мнением лечащих врачей.

Группа испанских авторов в рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании сопоставляла эффективность и безопасность ацеклофенака и парацетамола [17]. В исследование включали больных с первичным ОА коленных суставов II–III стадии, у которых в течение последних 3 мес отмечалась боль ≥ 30 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Пациентов обследовали на момент включения в исследование и через 6 нед. Определяли следующие показатели: интенсивность боли по ВАШ; продолжительность утренней скованности в минутах; боль в покое; боль в начале ходьбы и боль при ходьбе по 5-балльной шкале Лайкерта (0 – боли нет, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – сильная и 4 – очень сильная боль); выраженность скованности, отмечавшейся в течение дня после периода покоя, по шкале Лайкерта; припухлость коленных суставов в баллах от 0 до 3; болезненность коленных суставов при пальпации в баллах от 0 до 3; общую оценку активности болезни больным и врачом; боль, скованность и функцию суставов по индексу Лекена. Оценивали статус больных с помощью опросников НАQ и WOMAC и качество жизни по SF-36. Основными показателями эффективности лечения считали изменения интенсивности боли по ВАШ, индекса Лекена, общей оценки активности болезни больным и врачом. Остальные показатели эффективности рассматривали как вспомогательные. В конце наблюдения оценивались результаты лечения больным и врачом в баллах от 1 до 7 (1 – намного лучше, 2 – значительно лучше, 3 – немного лучше, 4 – без изменений, 5 – немного хуже, 6 – значительно хуже, 7 – намного хуже).

В этом исследовании участвовали 168 пациентов с ОА коленных суставов: 82 из них получали ацеклофенак по 200 мг/сут и 86 – парацетамол по 3000 мг/сут. В ходе наблюдения лечение было прервано у 17 (19,8%) больных, получавших парацетамол, и у 5 пациентов, принимавших ацеклофенак (6,1%; $p=0,011$). Препараты чаще отменялись из-за недостаточной эффективности (у 8 и 1 больного соответственно), а также из-за НР (у 4 больных в каждой группе). После 6 нед лечения процент улучшения по всем основным параметрам эффективности у больных, получавших ацеклофенак, был примерно вдвое выше, чем у тех, кто принимал парацетамол. По дополнительным показателям также зафиксировано существенное улучшение, причем на фоне лечения ацеклофенаком значимая положительная динамика наблюдалась по 19 из 21, а при назначении парацетамола – по 13 из 21 дополнительным показателям. Ацеклофенак был достоверно более эффективен, чем парацетамол, по влиянию на функциональный статус, который оценивали по НАQ. Он также обеспечивал более существенную положительную динамику по шкалам WOMAC.

В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании сравнивалась эффективность ацеклофенака и диклофенака у пациентов с ОА коленных суставов старше 40 лет, имевших индекс WOMAC ≥ 40 при наличии рентгенологического подтверждения диагноза ОА и ухудшение как минимум на 1 пункт по шкале Лайкерта по сравнению с предыдущим визитом [18]. Всего в исследование включено 247 пациентов с длительностью ОА ≥ 6 мес. Больных обследовали на момент включения, а также после 2, 6 и 8 нед лечения. Для характеристики статуса больных использовали опросник WOMAC; определяли время, за которое пациент проходил 30 м; оценивали боль и болезненность суставов при пальпации, общую активность болезни по шкале Лайкерта от 0 до 4 (оценка проводилась врачом). Больной и врач определяли эффективность лечения по шкале Лайкерта (0 – эффект отсутствует, 1 – слабый, 2 – умеренный, 3 – хороший и 4 – отличный эффект). Использование дополнительных анальгетиков в период исследования не допускалось.

В этом исследовании 125 пациентов получали ацеклофенак по 100 мг 2 раза в день и 122 – диклофенак по 75 мг 2 раза в день. Ацеклофенак обеспечивал более значительную положительную динамику, чем диклофенак, по шкалам WOMAC, а также болезненности суставов при пальпации, оценке врачом активности заболевания и эффекта лечения. При использовании ацеклофенака реже, чем при назначении диклофенака, возникали диспепсия, боль в животе и дискомфорт в эпигастрии. Комплаентность больных была выше при терапии ацеклофенаком.

Y.W. Moon и соавт. [19] назначали ацеклофенак 63 больным ОА при боли в коленных суставах, сохранявшейся не менее 3 мес. Диагноз был подтвержден на основании клинического и рентгенологического исследования. Интенсивность боли составляла ≥ 40 мм по ВАШ. На фоне лечения оценивали динамику боли, объем движений в коленных суставах, а также качество жизни и функциональный статус по опроснику KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score). После 4 нед лечения ацеклофенаком было зафиксировано достоверное уменьшение боли по ВАШ (в среднем с $62,5 \pm 13,9$ до $43,3 \pm 20,1$ мм; $p < 0,001$). Терапия обеспечивала достоверное увеличение объема движений в коленных суставах (с $132,2 \pm 10,6$ до $135,4 \pm 10,0^\circ$; $p=0,002$). Зафиксированы также

О Б З О Р Ы

существенное уменьшение боли, улучшение функционального статуса, улучшение качества жизни по опроснику KOOS. НР на фоне лечения отмечались у 7 больных, в основном диспепсические явления. Серьезные НР не возникали.

При необходимости у больных ОА ацеклофенак можно сочетать с парацетамолом. Эффективность такой комбинации изучалась в открытом рандомизированном сравнительном многоцентровом исследовании, включавшем 199 больных ОА в возрасте от 40 до 70 лет с жалобами на усиление артралгий как минимум на 2 балла по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) в течение последних 2–5 дней [20]. Дополнительным критерием включения являлась интенсивность боли ≥ 4 баллов по ЧРШ. Больным назначали монотерапию ацеклофенаком по 100 мг 2 раза в день или комбинацию ацеклофенака 100 мг + парацетамол 500 мг 2 раза в день. Оценивали интенсивность боли по ЧРШ в баллах от 0 до 10 на момент включения, через 30 мин, 1, 2, 4 и 24 ч после приема первой дозы и затем каждые 24 ч в течение 10 дней. При включении и через 10 дней заполнялся опросник WOMAC. При первом и последнем визитах оценивали также утреннюю скованность, ночную боль и припухлость суставов. Во время последнего визита регистрировали общую оценку эффекта лечения больным и врачом в баллах от 0 до 3 (0 – ухудшение, 1 – без динамики, 2 – хороший, 3 – отличный эффект).

Основными показателями эффективности служили: динамика боли за первые 4 ч, сумма различий боли по сравнению с исходным значением, зафиксированных в первые 4 ч, и максимальное изменение боли по сравнению с исходным значением, зафиксированное на протяжении первых 4 ч (пиковая динамика боли). Было включено 199 больных, из которых 101 получал комбинацию ацеклофенак + парацетамол и 98 – монотерапию ацеклофенаком. В обеих группах наблюдалось достоверное уменьшение боли в первые 4 ч после приема препаратов. По всем трем основным показателям эффективности комбинированная терапия достоверно превосходила монотерапию ацеклофенаком. В первые 4 дня лечения динамика интенсивности боли на фоне комбинированного лечения была более благоприятна, чем при использовании монотерапии ацеклофенаком. Однако в более поздние сроки улучшение по данному показателю в обеих группах было сопоставимо.

После 10 дней лечения как в группе комбинированной терапии, так и в группе монотерапии зафиксировано достоверное улучшение по индексу WOMAC и отдельным шкалам WOMAC. Изменение этих параметров при использовании комбинированной терапии и монотерапии существенно не различалось. На фоне комбинированного лечения чаще наблюдалось разрешение симптомов обострения (скованность, ночная боль, припухлость суставов), чем на фоне монотерапии ацеклофенаком. На момент последнего визита больные и врачи чаще оценивали эффект комбинации препаратов как хороший и отличный. Частота НР в обеих группах была сопоставима. НР разрешались самопроизвольно. Полученные результаты позволяют предположить, что комбинированное лечение ацеклофенаком и парацетамолом может с успехом применяться для подавления обострений ОА.

Ацеклофенак – эффективное и надежное средство для лечения боли в нижней части спины (БНЧС), которая является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. Несмотря на повсеместную распростра-

ненность, точную причину БНЧС обычно установить не удается. Ее возникновение, по-видимому, во многом обусловлено мышечным спазмом и воспалительными механизмами. Поэтому в лечении таких пациентов широко используются НПВП и миорелаксанты, которые могут назначаться в виде комбинации и монотерапии. При БНЧС ацеклофенак эффективен как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании сравнивалась эффективность ацеклофенака и диклофенака у пациентов с острой БНЧС [21]. В исследование вошли больные 20–65 лет с локализованной неосложненной пояснично-крестцовой болью, ассоциированной с дегенеративными изменениями позвоночника. Интенсивность боли в покое на момент включения в исследование составляла ≥ 60 мм по ВАШ. Пациенты получали ацеклофенак по 100 мг 2 раза в день или диклофенак по 75 мг 2 раза в день. Больных обследовали на момент включения, через 4 и 8 дней после начала лечения. Оценивали интенсивность боли по ВАШ в покое и при движении через 30 мин, 1, 3 и 6 ч после приема первой дозы препарата. Функциональный статус изучали с помощью модифицированного теста Шобера. Определяли также расстояние от пальцев до пола при наклоне вперед. Способность пациента выполнять повседневные действия оценивали по опроснику QBPDS (Quebec Back Pain Disability Score).

В этом исследовании участвовали 227 больных: 114 получали ацеклофенак и 113 – диклофенак. Оба препарата достоверно уменьшали боль в покое: для ацеклофенака зафиксировано уменьшение в среднем на $61,6 \pm 24,5$ мм, для диклофенака – на $57,3 \pm 22,8$ мм. За время наблюдения 6 больных, получавших ацеклофенак, и 1 пациент, принимавший диклофенак, досрочно прекратили лечение в связи с полным исчезновением боли. При использовании ацеклофенака зафиксированы 22, а при назначении диклофенака – 31 НР. Ни в одном случае не потребовалось отмены препарата из-за НР, серьезные НР не наблюдались.

Н. J. Yang и соавт. [22] назначали ацеклофенак 50 пациентам 20–75 лет с хронической БНЧС, которая отмечалась как минимум в течение последних 3 мес. Интенсивность боли составляла ≥ 40 мм по ВАШ. Всем больным проводили рентгенографию поясничного отдела позвоночника. Определяли интенсивность боли по ВАШ, качество жизни по опроснику EQ-5D, функциональный статус с помощью опросника ODI (Oswestry Disability Index). На фоне лечения интенсивность боли снизилась в среднем с $64,0 \pm 13,3$ до $45,5 \pm 20,8$ мм ($p < 0,05$). Отмечалось также достоверное улучшение качества жизни по EQ-5D и функционального статуса по ODI.

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании сопоставлялась эффективность монотерапии ацеклофенаком и комбинации ацеклофенака с миорелаксантом при острой БНЧС [23]. Были включены пациенты 18–70 лет с локализованной острой неосложненной пояснично-крестцовой болью, ассоциированной с дегенеративными изменениями позвоночника, выявленными при рентгенографии. Длительность боли варьировала от 1 до 30 дней, интенсивность составляла ≥ 6 баллов по 10-балльной шкале. Основными показателями эффективности служили: интенсивность боли при движении, в покое, в ночное время, а также счет уменьшения боли. Интенсивность боли оценивали по

ЧРШ в баллах от 0 до 10, уменьшение боли — по вербальной рейтинговой шкале, в соответствии с которой 1 балл — полное исчезновение боли, 2 — хорошее, 3 — умеренное, 4 — небольшое улучшение, 5 — отсутствие эффекта. Исследовали также подвижность позвоночника с помощью модифицированного теста Шобера и боковых наклонов туловища. Кроме того, врач и больной оценивали эффект лечения по 5-балльной шкале (0 — без изменений, 1 — слабый, 2 — умеренный, 3 — хороший, 4 — отличный эффект).

Из 197 участвовавших в этом исследовании больных 101 в течение 7 дней получал комбинированную терапию ацеклофенаком по 100 мг + миорелаксант по 2 мг 2 раза в день и 96 — монотерапию ацеклофенаком по 100 мг 2 раза в день.

После 3 и 7 дней лечения в обеих группах зафиксировано достоверное уменьшение боли в покое, при движении и ночной боли. Динамика этих показателей была достоверно более выраженной у пациентов, получавших ацеклофенак в сочетании с миорелаксантом. Улучшение функционального статуса у этих пациентов также было более существенным, чем при использовании монотерапии ацеклофенаком. Пациенты, получавшие комбинацию ацеклофенак + миорелаксант, чаще расценивали результат лечения как хороший и отличный, чем больные, которые принимали только ацеклофенак. Врачи также оценивали эффект комбинированной терапии более высоко. Частота НР в обеих группах существенно не различалась.

Изучалась также возможность применения при БНЧС тройной комбинации ацеклофенак + миорелаксант + парацетамол. В этом исследовании участвовали 100 пациентов с острой БНЧС, ассоциированной с мышечным спазмом, которая возникла после травмы [24]. 50 из них получали ацеклофенак по 100 мг + миорелаксант 4 мг 2 раза в день. Остальные 50 больных использовали тройную комбинацию: ацеклофенак 100 мг + миорелаксант 500 мг + парацетамол 325 мг 2 раза в день в течение 7 дней. Интенсивность боли оценивали по ВАШ, выраженность мышечного спазма — по расстоянию от пальцев до пола при наклоне вперед. Эффект лечения определяли в баллах от 1 до 4 (отличный, хороший, удовлетворительный, неудовлетворительный).

После 3 и 7 дней лечения в обеих группах наблюдалось достоверное уменьшение боли и мышечного спазма. Существенных различий между группами по динамике этих показателей не выявлено. При использовании двух препаратов НР возникали значительно реже, чем при назначении тройной комбинации.

Таким образом, применение ацеклофенака в сочетании с миорелаксантами при БНЧС в ряде случаев позволяет получить более благоприятный эффект, чем при монотерапии этим препаратом. Повышение эффективности при добавлении миорелаксанта может быть обусловлено особенностями развития БНЧС, в патогенезе которой большую роль играет мышечный спазм. В то же время использование парацетамола в качестве компонента комбинированной терапии у таких пациентов не только повышало эффективность, но и привело к увеличению числа НР.

Одной из причин возникновения боли в спине в пожилом возрасте является остеопороз (ОП). Он может сопровождаться как острой, так и хронической болью. Острая боль является следствием вновь возникшего перелома позвонка, хроническая боль может быть связана с постепенным

уменьшением высоты позвонков. Тканевое повреждение при ОП сопровождается гиперпродукцией ЦОГ2 и увеличением синтеза ПГЕ2, что индуцирует боль в области позвоночника. Поэтому НПВП занимают центральное место в лечении болевого синдрома при ОП.

О.В. Добровольская и Н.В. Торощова [25] изучали эффективность НПВП у 40 женщин с ОП и болью в спине. 20 из них получали ацеклофенак (Аэртал®) по 100 мг 2 раза в день и 20 — мелоксикам по 15 мг/сут в течение 14 дней. Эффективность терапии оценивали по следующим показателям: динамика болевого синдрома; необходимость принять горизонтальное положение для уменьшения боли в спине; физическая активность; подвижность; качество жизни по EQ-5D и опроснику Освестри. Через 14 дней после начала терапии в обеих группах отмечались значительное уменьшение боли в спине по ВАШ и улучшение качества жизни. Больным реже приходилось ложиться для уменьшения боли. Существенное улучшение физической активности и подвижности было зафиксировано соответственно у 14 (70%) и 10 (50%) пациентов, получавших Аэртал®, а также у 11 (55%) и 8 (40%) больных, принимавших мелоксикам. Авторы считают, что ацеклофенак может с успехом применяться для быстрого уменьшения выраженности болевого синдрома при ОП.

Высокая эффективность ацеклофенака (Аэртала®) в лечении скелетно-мышечной боли была также продемонстрирована в российском исследовании, в которое включали пациентов с ОА, неспецифической болью в спине и ревматической патологией околосуставных мягких тканей [26]. Лечение этих больных начинали с назначения НПВП. При наличии противопоказаний использовались парацетамол и/или трамадол + локальная форма НПВП, при необходимости добавляли миорелаксанты. Эффективность лечения контролировали каждые 7 дней (всего 4 визита). При каждом визите терапию корректировали (если это требовалось). В исследование вошли 3304 больных (средний возраст — 48,9±14,6 года). В 93,7% случаев терапию начинали с назначения ацеклофенака. У 67,6% пациентов он применялся в сочетании с миорелаксантом. К 4-му визиту боль уменьшилась с 6,9±1,5 до 2,2±1,3 пункта. В 77% случаев боль была полностью купирована. Оценили результат лечения как хороший или превосходный 88,4% больных. Переклочение на другой НПВП потребовалось только в 8,1% случаев. НР зафиксированы у 2,2% больных.

Авторы, которые анализировали многочисленные публикации, посвященные безопасности применения НПВП, обращают внимание на хорошую переносимость ацеклофенака. Так, E.L.M. Gonzalez и соавт. [27] обобщили имеющиеся в литературе данные о применении ибупрофена, рофекоксиба, ацеклофенака, целекоксиба, кеторолака, пироксикама, напроксена, индометацина, мелоксикама и диклофенака. При изучении частоты перфораций и кровотечений из верхних отделов ЖКТ было показано, что относительный риск (ОР) возникновения таких осложнений для неселективных НПВП составлял 4,50 (95% доверительный интервал, ДИ 3,82–5,31), для селективных ЦОГ2-ингибиторов — 1,88 (95% ДИ 0,96–3,71). При этом для ацеклофенака ОР равнялся 1,44 (95% ДИ 0,65–3,2).

J. Castellsague и соавт. [28] также проанализировали публикации, посвященные частоте осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при использовании селективных и неселективных НПВП. В этот метаанализ были включены работы, содержащие данные о безопасности ацеклофенака,

О Б З О Р Ы

целекоксиба, диклофенака, ибупрофена, рофекоксиба, сулиндака, мелоксикама, нимесулида, кетопрофена, теноксикама, напроксена, индометацина, дифлунизала, пироксикама, кеторолака и азапропазона. Авторы отмечают, что самая низкая вероятность развития осложнений наблюдалась при использовании ацеклофенака: ОР — 1,43 (95% ДИ 0,65–3,1). По-видимому, хорошая переносимость ацеклофенака, которая установлена в ходе его клинического применения, обусловлена сбалансированным воздействием препарата на изоферменты ЦОГ, подтвержденным в экспериментальных исследованиях.

Болевой синдром, сопровождающий заболевания опорно-двигательного аппарата, — одна из основных медицин-

ских и социальных проблем. Эта патология вызывает значительные функциональные нарушения, ухудшение качества жизни и социальной активности больных, является причиной серьезных экономических потерь, связанных с кратковременной и стойкой утратой трудоспособности. Сегодня ведущая роль в лечении таких больных принадлежит НПВП, которые позволяют эффективно воздействовать на ключевые звенья формирования болевых ощущений. Накопленный в настоящее время опыт применения НПВП показывает, что ацеклофенак является одним из лидеров среди препаратов данного класса. Высокая эффективность и хорошая переносимость ацеклофенака позволяют с успехом применять его для лечения любых скелетно-мышечных заболеваний.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Каратеев АЕ. Неудовлетворенность лечением скелетно-мышечной боли: глобальная проблема и методы ее решения. Современная ревматология. 2017;11(3):4–13. [Karateev AE. Dissatisfaction with management of musculoskeletal pain: A global problem and methods of its solution. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):4–13. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-4-13
2. Зайцева ЕМ, Алексеева ЛИ. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания (обзор литературы). Научно-практическая ревматология. 2011;49(1):50-7. [Zaitseva EM, Alekseeva LI. The causes of pain in osteoarthritis and the factors of disease progression (a review of literature). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(1):50-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-867
3. Балабанова РМ. Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении. Современная ревматология. 2013;7(3):67–70. [Balabanova RM. Osteoarthritis or osteoarthritis? A current view of the disease and its treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):67–70. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-276
4. Авдеева АС. ИФН α -индуцируемый белок 10 (IP-10) при ревматоидном артрите: обзор литературы и собственные данные. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):655–61. [Avdeeva AS. IFN- α -induced protein 10 (IP-10) in rheumatoid arthritis: literature review and the authors' own data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):655–61. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-655-661
5. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):557–71. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: russian and international guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):557–71. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-557-571
6. Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ. Перспективные направления терапии остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):247–50. [Alekseeva LI, Zaitseva EM. Perspective directions of osteoarthritis therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):247–50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-247-250
7. Kawahara K, Hohjoh H, Inazumi T, et al. Prostaglandin E2-induced inflammation: Relevance of prostaglandin E receptors. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr;1851(4):414–21. doi: 10.1016/j.bbali.2014.07.008.
8. 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
9. Каратеев АЕ, Цурган АВ. Ацеклофенак: опыт российских исследований. Современная ревматология. 2017;11(4):89–94. [Karateev AE, Tsurgan AV. Aceclofenac: the experience of Russian studies. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):89–94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-89-94
10. Dahiya S, Kaushik A, Pathak K. Improved Pharmacokinetics of Aceclofenac Immediate Release Tablets Incorporating its Inclusion Complex with Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin. *Sci Pharm*. 2015 Feb 2;83(3):501–10. doi: 10.3797/scipharm.1509-07.
11. Kim E, Ihm C, Kang W. Modeling of aceclofenac metabolism to major metabolites in healthy volunteers. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2016 Dec;31(6):458–463. doi: 10.1016/j.dmpk.2016.10.001.
12. Alvarez-Soria MA, Herrero-Beaumont G, Moreno-Rubio J, et al. Long-term NSAID treatment directly decreases COX-2 and mPGES-1 production in the articular cartilage of patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Dec;16(12):1484–93. doi: 10.1016/j.joca.2008.04.022.
13. 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 Res*. 2001 Aug;50(8):391–9.
14. Mastbergen SC, Jansen NW, Bijlsma JW, Lafeber FP. Differential direct effects of cyclo-oxygenase-1/2 inhibition on proteoglycan turnover of human osteoarthritic cartilage: an in vitro study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R2
15. Blot L, Marcellis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol*. 2000 Dec;131(7):1413–21.
16. Pareek A, Chandurkar N, Gupta A, et al. Efficacy and safety of aceclofenac-cr and aceclofenac in the treatment of knee osteoarthritis: a 6-week, comparative, randomized, multicentric, double-blind study. *J Pain*. 2011 May;12(5):546–53. doi: 10.1016/j.jpain.2010.10.013.
17. 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. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Aug;15(8):900–8.
18. Pareek A, Chandanwale AS, Oak J, et al. Efficacy and safety of aceclofenac in the treatment of osteoarthritis: a randomized double-blind comparative clinical trial versus diclofenac — an Indian experience. *Curr Med Res Opin*. 2006 May;22(5):977–88.
19. Moon YW, Kang SB, Kim TK, Lee MC. Efficacy and Safety of Aceclofenac Controlled Release in Patients with Knee Osteoarthritis: A 4-week, Multicenter, Randomized, Comparative Clinical Study. *Knee Surg Relat Res*. 2014 Mar;26(1):33–42. doi: 10.5792/ksr.2014.26.1.33.
20. Pareek A, Chandurkar N, Sharma VD, et al. A randomized, multicentric, comparative evaluation of aceclofenac-paracetamol

- combination with aceclofenac alone in Indian patients with osteoarthritis flare-up. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Apr;10(5):727-35. doi: 10.1517/14656560902781931 .
21. Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinatate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*. 2003 May;22(2):127-35.
22. Yang JH, Suk KS, Lee BH, et al. Efficacy and Safety of Different Aceclofenac Treatments for Chronic Lower Back Pain: Prospective, Randomized, Single Center, Open-Label Clinical Trials. *Yonsei Med J*. 2017 May;58(3):637-643. doi: 10.3349/ymj.2017.58.3.637.
23. Pareek A, Chandurkar N, Chandanwale AS, et al. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J*. 2009 Dec;18(12):1836-42. doi: 10.1007/s00586-009-1019-4.
24. Kumar S, Rani S, Siwach R, Verma P. To compare the efficacy and safety of fixed dose combination of thiocholchicoside and aceclofenac versus chlorzoxazone, aceclofenac and paracetamol in patients with acute lower backache associated with muscle spasm. *Int J Appl Basic Med Res*. 2014 Jul;4(2):101-5. doi: 10.4103/2229-516X.136789.
25. Добровольская ОВ, Торопцова НВ. Боль в спине и остеопороз: возможности симптоматического применения ацеклофенака. Клиническая фармакология и терапия. 2017;(2):1-8. [Dobrovolskaya OV, Toroptsova NV. Back pain and osteoporosis: opportunities of symptomatic use of aceclofenac. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017;(2):1-8. (In Russ.)].
26. Гонтаренко НВ, Цурган АВ, Каратеев АЕ. Лечение острой/подострой скелетно-мышечной боли с использованием алгоритма пошагового выбора назначения и контроля эффективности анальгетических средств. Предварительные данные программы АЛИСА (Анальгетическое Лечение с Использованием Системного Алгоритма). Современная ревматология. 2016;10(4):35-40. [Gontarenko NV, Tsurgan AV, Karateev AE. Treatment for acute/subacute musculoskeletal pain, by using an algorithm for stepwise choice of analgesic drugs and for monitoring their efficacy: preliminary data of the analgesic treatment using systemic algorithm (ATUSA) program. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):35-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-35-40
27. Masso Gonzalez EL, Patrignani P, Tacconelli S, Garcia Rodriguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun;62(6):1592-601. doi: 10.1002/art.27412
28. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000

Поступила 5.02.2018

Исследование поддержано ОАО «Гедеон Рихтер». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.