

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА АЭРТАЛ (АЦЕКЛОФЕНАК) В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ*

В ревматологической практике для комплексной терапии воспалительных и болевых синдромов наиболее часто применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обладающие выраженной противовоспалительной, анальгезирующей, жаропонижающей, а также антитромботической активностью.

Основными показаниями для назначения НПВП являются, прежде всего, такие воспалительные и дегенеративные заболевания суставов и позвоночника, как ревматоидный и реактивный артрит, псориатическая артропатия, острая ревматическая лихорадка, подагра, анкилозирующий спондилит, болезни мягких тканей, боль в нижней части спины (Low Back Pain) и др. НПВП эффективны при лечении приступов мигрени, почечной и печеночной колики, дисменореи и воспалительных заболеваний придатков, посттравматической и послеоперационной боли. В последнее время область применения НПВП значительно расширилась — их стали широко использовать для профилактики раннего развития атеросклероза у пациентов, страдающих аутоиммунными ревматическими заболеваниями, при лечении болезни Альцгеймера, а также для профилактики развития рака толстого кишечника у больных с наследственным аденоматозом толстой кишки и метастазов при злокачественных опухолях различной локализации.

Группа НПВП включает большое количество препаратов, которые различаются по анальгезирующей и противовоспалительной активности, путям введения препарата в организм, спектру нежелательных явлений и др. В связи с этим подходы к их назначению различаются в зависимости от клинических проявлений заболевания, возраста больных, прогнозируемой длительности лечения и т.д. При этом необходимо учитывать, что при приеме НПВП, особенно длительном, возможно развитие таких нежелательных явлений — тошнота, неприятные ощущения и боль в эпигастриальной области, метеоризм, диарея, а также эрозивно-язвенные поражения, кровотечения и перфорации стенки желудка, двенадцатиперстной кишки и кишечника. Применение НПВП у некоторых больных может спровоцировать развитие бронхоспазма, головокружения, бессонницы, нарушение костномозгового кровообращения, проявляющееся уменьшением количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, которые, впрочем, отмечают нечасто. Некоторые НПВП способствуют повышению артериального давления, на фоне их приема

*По материалам, ранее опубликованным в «Русском медицинском журнале», 2009, № 4, т. 17, с. 1–5, предоставленным компанией «Рихтер Гедеон».

снижается эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретиков и блокаторов β -адренорецепторов [2].

Одним из побочных эффектов НПВП является их возможное неблагоприятное воздействие на суставной хрящ, что особенно актуально при лечении больных с суставным синдромом (ревматоидный артрит, остеоартроз (ОА) и др.). Так, некоторые неселективные НПВП (индометацин, ибупрофен и др.) при длительном применении угнетают пролиферацию хондроцитов, вызывая тем самым усиление процессов дегенерации хрящевой ткани [6]. Считается доказанным также различное влияние НПВП на синтез протеогликанов хондроцитами. В частности, J.T. Dingle и M. Parker (1997) все НПВП подразделили на 3 группы в зависимости от их влияния на синтез компонентов матрикса хряща *in vitro*: ингибирующие (индометацин, напроксен, ибупрофен, нимесулид), нейтральные (пироксикам, набуметон) и стимулирующие (тенидап, ацеклофенак) [9]. Имеются также данные о нарастании частоты деструктивных изменений суставного хряща при приеме индометацина и напроксена, выявляемых рентгенологически [4].

Терапевтический эффект НПВП реализуется через подавление продукции циклооксигеназы (ЦОГ) с последующим снижением синтеза провоспалительных простагландинов (ПГ), в частности, ПГЕ₂. Все НПВП по степени ингибирования ЦОГ подразделяются на 2 группы — неселективные («классические», стандартные), в равной степени ингибирующие продукцию ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (диклофенак, индометацин, ибупрофен и др.) и селективные (специфические) ЦОГ-2 ингибиторы — нимесулид, мелоксикам, коксибы.

Различная степень эффективности и ингибирования ЦОГ, а также вариабельность фармакодинамических и фармакокинетических свойств НПВП, по-видимому, и лежит в основе объяснения (если не объясняет полностью) весьма широкого спектра их фармакологической активности. Такая функциональная гетерогенность применима также и к анальгезивной эффективности этих препаратов, хотя определение НПВП как «слабых анальгетиков» не совсем корректно, учитывая тот факт, что при послеоперационной боли некоторые НПВП оказывают значительно лучший обезболивающий эффект, чем опиоидные анальгетики [7]. За последние годы накоплены данные, свидетельствующие о том, что анальгезивный эффект НПВП не всегда можно объяснить только их способностью ингибировать синтез ПГ в периферических тканях. В частности, установлено, что некоторые препара-

ты группы НПВП, проникающие через гематоэнцефалический барьер, препятствуют обработке ноцицептивных сигналов в спинном мозге. Предполагаемыми мишенями НПВП в центральной нервной системе являются нейромедиаторы возбуждения, в частности глутамат, G-белки, серотонинэргические и опиатные пути, а также полиамины. Кроме того, показано, что некоторые НПВП могут ингибировать синтез ПГ непосредственно в центральной нервной системе [1].

Одним из препаратов, который получил широкое применение в ревматологической практике, является **ацеклофенак (Аэртал)** — дериват фенилуксусной кислоты, обладающий коротким периодом полужизни (4 ч) и хорошей эффективностью, сопоставимой с другими «стандартными» НПВП [3, 14]. Доказано, что ацеклофенак ингибирует оба изофермента ЦОГ с преимущественным угнетением ЦОГ-2, а также подавляет синтез ряда провоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкина (ИЛ)-1 [13]. Ацеклофенак быстро всасывается в организме — пиковая концентрация препарата в крови достигается уже через 1–3 ч после приема, при этом в синовиальной жидкости она составляет около 50% плазмы крови. Элиминация препарата осуществляется преимущественно (до 66%) с мочой [8]. Лечебная доза Аэртала составляет 200 мг/сут, поддерживающая — 100 мг/сут [5].

Фармакокинетика Аэртала (ацеклофенака) не меняется с возрастом, что очень важно при назначении его пожилым больным, а биодоступность не снижается при приеме с пищей [24]. Кроме того, не выявлено взаимодействия препарата с другими фармакологическими средствами, в частности с диуретиками, ингибиторами АПФ, антикоагулянтами и др. В частности, при сочетанном применении ацеклофенака и диуретиков не отмечено изменений артериального давления и осмолярности мочи. Не выявлено также отрицательных клинических эффектов при одновременном применении ацеклофенака с антидиабетическими препаратами, вместе с тем при длительном приеме НПВП все же иногда необходима коррекция дозы сахароснижающих препаратов. Сочетанный прием ацеклофенака и варфарина приводил к некоторому повышению концентрации последнего в плазме крови, однако существенного влияния на показатели коагулограммы это не оказывало. Не выявлено каких-либо изменений при одновременном приеме ацеклофенака и метотрексата, широко использующегося в комплексной терапии ревматических заболеваний [3].

С учетом того, что Аэртал широко используется в клинической практике с 1992 г. (в России препарат был зарегистрирован в 2002 г.), то к настоящему времени накоплен большой практический опыт по его применению при различных ревматических заболеваниях. Во многих клинических исследованиях продемонстрирована сходная эффективность ацеклофенака и других неселективных НПВП (диклофенака, пироксикама, напроксена) при ревматоидном артрите, ОА, анкилозирующем спонди-

лите и др. В экспериментах на животных показано, что ацеклофенак при равной эффективности со стандартными НПВП оказывает гораздо меньшее повреждающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так, его ульцерогенная доза в эксперименте оказалась примерно в 4 раза выше, чем у диклофенака, индометацина и напроксена. Проведенное сравнительное исследование ацеклофенака и селективных НПВП (целекоксиба и рофекоксиба) в отношении подавления активности ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в цельной крови человека показало, что ацеклофенак ингибирует оба изофермента, но преимущественно экспрессию ЦОГ-2 и, таким образом, по механизму действия приближается к селективным [17].

Доказана способность Аэртала (ацеклофенака) ингибировать синтез ряда провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α и ИЛ-1 β), что имеет важное значение при использовании его как при воспалительных заболеваниях суставов (ревматоидный артрит, подагрический артрит, анкилозирующий спондилит и др.), так и при ОА. Результаты исследования Y. Henrotin и соавторов (2001) свидетельствуют о потенциальной способности ацеклофенака оказывать влияние на процессы деградации матрикса хряща за счет ингибирования активности ИЛ-1 β и стимуляции синтеза глюкозаминогликанов (ГАГ) в хряще при ОА [13]. Как известно, ИЛ-1 β подавляет синтез хондроцитов и инициирует процессы деградации хряща в результате усиления высвобождения протеолитических ферментов. Установлено также стимулирующее влияние ацеклофенака на синтез антагониста рецепторов ИЛ-1 β в человеческих хондроцитах и подавление продукции металлопротеиназ [4]. Таким образом, применение ацеклофенака в этих случаях оказывает как симптомомодифицирующий, так и в некоторой степени патогенетический эффект. В частности, в клинических исследованиях продемонстрирован ингибирующий эффект ацеклофенака на продукцию ПГЕ₂ в синовиальной жидкости больных с гонартрозом.

С учетом этих данных **применение ацеклофенака при ОА является патогенетически обоснованным**. Так, в исследовании H.E.L. Najjal и соавторов (2003), выполненном *in vitro* на хряще, полученном при оперативном лечении больных ОА, показано, что применение целекоксиба, в отличие от диклофенака, увеличивало число [3H]-PG молекул, участвующих в синтезе ПГ хряща, а также повышало концентрацию вновь синтезированных молекул гиалуроновой кислоты [11]. Подобные эффекты выявлены и при применении ацеклофенака, который в исследованиях *in vitro* приводил к стимуляции синтеза ГАГ в хрящевой ткани у больных ОА.

Важным также является установленный факт, свидетельствующий о том, что анальгезирующий эффект ацеклофенака у пациентов с ОА сопоставим с другими НПВП, в том числе диклофенаком, пироксикамом и напроксеном. Так, в исследовании D.E. Ward и соавторов (1995) продемонстрировано, что у двух групп больных с ОА коленных суста-

вов (n=397) через 12 нед терапии ацеклофенаком (200 мг/сут) и диклофенаком (150 мг/сут) отмечалось значимое уменьшение болевого синдрома, оцениваемого по 100-мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ), при этом в группе ацеклофенака интенсивность боли уменьшилась на 75%, в группе диклофенака — на 70% [23]. Другие параметры заболевания — общее самочувствие, боль при движении и функциональная активность также значительно улучшились в обеих группах, однако, согласно данным опроса, большее предпочтение пациенты отдавали ацеклофенаку (71% против 59%; p=0,005).

В другом 8-недельном двойном слепом исследовании у пациентов с ОА коленных суставов (n=240) использовался ацеклофенак и пироксикам. На фоне терапии в обеих группах отмечалось существенное уменьшение интенсивности боли и улучшение функции суставов согласно индексу тяжести ОА LOSI (Lequense Osteoarthritis Severity Index), однако, лучший результат наблюдался у больных, получавших ацеклофенак [21]. Аналогичные результаты были получены и в другом сравнительном исследовании ацеклофенака и пироксикама у больных с гонартрозом [22].

В 12-недельном исследовании, в котором принимали участие 374 больных с ОА коленных суставов, была установлена сопоставимая терапевтическая эффективность ацеклофенака (200 мг/сут, 1-я группа) и напроксена (1000 мг/сут, 2-я группа). К концу курса терапии большинство обследованных пациентов отмечали уменьшение выраженности боли в покое и при движении, при этом объем движений в пораженных суставах увеличился у 81% больных 1-й группы и у 84% 2-й группы, а улучшение общего состояния отметили 73 и 69% пациентов соответственно [15].

У больных ревматоидным артритом при назначении ацеклофенака наблюдался хороший противовоспалительный и анальгезирующий эффект, сравнимый с приемом «стандартных» НПВП — диклофенака, индометацина и теноксикама. Так, в многоцентровом двойном слепом 6-месячном исследовании было проведено сравнение ацеклофенака (200 мг/сут, 170 больных) и диклофенака (150 мг/сут, 173 больных) в параллельных группах [19]. Оба препарата достоверно уменьшали выраженность боли, индекс Ричи и утреннюю скованность уже через 15 дней от начала терапии, при этом достигнутый положительный эффект сохранялся в течение всего периода лечения. По оценке больных хороший или очень хороший результат терапии был у 70,3% пациентов при лечении ацеклофенаком и у 65,6% — диклофенаком, а по оценке исследователя — у 76,3 и 69,6% больных соответственно.

С учетом того, что при серонегативных спондилоартропатиях НПВП являются основой медикаментозной терапии, то к их эффективности и переносимости предъявляются особые требования. Проведенные исследования эффективности ацеклофенака и стандартных НПВП у больных анкилозирующим спондилитом показали их эквивалентность, однако лучший профиль переносимости

и безопасности продемонстрировал ацеклофенак. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании назначение ацеклофенака в дозе 200 мг/сут и напроксена в дозе 1000 мг/сут одинаково эффективно снижали интенсивность боли и способствовали улучшению функциональной активности у 126 пациентов с анкилозирующим спондилитом [20]. В другом исследовании была продемонстрирована равная терапевтическая эффективность ацеклофенака и других НПВП (индометацина, теноксикама и напроксена) в отношении купирования боли, уменьшения продолжительности утренней скованности и улучшения двигательной активности при болезни Бехтерева [10].

Как известно, целесообразность применения того или иного препарата в клинической практике невозможна без всестороннего изучения его переносимости. Одним из серьезных побочных эффектов НПВП, ограничивающих их применение, является развитие НПВП-индуцированных гастропатий, проявляющихся эрозиями (часто множественными) и язвами антрального отдела желудка. Основными факторами риска их развития являются пожилой возраст больных, наличие в анамнезе язвенной болезни, желудочно-кишечного кровотечения или мелены, длительный прием НПВП в высоких дозах, одновременное применение НПВП и препаратов других фармакологических групп (глюкокортикоидов, антикоагулянтов и др.) [2].

Данные многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что частота возникновения неблагоприятных явлений со стороны органов ЖКТ при приеме подавляющего большинства неселективных НПВП достигает 30%, а госпитализация пациентов пожилого возраста из-за развития пептической язвы в 4 раза выше по сравнению с лицами той же возрастной группы, не принимающими НПВП.

На сегодняшний день общепринятым считается факт, что нет абсолютно безопасных НПВП, в связи с чем они могут быть условно подразделены на 2 группы: с высоким и низким риском развития побочных эффектов со стороны органов ЖКТ. Спектр нежелательных явлений при лечении ацеклофенаком оказался близок к таковому при лечении другими НПВП, однако существенно различался по частоте их развития. Это было продемонстрировано в исследовании **SAMM** (Safety Assessment of Marketed Medicines), в котором принимали участие 10 142 больных (7890 пациентам был назначен ацеклофенак, 2252 пациентам — диклофенак), с ревматоидным артритом, ОА и анкилозирующим спондилоартритом [12]. Результаты исследования свидетельствовали о лучшем профиле переносимости ацеклофенака в сравнении с диклофенаком (рис. 1). Авторы сформулировали вывод о том, что **применение ацеклофенака сопровождалось меньшим риском развития НПВП-гастропатий и лучшей переносимостью** даже с учетом того, что среди больных, получавших ацеклофенак, было значительно больше пациентов с патологией ЖКТ в анамнезе.

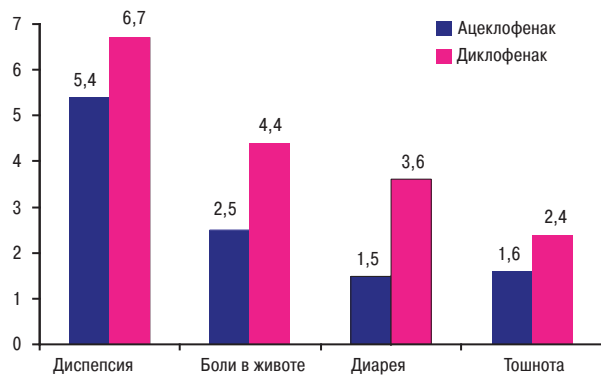


Рис. 1. Частота нежелательных явлений (%) при приеме ацеклофенака и диклофенака

В исследовании А. Yanagawa и соавторов (1998) изучалось возможное побочное действие ацеклофенака и диклофенака на слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки (по результатам фиброгастродуоденоскопии) в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [25]. Эндоскопические изменения после 2-недельного приема ацеклофенака, диклофенака и плацебо достоверно чаще наблюдались в группе диклофенака. При этом было установлено, что у пациентов, получавших диклофенак, содержание гексозамина (фактора, оказывающего цитопротекторное действие) и локальный кровоток в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки были значимо снижены, в то время как при лечении ацеклофенаком эти показатели достоверно не отличались от группы плацебо.

Результаты этих исследований корреспондируют с таковыми в работе М. J. Llorente Melero и соавторов (2002), в которой был представлен сравнительный популяционный анализ частоты желудочно-кишечных кровотечений при применении различных НПВП по данным медицинских учреждений Испании (были изучены данные по 180 995 пациентам за 4-летний период) [18]. Как видно из рис. 2, прием ацеклофенака и мелоксикама сопровождался наименьшим риском развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ, в то время как при применении кеторолака и индометацина риск желудочно-кишечных кровотечений был выше более чем в 10 раз.

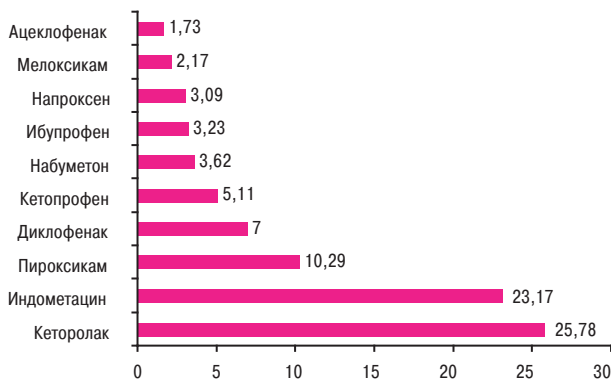


Рис. 2. Частота развития (случаи/1000 человеко-лет) кровотечений из верхних отделов ЖКТ

Исходя из представленных данных, можно констатировать, что ключевым моментом в выборе НПВП ревматологом является его высокая клиническая эффективность, безопасность, а также хорошая переносимость. В этом плане интересны результаты Европейского обсервационного когортного исследования, в котором анализировалась эффективность применения ацеклофенака у 23 407 больных с воспалительными и дегенеративными ревматическими заболеваниями [16]. В этом исследовании оценивалась степень выраженности боли на фоне проводимой терапии, общая удовлетворенность лечением, а также уровень комплаентности. Полученные результаты продемонстрировали быстрый и продолжительный анальгезирующий эффект ацеклофенака, при этом улучшение общего состояния наблюдалось у 84% обследованных пациентов, а 93,5% больных отметили удовлетворенность лечением по окончании исследования.

Таким образом, суммируя данные по эффективности и переносимости ацеклофенака, полученные в многочисленных контролируемых клинических исследованиях, можно заключить, что **ацеклофенак (Аэртал) является высокоэффективным НПВП и имеет при этом ряд преимуществ перед другими «стандартными» НПВП:** быстрый период полураспада (4 ч), что снижает возможность кумуляции препарата и, соответственно, риск развития побочных эффектов; высокая биодоступность, которая не зависит от приема пищи; сравнимая фармакокинетика у лиц различных возрастных групп; сопоставимая эффективность с диклофенаком, индометацином, напроксеном и кетопрофеном при лечении дегенеративных и воспалительных заболеваний суставов; лучшая желудочно-кишечная переносимость в сравнении с другими «стандартными» НПВП по данным клинико-эндоскопических исследований; возможность сочетанного применения с препаратами других фармакологических групп (непрямыми антикоагулянтами, гипогликемическими препаратами, диуретиками); отсутствие доказательств отрицательного влияния на хрящ.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Декскетопрофен трометамол** / Описание лекарственного продукта. – Б.и, 2003. – 58 с.
2. **Насонов Е.Л.** Нестероидные противовоспалительные препараты: новые аспекты применения в ревматологии и кардиологии // РМЖ. – 2003. – Т. 11, № 23. – С. 1280–1284.
3. **Насонова В.А.** Ацеклофенак – безопасность и эффективность // РМЖ. – 2003. – Т. 11, № 5. – С. 3–6.
4. **Чичасова Н.В.** Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов // РМЖ. – 2005. – Т. 13, № 8. – С. 539–543.
5. **Aceclofenac.** Almirall Prodespharma S.A – Barcelona, 2003. – 120 p.
6. **Brandt K.D.** The mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // J. Rheum. – 1991. – Vol. 18. – P. 120–121.
8. **Brandt K.D.** The role of analgesics in the management of osteoarthritis pain // Am. J. Therap. – 2000. – Vol. 7. – P. 75–90.
9. **Creamer J.** A comparison of the pharmacokinetics of single and repeated doses of aceclofenac in young and elderly volunteers // Brit. J. Clin. Res. – 1992. – Vol. 3. – P. 99–107.
10. **Dingle J.T., Parker M.** NSAID stimulation of human cartilage matrix synthesis: a study of the mechanism of action of aceclofenac // Clin. Drug Invest. – 1997. – Vol. 14. – P. 353–362.
11. **Dooley M., Spencer C.M., Dunn C.J. et al.** Aceclofenac. A reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease // Drugs. – 2001. – Vol. 61, N 9. – P. 1351–1378.

12. **Hajjal H.E.L., Marcellis A., Devogelaer J.-P., Manicourt D.-H.** Celecoxib has a positive effect on the overall metabolism of hyaluronan and proteoglycans in human osteoarthritic cartilage // *J. Rheum.* — 2003. — Vol. 30. — P. 2444–2451.

13. **Haskinsson E.C., 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. Rheumatol. Inflamm.* — 2000. — Vol. 17. — P. 1–7.

14. **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. — Vol. 50. — P. 391–399.

15. **Huskisson E.C.** Editorial. Aceclofenac: Ace or just another Jack? // *Europ. J. Rheum. Inform.* — 1996. — Vol. 16, N 1. — P. 1–2.

16. **Kornasoff D., Frerick H., Bowdler J., Montull E.** Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis // *Clin. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 16. — P. 32–38.

17. **Lemmel E.M., Leeb B., De Bast J., Aslanidis S.** Patient and physician satisfaction with aceclofenac results of the European Observational Cohort Study // *Curr. Med. Res. Opt.* — 2002. — Vol. 18, N 3. — P. 146–153.

18. **Lidburg P.s., Vojnovic J., Warner T.D.** COX2/COX1 selectivity of aceclofenac in comparison with celecoxib and rofecoxib in the human whole blood assay / Fifth world Congress of the OARS, Barcelona, Spain, 4–6 October, 2000. — Suppl. B, Th053.

19. **Llorente Melero M.J., Tenias Burillo J.M., Zaragoza M.** Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with

individual non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2002. — Vol. 94. — P. 7–18.

20. **Pasero G., Marcolongo R., Serni U. et al.** A multi-centre, double-blind comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis // *Rev. Esp. Reumatol.* — 1992. — Vol. 19. — P. 263–268.

21. **Pasero G., Ruju G., Macolongo R. et al.** Aceclofenac versus naproxen in the treatment of ankylosing spondylitis: a double-blind, controlled study // *Curr. Nher. Res.* — 1994. — Vol. 55. — P. 833–842.

22. **Perez Busquiner M., Calero E., Rodriguez M. et al.** Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis // *Clin. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 16. — P. 154–159.

23. **Torri G., Vignati C., Agrifoglio E. et al.** Aceclofenac versus piroxicam in the management of osteoarthritis of the knee: a double-blind controlled study // *Curr. Ther. Res.* — 1994. — Vol. 55. — P. 576–583.

24. **Ward D.E., Veys E.M., Bowdler J.M., Roma J.** Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis // *Clin. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 14. — P. 656–662.

25. **Wood S.G., Fitzpatrick K. et al.** Pharmacokinetics and metabolism of a new NSAAD/analgesic aceclofenac in man // *Pharm. Res.* — 1990. — Vol. 7, N 9. — P. 521.

26. **Yanagawa A., Endo T., Kusakari K. et al.** Endoscope evaluation of aceclofenac-induced gastroduodenal mucosal damage: a double-blind comparison with sodium diclofenac and placebo // *J. J. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 18. — P. 249–259. □

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Сведения о пользе и риске препаратов в инструкциях неполные

По материалам content.nejm.org;
www.medscape.com

В статье двух врачей, опубликованной «NEJM», поднимается проблема недостаточного информирования Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) об эффективности и безопасности лекарственных средств.

Самый непосредственный способ передачи данных об эффективности и безопасности — это инструкции по медицинскому применению. Но нередко они не содержат всей полноты информации относительно безопасности и эффективности, которой располагает FDA на этапе выдачи разрешений на маркетинг. Как отмечают авторы, зачастую важные сведения не попадают ни в инструкции, ни на журнальные страницы.

Один из приводимых ими примеров — препарат Lunesta (эзопиклон), одобренный в 2004 г. для лечения хронической инсомнии (бессонницы). Компания «Sepracor Inc.», производитель препарата, вела интенсивную рекламную кампанию, направленную на непосредственного потребителя, которая в 2007 г. обходилась по 750 тыс. дол. США в день. Реклама сулила превращение, как из куколки в бабочку, из мучающегося бессонницей в мирно спящего каждую ночь человека. В инструкции же есть информация о клинических испытаниях, в которых участвовал препарат, но количественное отличие его от плацебо не указано.

Однако, пишут авторы статьи, результаты самого крупного и продолжительного исследования, поданные в FDA, свидетельствуют, что на фоне приема препарата состояние пациентов продолжало соответствовать критериям хронической инсомнии. Эти участники засыпали в среднем на 15 мин быстрее

принимавших плацебо и пребывали в состоянии сна на 37 мин дольше. Отличий в характере пробуждения и уровне работоспособности на следующий день между группами не наблюдали, отмечают авторы публикации. Вообще, пишут они, одобрение препарата FDA не означает, что тот хорошо работает, а просто что его польза превышает риск. Сотрудники компании «Sepracor» сказали обратившемуся к ним за комментарием представителю «Medscape», что они всегда готовы предоставлять медицинским работникам необходимую информацию.

Похожий пример авторы статьи приводят относительно препарата для лечения инсомнии Rozerem (рамельтеон) компании «Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.».

Иногда, отмечают авторы, инструкции не содержат полных данных о безопасности препарата. К примеру, в инструкции применяемого при онкопатологии препарата Zometa®/Зомета® (золендроновая кислота, «Novartis International AG») есть предупреждение о том, что доза 8 мг несет больший риск нарушений со стороны почек, чем доза 4 мг. В то же время в клиническом исследовании умерли 19% пациентов, принимавших Zometa в дозе 4 мг, 19% получавших препарат сравнения и 33% применявших Zometa в дозе 8 мг.

Прошло 7 лет, прежде чем инструкция была изменена, так что теперь не рекомендуют назначать препарат в повышенной дозировке, правда не уточняя причину. «Novartis» и «Takeda» представителю «Medscape» экспресс-комментарий дать отказались.

Авторы сообщают также о своем пилотном проекте по повышению информативности инструкций по медицинскому применению и об очередной встрече с членами экспертного комитета FDA по этому поводу, назначенной на ноябрь 2009 г.