

Р.М. Балабанова

Лаборатория
научно-организационных
проблем ревматологии
Института ревматологии
Российской академии
медицинских наук

АЭРТАЛ — АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Ревматические заболевания (РЗ) включают более 100 нозологий, среди которых наиболее распространенными являются остеоартроз (ОА), спондилоартриты, ревматоидный артрит. **Заболевания** отличаются по патогенезу, клиническим проявлениям, но имеют одну общность — хронический болевой синдром. Все болевые синдромы на основании патогенеза можно разделить на три основные группы: ноцицептивные, неврогенные и психогенные [1]. Для РЗ наиболее характерна ноцицептивная боль, возникающая при раздражении (активации) первичных чувствительных нейронов-ноцицепторов механическим, термическим или химическим раздражителем. Среди последних ведущую роль играют такие альгогены, как простагландины, оксид азота, серотонин, брадикинин, субстанция Р. Следует отметить, что часть ноцицепторов при нормальных условиях не реагируют на раздражители, но становятся возбудимыми при воспалении. При этом из периферических отделов С-ноцицепторов секретируются нейрокинины, которые способствуют высвобождению из тучных клеток и лейкоцитов простагландинов, различных цитокинов, биогенных аминов, индуцирующих воспаление. Ноцицепторами обильно снабжены ткани суставов, в которых при РЗ возникает боль, принимающая хронический характер. Установлено, что в хронизации боли и ее выраженности играют роль не только воспаление, но и социально-психологические факторы: уровень образования, профессиональная занятость, материальное положение, депрессия и др. [2].

Патогенетическая терапия хронической боли должна быть направлена на подавление синтеза и выделения альгогенов, то есть устранение воспаления; ограничение поступления сигнала в ЦНС; активацию структур антиноцицептивной системы. Наиболее выраженным обезболивающим и **противовоспалительным эффектом** обладают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), механизм действия которых обусловлен подавлением синтеза простагландинов, образующихся в результате метаболизма арахидоновой кислоты, путем торможения активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ) как на периферии, так и в структурах ЦНС. Если ЦОГ-1 (конституциональная) участвует в синтезе простагландинов, необходимых для реализации физиологических функций, то ЦОГ-2 образуется в высоких концентрациях в зоне воспаления, подавлением ее активности обусловлен **противовоспалительный эффект** НПВП.

В ревматологии НПВП являются препаратами первого ряда для купирования боли. При выборе того или иного препарата необходимо учитывать не только их **эффективность**, но и безопасность. Практически для всего класса НПВП характерны побочные **эффекты**, напрямую связанные с подавлением ЦОГ-1-зависимого синтеза простагландинов: поражение слизистой оболочки практически всех отделов желудочно-кишечного тракта (от пищевода до кишечника), нарушение функции почек, агрегации тромбоцитов, системы кровообращения. Риск нежелательных **эффектов** возрастает у лиц старшей возрастной группы, у пациентов, принимающих кортикостероиды, НПВП в высоких дозах. Подробное представление о механизмах действия, побочных реакциях, схемах и дозах, совместимости с другими препаратами дано в ряде монографий [3–5].

Для российских ревматологов (Прим. ред. — а также в Украине) относительно новым является препарат ацеклофенак (Аэртал), хотя зарегистрирован препарат был в конце прошлого века. Рекомендуется прием препарата по 100 мг дважды в сутки. **Аэртал** имеет высокую биодоступность, пиковая концентрация в плазме крови достигается через 1–3 ч, период полувыведения относительно короткий — 4 ч. Спектр механизмов действия ацеклофенака достаточно широк, включает как ЦОГ-зависимые, так и ЦОГ-независимые. Препарат умеренно ингибирует обе ЦОГ, поэтому более безопасен в отношении желудочно-кишечного тракта. Принимая во внимание тот факт, что в патогенезе практически всех РЗ важная роль отводится провоспалительным цитокинам, оксиду азота, металлопротеиназам, представляется важной способность ацеклофенака подавлять синтез интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли (ФНО)-α, оксида азота. Кроме того, препарат угнетает экспрессию молекул клеточной адгезии (L-селектин), подавляет адгезию нейтрофилов к эндотелию, что обеспечивает выраженный **противовоспалительный эффект**. В последние годы особое внимание специалисты уделяют влиянию НПВП на хрящ, подразделяя их на хондронегативные, нейтральные по отношению к ткани хряща и протекторные. В эксперименте ацеклофенак продемонстрировал способность повышать синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты в культуре клеток хряща больных ОА, а также снижать продукцию металлопротеиназ, вызывающих деструкцию костной и хрящевой ткани [6, 7].

Эффективность **Аэртала** сравнивали с различными анальгетиками и НПВП. При гонартрозе в те-

чение 6 нед 168 пациентов получали либо 200 мг ацеклофенака, либо 3 г парацетамола. По завершении исследования оказалось, что ацеклофенак был эффективнее в отношении купирования боли при лучшей переносимости [8]. Более длительное (12-недельное) наблюдение пациентов с ОА коленных суставов, получавших ацеклофенак 200 мг/сут или напроксен 1 г/сут, показало, что при равном **анальгетическом** эффекте отмечено значительно меньшее число нежелательных явлений (преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта): 12,6 и 16,3% соответственно [9]. Большинство больных РЗ нуждаются в длительном применении НПВП, и поэтому очень важна хорошая переносимость препарата, что доказано в исследовании SAMM [10]. Это исследование основано на выборке из популяции в условиях обычной клинической практики более 10 тыс. пациентов, страдающих ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, ОА. Ацеклофенак получали 7890 пациентов в обычной суточной дозе, 2252 пациента — диклофенак 150 мг/сут. В исследование не включались пациенты с язвенной болезнью в стадии обострения, с желудочно-кишечным кровотечением, нарушением функции почек, гиперчувствительностью к НПВП, аллергическим анамнезом, а также предшествующим приемом НПВП в течение 30 дней до первого визита. Период лечения продолжался 12 мес. Разрешен был прием сопутствующих медикаментов. По демографическим показателям пациенты в обеих когортах практически не отличались. Среди больных, получавших ацеклофенак, было больше пациентов с диспепсией в анамнезе. Около 20% больных имели в анамнезе желудочно-кишечные **заболевания**. Годичное лечение закончили 27,9% пациентов, получавших ацеклофенак, и 27% — диклофенак. Большинство побочных реакций носили легкий или умеренный характер. У 22,4% больных, получавших ацеклофенак, и у 27,1%, лечившихся диклофенаком, развились побочные реакции. Наиболее частыми из них были проблемы со стороны системы пищеварения (10,6 и 15,2% соответственно). Число побочных реакций, развившихся приблизительно у 1% больных, представлено в табл. 1.

Таблица 1

Число пациентов (%), имевших побочные эффекты с частотой приблизительно 1% [10]

Побочный эффект	Ацеклофенак (7890)	Диклофенак (2252)	p
Диспепсия	5,4	6,7	0,02
Абдоминальная боль	2,5	4,4	0,001
Диарея	1,5	3,6	0,001
Тошнота	1,6	2,4	0,01
Головокружение	1,1	0,7	0,07
Инфекция	1	0,8	нд

нд — недостоверно.

Несколько чаще на ацеклофенак отмечены реакции со стороны нервной системы в виде головной боли, головокружения, депрессии (3% против 1,9%), но тяжесть их не превышала среднюю степень. Побочные эффекты чаще развивались в более старшей

возрастной группе и чаще у женщин, чем у мужчин (25 и 21% соответственно). Тяжелые побочные реакции были зарегистрированы у 1,5% больных, получавших ацеклофенак и у 1,9% — диклофенак. Тяжелых побочных реакций со стороны гепатобилиарной системы не отмечено. Причинами отмены лечения были: недостаточный эффект (15,9%), побочные реакции (14,9%) и невозможность наблюдения (10,1%). Настоящее исследование свидетельствует в пользу того, что ацеклофенак можно применять для длительного лечения больных РЗ.

Хорошо известно, что для проведения клинических испытаний производится тщательный отбор пациентов по критериям включения и исключения, поэтому данные клинических исследований не всегда можно экстраполировать на обычную врачебную практику. Крупномасштабные исследования по применению НПВП в повседневной практике в большей степени соответствуют тому, как пациенты выполняют предписания врача и оценивают тот или иной препарат. Одним из таких исследований явилось Европейское когортное исследование по оценке эффективности и переносимости ацеклофенака, в котором приняли участие врачи Австрии, Бельгии, Греции, Германии [11]. Среди включенных в исследование большинство составили пациенты с ОА (n=1877), практически равное число пациентов было с ревматоидным артритом (n=670), болью в нижней части спины (n=690), посттравматической болью (n=633), значительно меньше — с анкилозирующим спондилитом (n=232) и болью в шейном отделе позвоночника (n=164). Смена НПВП была обусловлена отсутствием эффекта у 45,5% больных, плохой переносимостью — у 35%, комбинацией этих причин — у 19,5%. Оценка **анальгетического** эффекта ацеклофенака представлена в табл. 2.

Таблица 2

Число пациентов (%), оценивших динамику выраженности боли за 3 визита [11]

Боль	Визит первый	Визит второй	Визит третий
Отсутствует	1	13	32
Легкая	7	50	51
Умеренная	51	32	15
Сильная	41	5	2

Как видно из табл. 2, ко второму визиту существенно возросло число больных с отсутствием боли или наличием ее в легкой степени, к третьему визиту треть пациентов не испытывали боли, у половины больных она была слабовыраженной. По-видимому, выраженным **анальгетическим** эффектом объясняется высокая удовлетворенность пациентов терапией ацеклофенаком — 87 и 90% (ко второму и третьему визитам соответственно). В исследуемой группе оказалась очень высокой комплаентность — 94%, что свидетельствует о том, что пациенты следовали рекомендациям врача на всем протяжении исследования.

Результаты, полученные как в краткосрочных, так и длительных исследованиях при различных РЗ воспалительного характера, проведенных в условиях жесткого отбора и обычной врачебной практики, свидетельствуют о высокой эффективности

ацеклофенака (Аэртала) при хорошей переносимости, что позволяет широко применять его в ревматологии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кукушкин М.Л. (2006) Боль в спине: принципы патогенетической терапии. РМЖ, 14: 389–394.
2. Голубев В.Л., Данилов А.Б. (2010) Психологические установки пациента и переживание боли. РМЖ, спецвыпуск «Болевой синдром», 2–5.
3. Насонов Е.Л. (2000) Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). Анко, Москва.
4. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. (2009) Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. ИМА-ПРЕСС, Москва.
5. Шварц Г.Я. (2004) Современные нестероидные противовоспалительные препараты. Реафарм, Москва.
6. Akimoto H., Yamazaki R., Yashimoto S. et al. (2000) A major metabolite of aceclofenac 4-hydroxy aceclofenac suppresses the interleukin-1 induced production of pro-matrix metalloproteinases and release of sulfated-glycosaminoglycans from rabbit articular chondrocytes. Eur. J. Pharmacol., 401(3): 429–436.

7. Blot L., Marcelis A., Devogelaer J.-P. et al. (2000) Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. British J. Pharmacol., 131: 1413–1421.

8. Batlle-Gualda E., Román Ivona J., Martín Mola E. et al. (2007) Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double blind 6 week randomised controlled trial. Osteoarthr. Cartilage, 15(8): 900–908.

9. Korsanoff D., Frerick H., Bowdler J. et al. (1997) Aceclofenac is well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. Clin. Rheumatol., 16(1): 32–38.

10. Huskisson E., Irani M., Murrey F. (2000) A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac in patients with rheumatic disease. Eur. J. Rheumatol., 7: 1–7.

11. Lemmel E., Leeb B., De Bast J., Aslanidis S. (2002) Patients and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study. Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. Curr. Med. Res. Opin., 18(3): 146–153.

По материалам публикации Риммы Михайловны Балабановой, заведующей лабораторией, доктора медицинских наук, профессора, предоставленной компанией «Рихтер Гедеон»: РМЖ (2011) 25: 1544–1545 (http://www.rmj.ru/articles_theme_7.htm) □

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Ревматоидный артрит значительно повышает риск возникновения инсульта и фибрилляции предсердий

Подготовлено В.Г. Безшейко

Пациенты с ревматоидным артритом (РА) имеют повышенный риск развития таких опасных для жизни состояний, как инсульт и фибрилляция предсердий (ФП) — к такому выводу пришла группа ученых из Дании после проведения лонгитудинального общенационального когортного исследования.

В этом исследовании доктор Джеспер Линдхардсен (Jesper Lindhardtsen) из Гентовтской больницы при Копенгагенском университете (Copenhagen University Hospital Gentofte), Дания, с коллегами с помощью национальной регистрационной системы отобрал 4 182 335 жителей Дании в возрасте старше 15 лет, из которых 18 247 (70% женщин) имели РА. Средняя продолжительность заболевания составила 4,8 года (размах квартилей 2,3–8,1).

На протяжении периода наблюдения (1997–2009 гг.) ФП была зарегистрирована у 165 343, а инсульт — у 156 484 обследуемых. При этом среди лиц с РА зарегистрировано 718 и 774 случая возникновения указанных состояний соответственно.

Статистические расчеты показали, что у пациентов с РА инцидентность в отношении ФП была приблизительно на 40% выше, чем в общей популяции (относительный риск (ОР) 1,41; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,31–1,51). Частота этого события составила 8,2 на каждые 1000 человеко-лет у лиц с РА в сравнении с 6,0 на 1000 человеко-лет в общей популяции.

При этом у женщин и обследуемых более молодого возраста с РА ФП отмечалась чаще. Абсолютный риск ее возникновения при РА был повышен на 25% в старшей и на 70% — в младшей возрастной группе. Указанный риск оставался на прежнем уровне после стандартизации по применению антагонистов витамина К и наличию сердечно-сосудистых заболеваний.

Также ученые выявили, что среди пациентов с остеоартритом, в отличие от лиц с РА, риск ФП повышался в значительно меньшей мере (ОР 1,17; 95% ДИ 1,08–1,24), хотя эта категория пациентов получала от врачей больше внимания в отношении выявления нарушений ритма сердца.

Данные, полученные по инсульту, свидетельствуют о частоте этого события на уровне 7,6 случая на каждые 1000 человеко-лет при РА и 5,7 случая на 1000 человеко-лет — в общей популяции. ОР развития инсульта у лиц с РА в сравнении с остальными обследуемыми составил 1,29 (95% ДИ 1,20–1,39).

По мнению ученых, полученные результаты, указывающие на повышенный риск возникновения инсульта и ФП при РА, свидетельствуют о необходимости более раннего начала антикоагулянтной терапии для этой категории пациентов. Кроме того, учитывая важную роль воспаления в патогенезе инсульта и ФП, указанное исследование подчеркивает необходимость более жесткого контроля воспаления с помощью противоревматических препаратов, модифицирующих течение болезни.

Lindhardtsen J., Ahlehoff O., Gislason G.H. et al. (2012) Risk of atrial fibrillation and stroke in rheumatoid arthritis: Danish nationwide cohort study. BMJ, 344: e1257.