

В.А. Насонова
А.Е. Каратеев

НИИ ревматологии РАМН,
Москва

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛИ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: МЕСТО АЦЕКЛОФЕНАКА*

Ключевые слова:

нестероидные
противовоспалительные
препараты, ревматические
заболевания, ацеклофенак.

Резюме. Особое место среди обезболивающих средств, используемых в ревматологии, принадлежит нестероидным противовоспалительным препаратам. Описаны эффекты ацеклофенака при ревматических заболеваниях. Отмечено, что он является доступным качественным нестероидным противовоспалительным препаратом, отличающимся сбалансированным анальгезирующим и противовоспалительным действием и хорошей переносимостью и может быть рекомендован как для быстрого обезболивания в urgentных ситуациях, так и для длительного лечения боли при хронических заболеваниях.

Боль, связанная с патологией суставов и позвоночника — основное проявление наиболее распространенных ревматических заболеваний (РЗ). Это первая и главная жалоба пациентов, а также важнейший фактор, ухудшающий качество жизни. Поэтому максимально полное и быстрое купирование боли — первоочередная задача противоревматической терапии. При этом эффективное обезболивание воспринимается пациентами как важнейший критерий уровня медицинской помощи и квалификации врача [1–4].

Конечно, само по себе купирование боли не означает замедления прогрессирования заболевания. Широко применяемые в ревматологической практике анальгетики, не обладающие противовоспалительным эффектом (парацетамол и опиоиды), — чисто симптоматическое средство, они облегчают страдание лишь на момент использования и не оказывают значимого «последствия». Нет данных, что курсовое применение анальгетиков (без назначения патогенетических противоревматических препаратов) уменьшает выраженность боли после прекращения их приема.

Тем не менее использование симптоматических анальгетиков в комплексном лечении РЗ абсолютно оправдано. Ведь большинство противоревматических препаратов, способных влиять на развитие болезни, таких как базисные противовоспалительные препараты при ревматоидном артрите — РА (за исключением биологических средств), «хондропротекторы» при остеоартрозе и лекарства, снижающие уровень мочевой кислоты при подагре, не обеспечивают быстрого облегчения боли. Анальгетики играют роль терапии «первой ступени», которая назначается в дебюте болезни, когда диагноз неясен и требуется детальное обследование. В дальнейшем их применение продолжается для обеспечения удовлетворительного качества жизни больного и более комфортного жи-

дания начала действия патогенетической терапии. В том случае, если патогенетическая терапия оказывается успешной и приводит к ремиссии, необходимость в приеме симптоматических анальгетиков отпадает [1–4].

Особое место среди обезболивающих средств, используемых в ревматологии, принадлежит нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП).

Одним из наиболее общих и без преувеличения ключевых механизмов, сопровождающих развитие различных патологических процессов, протекающих в человеческом организме, является гиперэкспрессия циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2), фермента, работа которого обеспечивает быстрое повышение локальной концентрации простагландина (ПГ) H_2 . Последний, в свою очередь, становится субстратом для синтеза важнейшего медиатора боли и воспаления — ПГ E_2 . К ЦОГ-2-зависимым процессам относятся появление и усиление боли вследствие тканевого повреждения любого генеза, формирование хронического болевого синдрома, местная и системная воспалительная реакция, локальная и системная гипертермия, катаболические процессы, неоангиогенез, опухолевый рост и др. Основное фармакологическое действие НПВП, которые являются обратимыми ингибиторами ЦОГ-2 (необратимо блокирует ее лишь ацетилсалициловая кислота), связано с подавлением этого патогенетического механизма, что определяет широту их терапевтического потенциала [1–4].

Поскольку боль при РЗ тесно связана с процессами воспаления, чрезвычайно важным представляется наличие у НПВП не только анальгезирующего, но и значимого противовоспалительного эффекта. Наличие последнего четко демонстрирует опыт применения НПВП при РА. Как показывают данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), НПВП при этом тяжелом воспалительном заболевании не только эффективно уменьшают выраженность боли и улучшают общее самочувствие, но и демонстрируют четкое противовоспалительное действие, что проявляется достоверной положи-

*По материалам, ранее опубликованным в журнале «Современная ревматология», 2009, № 3, с. 58–65, предоставленным представительством «Рихтер Гедон» в Украине.

тельной динамикой таких показателей, как индекс Ричи и длительность утренней скованности [1].

Важным, хотя и малоизученным аспектом фармакологического действия НПВП, является их способность влиять на центральные механизмы передачи болевого импульса. Прохождение мощного афферентного болевого импульса и стойкая активация нейронов, расположенных в задних рогах спинного мозга, вызывают реакцию со стороны глиальных клеток, сопровождающуюся выбросом провоспалительных субстанций, прежде всего ПГЕ₂. Этот процесс, с которым связывают феномен «взвинчивания» (нарастающее повышение чувствительности спинальных нейронов), хорошо известен как одно из важнейших звеньев патогенеза хронического болевого синдрома. Синтез ПГЕ₂ является ЦОГ-2-зависимым процессом, следовательно, может быть фармакологической «мишенью» для НПВП [5].

Имеются четкие лабораторные и клинические данные, показывающие, что НПВП достаточно легко проникают в ткань ЦНС. Как свидетельствуют результаты исследования, в которых участвовали здоровые добровольцы, концентрация этих препаратов в цереброспинальной жидкости после перорального приема или парентерального введения близка к соответствующей концентрации в плазме крови и достаточна для развития фармакологического эффекта, связанного с подавлением активности ЦОГ-2 [6, 7].

Центральное действие НПВП подтверждают экспериментальные данные, полученные M. Bianchi и соавторами. Исследователи оценивали концентрацию ПГЕ₂ и фактор некроза опухоли (ФНО)- α в спинальной жидкости крыс после периферической болевой стимуляции. Концентрация обеих субстанций при развитии боли резко возрастала: ПГЕ₂ — с 30 до 180 пг/мл и ФНО- α — с 12 до 40 пг/мл. Однако, если до появления боли животному вводили НПВП (в эксперименте использовали нимесулид) или парацетамол, концентрация ПГЕ₂ не повышалась по сравнению с таковой в контроле; аналогичный эффект, правда, менее выраженный, давал трамадол. В отношении ФНО- α ситуация была иной: лишь прием НПВП и комбинации парацетамол + трамадол снижали концентрацию этого вещества до уровня контроля; ни парацетамол, ни трамадол по отдельности такого эффекта не обеспечивали [8].

Таким образом, НПВП влияют и на периферический, и на центральный механизм ноцицепции, обеспечивая при этом значимый противовоспалительный эффект. В этом их существенное преимущество перед иными симптоматическими средствами.

В настоящее время четко доказано, что среднетерапевтические дозы НПВП более эффективно купируют суставную боль, чем парацетамол, применяемый в максимальных суточных дозах (до 4 г). Это подтверждено серией масштабных РКИ — PACES-a, PACES-b, VACT, IPSO. То, что парацетамол рекомендуется Европейской и Американской ассоциациями ревматологов (EULAR и ACR) в качестве препарата первой линии для симптоматической терапии остео-

артроза (ОА), определяется не его эффективностью, а прежде всего хорошей переносимостью [9–11].

«Мягкие» опиоиды, фактически единственным доступным представителем которых на российском фармацевтическом рынке является трамадол, также не демонстрируют при РЗ преимущества по сравнению с НПВП. Более того, по ряду параметров, таких как наличие противовоспалительного действия, улучшение функционального статуса и общее число побочных эффектов, опиоидные препараты им явно уступают [12–14].

По-видимому, именно многофакторное влияние НПВП на развитие боли определяет их эффективность в тех ситуациях, когда болевые ощущения возникают при отсутствии явно выраженных признаков периферического воспаления, например при суставной боли «механического» характера. Так, в ходе РКИ отмечено существенное облегчение боли, возникающей преимущественно при движении, у больных с гонартрозом и коксартрозом с выраженными деформациями суставов и четкими показаниями для проведения эндопротезирования [15, 16].

Таким образом, терапевтические достоинства НПВП не вызывают сомнений; кроме того, они недороги, доступны и удобны в применении. Тем не менее, именно этот класс препаратов привлекает в последнее десятилетие столь пристальное внимание ученых и организаторов здравоохранения, именно вокруг НПВП продолжается непрерывная дискуссия, а изучение их клинических особенностей становится основанием для проведения масштабных и чрезвычайно дорогостоящих исследований.

Причина этого интереса — опасность развития серьезных класс-специфических побочных эффектов, которые, учитывая широкое использование НПВП, рассматриваются как глобальная медицинская и социальная проблема. В первую очередь, речь идет о так называемой НПВП-гастропатии — патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которая проявляется развитием эрозий, язв и «гастроинтестинальных катастроф» (кровотечения и перфорации). Как известно, опасность развития этой патологии у пациентов, получающих лечение НПВП, возрастает по сравнению с таковой в популяции более чем в 4 раза и составляет примерно 0,5–1 эпизод на 100 пациентов в год. Регулярно принимающие НПВП больные погибают от ЖКТ-кровотечений и перфорации язв в 3–4 раза чаще, чем те, кто не получает каких-либо НПВП [1, 17, 18].

Методы профилактики НПВП-гастропатии хорошо известны. Прежде всего необходимо оценивать наличие «факторов риска», важнейшими из которых являются язвенный анамнез, возраст старше 65 лет и прием влияющих на свертывающую систему крови лекарств (ацетилсалициловая кислота в низких дозах, иные антитромбоцитарные препараты, прямые и непрямые антикоагулянты). Пациенты с факторами риска нуждаются в активной профилактике, которая заключается в переходе на применение более безопасных селективных

ЦОГ-2-ингибиторов (с-НПВП) или назначении гастропротекторов (ингибиторов протонной помпы). Эти меры снижают риск развития опасных осложнений на 40–60% [1, 17, 18].

К сожалению, проблема класс-специфических побочных эффектов НПВП не исчерпывается только возможностью развития патологии ЖКТ. Не меньшую, а по мнению многих экспертов, существенно большую тревогу вызывает опасность осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы: дестабилизация артериальной гипертензии (АГ), прогрессирование сердечной недостаточности (СН) и повышение риска кардиоваскулярных катастроф — инфаркта миокарда и ишемического инсульта [19–21].

Парадокс заключается в том, что проблема кардиоваскулярных осложнений стала явной после появления на фармацевтическом рынке селективных ЦОГ-2-ингибиторов, созданных для улучшения ЖКТ-переносимости НПВП.

Данные РКИ убедительно показывают, что частота кардиоваскулярных осложнений не только не уступает, но и превышает аналогичные показатели для НПВП-гастропатии. Это четко демонстрируют результаты наиболее крупного на сегодняшний день проспективного исследования безопасности НПВП — программы MEDAL. В ходе данной работы более 34 тыс. больных ОА или РА в течение 1,5 года принимали высокоселективный НПВП эторикоксиб в дозе 60 и 90 мг или диклофенак 150 мг/сут (в качестве контроля). Общая частота опасных ЖКТ-осложнений (язвы, кровотечения, перфорации) составила 1,0% на фоне приема эторикоксиба и 1,4% — в контрольной группе (причем на кровотечения и перфорации приходилось по 0,45%). Суммарно серьезные кардиоваскулярные осложнения возникли у 1,9 и 1,9% больных, цереброваскулярные нарушения — у 0,53 и 0,48% соответственно [22].

Таким образом, в настоящее время сложилась любопытная ситуация. Стремление «усовершенствовать» НПВП привело к появлению селективных ЦОГ-2-ингибиторов, которые обладают существенно лучшей, чем традиционные препараты, переносимостью со стороны ЖКТ. Их внедрение в клиническую практику, несомненно, снизило частоту развития НПВП-гастропатий. Однако после знаменитого «кризиса коксибов» и активного обсуждения вопроса о кардиоваскулярной безопасности НПВП доверие медицинской общественности к новому классу препаратов оказалось подорвано. Таким образом, перед врачами возникла дилемма: возвращаться к «старым, добрым» неселективным НПВП, мирясь с риском развития язв и кровотечения, или применять селективные ЦОГ-2-ингибиторы, которые, по мнению многих мировых экспертов, вызывают сердечно-сосудистые осложнения?

Ответ на этот вопрос, вероятно, кроется в применении препаратов с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2. Наиболее удачным представителем этой генерации современных НПВП может считаться ацеклофенак [23–25].

По химической природе ацеклофенак, как и его ближайший биохимический «родственник» диклофенак, является производным фенилацетиловой кислоты. Однако в его химическую структуру включена 2,6-дихлорфениламиногруппа, и это небольшое отличие существенно изменяет фармакологические свойства препарата [26].

Большинство экспертов относят ацеклофенак к семейству неселективных НПВП. Тем не менее, поданным S. Saraf, соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-1/ЦОГ-2 для ацеклофенака составляет 26, то есть он может считаться более селективным в отношении ЦОГ-2, чем целекоксиб и нимесулид, у которых это соотношение ~7 [26]. Подтверждением селективности ацеклофенака стала работа B. Hinz и соавторов, которые определяли выраженность блокады ЦОГ-2 и ЦОГ-1 в нейтрофильных гранулоцитах человека под влиянием ацеклофенака 100 мг и диклофенака 75 мг. Оказалось, что после приема обоих препаратов активность ЦОГ-2 была подавлена более чем на 97%, в то время как ЦОГ-1 — на 46 и 82% соответственно [27].

Важным достоинством ацеклофенака считается высокая биодоступность — после перорального применения он практически полностью всасывается, а пиковая концентрация в плазме крови наступает уже через 1–3 ч (в среднем — через 1,8 ч). Он метаболизируется в печени, при этом его главным метаболитом является 4-гидроксиацеклофенак, обладающий анальгетическим и противовоспалительным потенциалом. Интересно, что в ряд дополнительных активных метаболитов ацеклофенака входит диклофенак.

Элиминация ацеклофенака происходит быстро — в среднем уже через 4 ч половина препарата покидает организм, причем 70–80% экскретируется с мочой, а примерно 20% — с калом. В синовиальной жидкости создается концентрация препарата, составляющая 50% плазменной [26].

Очень важно, что, кроме основного фармакологического эффекта (блокады ЦОГ-2), ацеклофенак влияет на синтез важнейших цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1 и ФНО- α [26]. Кроме того, он подавляет процесс ИЛ-1-ассоциированной активации металлопротеиназ, что является одной из причин положительного воздействия ацеклофенака на синтез протеогликанов суставного хряща. Это свойство относится к числу главных достоинств ацеклофенака и определяет целесообразность его применения у больных ОА [23, 28].

Важным доказательством положительного влияния ацеклофенака на суставной хрящ является работа J. Dingle, в ходе которой изучалось действие 13 различных НПВП на состояние хрящевой ткани. Изучено 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* констатировано отсутствие положительного действия или даже негативное влияние на суставной хрящ. Ацеклофенак же, напротив, не только не усиливал деструкции хряща,

но способствовал его активному восстановлению, подавляя катаболизм хрящевой ткани [29].

Аналогичные результаты получены L. Blot и соавторами, которые анализировали биоптаты медиального надмыщелка бедра, полученные у 40 больных с умеренно 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 анионообменной хроматографии оценивали концентрацию маркеров активности хрящевого метаболизма — хондроитина и гиалуроновой кислоты. Как показали полученные данные, ацеклофенак и мелоксикам оказывали достоверно стимулирующее влияние на метаболизм хряща, в то время как диклофенак подобного эффекта не давал [30].

Ацеклофенак применяется в клинической практике с конца 1980-х годов; и, по данным на 2004 г., этим препаратом во всем мире пролечено более 75 млн пациентов [24]. В нашей стране (*прим. ред.* — а также в Украине) ацеклофенак, известный под торговой маркой Аэртал, используется с 1996 г. Лечебный потенциал ацеклофенака активно изучался. Его достоинства прекрасно иллюстрирует работа M. Dolley и соавторов, представляющая собой метаанализ 13 РКИ с активным контролем, суммарно включавших 3574 больных, а также серии наблюдательных, когортных и нерандомизированных исследований (суммарно 142 746 больных). Согласно полученным результатам эффективность ацеклофенака для купирования боли у пациентов с ревматическими и неревматическими заболеваниями, а также улучшение функции и повышение активности при ОА и дорсопатиях четко доказаны. Имеются неоспоримые доказательства влияния этого препарата на число воспаленных суставов и утреннюю скованность при РА и анкилозирующем спондилоартрите (АС). Ацеклофенак по обезболивающему и противовоспалительному действию не уступал (а в ряде работ превосходил) диклофенаку, кетопрофену, ибупрофену и напроксену [28].

Изучение лечебного действия и переносимости ацеклофенака проводилось в основном у больных ОА. При этом ацеклофенак успешно выдержал сравнение с парацетамолом, пироксикамом, напроксеном и диклофенаком.

В 6-недельном РКИ, проведенном E. Battie-Gualde и соавторами, сравнивалась эффективность ацеклофенака 200 мг/сут и парацетамола 3 г/сут у 168 больных ОА. Показано достоверное преимущество ацеклофенака — уменьшение выраженности боли (по ВАШ) было больше на 7,6 мм, индекса Лекена — на 1,6, а отсутствие эффекта отмечалось лишь у 1 больного (у 8 — при приеме парацетамола); $p=0,001$. При этом переносимость ацеклофенака и парацетамола не различалась: суммарное число побочных эффектов составило 29 и 32% соответственно [31].

D. Ward и соавторы в 12-недельном РКИ изучали влияние ацеклофенака 200 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут на основные клинические проявления заболевания у 397 пациентов с ОА. Ацеклофенак оказался более эффективен: значимое облегчение суставной боли (более 50% по сравнению с исходным уровнем) отмечено у 71 и 59% больных ($p=0,005$) соответственно. При этом неприятные симптомы со стороны ЖКТ достоверно реже возникали на фоне приема ацеклофенака. Так, диарея отмечена лишь у 1% больных, в то время как при лечении диклофенаком — у 6,6% [32].

Результаты аналогичного по числу обследованных ($n=374$) и длительности наблюдения РКИ, проведенного D. Kornasoff и соавторами, показали, что ацеклофенак 200 мг был столь же эффективен, как напроксен 1000 мг/сут, в отношении выраженности боли и нарушения функции у больных гонартрозом. Побочные эффекты при этом на фоне приема ацеклофенака возникали реже: у 12,6 и 16,3% больных соответственно [33].

В 2-месячном исследовании M. Perez Busquier и соавторы изучали сравнительную 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 соответственно, при этом у 7 пациентов, получавших пироксикам, нежелательные эффекты явились причиной отмены терапии, а у 1 развилось опасное желудочно-кишечное кровотечение. При этом на фоне приема ацеклофенака серьезных осложнений не отмечено [34].

Как указано выше, ацеклофенак хорошо зарекомендовал себя не только при ОА, но и при других РЗ. Так, в 3-месячном исследовании E. Martin-Mola и соавторов сравнивали его эффективность с таковой кетопрофена 200 мг/сут у 169 больных РА. Оба препарата обеспечили выраженное облегчение суставной боли и улучшение общего самочувствия больных. Кроме того, отмечалось достоверное уменьшение числа воспаленных суставов (снижение индекса 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 продемонстрировал лучшую переносимость: побочные эффекты стали причиной его отмены у 2 пациентов, а среди получавших кетопрофен — у 11 [35].

Большой интерес представляет исследование M. Schattenkirchner и соавторов, в котором изучали сравнительную эффективность ацеклофенака 200 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут у 227 больных с острой болью в нижней части спины. Через 10 дней лечения облегчение боли оказалось примерно одинаковым: 61,6 и 57,3 мм (по ВАШ) соответственно. В то же время полное купирование боли отмечалось у 6 пациентов, принимавших ацеклофенак, и лишь у 1, принимавшего диклофенак. Побочные эффек-

ты в группе ацеклофенака наблюдались реже, чем у принимавших диклофенак, — 14,9 и 15,9% соответственно [36].

Хотя наибольший опыт клинического применения ацеклофенака связан с ревматологической практикой, тем не менее этот препарат можно с успехом применять для лечения при ноцицептивной боли любого происхождения. Так, он показал себя как эффективное обезболивающее средство при дисменорее. В частности, Н. Letzel и соавторы показали, что однократное или повторное применение ацеклофенака столь же успешно купирует боль, как и использование напроксена 500 мг, и существенно превосходит по эффективности плацебо [37].

Терапевтические возможности ацеклофенака как средства для ургентного обезболивания подтверждены на классической модели острой боли, возникающей после проведения стоматологических операций. Так, Р. Presser Lima и соавторы показали, что ацеклофенак эффективно купирует боль после экстракции зуба. При этом лечебное действие было более выраженным, если использовался режим предоперационной анальгезии, то есть препарат был принят за 1 ч до манипуляции [38].

Для оценки эффективности ацеклофенака в реальной клинической практике Е. Lemmel и соавторы провели масштабную европейскую программу оценки удовлетворенности врачей и пациентов исходом обезболивающей терапии. В эту работу было включено 23 407 пациента из Австрии, Бельгии, Голландии и Греции, которые испытывали боль, возникшую 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 определялись лечащими врачами, исходя из индивидуальной клинической ситуации.

Полученные результаты подтвердили превосходную репутацию ацеклофенака. Так, 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 «сильную», сократилось с 41 до 2% [39].

Одновременно с исследованием Е. Haskinsson и соавторов в Великобритании было проведено масштабное 12-месячное исследование SAMM. Его целью также было изучение безопасности ацеклофенака в реальной клинической практике, при этом в качестве препарата контроля использовали диклофенак. В исследовании участвовали 10 142 больных РА, ОА и АС, из которых 7890 получали ацеклофенак 200 мг/сут, а 2252 — диклофенак 150 мг/сут. Средняя длительность применения НПВП составила около 6 мес, а полностью исследование завершили 27,9 и 27,0% пациентов в каждой группе соответственно. Согласно полученным результатам ацеклофенак существенно превосходил диклофенак по переносимости — общее число побочных эф-

фектов составило 22,4 и 27,1% ($p < 0,001$), в том числе со стороны ЖКТ — 10,6 и 15,2% ($p < 0,001$). Терапия была прервана из-за лекарственных осложнений у 14,1 и 18,7% соответственно ($p < 0,001$). Потенциально опасная патология ЖКТ (кровотечения, перфорации) возникла у 7 больных при приеме ацеклофенака и у 4 — на фоне приема диклофенака (различия недостоверны) [40].

Принципиально важным доказательством относительно низкого риска опасных ЖКТ-осложнений при использовании ацеклофенака являются эпидемиологические исследования А. Lanas и соавторов, J. Laporte и соавторов, проведенные в Италии и Испании [41, 42]. В обеих работах ацеклофенак демонстрировал наименьший риск развития желудочно-кишечного кровотечения по сравнению со всеми неселективными ЦОГ-2-ингибиторами (н-НПВП), а также мелоксикамом и нимесулидом. Например, в работе А. Lanas, материалом для которой послужили данные о кровотечениях у 2777 больных (5532 пациента составили группу контроля), поступивших в клиники Испании в 2002—2004 гг., относительный риск данного осложнения на фоне лечения ацеклофенаком составил 2,6 (1,5–4,6). При этом риск ЖКТ-кровотечения для диклофенака достигал 3,1 (2,3–4,2), для ибупрофена — 4,1 (3,1–5,3), для напроксена — 7,3 (4,7–11,4), для кетопрофена — 8,6 (2,5–29,2), для индометацина — 9,0 (3,9–20,7) и пироксикама — 12,6 (7,8–20,3).

Низкая частота опасных гастроинтестинальных осложнений, связанных с приемом ацеклофенака, отмечена в масштабном исследовании М. Llorente и соавторов. Авторы сопоставили количество больных с серьезными ЖКТ-кровотечениями, поступивших за 4 года в несколько клиник Испании (наблюдаемая популяция — 180 995 жителей), с зафиксированным в медицинских документах фактом назначения различных НПВП. Согласно проведенным расчетам частота ЖКТ-кровотечений у лиц, получавших ацеклофенак, составила 1,7 на 1000 пациентов/лет. Для ибупрофена этот показатель достигал 3,23, для кетопрофена — 5,11, диклофенака — 7,0, а для индометацина — 23,2 соответственно [43].

Имеются данные, что ацеклофенак оказывает минимальное повреждающее действие на слизистую оболочку ЖКТ. В ряде работ (правда, достаточно кратковременных и небольших) показано достоверно меньшее число эндоскопических изменений, возникающих на фоне приема этого препарата, по сравнению с другими НПВП [23–25]. Так, А. Yagawa и соавторы изучили влияние приема ацеклофенака, диклофенака и плацебо на слизистую оболочку желудка у 30 здоровых добровольцев. При эндоскопическом контроле у 8 добровольцев, получавших ацеклофенак, не выявлены видимые изменения; лишь в 2 случаях имелись эрозии. Аналогичная ситуация отмечена у получавших плацебо. В подгруппе диклофенака изменения отсутствовали лишь у 4 добровольцев. У остальных выявлены изменения разной степени тяжести, в том числе у 2 множественные (более 10) эрозии и язва [44].

По данным М. Grau, ulcerогенный потенциал ацеклофенака соответственно в 2, 4 и 7 раз меньше, чем у напроксена, диклофенака и индометацина. Механизм лучшей ЖКТ-переносимости ацеклофенака не совсем 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 [45].

На сегодняшний день имеется мало определенных данных о риске класс-специфических осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с приемом ацеклофенака. В приведенных выше работах, включая масштабное 12-месячное исследование SAMM, значимого отличия между ацеклофенаком и другими НПВП по частоте развития и де-стабилизации АГ, сердечной недостаточности, а также кардиоваскулярных катастроф не отмечалось. По-видимому, единственным конкретным источником информации по этому вопросу может являться эпидемиологическое исследование (по типу случай — контроль), проведенное финскими учеными в 2006 г. [46]. Они оценивали относительный риск (ОР) развития кардиоваскулярных катастроф при применении различных н-НПВП на основании информации о 33 309 случаях развития инфаркта миокарда (контрольную группу составили 138 949 лиц соответствующего пола и возраста). Ацеклофенак демонстрировал более низкий риск развития инфаркта миокарда — ОР 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) [46].

Представленные материалы позволяют сделать вывод о том, что ацеклофенак имеет хорошо доказанный в ходе серии правильно организованных (хотя и кратковременных) РКИ обезболивающий и противовоспалительный потенциал. Терапевтические достоинства препарата подтверждены результатами масштабной европейской программы по изучению удовлетворенности больных анальгетической терапией. Ацеклофенак по эффективности не уступает и даже несколько превосходит такие популярные традиционные НПВП, как диклофенак, ибупрофен и кетопрофен. При ОА он демонстрирует существенно большую эффективность по сравнению с парацетамолом.

Ацеклофенак хорошо переносится, что выгодно отличает его от многих НПВП. Его важнейшим достоинством является то, что он достоверно реже (на 20–50%), чем основные представители этой лекарственной группы, вызывает диспепсию.

Однако необходимо признать, что четких данных о снижении риска опасных ЖКТ-осложнений (кровотечения, перфорации и язвы) на фоне приема ацеклофенака в ходе РКИ, как и в масштабном исследовании SAMM, не получено. Нет и информации о крупных сравнительных эндоскопических исследованиях ацеклофенака, позволяющих определить риск развития эндоскопических язв — наиболее важного «суррогатного маркера» ЖКТ-осложнений.

Тем не менее данные литературы свидетельствуют о существенно более низком риске раз-

вития ЖКТ-кровотечений у лиц, получающих ацеклофенак; при этом приводятся результаты двух масштабных ретроспективных популяционных исследований. Это положение также подтверждают данные длительного наблюдательного исследования, проведенного в Испании.

Риск кардиоваскулярных осложнений при применении ацеклофенака относительно невысок — по крайней мере он не превышает аналогичный показатель для других представителей н-НПВП.

По результатам проведенного в Испании фармакоэкономического исследования, низкая частота побочных эффектов при относительно невысокой номинальной стоимости делает ацеклофенак одним из наиболее выгодных НПВП. В первую очередь это связано со снижением затрат на диагностику, профилактику и лечение язвенной патологии [47].

В значительной мере в пользу ацеклофенака свидетельствует отсутствие негативного влияния на метаболизм суставного хряща. Последнее выгодно отличает ацеклофенак от многих популярных НПВП (диклофенак и ибупрофен) и позволяет считать его средством выбора для симптоматической терапии ОА.

Ацеклофенак используется в России более 10 лет и зарекомендовал себя как действенный, надежный и безопасный препарат. Тем не менее в нашей стране проведены лишь единичные клинические испытания ацеклофенака (в частности, работа Г.П. Гришаевой и Р.М. Балабановой) [48]. Конечно, этот препарат заслуживает большего внимания российских ученых. С учетом современных тенденций оценки безопасности НПВП весьма актуальным является проведение проспективных сравнительных исследований, в которых переносимость ацеклофенака будет изучаться в отношении не только ЖКТ, но и сердечно-сосудистой системы. Итак, сегодня ацеклофенак является доступным, качественным препаратом со сбалансированным сочетанием анальгезирующего, противовоспалительного действия и хорошей переносимости. Этот универсальный анальгетик может быть рекомендован как для быстрого обезболивания в urgentных ситуациях, так и для длительного лечения боли при хронических заболеваниях. В России с учетом особенностей фармацевтического рынка ацеклофенак вполне может претендовать на место лидера среди традиционных НПВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Насонов Е.Л.** (2000) Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). Анко, Москва, 142 с.
2. **Насонов Е.Л.** (2003) Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в медицине в начале 21 века. РМЖ, 11: 375–378.
3. **Emery P.** (1996) Considerations for non-steroidal anti-inflammatory drug therapy: benefits. Scand. J. Rheumatol., 25 (Suppl.105): 5–12.
4. **Rainsford K.** (2007) Anti-inflammatory drugs in the 21st century. Subcell Biochem., 42: 3–27.
5. **Camu F.** (2003) The role of COX-2 inhibitors in pain modulation. Drug., 63 (Suppl.): 1–7.
6. **Mehta V., Johnston A., Cheung R. et al.** (2008) Intravenous parecoxib rapidly leads to COX-2 inhibitory concentration of valdecoxib in the central nervous system. Clin. Pharmacol. Ther., 83(3): 430–435.

7. **Dembo G., Park S., Kharasch E.** (2005) Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans. *Anesthesiology*, 102 (2): 409–415.
8. **Bianchi M., Martucci C., Ferrario P.** (2007) Increased Tumor Necrosis Factor- and Prostaglandin E2 Concentrations in the Cerebrospinal Fluid of Rats with Inflammatory Hyperalgesia: The Effects of Analgesic Drugs. *Anesth. Analg.*, 104: 949–954.
9. **Schnitzer T., Weaver A., Polis A.** (2005) Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in patients with osteoarthritis of the knee. A combined analysis of the VACT studies. *J. Rheumatol.*, 32: 1093–1105.
10. **Pincus T., Koch G., Lei H. et al.** (2004) Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 931–939.
11. **Boureau F., Schneid H., Zeghari N. et al.** (2004) The IPISO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 1028–1035.
12. **Parr D., Darekar B., Fletcher A.** (1989) Joint pain and quality of life: results of a randomized trial. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 27: 235–242.
13. **Pavelka K., Peliskova Z., Stehlikova H. et al.** (1998) Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clin. Drug. Investig.*, 16(6): 421–429.
14. **Beaulieu A., Peloso P., Haraoui B. et al.** (2008) Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Pain. Res. Manag.*, 13 (2): 103–110.
15. **Alvarez-Soria M.A., Largo R., Santillana J. et al.** (2006) Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile between celecoxib and aceclofenac. *Ann. Rheum. Dis.*, 65(8): 998–1005.
16. **Emery P., Koncz T., Pan S. et al.** (2008) Analgesic effectiveness of celecoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis of the hip requiring joint replacement surgery: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, double-dummy, noninferiority study. *Clin. Ther.*, 30 (1): 70–83.
17. **Lain L.** (2004) Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: necessary or unnecessary? *Rev. Gastroenterol. Dis.*, 4: 33–41.
18. **Каратеев А.Е., Насонова В.А.** (2008) Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска. *Тер. арх.*, 5: 62–66.
19. **Laine L., White W., Rostom A. et al.** (2008) COX-2 Selective Inhibitors in the Treatment of Osteoarthritis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 38 (3): 165–187.
20. **Solomon D., Avorn J., Stürmer T. et al.** (2006) Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: high-risk subgroups and time course of risk. *Arthritis Rheum.*, 54 (5): 1378–1389.
21. **Schaeffer T., Heloïre F., Deray G.** (2006) How to watch over a patient treated with a NSAID in relation to the cardiovascular and renal risk? *Presse Med.*, 35 (9 Spec No1): 41–46.
22. **Cannon C., Curtis S., FitzGerald G. et al.** (2006) Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Longterm (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*, 18, 368 (9549): 1771–1781.
23. **Насонова В.А.** (2005) Ацеклофенак (аэртал) в ревматологической практике. *Тер. арх.*, 77 (5): 87–90.
24. **Legrand E.** (2004) Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Exp. Opin. Pharmacother.*, 5 (6): 1347–1357.
25. **Reginster J., Paul I., Henrotin Y.** (2001) What is the role of aceclofenac in the therapeutic arsenal against chronic osteoarthritis pathologies? *Rev. Med. Liege*, 56 (7): 484–488.
26. **Saraf S.** (2006) Aceclofenac: A Potent Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug. In *Latest Reviews*, 4 (3).
27. **Hinz B., Rau T., Augel D. et al.** (2003) Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 74: 222–235.
28. **Dooley M., Spencer C., Dunn C.** (2001) Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*, 61 (9): 1351–1378.
29. **Dingle J.** (1999) The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *Z. Rheumatol.*, 58 (3): 125–129.
30. **Blot L., Marcelis A., Devogelaer J. et al.** (2000) Effects of diclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br. J. Pharmacol.*, 131 (7): 1413–1421.
31. **Batlle-Gualda E., Roman Ivorra J., Martin-Mola E. et al.** (2007) Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6-week randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*, 15(8): 900–908.
32. **Ward D., Veys E., Bowdler J. et al.** Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol.*, 14 (6): 656–662.
33. **Kornasoff D., Frerick H., Bowdler J. et al.** (1997) Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin. Rheumatol.*, 16 (1): 32–38.
34. **Perez Busquier M., Calero E., Rodriguez M. et al.** (1997) Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin. Rheumatol.*, 16 (2): 154–159.
35. **Martin-Mola E., Gijon-Banos J., Ansoleaga J.** (1995) Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.*, 15 (3): 111–116.
36. **Schattenkirchner M., Milachowski K.** (2003) 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. Rheumatol.*, 22 (2): 127–135.
37. **Letzel H., Megard Y., Lamarca R. et al.** (2006) The efficacy and safety of aceclofenac versus placebo and naproxen in women with primary dysmenorrhoea. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 129 (2): 162–168.
38. **Presser Lima P., Fontanella V.** (2006) Analgesic efficacy of aceclofenac after surgical extraction of impacted lower third molars. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 35 (6): 518–521.
39. **Lemmel E.M., Leeb B., De Bast J. et al.** (2002) 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.*, 18 (3): 146–153.
40. **Haskinsson E.C., Irani M., Murray F.** (2000) 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.*, 17: 1–7.
41. **Lanas A., Garsia-Rodriguez L., Arroyo M. et al.** (2006) Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-steroidal non-aspirin NSAID, aspirin, and combinations. *Gut*, 55 (12): 1731–1738.
42. **Laporte J., Ibanez L., Vidal X. et al.** (2004) Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf.*, 27: 411–20.
43. **Lorente M., Tenias J., Zaragoza A.** (2002) Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 94 (1): 13–18.
44. **Yanagawa A., Kudo T., Shimada J. et al.** (1998) Endoscopic evaluation of Aceclofenac-induced gastroduodenal mucosal damage: a double-blind comparison with sodium Diclofenac and Placebo. *Jap. J. Rheumatol.*, 8: 249–259.
45. **Grau M., Guasch J., Montero J. et al.** (1991) Pharmacology of the potent new non-steroidal anti-inflammatory agent aceclofenac. *Arzneimittelforschung*, 41 (12): 1265–1276.
46. **Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. et al.** (2006) 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.*, 27(14): 1657–1663.
47. **Peris F., Martinez E., Badia X. et al.** (2001) Iatrogenic cost factors incorporating mild and moderate adverse events in the economic comparison of aceclofenac and other NSAIDs. *Pharmacoeconomics*, 19 (7): 779–790.
48. **Гришаева Г.П., Балабанова Р.М.** (2005) Опыт применения АЭРТАЛА (АЦЕКЛОФЕНАКА) при лечении ревматических заболеваний. Трудный пациент, 2.

СИМПТОМАТИЧНА ТЕРАПІЯ БОЛЮ ПРИ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ: МІСЦЕ АЦЕКЛОФЕНАКУ

В.А. Насонова, А.Є. Каратеев

Резюме. Особливе місце серед знеболювальних засобів, використовуваних у ревматології, належить нестероїдним протизапальним препаратам. Описані ефекти ацеклофенаку при ревматичних захворюваннях. Відзначено, що він є доступним якісним нестероїдним протизапальним препаратом, що відрізняється збалансованою анальгезивною і протизапальною дією та хорошою переносимістю й може бути рекомендований як для швидкого знеболювання в ургентних ситуаціях, так і для тривалого лікування болю при хронічних захворюваннях.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, ревматичні захворювання, ацеклофенак.

SYMPTOMATIC THERAPY FOR PAIN IN RHEUMATIC DISEASES: A PLACE OF ACECLOFENAC

V.A. Nasonova, A.E. Karateev

Summary. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are prominent among the analgesics used in rheumatology. The effects of aceclofenac are described in rheumatic diseases. It is noted that it is an available effective NSAID, which is distinguished for its balanced analgesic and anti-inflammatory activities and a good tolerability and may be recommended for both rapid analgesia in urgent situations and long-term treatment of pain in chronic diseases.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, rheumatic diseases, aceclofenac. □

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev
aekarateev@rambler.ru

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев
aekarateev@rambler.ru

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Консультативный комитет FDA рекомендует расширенное применение Symbalta™

По материалам online.wsj.com

Согласно сообщениям информагентства «Bloomberg», члены консультативного комитета Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) проголосовали в соотношении 8:6 в пользу расширенного применения Symbalta™ (дулоксетин, «Eli Lilly&Co. Inc.»). Однако в то время как большинство экспертов FDA поддержали применение препарата при поясничной боли, по мнению некоторых, данных в поддержку его эффективности при остеоартрите недостаточно.

Так, голоса членов консультативного комитета распределились в соотношении 8:5 в поддержку эффективности Symbalta™ для терапии поясничной боли и 9:4 — против таковой при остеоартрите. Кроме того, комитет вынес положительное решение относительно общего профиля безопасности препарата, включая возможную гепатотоксичность, указав, что соотношение польза/риск поддерживает расширение показаний.

Ранее FDA обнародовало информацию о том, что данные, предоставленные «Eli Lilly&Co. Inc.», являются достаточными для поддержки одобрения Symbalta™ для лечения хронического болевого синдрома, однако существуют вопросы относительно некоторых статистических методов, используемых компанией при проведении исследований.

Эксперты FDA рекомендуют одобрить заявку на Brilinta™

По материалам www.astrazeneca.com

Компания «AstraZeneca plc» объявила о том, что экспертный комитет по препаратам для лече-

ния сердечно-сосудистых и почечных заболеваний (Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee) Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) рекомендовал одобрить инновационный препарат Brilinta™ (тикагрелор) для применения у пациентов с острым коронарным синдромом с целью снижения риска развития тромбозов. Тикагрелор является первым пероральным антитромбоцитарным препаратом, который прямо ингибирует P2Y₁₂-рецепторы аденозиндифосфата и относится к группе циклопентилтриазолопиримидина, оказывая более быстрое и сильное обратимое действие по сравнению с клопидогрелом.

Заявка на одобрение нового препарата Brilinta™ основывается на результатах многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования PLATO (от англ. A Study of PLATelet Inhibition and Patient Outcomes), в которое было вовлечено в общей сложности 18 624 пациента из 43 стран мира.

«Мы рады отметить, что экспертный комитет поддержал одобрение тикагрелора и с нетерпением ждем продолжения обсуждений с FDA, рассматривающим рекомендацию группы экспертов, и окончательного одобрения заявленного нового лекарственного средства», — отметил Говард Хатчинсон (Howard Hutchinson), главный медицинский директор компании «AstraZeneca».

Заявка на одобрение тикагрелора была подана в FDA во II полугодии 2009 г. В настоящее время заявки на одобрение данного препарата находятся на рассмотрении в регуляторных органах девяти других стран, включая страны ЕС, а также Канаду и Бразилию.