

Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов при болевых синдромах в клинической практике

Профессор Г.Н. Бельская, Д.А. Сергиенко, к.м.н. Л.Д. Макарова, к.м.н. С.Б. Степанова, Е.И. Лузанова, Л.Г. Крылова

**ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск**

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВП) относят к группе анальгетиков, которые применяются для лечения боли слабой и умеренной интенсивности. НПВП не вызывают эйфории, зависимости, угнетения дыхания, нарушения моторики кишечника, свойственных для наркотических анальгетиков. При болевых синдромах, вызванных воспалением, этот класс препаратов не уступает по эффективности опиоидным анальгетикам и при необходимости они могут применяться, потенцируя эффект друг друга. Показаниями для назначения НПВП являются болевые синдромы разного генеза: спондилогенная, суставная и мышечная боли, онкологическая боль, послеоперационная боль, кардиалгии, головная боль, тазовая боль, почечная и печеночная колики и др. [18].

Болеутоляющий эффект НПВП обусловлен подавлением синтеза простагландинов как в очаге повреждения, так и в ЦНС. НПВП уменьшают сенситизацию периферических ноцицепторов к альгогенному действию гистамина, серотонина и кининов, повышают порог активации натриевых каналов ноцицептивных нейронов, предупреждая сенситизацию последних. В ЦНС неопиатные анальгетики усиливают нисходящие тормозные норадренергические и серотонинергические влияния на нейроны задних рогов спинного мозга, которые участвуют в передаче болевого (ноцицептивного) стимула. [19].

Наиболее частый и простой путь введения НПВП – прием внутрь в капсулах, драже или таблетках. Среди большого числа НПВП в качестве болеутоляющих средств традиционно используются метамизол, парацетамол, кеторолак, диклофенак натрия, ибупрофен и кетопрофен, поскольку их анальгетическое действие превосходит противовоспалительное и проявляется быстрее. Как анальгетики, НПВП чаще назначаются однократно или небольшим курсом (3-7 дней) и анальгетические дозы обычно не отличаются от противовоспалительных. При слабом и умеренном болевом

синдроме назначают аспирин, парацетамол, ибупрофен, анальгин. При умеренной и сильной острой боли или обострении хронической боли эффективны анальгин, диклофенак, кетопрофен и кеторолак, вводимые парентерально. Эти же препараты используют для купирования послеоперационных и посттравматических болей.

На российском рынке существует широкий спектр различных НПВП: ацеклофенак, диклофенак, ибупрофен, кеторолак, лорноксикам, мелоксикам, метамизол, напроксен, нимесулид, пироксикам, теноксикам, фенилбутазон, флубипрофен, целекоксиб и эторикоксиб. [18, 19].

Одним из препаратов, который получил широкое применение в клинической практике, является ацеклофенак — дериват фенилуксусной кислоты, обладающий коротким периодом полужизни (4 часа) и хорошей эффективностью, сопоставимой с другими «стандартными» НПВП [20, 8]. Доказано, что ацеклофенак ингибирует оба изофермента циклооксигеназы с преимущественным угнетением ЦОГ-2, а также подавляет синтез ряда провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1 [6]. Ацеклофенак быстро всасывается в организме — пиковая концентрация препарата в крови достигается уже через 1–3 часа после приема, при этом в синовиальной жидкости она составляет около 50 % от плазменной. Элиминация препарата осуществляется преимущественно (до 66 %) с мочой [4]. Лечебная доза ацеклофенака составляет 200 мг в сутки, поддерживающая — 100 мг в сутки [1].

Особенности фармакокинетики ацеклофенака.

Фармакокинетика ацеклофенака не меняется с возрастом, что очень важно при назначении его пожилым больным, а биодоступность не снижается при приеме с пищей [15]. Кроме того, не выявлено взаимодействия препарата с другими фармакологическими средствами, в частности с диуретиками, ингибиторами АПФ, антикоагулянтами и др. В частности, при сочетанном назначении ацеклофенака и диуретиков не отмечено изменений артериального давления и осмолярности мочи. Не было выявлено также отрицательных клинических эффектов при совместном приеме ацеклофенака с антидиабетическими препаратами, вместе с тем, при длительном приеме НПВП все же иногда необходима коррекция дозы сахароснижающих препаратов. Совместный прием ацеклофенака и варфарина приводил к некоторому повышению плазменной концентрации последнего, однако существенного влияния на показатели коагулограммы это не оказывало. Не выявлено каких-либо изменений при совместном приеме ацеклофенака и метотрексата, широко используемого в комплексной терапии ревматических заболеваний [20].

Ацеклофенак широко используется в клинической практике с 1992 г. В России препарат был зарегистрирован в 2002 г., и к настоящему времени накоплен большой практический опыт по его применению. Во многих клинических исследованиях была продемонстрирована сходная эффективность ацеклофенака и других неселективных НПВП (диклофенака, пироксикама, напроксена) при ревматоидном артрите, остеоартрозе, анкилозирующем спондилите и др. В экспериментах на животных было показано, что ацеклофенак при равной эффективности со «стандартными» НПВП оказывает гораздо меньшее повреждающее действие на слизистую ЖКТ. Так, его ulcerогенная 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 [12].

Доказана способность ацеклофенака ингибировать синтез ряда провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β), что имеет важное значение при использовании его как при воспалительных заболеваниях периферических суставов так и при спондилоартрозе. Результаты исследования Y. Henrotin и соавт. (2001) свидетельствуют о потенциальной способности ацеклофенака оказывать влияние на процессы деградации матрикса хряща за счет ингибирования активности ИЛ-1 β и стимуляции синтеза гликозаминогликанов в хряще при остеоартрозе [6]. 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 [21]. Таким образом, назначение ацеклофенака в этих случаях оказывает как симптомомодифицирующий, так и в некоторой степени патогенетический эффект. В частности, в клинических исследованиях был продемонстрирован ингибирующий эффект ацеклофенака на продукцию ПГЕ₂ в синовиальной жидкости больных с гонартрозом.

Клиническая эффективность ацеклофенака доказана в 132 опубликованных клинических исследованиях. Переносимость и эффективность этого препарата изучалась в сравнительных исследованиях с различными анальгетиками и НПВП. Так, Battle-Gualda E. и соавт. в двойном слепом рандомизированном 6-недельном исследовании у 168 больных с ОА коленных суставов показали, что ацеклофенак в дозе 200 мг/сут был эффективнее в отношении купирования болевого синдрома при лучшей переносимости, по сравнению с

парацетамолом 3 г/сут [2]. В более длительном исследовании (период наблюдения составил 12 недель) у больных с гонартрозом, ацеклофенак 200 мг/сут сравнивали с напроксеном 1 г/сут. Оба препарата обладали равным анальгетическим эффектом, однако у ацеклофенака было отмечено значительно меньшее количество нежелательных явлений со стороны ЖКТ [9]. Результаты мета-анализа 13 рандомизированных двойных слепых исследований у пациентов с РЗ показали, что при приеме ацеклофенака в течение длительного времени (3–6 месяцев) побочные реакции развивались в 1,38 раза реже, чем при приеме других НПВП [14]. Эффективность ацеклофенака оценивалась в рандомизированных исследованиях и при других РЗ: при РА ацеклофенак в дозе 200 мг/сут был сопоставим с диклофенаком в дозе 150 мг/сут, кетопрофеном в дозе 150 мг/сут, пироксикамом в дозе 20 мг/сут. Также было отмечено, что положительная динамика быстрее развивалась у больных, получавших ацеклофенак. У больных с анкилозирующим спондилоартритом (АС) в сравнительных исследованиях ацеклофенака 200 мг/сут, теноксикама 20 мг/сут, напроксена 1 г/сут и индометацина 100 мг/сут были получены сходные данные [16].

Результаты проспективного, открытого, многоцентрового 12-месячного исследования SAMM (Safety Assessment of Marketed Medicines), в котором оценивалась безопасность ацеклофенака и диклофенака у 10 142 больных, страдающих РА, ОА, АС, подтвердили хорошую переносимость ацеклофенака [7]. Ацеклофенак в дозе 200 мг/сут получали 7890 человек и диклофенак 150 мг/сут — 2252 пациента. Исследователями была проанализирована частота побочных реакций: нежелательные явления возникли у 22,4% больных, получавших ацеклофенак, и у 27,1% — принимавших диклофенак. Наиболее частыми из них были реакции со стороны ЖКТ (диспепсия, боли, диарея, тошнота) — в 10,6% и 15,2% ($p < 0,05$) соответственно. Не было отмечено тяжелых нежелательных явлений со стороны гепатобилиарной системы. Таким образом, применение ацеклофенака сопровождалось меньшим риском развития НПВП-гастропатий и лучшей переносимостью, при этом ацеклофенак не уступал стандартным НПВП по эффективности (рис. 1).

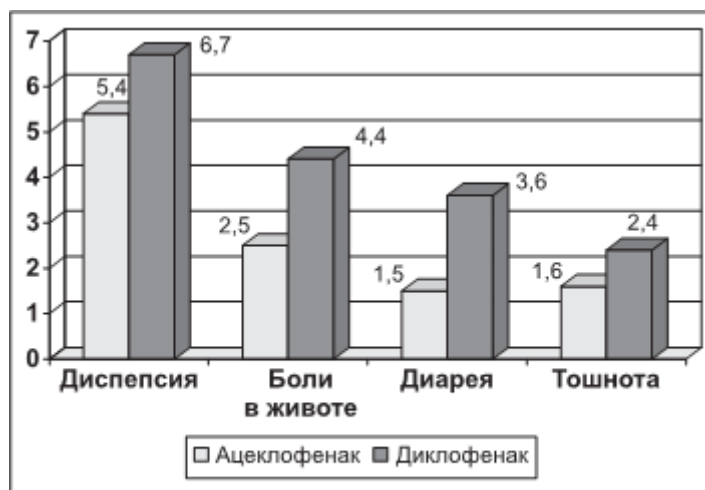


Рисунок 1. Частота нежелательных явлений (%) при приеме ацеклофенака и диклофенака

Эффективность ацеклофенака при острой и хронической боли воспалительного происхождения и его хорошая переносимость позволили повысить степень удовлетворенности пациентов и лечащих врачей результатами терапии, что подтверждается Европейским когортным исследованием, проведенным в Австрии, Бельгии, Германии, Греции [11]. В исследование было включено 23 407 пациентов, страдавших ОА, РА, АС, болями в шейном отделе позвоночника и в нижней части спины, болями после травм. Пациенты с ОА составляли большинство (80,2%). Критериями оценки служили удовлетворенность терапией больных и лечащих врачей. Пациентов переводили на прием ацеклофенака из-за отсутствия эффекта предыдущего НПВП — у 45,5% больных, плохой переносимости — у 35% и у 19,5% — при комбинации этих причин. Ацеклофенак назначался больным в дозе 200 мг/сут, диклофенак в дозе 150 мг 2 раза в сутки (соотношение больных было 3:1 соответственно). Длительность терапии составила 12 месяцев. Высокую эффективность ацеклофенака, общую удовлетворенность терапией подтвердили при клинической оценке 90% пациентов и 84% врачей. Авторы также отметили высокую приверженность к лечению (94%).

В большом количестве исследований, проведенных в общей сложности на нескольких тысячах пациентов, получены доказательства безопасности ацеклофенака. Так, прием препарата в течение 1 месяца по безопасности был эквивалентен приему плацебо, повреждения со стороны ЖКТ аналогичны повреждениям на фоне плацебо. Эндоскопическая оценка показала, что ацеклофенак вызывает меньше повреждений слизистой ЖКТ, по сравнению с диклофенаком. У больных, принимающих ацеклофенак, потеря крови с калом оказалась достоверно меньше, по сравнению с диклофенаком. Данные метаанализа подтвердили безопасность ацеклофенака. В сравнительных исследованиях отмечена высокая комплаентность препарата, по сравнению с

диклофенаком и другими НПВП [5, 3, 10, 13, 17].

В 2010–2011 гг. в 5 исследовательских центрах России проведено многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности ацеклофенака в сравнении с диклофенаком у пациентов с ОА коленных суставов [22].

Цель исследования: оценить эффективность, переносимость, безопасность ацеклофенака по сравнению с диклофенаком у больных гонартрозом.

Материалы и методы

Включено 200 амбулаторных пациентов (средний возраст $62,6 \pm 7,1$ года) с ОА коленных суставов 2–3 стадии по Келлгрену (по 100 больных в каждой группе) с болью при ходьбе > 40 мм по ВАШ. По демографическим и клиническим параметрам группы были сопоставимы (табл. 1). Первая группа принимала ацеклофенак (Аэртал) 200 мг/сут, вторая — диклофенак 100 мг/сут. Длительность исследования составила 3 месяца. Оценивались: индекс WOMAC, тест «встань и иди», опросник EQ-5D, общий и биохимический анализы крови.

	Ацеклофенак (группа 1) (n = 100)	Диклофенак (группа 2) (n = 100)	p
Пол	Женщин — 95, мужчин — 5	Женщин — 94, мужчин — 6	
Возраст (годы)	$61,5 \pm 8,0$	$62,6 \pm 7,1$	$p > 0,05$
Длительность болезни (годы)	$7,6 \pm 4,2$	$8,3 \pm 5,0$	$p > 0,05$
Средний вес (кг)	$82,9 \pm 11,7$	$82,9 \pm 15,0$	$p > 0,05$
Средний рост (см)	$161,6 \pm 7,0$	$160,5 \pm 15,0$	$p > 0,05$
Средний ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	$31,5 \pm 4,6$	$31,3 \pm 5,1$	$p > 0,05$

Результаты исследования и обсуждение

Достоверное уменьшение интенсивности боли и улучшение функции суставов, уменьшение суммарного индекса WOMAC отмечалось через месяц терапии в обеих группах больных и сохранялось весь период наблюдения (табл. 2). Более быстрое снижение скованности отмечалось у больных, принимавших ацеклофенак, когда уже на втором визите были получены статистически значимые показатели, к концу лечения отмечалось достоверное снижение скованности в обеих группах больных. Достоверное улучшение показателей общего состояния здоровья и EQ-5 D, а также уменьшение затрачиваемого времени при выполнении теста «встань и иди» наблюдалось в обеих группах со второго визита.

Через месяц «значительное улучшение» и «улучшение» чаще наблюдалось на фоне приема ацеклофенака (86,3%), чем на диклофенаке (66%), через 3 месяца терапии — у 95,8% и у 76,2% соответственно ($p < 0,05$). Переносимость терапии была хорошей. Нежелательные явления отмечались существенно реже в группе больных, получавших ацеклофенак (5%), по сравнению с диклофенаком (16%), особенно со стороны ЖКТ (табл. 3).

Таблица 2

Динамика показателей эффективности лечения пациентов с гонартрозом при приеме препаратов ацеклофенак и диклофенак

Параметры	1-й визит	1-й визит	2-й визит	2-й визит	3-й визит	3-й визит	4-й визит	4-й визит
	Ацеклофенак (n = 100)	Диклофенак (n = 100)	Ацеклофенак (n = 99)	Диклофенак (n = 97)	Ацеклофенак (n = 99)	Диклофенак (n = 96)	Ацеклофенак (n = 99)	Диклофенак (n = 96)
Оценка боли (мм)	205,1 ± 59,0	208,9 ± 61,5 p* = NS	164,8 ± 56,0**	167,6 ± 51,7**	134,6 ± 57,8**	143,7 ± 49,6**	119,7 ± 60,4**	129,1 ± 54,2**
Оценка скованности (мм)	64,2 ± 28,4	63,8 ± 31,9 p* = NS	49,9 ± 30,2**	57,3 ± 31,9	23,5 ± 15,6**	44,4 ± 26,1*, **	20,9 ± 15,1**	34,9 ± 23,0*, **
Оценка ФН (мм)	713,9 ± 217,9	736,5 ± 241,6 p* = NS	597,9 ± 215,5**	658,7 ± 214,7*, **	504,2 ± 211,7**	563,5 ± 174,9**	454,7 ± 210,6**	529,8 ± 186,9*, **
Суммарный WOMAC (мм)	981,1 ± 272,9	1003,5 ± 300,3 p* = NS	807,4 ± 279,1**	879,9 ± 267,4**	678,4 ± 281,1**	740,8 ± 248,5**	610,6 ± 288,5**	704,7 ± 247,2*, **
Тест «встань и иди»	14,9 ± 8,6	14,3 ± 13,4 p* = NS	8,2 ± 5,7**	8,6 ± 7,3**	7,7 ± 6,9**	7,2 ± 6,9**	6,3 ± 5,6**	6,8 ± 5,8**
ОСЗ	44,6 ± 14,7	48,9 ± 15,7 p* = NS	56,8 ± 14,3**	57,4 ± 14,4**	62,3 ± 14,4**	60,8 ± 12,4**	66,1 ± 14,4**	61,7 ± 13,7*, **
EQ-5	0,4 ± 0,23	0,45 ± 0,25 p* = NS	0,52 ± 0,24**	0,52 ± 0,2**	0,6 ± 0,19**	0,57 ± 0,18**	0,65 ± 0,2**	0,6 ± 0,15**

* Достоверность $p < 0,05$ между группами.
** Достоверность показателей $p < 0,05$ внутри каждой групп по сравнению с началом лечения.

Таблица 3

Нежелательные явления у пациентов с гонартрозом при приеме препаратов ацеклофенак и диклофенак

	Нежелательные явления	%	День возникновения	Тактика
Ацеклофенак	1. Боли в эпигастрии — 3 пациента 2. Отеки нижних конечностей — 1 пациент 3. Повышение АЛТ, АСТ > 2,5 раза — 1 пациент	3 1 1	3–4 день 2-я неделя На 2-м визите	Омез 20 мг/сут Триампур Выбыла из исследования
Всего		5		
Выбыли из исследования		1		4
Диклофенак	1. Боль в эпигастрии – 12 пациентов 2. Повышение АД – 2 пациента 3. Повышение АЛТ, АСТ > 2,5 раза – 2 пациента	12 2 2	На 4–7 день На 7–14 день На 2-м визите	Омез 20 мг/сут; 1 больная выбыла Гипотензивные препараты, 1 больная выбыла Выбыли из исследования
Всего		16		

Таким образом, суммируя данные по эффективности и переносимости ацеклофенака, полученные в многочисленных контролируемых клинических исследованиях, можно заключить, что ацеклофенак является высокоэффективным НПВП и имеет при этом ряд преимуществ перед другими «стандартными» НПВП: быстрый период полураспада (4 часа), 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 и позвоночника; лучшая желудочно-кишечная переносимость, в сравнении с другими «стандартными» НПВП по данным клинико-эндоскопических исследований; возможность сочетанного приема с препаратами других фармакологических групп (непрямыми антикоагулянтами, гипогликемическими препаратами, диуретиками) отсутствие доказательств отрицательного влияния на хрящ.

Российская фармацевтическая компания «Вертекс» в 2015 году представила на отечественном рынке препарат ацеклофенак – *Аленталь*, терапия которым делает прием НПВП еще более эффективным, безопасным и доступным для пациентов.

Список литературы:

1. Aceclofenac. Almirall Prodespharma S.A. — Barselona, 2003. — 120 p. (5)
2. Battle-Gualda E., Rom n Ivona J., Mart n Mola E. et al. Aceclofenacvsparacetamol in the management of systematic osteoarthritis of the knee: a double blind 6 week randomized controlled trial // Osteoarthritis Cartilage. 2007; 15 (8), 900–908. (16)
3. Calin A., Murrey F. E. Aceclofenac: side effects and safety // Eur J Rheumatol. Inflamm. 1996, 16: 13–16. (24)
4. 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. (8)
5. Diaz C., Rodriguez A., Geli C. et al. Efficacy and tolerability of aceclofenac versus diclofenac in the treatment of knee osteoarthritis. A multicenter study // *Eur J Rheumatol. Inflamm.* 1996, 16: 17–22. (23)
 6. 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. (13)
 7. Huskisson E., Irani M., Murray F. A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease // *Europ. J. Rheumatol. Inflamm.* 2007, 7 (1), 1–7. (20)
 8. Huskisson E.C. Editorial. Aceclofenac: Ace or just another Jack? // *Europ. J. Rheum. Inform.* — 1996. — Vol. 16, № 1. — P. 1-2. (14)
 9. Korsanoff D., Frericck H., Bowdler J. et al. Aceclofenac is well-tolerated alternative to naproxen in the treatment osteoarthritis // *Clin. Rheumatol. Inflamm.* 1997, 16: 32–38. (17)
 10. Korsanoff D., Frericck H., Bowdler J. et al. Aceclofenac is well-tolerated alternative to naproxen in the treatment osteoarthritis // *Clin Rheumatol.* 1997; 16: 32–38. (25)
 11. Lemmel E., Leeb B., De Bast J. 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.* 2002, 18 (3), 146–153. (21)
 12. 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 on the OARS, Barselona, Spain, 4–6 October, 2000. — Suppl. B, Th053. (17)

13. PereяBusquer M., Calero E., Rodriguez M. et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis // Clin Rheumatol. 1997; 16: 154–159. (26)
14. Peris F., Bird H., Semi U. et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritic disorders: a meta-analysis // Eur. J. Rheumatol. Inflamm. 1996, 16, 37–45. (18)
15. Wood S.G., Fitzpatrik K. et al. Pharmacokinetics and metabolism a new NSAID/analgesic aceclofenac in man // Pharm. Res. — 1990. — Vol. 7, № 9. — S-212. (27)
16. Wsijon-Bahos J., Bernstein R. Efficacy of aceclofenac: indications and analgeticporency // Eur. J. Rheumatol. Inflamm. 1996, 16, 9–12. (19)
17. ZabalaGamarra M. Efficacy and tolerability of aceclofenac in a 3-month open trial in the treatment of gonarthrosis // Dolor Inflammation. 1993; 1: 3–7. (22)
18. Каратеев А.Е. Критерии выбора нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в реальной клинической практике: мнение практикующих врачей // Клиническая фармакология и терапия – 2015 – 24(1)
19. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты: новые аспекты применения в ревматологии и кардиологии // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т.11, №23. – С.1280–1284.
20. Насонова В.А. Ацеклофенак — безопасность и эффективность // Русский медицинский журнал. — 2003. — Т. 11, № 5. — С. 3-6. (3)
21. Чичасова Н.В. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13, № 8. — С. 539-543. (4)
22. [Шарапова](#) Е. П., [Таскина](#) Е. А., и др. Ацеклофенак в терапии остеоартроза // Лечащий врач, 2012; №8;

