

Результаты клинического исследования АЭРОПЛАН (анализ эффективности и риска осложнений при лечении артрита ацеклофенаком и нимесулидом)

А.Е.Каратеев, Л.Н.Денисов, Е.И.Маркелова, Д.А.Гукасян, Н.В.Демидова, К.А.Касумова, Е.Л.Насонов
ФГБУ Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – незаменимый инструмент для контроля острой и хронической боли при ревматических заболеваниях (РЗ). Свойственное этим лекарствам сочетание обезболивающего, противовоспалительного и жаропонижающего действия позволяет успешно купировать основные симптомы, связанные с патологией суставов и позвоночника. Поэтому, несмотря на очевидные успехи медицинской науки и внедрение в практику новых, революционных методов патогенетической терапии, НПВП остаются важной составной частью комплексного лечения наиболее распространенных РЗ – ревматоидного артрита (РА), остеоартроза (ОА), серонегативных спондилоартритов [1–3].

Оборотной стороной применения НПВП является риск со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Согласно многолетней статистике, регулярный прием НПВП приводит к развитию от 2 до 10 эпизодов опасных ЖКТ-кровотечений на 1 тыс. пациенто-лет; у 20–30% больных возникают выраженные симптомы диспепсии. НПВП могут оказывать отчетливое негативное влияние на состояние ССС, способствуя прогрессированию артериальной гипертензии (АГ) и сердечной недостаточности. Регулярный прием НПВП способен увеличить риск развития «кардиоваскулярных катастроф» (инфаркт миокарда, ишемический инсульт) на 10–40% [1–3].

Учитывая терапевтическую ценность и повсеместное использование НПВП, эффективная профилактика осложнений, связанных с этими лекарствами, рассматривается как актуальная и социально важная задача, стоящая перед современной медициной. Одним из главных направлений в ее решении является переход к использованию новых, более безопасных НПВП.

Среди относительно новых представителей этой лекарственной группы, появившихся в последние годы в России, большой интерес вызывает ацеклофенак – препарат, активно используемый во многих странах Западной Европы. Клинические работы и данные эпидемиологических исследований подтверждают высокий терапевтический потенциал и хорошую переносимость этого лекарства. По мнению ряда экспертов, ацеклофенак может стать альтернативой прежнему «золотому стандарту» анальгетической терапии – диклофенаку, который, к сожалению, по ряду позиций уже не соответствует высоким современным требованиям безопасности фармакотерапии [4–7].

Однако мнение о достоинствах того или иного препарата следует основывать не только на данных зарубежных исследований, но и на собственном национальном опыте. Следует отметить, что на сегодняшний день в России проведены лишь единичные клинические исследования, в которых оценивалась эффективность и переносимость ацеклофенака, а многие аспекты безопасности этого препарата освещены явно недо-

статочно. Прежде всего это относится к таким обязательным элементам оценки осложнений НПВП, как частота эрозий и язв верхних отделов ЖКТ (по результатам эндоскопического исследования), а также влияние на артериальное давление (АД) [8].

Исследование АЭРОПЛАН призвано уменьшить пробел в наших знаниях о переносимости ацеклофенака. В ходе открытого клинического исследования планировалось изучить сравнительную эффективность и безопасность ацеклофенака.

В качестве активного контроля был выбран нимесулид. Этот препарат, относящийся к умеренно селективным ингибиторам циклооксигеназы (ЦОГ)-2, является эффективным анальгетиком, обладает хорошей переносимостью и очень популярен в России. Немаловажно, что терапевтические дозы и кратность приема ацеклофенака и нимесулида одинаковы.

Цель исследования – оценить обезболивающее действие и безопасность ацеклофенака в сравнении с нимесулидом у больных РЗ, нуждающихся в активной анальгетической терапии.

Материал и методы

Исследуемую группу составили 60 больных, страдающих РА, соответствующих критериям включения и не имевших критериев исключения.

Критерии включения в исследование АЭРОПЛАН:

- возраст от 18 до 65 лет;
 - достоверный диагноз РА (ACR 1987);
 - выраженность суставной боли более 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
 - необходимость приема НПВП не менее 4 нед;
 - наличие подписанного информированного согласия.
- Критерии исключения из исследования АЭРОПЛАН:
- возраст старше 65 лет;
 - назначение глюкокортикоидов (ГК), включая внутрисуставные инъекции, а также генно-инженерных биологических препаратов в период проведения исследования;
 - наличие язвенного анамнеза;
 - наличие при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) язвы и/или более 5 эрозий слизистой желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК), выявленных при проведении ЭГДС перед включением в исследование;
 - прием исследуемых НПВП на момент включения;
 - прием H₂-блокаторов или ингибиторов протонной помпы;
 - прием низких доз ацетилсалициловой кислоты или других препаратов для профилактики сосудистого тромбоза;
 - высокий риск кардиоваскулярных осложнений (ишемическая болезнь сердца, неконтролируемая АГ, сердечная недостаточность и др.);
 - иные тяжелые коморбидные заболевания;
 - наличие в анамнезе аллергических реакций на исследуемые препараты.



АЭРТАЛ®

ацеклофенак

Характеристика исследуемых групп

Параметры	1-я группа (ацеклофенак)	2-я группа (нимесулид)	p
Пол (женщины/мужчины)	26/3	25/4	0,901
Возраст, лет	48,7±14,6	44,3±15,0	0,827
Ревматоидный фактор «+», %	86,7	83,3	0,617
DAS28	4,7±2,1	4,9±2,3	0,732
Боль, ВАШ	56,7±18,7	58,9±19,1	0,804
Оценка самочувствия, ВАШ	58,4±22,3	62,0±19,8	0,497
HAQ	1,55±0,7	1,6±0,6	0,9
Прием БПВП	46,7	53,3	0,881
Прием ГК	0,4	0,33	0,901

В соответствии с планом исследования больные строго последовательно, через одного, включались в две равных группы. Пациентам 1-й из них был назначен ацеклофенак (Аэртал®, Гедеон Рихтер) по 100 мг 2 раза в день, второй – нимесулид (Нимулид®, Коралл Мед), также по 100 мг 2 раза в день.

Демографическая характеристика, клинические особенности и получаемая терапия в 1 и 2-й группах представлены в таблице. Статистически достоверных различий между исследуемыми группами не было.

В течение периода исследования больные продолжали прием назначенных ранее противоревматических препаратов (базисные противовоспалительные препараты – БПВП или ГК). Если у пациентов в этот период возникали неприятные ощущения со стороны верхних отделов ЖКТ, допускался прием таблетированного антацидного средства (ренини) до 4 раз в день на протяжении не более 5 дней (т.е. суммарно не более 20 таблеток). Сохранение диспепсии в течение более длительного времени являлось, согласно плану исследования, показанием для проведения внеочередного эндоскопического исследования ЖКТ.

Критериями эффективности НПВП являлась динамика выраженности боли и оценка самочувствия (по 100 мм ВАШ), а также основного показателя активности основного заболевания (DAS28) и функционального статуса (HAQ). Изменение этих параметров оценивалось через 4 нед после начала приема исследуемых препаратов.

Основными направлениями оценки безопасности ацеклофенака и нимесулида было активное изучение состояния верхних отделов ЖКТ и ССС. Для выявления признаков НПВП-гастропатии всем больным до и после окончания периода наблюдения проводилось эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ – ЭГДС. Кроме этого, у всех больных до и после начала приема изучаемых лекарств определялось наличие и выраженность диспепсии (с помощью 100 мм ВАШ). Дополнительным критерием появления неприятных симптомов со стороны ЖКТ являлся подсчет количества антацидного препарата, использованного больными в период исследования.

Главным критерием оценки негативного влияния НПВП на состояние ССС являлась динамика АД, которая определялась с помощью суточного мониторирования АД (СМАД) до и в конце периода наблюдения.

Средние значения количественных значений в данной работе представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий количественных параметров оценивалась с помощью Т-теста Стьюдента, а распределения ранговых переменных – точного теста Фишера.

Результаты

Эффективность

В ходе проведения исследования 1 больной из 1-й группы и 2 больных из 2-й группы выпали из-под наблюдения из-за отказа проходить повторное инструментальное обследование.



Новое поколение
золотого стандарта
НПВП

П N013504/01



ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Аэртал® обладает прекрасной ЖКТ-переносимостью из-за незначительного угнетения синтеза простагландинов в слизистой желудка.¹



ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Уникальный многофакторный механизм действия на целый ряд медиаторов воспаления.²
Оказывает хондропротективное действие.³



КОМФОРТНАЯ ТЕРАПИЯ

Позитивная оценка препарата Аэртал® пациентами — более 90%.
Общее количество пациентов, прошедших лечение, составило 96,6 миллионов за 15 лет.⁴

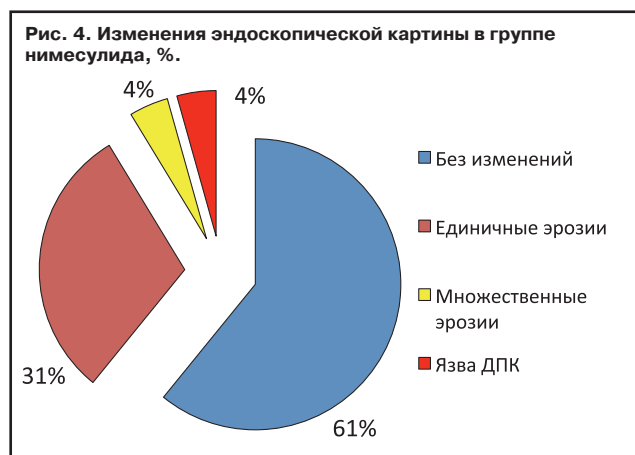
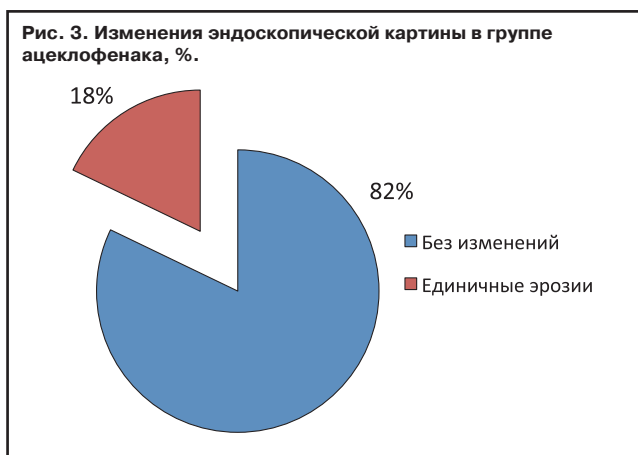
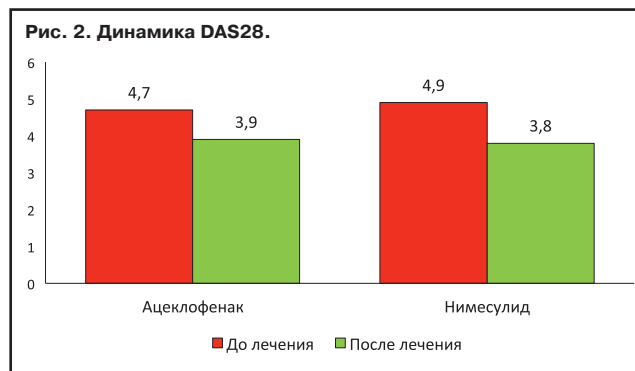
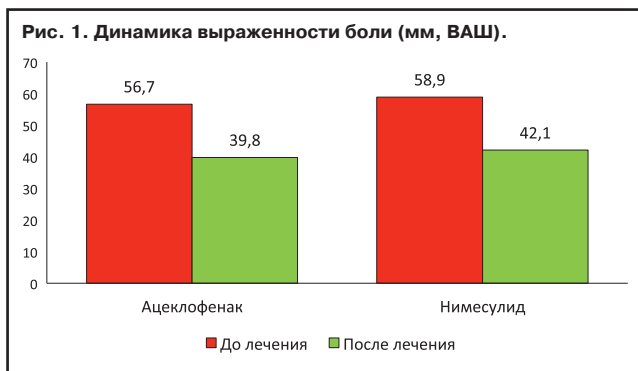
1. Llorente MJ, et al. A comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94(1): 13-18. 2. Насонова В.А. Ацеклофенак - эффективность и безопасность. РМЖ, том 11, №5, 2003 г. 3. Blanco FJ et al. Effects of NSAIDs on synthesis of IL-1 Receptor antagonist (IL-1 Ra) by human articular chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2000. 4. Lemme et al. Patient and Physician satisfaction with ACF Results of the European observational cohort study. *Current Med. Res. And Op.* Vol 18(3); 2002:146-153



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

реклама



На фоне приема ацеклофенака и нимесулида отмечалось существенное уменьшение выраженности суставной боли: до $39,8 \pm 12,1$ и $42,1 \pm 14,2$ мм ВАШ, т.е. на 29,8 и 28,5% в сравнении с исходным уровнем. Различие с исходным уровнем боли оказалось статистически достоверным ($p < 0,05$) для двух групп; в то же время различие между исследуемыми группами было статистически незначимо (рис. 1).

Аналогично наблюдалась статистически достоверная ($p < 0,05$) положительная динамика в отношении нарушения общего самочувствия. Оценка этого показателя снизилась до $40,7 \pm 11,0$ и $43,4 \pm 19,4$ мм ВАШ (т.е. на 30,3 и 30,0%).

Никто из пациентов в двух группах не отказался от назначенной терапии из-за ее недостаточной эффективности.

В отношении DAS28 также отмечалась положительная динамика: на фоне лечения НПВП он снизился и составил в группе ацеклофенака $3,9 \pm 1,8$ (снижение на 17,0%), а в группе нимесулида $3,8 \pm 2,2$ (снижение на 22,0%); рис. 2.

Улучшилось и функциональное состояние больных. Так, индекс HAQ к концу периода наблюдения снизился до $1,2 \pm 0,7$ (на 20,0%) и $1,2 \pm 0,5$ (25,0%). Однако различие в показателях DAS28 и HAQ у получавших ацеклофенак и нимесулид – как в сравнении с исходным уровнем, так и между группами – оказалось статистически недостоверным.

Безопасность

Исследуемые препараты в целом переносились хорошо. За период наблюдения осложнение, потребовавшее прервать лечение, было отмечено лишь у 1 пациентки, принимавшей ацеклофенак, – эпизод повышения АД (до 160/100 мм рт. ст.) на протяжении 3 дней после начала приема исследуемого препарата. Хотя связь между приемом ацеклофенака и развитием данного осложнения сомнительна (пациентка изначально имела АД и получала соответствующую терапию – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента в ком-

бинации с мочегонным средством), тем не менее прием исследуемого лекарства был прекращен.

За время исследования неприятные ощущения со стороны ЖКТ возникли у 6 больных, принимавших ацеклофенак (у 3 – гастралгии, у 2 – ощущение тяжести в эпигастрии, у 1 – тошнота). Суммарная выраженность диспепсии у пациентов в группе ацеклофенака составила $18,8 \pm 12,3$ мм ВАШ.

Аналогичные жалобы в группе нимесулида были отмечены у 9 больных (у 4 – гастралгии, ощущение тяжести в желудке у 3 больных, у 2 – тошнота). Оценка выраженности диспепсии по ВАШ составила в этой группе $22,7 \pm 11,9$ мм (различие с группой ацеклофенака недостоверно, $p = 0,203$).

Диспепсия и гастралгии были выражены умеренно и не потребовали отмены лечения ни у одного из пациентов. Количество таблеток антацидного препарата, использованного пациентами для купирования диспепсии за 4-недельный период наблюдения, колебалось от 1 до 12. Их среднее количество в группах ацеклофенака и нимесулида (на 6 и 9 больных, у которых возникали те или иные симптомы со стороны ЖКТ) составило $7,2 \pm 3,1$ и $6,4 \pm 4,2$ соответственно, различие недостоверно.

При проведении ЭГДС изменения со стороны слизистой верхних отделов ЖКТ были обнаружены у 5 (17,8%) больных, получавших ацеклофенак (см. рис. 1). У всех пациентов имелись лишь единичные (от 2 до 5) эрозии слизистой желудка, в среднем $3,2 \pm 1,5$. При этом у 3 больных эрозии были случайной находкой, а у 2 – сопровождалась диспепсией.

В контрольной группе признаки НПВП-гастропатии были выявлены несколько чаще – у 7 (25%) больных. В большинстве случаев у 5 больных это были единичные эрозии (от 2 до 6, в среднем $3,4 \pm 1,7$). Однако у 2 из них патология носила более серьезный характер: у 1 больной были выявлены множественные (более 10) эрозий, и у 1 больного – язва ДПК. Те или иные жалобы со стороны верхних отделов ЖКТ были отмечены у 3 пациентов (включая больного с язвой ДПК), которые при-

нимали нимесулид и у которых были выявлены видимые изменения слизистой ЖКТ. У 4 появление эрозий не сопровождалось какой-либо клиникой (рис. 3, 4).

Суммарно число больных с какими-либо осложнениями со стороны ЖКТ (пациенты с диспепсией ± пациенты с бессимптомными эрозивными изменениями) составило в группе ацеклофенака 9 (32,1%), в контрольной группе – 13 (46,4%), $p=0,0408$

За период наблюдения не было зафиксировано ни одного серьезного осложнения со стороны ССС. Подъемы АД (>140/90 мм рт. ст.), потребовавшие кратковременной коррекции антигипертензивной терапии, были отмечены у 2 (7,1%) больных в группе ацеклофенака и 3 (10,7%) в группе нимесулида. Все пациенты исходно имели АГ и получали антигипертензивные препараты. При этом, как было указано, АГ стала причиной прекращения терапии НПВП у 1 пациентки, получавшей ацеклофенак. В остальных случаях прерывания лечения не потребовалось.

По данным СМАД, существенной динамики АД, как у больных, получавших ацеклофенак, так и в контрольной группе, отмечено не было. Средний уровень как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД) в двух группах оставался на прежнем уровне. Так, среднее значение САД в группе ацеклофенака исходно составило $132,2 \pm 11,3$, а после лечения – $129,1 \pm 10,7$ мм рт. ст., среднее значение ДАД – $84,3 \pm 6,9$ и $87,4 \pm 7,2$ мм рт. ст. Аналогичные показатели в контрольной группе были $134,9 \pm 12,0$ и $132,2 \pm 13,4$; $86,0 \pm 7,8$ и $84,8 \pm 9,1$ мм рт. ст. (см. рис. 3).

Анализ общего и биохимического анализа крови не показал существенных отклонений основных показателей. Уровень гемоглобина остался на практически прежнем уровне: в группе ацеклофенака до назначения терапии его уровень составлял $129,5 \pm 19,2$, к моменту окончания – $121,7 \pm 17,8$ г/л. Аналогичные показатели в контрольной группе составили $131,7 \pm 22,1$ и $127,7 \pm 13,9$ (разница недостоверна).

Средний уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 1-й группе до начала приема ацеклофенака составлял $22,4 \pm 6,7$ Ед, по окончании исследования – $19,6 \pm 8,1$. В группе нимесулида уровень АЛТ составил $20,1 \pm 5,8$ и $24,7 \pm 9,1$ соответственно. Значительного повышения АЛТ (более 3-кратного в сравнении с верхней границей нормы) не было отмечено ни у кого из пациентов в двух группах.

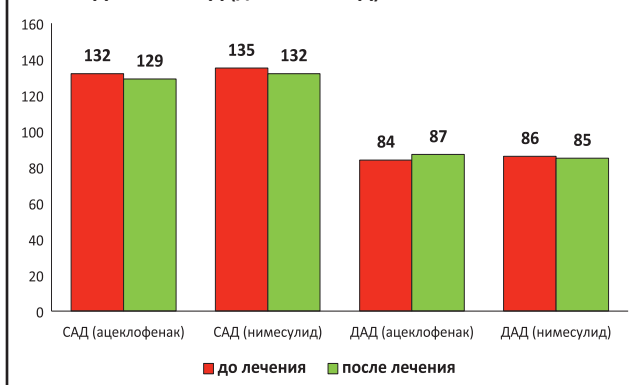
Обсуждение

Полученные нами данные показывают, что ацеклофенак является действенным анальгетиком, который как минимум не уступает нимесулиду по своему терапевтическому потенциалу и переносимости.

Нимесулид в качестве активного контроля был выбран не случайно. В России он имеет репутацию эффективного, достаточно безопасного НПВП и очень популярен среди врачей и пациентов.

Недавно был проведен систематический анализ российских клинических исследований нимесулида. С 1995 по 2009 г. выполнена 21 работа, в которых эффективность этого препарата изучалась при разных заболеваниях и патологических состояниях – начиная от острой боли в стоматологии и урологии и заканчивая хроническими РЗ. Общее число больных, принимавших участие в этих исследованиях и получавших нимесулид, составило 1390; при этом активный контроль составили 526 пациентов, принимавших НПВП (наиболее часто диклофенак) или анальгетики других лекарственных групп. Согласно полученным данным, нимесулид не уступал (а в части работ – превосходил) препаратам контроля как по обезболивающему, так и противовоспалительному действию. Оценка переносимости также показала преимущества этого препарата. Так, в сравнении с другими НПВП при использовании нимесулида существенно реже возникали язвы

Рис. 5. Динамика АД (данные СМАД).



верхних отделов ЖКТ (1,6% против 10,6%), АГ (1,6% против 5,5%) и повышение уровня трансаминаз (0,9% против 2,5%). Реже отмечалась необходимость отмены терапии из-за побочных эффектов: 1,4% против 2,3%. Однако диспепсия при использовании нимесулида и препаратов контроля возникала с примерно одинаковой частотой: у 9,1% против 10,8% пациентов [9].

Судя по этим данным, нимесулид имеет очевидные клинические достоинства, поэтому сравнение с ним являлось серьезной проверкой для ацеклофенака. Представляется, что сопоставление с нимесулидом более интересно для практикующих врачей, чем использование в качестве препарата контроля какого-либо «традиционного» НПВП – например диклофенака. Последний, несомненно, считается «эталонным» для проверки эффективности и безопасности разных НПВП. Однако сегодня в России из-за широкого распространения дешевых генериков этого препарата (качество которых порой сомнительно) его репутация, прежде всего в плане безопасности, не слишком высока. Кроме того, имеется немало работ, в которых ацеклофенак сравнивался с диклофенаком, и ни одной работы, где препаратом сравнения был бы нимесулид [7, 10–12].

Согласно нашим результатам оба препарата – ацеклофенак, и нимесулид – эффективно снижали выраженность боли и улучшали общее самочувствие и функциональный статус пациентов с РА. Также была отмечена отчетливая положительная динамика активности – DAS28 и HAQ, однако из-за относительно небольшого числа больных в исследуемых группах статистически незначимая.

Исследуемые препараты не отличались по выраженности анальгетического действия. В целом это отражает давно известную закономерность: все НПВП в адекватных терапевтических дозах близки по своей эффективности [3]. То, что ацеклофенак не уступал нимесулиду, должно расцениваться как четкое подтверждение хорошего терапевтического потенциала первого препарата. Ведь нимесулид зарекомендовал себя как эффективное средство для лечения боли при РА. Подтверждением этого может служить российское 4-недельное многоцентровое исследование, в котором нимесулид в дозе 400 и 200 мг/сут сравнивался с диклофенаком 200 и 100 мг/сут ($n=268$) у больных ранним РА. Нимесулид не уступал (недостоверно превосходил) диклофенак по влиянию на боль и активность, обеспечив уменьшение выраженности болевых ощущений как минимум в 2 раза более чем у 40% больных [13].

Высокий терапевтический потенциал ацеклофенака, собственно, не вызывает сомнений. Этот препарат прошел всестороннюю проверку в ходе многочисленных, хорошо организованных клинических исследований. Доказательная база эффективности ацеклофенака хорошо представлена в метаанализе M.Dolley и соавт., оценивших результаты 13 рандомизированных контролируемых исследований с активным контролем

($n=3574$), а также наблюдательных, когортных и нерандомизированных исследований (суммарно 142 746 больных). Ацеклофенак показал себя эффективным анальгетиком при разных РЗ и неревматических заболеваниях, отмечено улучшение функции при ОА и дорсопатиях, а также его положительное влияние на число воспаленных суставов и утреннюю скованность при РА и анкилозирующем спондилоартрите. Терапевтическое действие этого препарата оказалось не меньше, а в ряде ситуаций несколько выше в сравнении с такими НПВП, как диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и напроксен [14].

Гораздо интереснее сравнение безопасности ацеклофенака и нимесулида. Хорошо известно, что ацеклофенак – препарат, который отличается хорошей переносимостью и низким риском развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ. Важнейшим подтверждением этого стало SAMM – масштабное 12-месячное наблюдательное исследование, проведенное в Великобритании, где изучалась безопасность ацеклофенака в реальной клинической практике. Ацеклофенак в дозе 200 мг/сут был назначен 7890 пациентам с разными РЗ; контроль составили 2252 пациента, которые получали диклофенак 150 мг/сут. Исследование завершили 27,9 и 27,0% больных, средняя длительность приема НПВП составила около полугода. Полученные данные показали преимущество ацеклофенака: суммарное число осложнений составило 22,4 и 27,1% ($p<0,001$), из них со стороны ЖКТ 10,6 и 15,2% ($p<0,001$). Отмены терапии из-за нежелательных эффектов также достоверно реже наблюдались на фоне приема ацеклофенака – 14,1 и 18,7% соответственно ($p<0,001$). Угрожающие жизни осложнения со стороны ЖКТ (кровотечения, перфорации) возникли лишь у небольшого числа пациентов: 7 – при использовании ацеклофенака и 4 – на фоне приема диклофенака (разница недостоверна) [15].

Однако нимесулид, как было показано, также отличается хорошей переносимостью со стороны ЖКТ. Тем не менее, согласно полученным нами данным, суммарное число осложнений (диспепсия ± бессимптомные эндоскопические изменения) при использовании нимесулида оказалось достоверно выше, чем на фоне применения ацеклофенака.

Эндоскопические изменения в двух группах были отмечены относительно редко. Это связано с довольно жесткими критериями «исключения», благодаря которым среди участников исследования не было пациентов с высоким ЖКТ-риском – язвенным анамнезом, лиц пожилого возраста и получавших антигемостатическую терапию. Тем не менее эрозивно-язвенные изменения слизистой ЖКТ у больных, принимавших ацеклофенак, возникали реже и носили менее глубокий характер (не было эпизодов развития язв и множественных эрозий), хотя это отличие и не было статистически достоверным.

Вообще изучение динамики эндоскопической картины следует считать наиболее интересной частью нашего исследования. Дело в том, что влияние ацеклофенака на состояние слизистой верхних отделов ЖКТ оценивалось лишь в единичных работах. В основном это экспериментальные исследования, которые подтверждают очень низкий «ультцерогенный» потенциал ацеклофенака [16]. Одна из немногих работ, в которой изучалось влияние этого препарата на состояние слизистой ЖКТ у людей, была проведена японскими учеными А. Уагава и соавт. Они изучали динамику эндоскопической картины у 30 здоровых добровольцев, в течение 2 нед получавших ацеклофенак, диклофенак или плацебо. Как оказалось, ацеклофенак, в отличие от диклофенака, практически не оказывал неблагоприятного действия: число лиц с эрозивными изменениями ЖКТ в группе ацеклофенака не отличалось от группы плацебо. В то же время через 2 нед приема дикло-

фенака у многих участников исследования были выявлены эрозивные изменения, причем у 2 – множественные эрозии, а у 1 – язва желудка [17].

Механизм низкой ультцерогенности ацеклофенака не совсем ясен. Некоторые авторы связывают его с отсутствием влияния на синтез ряда естественных компонентов защитного слоя слизистой оболочки желудка, таких как гексозамины, а также усилением кровотока в подслизистом слое ЖКТ [16].

Информации о негативном действии нимесулида на ЖКТ, полученной при прямой оценке состояния эндоскопической картины, также немного. Тем не менее имеются работы, в которых показано развитие язв и эрозий верхних отделов ЖКТ у принимавших этот препарат. Так, в цитированном 4-недельном исследовании эффективности НПВП при раннем РА среди 150 больных, получавших нимесулид, язвы возникли у 2 (1,3%), а единичные эрозии были выявлены у 9 (6%). Следует отметить, что ЭГДС в этом исследовании проводилась не всем пациентам, а лишь при наличии показаний. При этом жалобы со стороны ЖКТ были отмечены у 21,2% больных, принимавших нимесулид 400 мг, и 13,2% – у принимавших этот препарат в дозе 200 мг/сут [13].

Наиболее важным свидетельством преимущества ацеклофенака в отношении риска ЖКТ-осложнений в сравнении с нимесулидом являются данные серии эпидемиологических исследований. На уровне популяции серьезные гастроинтестинальные осложнения при использовании нимесулида возникают с частотой, примерно равной диклофенаку и мелоксикаму [18, 19]. В то же время ацеклофенак в реальной клинической практике демонстрирует наиболее низкий риск кровотечений и клинически выраженных язв. Подтверждением этого стала работа J.Castellsague и соавт., результаты которой были опубликованы в декабре 2012 г. Авторы провели метаанализ 28 эпидемиологических исследований (выполненных с января 1980 по май 2011 г.), в которых оценивался относительный риск (ОР) развития ЖКТ-осложнений при использовании разных НПВП. Ацеклофенак демонстрировал наименьший (!) ОР 1,43 (0,65–3,15), такой же, как селективный ЦОГ-2 ингибитор целекоксиб – 1,45 (1,17–1,81). Опасность развития ЖКТ-осложнений была отчетливо выше при использовании ибупрофена – ОР 1,84 (1,54–2,20), диклофенака – 3,34 (2,79–3,99), мелоксикама – 3,47 (2,19–5,50), кетопрофена – 3,92 (2,70–5,69), напроксена – 4,1 (3,22–5,23) и индометацина – 4,14 (2,19–5,90). Для нимесулида ОР составил 3,83 (3,2–4,6) [20].

Помимо оценки эндоскопической картины ЖКТ наше исследование также включало первый опыт изучения влияния ацеклофенака на состояние ССС. Основным методом исследования был СМАД. Определение динамики АД на фоне приема НПВП имеет такое же значение для оценки риска серьезных кардиоваскулярных осложнений, как проведение ЭГДС для оценки развития НПВП – гастропатии. Ведь стойкая АГ, возникающая на фоне приема НПВП, – важнейший фактор риска инфаркта миокарда и ишемического инсульта [3].

Влияние нимесулида на АД хорошо изучено. Проведено несколько российских исследований, показавших отсутствие выраженного негативного влияния этого препарата на развитие АГ. Это качество нимесулида было особенно заметно в сравнении с диклофенаком, который оказывал отчетливо прогипертензивное действие [21–23].

В нашей работе прием нимесулида в течение 4 нед также не приводил к значимому повышению АД. Правда, согласно критериям «исключения», среди наших пациентов не было лиц с высоким кардиоваскулярным риском.

Ацеклофенак, согласно данным СМАД, также не оказывал значимого негативного действия на АД. Динами-

ка АД на фоне приема исследуемого препарата не отличалась от соответствующего показателя при использовании нимесулида – что, в свете сказанного, следует рассматривать как весьма благоприятный результат, подтверждающий хорошую кардиоваскулярную переносимость ацеклофенака.

Следует отметить, что литературные данные по влиянию ацеклофенака на состояние ССС очень немногочисленны [24, 25]. Нам не удалось найти исследований, в которых изучалась динамика АД при использовании этого препарата.

Имеется лишь одна масштабная работа, в которой оценивался кардиоваскулярный риск ацеклофенака – эпидемиологическое исследование, проведенное финскими учеными A.Helin-Salmivaara и соавт. Авторы оценили опасность развития инфаркта миокарда при использовании разных неселективных НПВП на 33 309 эпизодах этого тяжелого осложнения; контроль составили 138 949 жителей Финляндии, не имевших кардиоваскулярных осложнений. Согласно результатам анализа ацеклофенак ассоциировался с более низким риском развития инфаркта миокарда – отношение шансов (ОШ) 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), а при использовании нимесулида выявленная связь с более высоким кардиоваскулярным риском: ОШ 1,69 (1,43–1,99) [25].

В заключение следует отметить, что проведенное нами исследование носило открытый характер, а число его участников было относительно невелико. Это существенно ограничивает его ценность. Несомненно, для более глубокого изучения безопасности НПВП требуются масштабные и длительные клинические исследования, которые следует выполнять в соответствии с жесткими требованиями доказательной медицины.

Тем не менее наше исследование является дополнительным подтверждением уже имеющихся данных о клинических преимуществах ацеклофенака. Этот препарат обладает хорошим обезболивающим и противовоспалительным действием и при этом относительно низким риском развития системных класс-специфических осложнений, свойственных НПВП – как со стороны ЖКТ, так и ССС. Эффективность и хорошая переносимость делают ацеклофенак препаратом «первой линии» для симптоматической терапии при хронических заболеваниях опорно-двигательной системы. Этот препарат может быть использован у большинства пациентов, в том числе у лиц с умеренным гастроинтестинальным и кардиоваскулярным риском.

Литература

1. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н.Яхно, М.Л.Кукушкина. М.: Изд-во РАМН, 2012.
2. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Симптоматическая терапия при ревматических заболеваниях. М., 2012.
3. Каратеев АЕ, Яхно НН, Лазебник ЛБ и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
4. Насонова ВА. Ацеклофенак (аэртал) в ревматологической практике. *Терапевт. архив.* 2005; 77 (5): 87–90.
5. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Exp Opin Pharmacother* 2004; 5 (6): 1347–57.
6. Reginster J, Paul I, Henrotin Y. What is the role of aceclofenac in the therapeutic arsenal against chronic osteoarthritis pathologies? *Rev Med Liege* 2001; 56 (7): 484–8.
7. Шарипова ЕП, Таскина ЕА, Гужасян ДА и др. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении остеоартроза (сравнительное исследование ацеклофенака с диклофенаком). *Cons. Med.* 2012; 10: 61–5.

8. Каратеев АЕ. Критерии оценки безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клинич. фармакология и терапия.* 2011; 1: 74–80.
9. Каратеев АЕ. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. *Cons. Med.* 2011; 13 (9): 89–95.
10. 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. *Curr Med Res Opin* 1995; 13 (6): 305–15.
11. Ward D, Veys E, Bowdler J, Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1995; 14 (6): 656–62.
12. Schattenkirchner M, Milachowski K. A double-blind, multi-centre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol* 2003; 22 (2): 127–1235.
13. Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Лычыхина ЕЛ и др. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите. *РМЖ.* 2006; 16: 24–9.
14. Dooley M, Spencer C, Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs* 2001; 61 (9): 1351–78.
15. Haskinsson EC, 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; 17: 1–7.
16. Grau M, Guasch J, Montero J et al. Pharmacology of the potent new non-steroidal anti-inflammatory agent aceclofenac. *Arzneimittelforschung* 1991; 41 (12): 1265–76.
17. Yanagawa A, Endo T, Kusakari K, Kudo T. Endoscopic evaluation of aceclofenac-induced gastroduodenal mucosal damage: a double-blind comparison with sodium diclofenac and placebo. *Japan J Rheumatol* 1998; 8 (3): 249–59.
18. Laporte J, Ibanez L, Vidal X et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety* 2004; 27: 411–20.
19. Helin-Salmivaara A, Saarelainen S, Grönroos J et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: a case-control study in a general population. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42 (8): 923–32.
20. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012; 35 (12): 1127–46.
21. Мазуров В.И., Лиля АМ. Отчет о результатах пилотного исследования по сравнительной оценке влияния найза (нимесулида) и диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией. *Каф. терапии №1 им. Э.Э.Эйхвальда с курсом ревматологии Медицинской академии последипломного образования. СПб, 2007.*
22. Барскова ВГ, Насонова ВА, Цапина ТН и др. Эффективность и безопасность применения нимесулида у больных с подагрическим артритом. *Клинич. мед.* 2004; 82 (12): 49–54.
23. Чичасова НВ, Имамметдинова ГР, Насонов ЕЛ. Возможности применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 у больных с заболеваниями суставов и гипертензией. *Научно-практ. ревм.* 2004; 2: 37–40.
24. Raber A, Heras J, Costa J et al. Incidence of spontaneous notifications of adverse reactions with aceclofenac, meloxicam, and rofecoxib during the first year after marketing in the United Kingdom. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3 (2): 225–30.
25. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Veslainen R et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006; 27: 1657–63.

Индекс лекарственных препаратов:

Ацеклофенак: Аэртал® (Гедеон Рихтер, ОАО)