

В.А. ПАРФЕНОВ<sup>1</sup>, О.Н. ГЕРАСИМОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,

<sup>2</sup>Поликлиника №6 ЗАО «Медицинские услуги», Москва

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АЦЕКЛОФЕНАКА (АЭРТАЛ) ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ И ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

*Представлены данные об использовании нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) ацеклофенака (аэртал) при неспецифической боли в спине и других заболеваниях. Отмечается, что ацеклофенак по эффективности сопоставим с наиболее известными неселективными НПВП (диклофенак, напроксен, индометацин), при этом имеет значительно более низкую частоту побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, включая кровотечения. Представлен анализ серьезных побочных эффектов НПВП в нескольких странах, который показывает, что ацеклофенак – один из наиболее безопасных НПВП.*

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, ацеклофенак (аэртал), неспецифическая боль в спине.

**Н**еселективный нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) ацеклофенак широко используется в большинстве стран мира для лечения неспецифической боли в спине и многих других заболеваний. Ацеклофенак зарегистрирован в России в 2002 г. под названием «Аэртал». В нашей стране накоплен почти 10-летний опыт применения этого лекарственного средства при боли различного происхождения. Механизм действия, показания к применению, противопоказания, побочные эффекты ацеклофенака соответствуют таковым других НПВП.

### НПВП и их использование при неспецифической боли в спине

При неспецифической боли в спине, различных ревматологических заболеваниях для ослабления болевого синдрома широко применяются НПВП, которые обладают хорошим обезболивающим и выраженным противовоспалительным эффектом. Целесообразность назначения НПВП для облегчения боли отмечается в отечественных [1, 2], европейских [3, 4], американских [5, 6] и других национальных рекомендациях [7] по ведению пациентов с острой и хронической неспецифической болью в спине.

Механизм действия НПВП заключается в подавлении продукции фермента циклооксигеназы (ЦОГ), которая играет ведущую роль в синтезе метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов и др.), усиливающих воспалительный процесс и непосредственно участвующих в формировании болевых ощущений. Противовоспалительный эффект НПВП во многом связан с блокированием ЦОГ 2 — фермента, образующегося при воспалении. Ингибирование ЦОГ 1, которая присутствует в большинстве тканей и участвует в регуляции различных физиологических процессов, напротив, может быть причиной развития различных побочных эффектов, среди которых преобладают желудочно-кишечные расстройства. Неселективные НПВП блокируют активность ЦОГ 1 и ЦОГ 2, что может приводить к осложнениям, связанным с ингибированием ЦОГ 1.

При этом чаще всего встречается поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): стоматит, эзофагит, гастрит и язва желудка и двенадцатиперстной кишки, энтерит и язвенный колит. Селективные ингибиторы ЦОГ 2 в целом более безопасны в отношении ЖКТ, но могут вызывать сердечно-сосудистые осложнения (повышение АД, инфаркт миокарда, ишемический инсульт и др.). Чем выше селективность НПВП по отношению к ЦОГ 2, тем больше риск сердечно-сосудистых осложнений.

Большинство «стандартных» НПВП (ацеклофенак, диклофенак, кетопрофен, напроксен, ибупрофен, индометацин, пироксикам и др.) относятся к неселективным ингибиторам ЦОГ — они блокируют как ЦОГ 1, так и ЦОГ 2. Препараты обычно назначают внутрь после еды в 1 или несколько приемов, для достижения быстрого эффекта можно использовать внутримышечное введение препарата или ректальные свечи (эти формы есть у некоторых НПВП). При неспецифической боли в спине средняя суточная доза диклофенака составляет 50-100 мг на 2 или 3 приема внутрь, кетопрофена — 150-300 мг на 2 или 3 приема, напроксена — 500-1000 мг на 2 или 3 приема, ибупрофена — 1200-2400 на 3 или 4 приема, индометацина — 50-100 мг на 2 или 3 приема, пироксикама — 20-40 мг на 1 или 2 приема.

К преимущественно селективным ингибиторам ЦОГ 2 относится мелоксикам, который назначают по 7,5-15 мг/сут внутрь или в виде внутримышечных инъекций либо свечей. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ 2 целекоксиб и эторикоксиб применяют в средней суточной дозе 200 мг на 1 или 2 приема внутрь и 60 мг на 1 прием внутрь соответственно.

В настоящее время не установлено преимущества какого-либо одного НПВП над другими в отношении облегчения неспецифической боли. При выборе НПВП у конкретного пациента необходимо учитывать наличие факторов риска развития нежелательных явлений, а также сопутствующих заболеваний, использование других лекарственных средств. НПВП не комбинируют друг с другом, не

**Контакты:** Владимир Анатольевич Парфенов vladimirparfenov@mail.ru

**Contacts:** Vladimir Anatolyevich Parfenov vladimirparfenov@mail.ru

применяют длительно, при неспецифической боли в спине их прием ограничивают 10-14 днями, что существенно снижает риск развития осложнений со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и др. НПВП противопоказаны при эрозивно-язвенных поражениях ЖКТ, особенно в стадии обострения, выраженных нарушениях функции печени и почек, индивидуальной непереносимости, беременности.

#### Применение ацеклофенака (артал)

Ацеклофенак по химической структуре близок к диклофенаку, но отличается по метаболической активности, с чем связана его лучшая переносимость. После приема внутрь пик концентрации ацеклофенака в плазме достигается через 1,25-3 ч. При этом на его концентрацию существенно не влияют возраст пациента, прием препарата с пищей, что весьма важно для пожилых людей. Ацеклофенак обладает выраженным обезболивающим и противовоспалительным эффектом.

Положительное действие ацеклофенака показано при неспецифической боли в пояснично-крестцовой области, остеоартрозе (ОА), ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрите (АС), а также боли различной локализации, связанной с другими причинами (травма, последствие операции и др.).

При лечении неспецифической боли в спине ацеклофенак хорошо сочетается с миорелаксантами [8]. В двойном слепом плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании у 197 пациентов 18-70 лет с острой болью в нижней части спины сравнивали эффективность комбинации тизанидина (по 2 мг 2 раза в сутки) с ацеклофенаком (по 100 мг 2 раза в сутки), которую назначали в течение 7 дней. Отмечены хорошая переносимость терапии, уменьшение интенсивности боли и постепенное улучшение функционального состояния. Через 3 и 7 дней лечения в группе комбинированного лечения обнаружено достоверное улучшение подвижности в поясничном отделе ( $p < 0,05$ ), уменьшение боли ( $p = 0,00$ ) по сравнению с таковыми при приеме только ацеклофенака. На 7-й день лечения в группе комбинированной терапии достоверно большее число пациентов указали на отличный или хороший результат лечения ( $p = 0,00$ ).

По обезболивающему и противовоспалительному действию ацеклофенак не уступает диклофенаку, напроксену и другим НПВП.

В двойном слепом исследовании эффективности ацеклофенака по 100 мг 2 раза в сутки и диклофенака по 50 мг 3 раза в сутки у 335 больных ОА коленных суставов уже к 15-му дню лечения отмечалось достоверное уменьшение боли в суставах, а к 6-му месяцу – улучшение функциональной активности [9].

В сравнительном двойном слепом исследовании ацеклофенака (по 100 мг 2 раза в сутки) и напроксена (по 500 мг 2 раза в сутки) у 374 больных ОА коленных суставов в течение 12 нед установлено, что ацеклофенак не уступает напроксену по обезболивающему действию и восстановлению функциональной способности суставов [10].

В многоцентровом сравнительном исследовании ацеклофенака (по 100 мг 2 раза в сутки) и диклофенака (по 50 мг 3 раза в сутки) у 343 больных ревматоидным полиартритом уменьшение боли и утренней скованности отмечено соответственно в 70,3 и 65,6% случаев по оценке больного и в 76,3 и 69,6% случаев по оценке врача [11]. При этом пере-

носимость ацеклофенака была лучше, чем диклофенака.

В многоцентровом сравнительном исследовании эффективности ацеклофенака (по 100 мг 2 раза в сутки) и индометацина (25 мг утром и днем и 50 мг вечером) в обеих группах больных АС установлены значительное уменьшение боли, утренней скованности и улучшение подвижности позвоночника [12].

В многоцентровое двойное слепое исследование было включено 227 больных с неспецифической острой болью в нижней части спины: 114 больных получали ацеклофенак (по 100 мг 2 раза в сутки) и 113 – диклофенак (по 75 мг 2 раза в сутки) [13]. После 8 дней лечения в группе ацеклофенака боль уменьшилась на 61,4 мм (по ВАШ), в группе диклофенака – на 56,7 мм. Улучшение двигательной активности и функциональных возможностей было более существенным в группе больных, принимавших ацеклофенак, по сравнению с группой диклофенака.

Европейское многоцентровое исследование включало 23 402 больных с болью вследствие различных причин (неспецифическая боль в спине, ревматоидный полиартрит, ОА, АС, боль после травмы или операции), которые лечились ацеклофенаком в поликлиниках Австрии, Бельгии, Германии и Греции [14]. Результатами лечения были удовлетворены 84% врачей и 90% больных. Выраженную интенсивность боли в начале лечения отмечали 41% пациентов, при повторном обследовании – всего 5%, а при 3-м визите к врачу – уже только 2%. По оценке врачей при повторном визите значительное улучшение состояния наблюдалось у 84% пациентов. Доза ацеклофенака по 100 мг 2 раза в день была поддержана 94% пациентов независимо от страны и характера болезни.

Переносимость ацеклофенака была удовлетворительной, поэтому авторы сделали заключение, что ацеклофенак – один из препаратов выбора при боли в спине различного происхождения. Осложнения со стороны ЖКТ (тошнота, диарея, метеоризм, запор, язвенный стоматит) наблюдались у 8-28% больных, что в подавляющем числе наблюдений не приводило к отмене препарата.

В исследовании SAMM (Safety Assessment of Marketed Medicines) участвовало 10 142 больных старше 50 лет, из которых 7890 принимали ацеклофенак, а 2252 – диклофенак (соотношение 3,5:1) преимущественно по поводу ОА [15]. В это исследование не включали беременных, больных с обострением язвенной болезни, поражением почек и высоким уровнем креатинина, бронхиальной астмой, крапивницей, гиперчувствительностью к НПВП или ацетилсалициловой кислоте. Ацеклофенак назначали по 100 мг 2 раза в день, диклофенак – по 75 мг 2 раза в день, длительность лечения составила 12 мес. Лечение закончили 27,9% больных, получавших ацеклофенак, и 27% пациентов, принимавших диклофенак. Нежелательные эффекты отмечены в 22,4% случаев при лечении ацеклофенаком и в 27,1% при терапии диклофенаком. Желудочно-кишечные расстройства наблюдались у 10,6% пациентов, принимавших ацеклофенак, и достоверно чаще – у 15,2% пациентов, принимавших диклофенак ( $p < 0,001$ ). Жалобы на диспепсию, тошноту, боль в животе и диарею чаще (соответственно в 1,3; 1,5; 1,8 и 2,5 раза) регистрировались при приеме диклофенака. Таким образом, на большом клиническом материале показано, что применение ацеклофенака сопровождается меньшим

числом осложнений со стороны ЖКТ, чем использование диклофенака. При гастроскопии у части больных обнаружено, что при терапии ацеклофенаком содержание гексозамина в слизистой оболочке желудка повышалось, а локальный кровоток не нарушался, в то время как при лечении диклофенаком изменялись и уровень гексозамина, и локальный кровоток, что могло быть причиной более высокой частоты осложнений.

Сравнение частоты желудочно-кишечных кровотечений при приеме 13 различных НПВП в течение 4 лет у 180 995 больных показало, что частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ была наиболее низкой – 1,7 случая на 1000 больных/год – при использовании ацеклофенака и наиболее высокой – 25,8 случая на 1000 больных/год – при использовании кетопрофена [16]. Относительный риск кровотечения у принимавших ацеклофенак был существенно ниже (почти в 4 раза), чем при лечении диклофенаком.

В Великобритании в течение года изучали побочные эффекты ацеклофенака по сравнению с таковыми мелоксикама и рофекоксиба [17]. Частота побочных эффектов, рассчитанная на 1 млн суточных приемов препарата, составила 8,7 (6,1-12,0) для ацеклофенака и 24,8 (23,1- 26,6) и 52,6 (49,9-55,4) для мелоксикама и рофекоксиба соответственно. По сравнению с получавшими мелоксикам у леченных ацеклофенаком установлена более низкая частота желудочно-кишечных кровотечений, боли в животе, повышения АД (см. таблицу). По сравнению с рофекоксибом ацеклофенак реже вызывал желудочно-кишечные кровотечения, боль в животе, токсические поражения печени, тромбозы, эмболические осложнения, повышение АД и отеки конечностей (см. таблицу). Авторы отмечают, что ацеклофенак имеет лучший профиль безопасности, чем селективные ингибиторы ЦОГ 2.

Специальной комиссией проанализированы побочные эффекты 8 НПВП, широко используемых во Франции (ацеклофенак, диклофенак, кетопрофен, мелоксикам, напроксен, нимесулид, пироксикам, теноксикам), развившиеся с 2002 по 2006 гг. [18]. Оценено 38 502 серьезных побочных эффекта со стороны ЖКТ, печени, почек, кожных покровов и сердечно-сосудистой системы. Наиболее высокая частота серьезных побочных эффектов (0,78 случая на 1 млн суточных приемов препарата отмечена при лечении кетопрофеном). Частота серьезных побочных эффектов уменьшалась в следующем порядке: диклофенак (0,58), нимесулид (0,52), напроксен (0,50),

**Частота побочных эффектов при использовании ацеклофенака, мелоксикама и рофекоксиба в течение года в Великобритании (по [17] с изменениями)**

Побочные эффекты ацеклофенака, мелоксикама и рофекоксиба	Частота побочных эффектов (95% ДИ)
<b>Желудочно-кишечные кровотечения:</b>	
ацеклофенак	0,000 (0,000—0,888)
мелоксикам	1,421 (1,033—1,908)
рофекоксиб	3,247 (2,604—4,000)
<b>Боль в животе:</b>	
ацеклофенак	0,000 (0,000—0,888)
мелоксикам	1,356 (0,978—1,833)
рофекоксиб	3,837 (3,135—4,649)
<b>Нарушения функции печени:</b>	
ацеклофенак	0,241 (0,006—1,342)
мелоксикам	0,032 (0,001—0,180)
рофекоксиб	0,775 (0,480—1,184)
<b>Нарушения функции почек:</b>	
ацеклофенак	0,723 (0,149—2,112)
мелоксикам	0,097 (0,020—0,283)
рофекоксиб	0,627 (0,365—1,004)
<b>Тромбоэмболические осложнения:</b>	
ацеклофенак	0,241 (0,006—1,342)
мелоксикам	0,065 (0,008—0,233)
рофекоксиб	0,664 (0,394—1,050)
<b>Повышение АД:</b>	
ацеклофенак	0,000 (0,000—0,888)
мелоксикам	0,097 (0,020—0,283)
рофекоксиб	0,701 (0,422—1,095)
<b>Отеки конечностей:</b>	
ацеклофенак	1,204 (0,391—2,810)
мелоксикам	1,130 (0,787—1,572)
рофекоксиб	4,833 (4,041—5,735)

пироксикам (0,47), теноксикам (0,42), мелоксикам (0,41) и ацеклофенак (0,30). Наиболее часто отмечались кожные проявления, затем шли желудочно-кишечные, печеночные, почечные осложнения, сравнительно редко регистрировались сердечно-сосудистые нарушения. Самой высокой была частота серьезных побочных эффектов со стороны ЖКТ при использовании кетопрофена, пироксикама и напроксена (6,87; 6,54 и 5,07 соответственно), со стороны печени при приеме нимесулида и ацеклофенака (4,53 и 3,67 соответственно), со стороны кожных покровов при применении мелоксикама (3,15), со стороны почек при лечении теноксикамом (3,17).

Таким образом, ацеклофенак (аэртал) широко используется при неспецифической боли в спине и многих других заболеваниях. По эффективности он сопоставим с

наиболее известными неселективными НПВП (диклофенак, напроксен, индометацин), при этом имеет значительно более низкую частоту побочных эффектов со стороны ЖКТ, включая кровотечения. Анализ побочных эффектов НПВП в нескольких странах показывает, что ацеклофенак – один из наиболее безопасных препаратов этой группы.

**ЛИТЕРАТУРА**

- 1 Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М., 2010;368 с.
- 2 Эрдес Ш.Ф. и др. Неспецифическая боль в нижней части спины. Клинические рекомендации для участковых терапевтов и врачей общей практики, М., 2008;70 с.
- 3 Van Tulder M., Becker A., Bekkering T. et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. Eur Spine J 2006;15(Suppl. 2):S169-S191
- 4 Airaksinen O., Brox J. I., Cedraschi C. et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. Eur Spine J 2006;15(Suppl. 2):S192-S300
- 5 Chou R., Qaseem A., Snow V. et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. Ann Intern Med 2007;147:478-91
- 6 Chou R., Atlas S.J., Stanos S.P. et al. Nonsurgical interventional therapies for low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society clinical practice guideline. Spine (Phila Pa 1976) 2009;34:1078-93
- 7 Kuijpers T., van Middelkoop M., Rubinstein S.M. et al. A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain. Eur Spine J 2011;20:40-50
- 8 Pareek A., Chandurkar N., Chandanwale A.S. et al. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. Eur Spine J 2009;18:1836-42
- 9 Diaz C. et al. Efficacy and tolerability of aceclofenac versus diclofenac in the treatment of knee osteoarthritis. A multicenter study. Eur J Rheum Suflam 1996;16:17-22
- 10 Kornasoff D. et al. Aceclofenac is a well – tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. Clin Rheum 1997;16(1):32-8
- 11 Pasero G. et al. A multi-center, double-blind comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and diclofenac. In the treatment of rheumatoid arthritis. Curr Med Res Opin 1995;13:305-15
- 12 Battle-Guald E. et al. The efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of patients with ankylosing spondylitis. A multicenter controlled clinical trial. Aceclofenac Indometacin study Group. J Rheum 1996;23:1200-6
- 13 Schattenkirchner M., Milachowsk K.A. A double-blind, multi-center clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac – resinate in patients with acute low back pain. Clin Rheum 2003;22:127-35
- 14 Lemmel E. M. et al. Patient and Physician Satisfaction

with aceclofenac results of the European Observational Cohort study (experiens with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Curr Med Res Opin 2002;18(3):146-53

- 15 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 Rheum Inflam 2000;17:1-7
- 16 Melero L.M.J., Burillo T.J.M., Zaragoza M. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Rev Esp Enferm Dig 2002;94:7-18
- 17 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 and Clin Risk Manag 2007;3:225-30
- 18 Lapeyre-Mestre M., Grolleau S., Montastruc J.L. Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002-2006. Fund Clin Pharmacol 2011 Sep 20. [Epub ahead of print]

**Т Ұ Ж Ы Р Ы М**

**В.А. ПАРФЕНОВ<sup>1</sup>, О.Н. ГЕРАСИМОВА<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>И.М. Сеченов атындағы Бірінші Мәскеу мемлекеттік медицина университеті (МММУ) нерв аурулары кафедрасы.

<sup>2</sup>«Медициналық қызметтер» жабық акционерлік қоғамының № 6 емханасы, Мәскеу қ.

**АРҚАДАҒЫ СПЕЦИФИКАЛЫҚ ЕМЕС АУРУ КЕЗІНДЕ ЖӘНЕ БАСҚА ДА АУРУЛАРДА АЦЕКЛОФЕНАКТЫ (АЭРТАЛ) ҚОЛДАНУ**

Стероидты емес суық тиюге қарсы препарат (ССҚП)-ацеклофенакты (аэртал) арқадағы спецификалық емес ауру кезінде және басқа да ауруларда қолдану туралы мәліметтер берілді. Ацеклофенак тиімділігі жағынан белгілі селективті емес ССҚП-мен (диклофенак, напроксен, индометацин) бірдей екендігі атап өтілген, ерекшелігі оның асқазан-ішек трактісі жағынан, қан ағуды қоса алғанда, жанама әсерлері әжептәуір төмен.

Бірнеше елдерде ССҚП-ның ауырлау жанама әсерлерінің талдамасы да берілген, ол ацеклофенактың қауіпсіз ССҚП-ның бірі екендігін айғақтайды.

**Негізгі сөздер:** стероидты емес суық тиюге қарсы препараттар, ацеклофенак (аэртал), арқадағы спецификалық емес ауру.

**S U M M A R Y**

**V.A. PARFENOV<sup>1</sup>, O.N. GERASIMOVA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Nervous Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,

<sup>2</sup>Polyclinic Six, ZAO Medical Services, Moscow c.

**USE OF ACECLOFENAC (AIRTAL) IN NONSPECIFIC BACK PAIN AND OTHER DISEASES**

The paper gives data on the use of the nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) aceclofenac (Airtal) for nonspecific back pain and other diseases. Aceclofenac is noted to be as effective as the most known nonselective NSAIDs (diclofenac, naproxen, indomethacin), at the same time it causes much lower rate of adverse gastrointestinal reactions, including hemorrhage. The authors also provide an analysis of serious side effects of NSAIDs in several countries, which shows that aceclofenac is one of the safest NSAIDs.

**Key words:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aceclofenac (Airtal), nonspecific back pain.

Статья впервые опубликована в журнале «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика», №4, 2011 г.