

# Применение Аэртала (ацеклофенака) в ревматологической практике

А.М. Лиля

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

В практике поликлинического врача одними из наиболее часто назначаемых лекарств являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — группа лекарственных средств, обладающих противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим действием.

Основными показаниями для назначения НПВП являются:

- воспалительные артриты (ревматоидный, реактивный, подагрический и др.);
- серонегативные спондилоартропатии (анкилозирующий спондилит, псориатическая артропатия и др.);
- острая ревматическая лихорадка;
- болезни мягких тканей, боли в нижней части спины (Low Back Pain);
- приступы мигрени, почечной и печеночной колики;
- дисменорея, воспалительные заболевания придатков и др.;
- посттравматическая и послеоперационная боль.

Препараты этой группы различаются по анальгетической и противовоспалительной активности, побочным эффектам, путям введения и т.д., в связи с чем имеются определенные особенности их назначения в зависимости от клинических проявлений заболевания, возраста больных, прогнозируемой длительности лечения.

Особо следует обратить внимание на то, что при приеме НПВП, особенно длительном, возможно развитие нежелательных явлений — тошноты, неприятных ощущений и болей в эпигастральной области, метеоризма, диареи. Одним из серьезных побочных эффектов НПВП, ограничивающих их применение, является развитие НПВП-индуцированных гастропатий, проявляющихся эрозиями (часто множественными) и язвами антрального отдела желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Основными факторами риска их развития являются пожилой возраст больных, наличие в анамнезе язвенной болезни, желудочно-кишечного кровотечения или мелены, длительный прием высоких доз НПВП, прием одновременно НПВП и препаратов других фармакологических групп (глюкокортикоидов, антикоагулянтов и др.).

Данные многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что частота возникновения неблагоприятных явлений со стороны органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при приеме подавляющего большинства неселективных НПВП достигает 30%, а госпитализация пациентов пожилого возраста из-за раз-

вития пептической язвы в 4 раза выше по сравнению с лицами той же возрастной группы, не принимающими НПВП. На сегодняшний день общепринятым считается факт, что нет абсолютно безопасных НПВП, в связи с чем они могут быть условно подразделены на 2 группы — с высоким и низким риском развития побочных эффектов со стороны органов ЖКТ.

Среди других неблагоприятных явлений у больных при приеме НПВП могут развиваться головокружение, бессонница, нарушение костно-мозгового кровотока, нарушения зрения, снижение количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, повышением артериального давления. Возможно также неблагоприятное воздействие на суставную хрящ вследствие угнетения пролиферации хондроцитов.

## Механизм действия НПВП

По степени ингибирования основного фермента — циклооксигеназы (ЦОГ) все НПВП подразделяются на 2 группы — неселективные («классические», «стандартные»), в равной степени ингибирующие продукцию ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (диклофенак, индометацин, ибупрофен и др.), и селективные (специфические) ингибиторы ЦОГ-2 — нимесулид, мелоксикам, коксибы. Различная степень эффективности и ингибирования ЦОГ, а также вариабельность фармакодинамических и фармакокинетических свойств НПВП, по-видимому, и лежит в основе объяснения (если не объясняет полностью) весьма широкого спектра их фармакологической активности. Такая функциональная гетерогенность применима также и к анальгетической эффективности этих препаратов, хотя определение НПВП как «слабых анальгетиков» не совсем корректно, учитывая тот факт, что при послеоперационных болях некоторые НПВП оказывают даже более выраженный обезболивающий эффект, чем опиоидные анальгетики.

Анальгетический эффект НПВП не всегда можно объяснить только их способностью ингибировать синтез простагландинов в периферических тканях. В частности, было установлено, что некоторые препараты группы НПВП, проникающие через гематоэнцефалический барьер, препятствуют «обработке» ноцицептивных сигналов в спинном мозгу. Кроме того, было показано, что ряд НПВП могут ингибировать синтез простагландинов непосредственно в центральной нервной системе.

В последние годы широкое применение в амбулаторной практике врачей разных специальностей (терапевты, ревматологи, травматологи, гинекологи и др.) получил ацеклофенак (Аэртал) — дериват фенилуксусной кислоты, обладающий коротким периодом полужизни (4 ч) и хорошей эффективностью, сопоставимой с другими «стандартными» НПВП. Ацеклофенак ингибирует оба изофермента ЦОГ с преимущественным угнетением ЦОГ-2, а также подавляет синтез ряда провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-1 (ИЛ-1). Ацеклофенак быстро всасывается в организме — пиковая концентрация препарата в крови достигается уже через 1–3 ч после приема, при этом в синовиальной жидкости она составляет около 50% от плазменной. Элиминация препарата осуществляется преимущественно с мочой. Фармакокинетика ацеклофенака не меняется с возрастом, что очень важно при назначении его пожилым больным, а биодоступность не снижается при приеме с пищей. Не выявлено взаимодействия препарата с другими фармакологическими средствами (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антикоагулянты и др.), а при сочетанном назначении с диуретиками не отмечено изменений артериального давления и осмолярности мочи.

Не было установлено также отрицательных клинических эффектов при совместном приеме ацеклофенака с антидиабетическими препаратами, однако 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 использующегося в комплексной терапии ревматических заболеваний в качестве базисного препарата.

Терапевтическая доза Аэртала составляет 200 мг/сут, поддерживающая — 100 мг/сут. Препарат рекомендуется принимать после приема пищи.

**Режим дозирования.** Взрослым назначают внутрь по 100 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки утром и вечером. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости.

С учетом того, что ацеклофенак широко используется в клинической практике

с 1992 г. (в России препарат был зарегистрирован в 2002 г.), к настоящему времени накоплен большой практический опыт по его применению при разных ревматических заболеваниях. Была продемонстрирована сходная эффективность ацеклофенака и других неселективных НПВП (диклофенак, пироксикам, напроксен) при ревматоидном артрите (РА), остеоартрозе (ОА), анкилозирующем спондилите (АС) и др. В экспериментах на животных было показано, что ацеклофенак при равной эффективности со «стандартными» НПВП оказывает гораздо меньшее повреждающее действие на слизистую оболочку 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 селективному. Доказана его способность ингибировать синтез ряда провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли  $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ ), что имеет важное значение при использовании его при воспалительных (РА, подагрический артрит, АС и др.) и дегенеративных заболеваниях суставов (ОА). Так, результаты исследования Y. Nephrotin и соавторов (2001 г.) свидетельствуют о потенциальной способности ацеклофенака оказывать влияние на процессы дегенерации матрикса хряща за счет ингибирования активности ИЛ-1 $\beta$  и стимуляции синтеза глюкозаминогликанов в хрящевой ткани. Установлено также стимулирующее влияние ацеклофенака на синтез антагониста рецепторов ИЛ-1 $\beta$  в человеческих хондроцитах и подавление продукции матриксных металлопротеиназ.

С учетом представленных данных применение ацеклофенака при ОА является патогенетически обоснованным. Это подтверждают и данные исследования H. Najjaji и соавторов (2003 г.), выполненного *in vitro* на хряще, полученном при оперативном лечении больных ОА. Авторами было показано, что применение целекоксиба в отличие от диклофенака увеличивало число [3H]-PG молекул, участвующих в синтезе простагландинов хряща, а также повышало концентрацию вновь синтезированных молекул гиалуроновой кислоты. Подобные эффекты были выявлены и при использовании ацеклофенака, который в исследованиях *in vitro* приводил к стимуляции синтеза гликозаминогликанов в хрящевой ткани у больных ОА.

Важным также является установленный факт, что анальгетический эффект ацеклофенака у пациентов с ОА сопоставим с таковым других НПВП, в том числе диклофенака, пироксикама и напроксена. Так, в исследовании D. Ward и соавторов (1995 г.) было продемонстрировано, что у 2 групп больных ОА коленных суставов ( $n=397$ ) через 12 нед терапии ацеклофена-

ком (200 мг/сут) и диклофенаком (150 мг/сут) отмечалось значимое уменьшение болевого синдрома, оцениваемого по 100 мм визуальной аналоговой шкале — на 75 и 70% соответственно. Другие параметры заболевания — общее самочувствие, боль при движении и функциональная активность также значимо улучшились в 2 группах, однако, согласно данным опроса, большее предпочтение пациенты отдавали ацеклофенаку (71 против 59%,  $p=0,005$ ).

В другом 8-недельном двойном слепом исследовании у пациентов с ОА коленных суставов ( $n=240$ ) использовались ацеклофенак и пироксикам. На фоне терапии в 2 группах отмечалось существенное уменьшение интенсивности боли и улучшение функции суставов согласно индекса тяжести ОА LOSI (Lequesne Osteoarthritis Severity Index), однако лучший результат наблюдался у больных, получавших ацеклофенак. В 12-недельном исследовании, в котором принимали участие 374 больных ОА коленных суставов, была установлена сопоставимая терапевтическая эффективность ацеклофенака (200 мг/сут) и напроксена (1000 мг/сут).

У больных РА при назначении ацеклофенака также наблюдался хороший противовоспалительный и анальгетический эффект, сравнимый с приемом «стандартных» НПВП — диклофенака, индометацина и теноксикама. Так, в многоцентровом двойном слепом 6-месячном исследовании было проведено сравнение ацеклофенака (200 мг/сут, 170 больных) и диклофенака (150 мг/сут, 173 больных) в параллельных группах. Оба препарата достоверно снижали выраженность боли, степень припухлости суставов и длительность утренней скованности уже через 15 дней от начала терапии, при этом достигнутый положительный эффект сохранялся в течение всего периода лечения.

С учетом того, что при серонегативных спондилоартропатиях НПВП являются основой медикаментозной терапии, к их эффективности и переносимости предъявляются особые требования. Проведенные исследования эффективности ацеклофенака и «стандартных» НПВП у больных АС показали их эквивалентность, однако лучший профиль переносимости и безопасности продемонстрировал ацеклофенак. В частности, в рандомизированном контролируемом исследовании назначение 126 больным АС ацеклофенака в дозе 200 мг/сут и напроксена в дозе 1000 мг/сут одинаково эффективно снижало интенсивность боли и способствовало улучшению функциональной активности. В другом исследовании была продемонстрирована равная терапевтическая эффективность ацеклофенака и других НПВП (индометацин, теноксикам и напроксен) в отношении купирования боли, уменьшения продолжительности утренней скованности и улучшения двигательной активности при болезни Бехтерева.

Как известно, целесообразность применения того или иного препарата в клинической практике невозможна без все-

стороннего изучения его переносимости. Спектр нежелательных явлений при лечении ацеклофенаком оказался близок таковому при лечении другими НПВП, однако существенно различался по частоте их развития. Это было продемонстрировано в широко известном исследовании SAMM (Safety Assessment of Marketed Medicines), в котором принимали участие 10 142 больных с разными ревматическими заболеваниями (РА, ОА и АС); 7890 больным был назначен ацеклофенак, 2252 — диклофенак. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что применение ацеклофенака сопровождалось меньшим риском развития НПВП-гастропатий и лучшей переносимостью даже с учетом того, что среди больных, получавших ацеклофенак, было значительно больше пациентов с патологией ЖКТ в анамнезе.

Эти данные корреспондируют с результатами исследования A. Yapaгawa и соавторов (1998 г.), изучавших побочные эффекты ацеклофенака и диклофенака на слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки (по результатам фиброгастро-дуоденоскопии) в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Было установлено, что эндоскопические изменения после 2-недельного приема ацеклофенака, диклофенака и плацебо достоверно чаще наблюдались у больных, принимавших диклофенак. Выявлено, что у пациентов, получавших диклофенак, содержание гексозамина (фактор, оказывающий цитопротекторное действие) и локальный кровоток в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки были значимо снижены, в то время как при лечении ацеклофенаком эти показатели достоверно не отличались от группы плацебо.

В работе M. Melero и соавторов (2002 г.) был представлен сравнительный популяционный анализ частоты желудочно-кишечных кровотечений при приеме различных НПВП по данным медицинских учреждений Испании (были изучены данные по 180 995 пациентам за 4-летний период). Авторы делают вывод о том, что прием ацеклофенака и мелоксикама сопровождался наименьшим риском развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ, в то время как при назначении кеторолака и индометацина риск желудочно-кишечных кровотечений повышался более чем в 10 раз.

Таким образом, при планировании противовоспалительной терапии в амбулаторной практике перед врачом в каждом конкретном случае стоит проблема выбора НПВП. Это связано как с большим количеством разных препаратов на современном фармацевтическом рынке и нередко противоречивой информацией об их эффективности и безопасности, так и с необходимостью учета полиморбидности пациентов, фармакоэкономических показателей и рядом других причин. Ключевым фактором в выборе НПВП являются его высокая клиническая эффективность, безопасность и хорошая переносимость.

В ряду препаратов, отвечающих этим требованиям, стоит и ацеклофенак (Азртал), имеющий ряд преимуществ перед другими «стандартными» НПВП: быстрый период полураспада (4 ч), что снижает возможность кумуляции препарата и, соответственно, риск развития побочных эффектов; высокая биодоступность, которая не зависит от приема пищи; сравнимая фармакокинетика у лиц разных возрастных групп; сопоставимая эффективность с диклофенаком, индометацином, напроксеном и кетопрофеном при лечении дегенеративных и воспалительных заболеваний суставов; лучшая желудочно-кишечная переносимость в сравнении с другими

«стандартными» НПВП, по данным клинико-эндоскопических исследований; возможность сочетанного приема с препаратами других фармакологических групп (непрямые антикоагулянты, сахароснижающие препараты, диуретики); отсутствие доказательств отрицательного влияния на хрящ.

В заключение следует отметить, что при назначении любого НПВП необходимо основываться на общих принципах, которые заключаются в использовании минимальной эффективной дозы препарата, приеме одновременно не более одного НПВП, оценке клинической эффективности через 7–10 дней от начала терапии и при необходимости замены препарата

на другой, а также отмене препарата после купирования болей.

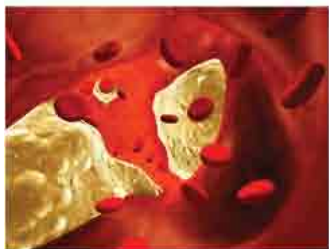
Статья, опубликованная в Справочнике поликлинического врача (№ 8, 2010, с. 47–49), предоставлена представительством компании «Рихтер Гедеон» в Украине.

**За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании «Рихтер Гедеон» в Украине по адресу:**

01054, Киев, ул. Тургеневская, 17Б  
Тел.: (044) 492-99-11;  
тел./факс: (044) 492-99-10  
<http://www.richter.com.ua>

## Реферативна інформація

### Омега-6-линолевая кислота во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний



Рекомендации в отношении употребления в пищу продуктов питания, богатых полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), в качестве замены животным жирам, состоящим преимущественно из насыщенных жирных кислот (НЖК), уже более 50 лет находят место в руководствах по здоровому питанию и диетах, направленных на профилактику различных заболеваний. Эти рекомендации главным образом основаны на данных о том, что дополнительный прием указанных веществ способствует снижению уровня холестерина в крови.

В клинических испытаниях и рекомендациях в большинстве случаев ПНЖК рассматривают в виде цельной категории, без разделения на молекулы. В то же время различные ПНЖК могут оказывать различное влияние на организм.

Кристофер Рамсден (Christopher Ramsden) из лаборатории биофизики и биохимии мембран при Национальном институте алкогольной зависимости (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism) и соавторы провели анализ данных, полученных в исследовании «Sydney Diet Heart Study». Главным образом они сконцентрировали внимание на изучении влияния омега-6-линолевой кислоты (ЛК) на риск смерти от всех причин (основная конечная точка), сердечно-сосудистой смерти и смерти от коронарных заболеваний (вторичные конечные точки).

Выборка состояла из 221 добровольца, придерживавшегося специальной диеты, и 237 человек, составивших контрольную группу. Экспериментальная группа получила инструкции увеличения употребления ПНЖК на 15% общей энергетической ценности пищи и уменьшения — НЖК и диетического холестерина до 10% и 300 мг/сут соответственно. Для достижения этих целей пациентам экспериментальной группы раздали подсолнечное масло и маргарин, богатые ЛК, с рекомендацией заменять этими продуктами животные жиры и обычный маргарин при приготовлении пищи и употреблять в качестве добавок.

После периода наблюдения длительностью 12 мес ученые выявили более значимое снижение уровня холестерина в группе с увеличенным приемом ЛК в сравнении с контролем (–13,3 и –5,5% соответственно;  $p < 0,001$ ).

В интервенционной группе в сравнении с контролем наблюдали значимое повышение риска смерти от всех причин

(17,6 и 11,8% соответственно; относительный риск (ОР) 1,62; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,00–2,64;  $p = 0,051$ ), сердечно-сосудистой смерти (17,2 и 11,0%; ОР 1,70; 95% ДИ 1,03–2,80;  $p = 0,037$ ) и смерти по причине коронарных заболеваний (16,3 и 10,1%; ОР 1,74; 95% ДИ 1,04–2,92;  $p = 0,036$ ).

Анализ показал, что увеличение потребления ЛК на 5% общей энергетической ценности пищи повышало риск сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин на 35 и 29% соответственно (стандартизация по возрасту, употребляемому холестерину, индексу массы тела, курению, алкоголю и семейному статусу). Также предиктором повышения риска смерти было увеличение соотношения ЛК/НЖК. В то же время снижение употребления НЖК не оказывало значимого влияния на указанные показатели.

В группе контроля (в которой изменения в употреблении ПНЖК не были связаны только с омега-6-ЛК) изменения в употреблении ПНЖК и НЖК не оказывали значимого влияния на риск смерти.

Сравнивая результаты данной работы с другими исследованиями, авторы отмечают, что подобный негативный эффект омега-6-ЛК прослеживается еще в 2 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Если брать во внимание результаты всех этих 3 работ, то ОР смерти от коронарных заболеваний при дополнительном употреблении ЛК в сравнении с контролем составляет 1,33 (95% ДИ 0,99–1,79;  $p = 0,06$ ), а смерти от всех сердечно-сосудистых заболеваний — 1,27 (95% ДИ 0,98–1,65;  $p = 0,04$ ).

В то же время в 4 РКИ продемонстрировано снижение ОР сердечно-сосудистой смерти в интервенционной группе с повышенным приемом ЛК в сравнении с контролем (0,79; 95% ДИ 0,63–0,99;  $p = 0,04$ ).

По мнению авторов, одним из возможных механизмов, подтверждающих выявленную взаимосвязь, является увеличение продукции биоактивных оксидизированных метаболитов ЛК (ОМЛК) при увеличенном ее приеме. Эти метаболиты в больших количествах определяют в липидных бляшках, пенных и эндотелиальных клетках. ОМЛК, в частности изомеры, образующиеся путем окисления с участием свободных радикалов, непосредственно вовлечены в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний. Этот механизм включает индуцирование образования макрофагальных пенных клеток, их пролиферацию и миграцию, активацию эндотелиальных клеток и угнетение лизосомального гидролиза холестерилэфиров липопротеинов низкой плотности.

Ramsden C.E., Zamora D., Leelarthaepin B. et al. (2013) Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ*, 346: e8707.

Виталий Безшейко