

Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения лекарственных средств ацеклофенак (Airtal®) и диклофенак (Diclopol®) у пациентов с гонартрозом I–II рентгенологической стадии

Мартусевич Н.А., Алешкевич А.И., Сидоренко В.А., Сергейчик О.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Martusevich N.A., Aleshkevich A.I., Sidorenko V.A., Sergeichik O.V.

Belarusian State Medical University, Minsk

Comparative evaluation of efficiency and safety of aceclofenac (Airtal®) and diclofenac (Diclopol®) in patients with I–II radiological stage gonarthrosis

Резюме. Обследовано 60 пациенток старше 45 лет с гонартрозом 1-11 рентгенологической стадии. 30 женщинам (группа исследования) был назначен ацеклофенак (Аэртал®) 200 мг/сут; остальным 30 женщинам (группа сравнения) - диклофенак (Диклопол®) 100 мг/сут. Продолжительность приема препаратов составила один месяц. Независимо от принимаемой терапии (ацеклофенак 200 мг/сут; диклофенак 100 мг/сут) выявлено достоверное снижение показателей болевого синдрома, выраженности функциональной недостаточности суставов, суммарного показателя индекса WOMAC; статистически значимое увеличение показателей шкал физического функционирования, физически-ролевого функционирования, эмоционально-ролевого функционирования, телесной боли, жизненной силы, психического здоровья с наиболее значимым влиянием на увеличение значений шкалы физическо-ролевого функционирования. Удельный вес пациентов, ответивших на терапию НПВС по критериям OMERACT и OARSI с полной/частичной редукцией синовита, был выше в группе пациентов, принимавших Airtal®. Меньшее число развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы (дестабилизация АД) также было отмечено в группе женщин, принимавших ацеклофенак (Airtal®).

Ацеклофенак (Airtal®) 200 мг/сут при непрерывном приеме в течение месяца у пациентов с гонартрозом 1-11 стадии показал лучшую эффективность и безопасность при сравнении с диклофенаком (Диклопол®) 100 мг/сут.

Ключевые слова: ацеклофенак, безопасность, визуальная аналоговая шкала, гонартроз, диклофенак, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, осложнения, остеоартроз, синовит.

Summary. 60 patients (women) after 45 years old with I-II gonarthrosis radiological stage were examined. 30 patients (experience group) used aceclofenac (Airtal®) 200 mg daily; another 30 patients (control group) - diclofenac (Diclopol®) 100 mg daily. Duration of application medicines was one month. Both medicines demonstrated comparable and reliable decrease of pain syndrome indices, joint's functional insufficiency summary scale of WOMAC; statistically significant increasing of scales SF36: Physical Functioning, Role-Physical, Role-Emotional, Bodily Pain, Vitality, Mental Health with most significant influence on Physical Functioning scale. In experience group (aceclofenac; Airtal®) specific weight of patients with response on therapy by OMERACT (Outcome Measures In Rheumatology) and OARSI (Osteoarthritis Research Society International) criteria and with complete/incomplete synovitis reduction was higher. Usage of aceclofenac (Airtal®) appeared lesser number of gastrointestinal and cardiovascular complications. Used aceclofenac (Airtal®) treatment in dose 200 mg daily during one month in patients with gonarthrosis on radiological stage (I-II) showed better efficacy and safety than diclofenac (Diclopol®) 100 mg daily.

Keywords: aceclofenac, safety, visual analog scale, gonarthrosis, diclofenac, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, complications, osteoarthritis, synovitis.

Согласно современным представлениям, под остеоартрозом (ОА) понимают гетерогенную группу заболеваний суставов различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими признаками и исходом, приводящим к полной потере хряща и сопутствующему поражению других компонентов сустава (субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периартикулярных мышц) [1]. Широкая распространенность болезни в популяции, неуклонно прогрессирующий характер течения заболевания, высокий риск инвалидизации при неадекватной и несвоевременной тера-

пии придают проблеме ОА важное социальное и общемедицинское значение. ОА занимает ведущее место в структуре болезней костно-мышечной системы, поражая около 6% населения земного шара, достигая максимальных значений у лиц старшей возрастной группы (55-65 лет): 40,7% - у женщин и 30% - у мужчин.

Поражение коленных суставов - одна из наиболее частых локализаций первичного остеоартроза. По данным эпидемиологических исследований, распространенность рентгенологически подтвержденного гонартроза колеблется от 2,9% у женщин в возрасте 45-55 лет до 7,7-14,3% - в возрасте 55-65 лет [2].

Несмотря на тот факт, что развитие заболевания непосредственно не влияет на жизненный прогноз, ОА является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности и инвалидности, уступая в этом отношении только ишемической болезни сердца [2]. Среди основных причин нетрудоспособности ОА коленных суставов, по данным Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2003), занимает 4-е место у женщин и 8-е - у мужчин [2]. Риск утраты трудоспособности вследствие гонартроза так же велик, как при сердечно-сосудистой патологии, и выше, чем при любых других заболеваниях у лиц пожилого возраста [2].

Основное клиническое проявление остеоартроза - болевой синдром. Именно боль, возникающая при движении в крупных суставах (коленных, тазобедренных), так называемая стартовая или возникающая в ночное время, приводит пациента на прием к врачу. Задача врача - купировать боль и приостановить прогрессирование заболевания, дегенерацию хрящевой ткани. Рекомендации ВОЗ для лечения коксартроза и гонартроза определяют очередность и эффективность лекарственной терапии. Из медикаментозных средств на первом месте стоят неопиоидные анальгетики (ацетаминофен), затем следуют ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) - селективные нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), симптоматические препараты медленного действия и лишь затем - неселективные НПВС [5-8].

При выборе анальгетического препарата врачи и пациенты предпочитают НПВС, базируясь на данных о большей их эффективности, по сравнению с ацетаминофеном, у больных ОА с умеренной синовиальной болью [8]. Анальгетические свойства НПВС основаны на их способности блокировать образование простагландинов (за счет подавления активности ЦОГ-2), которые играют важную роль в развитии воспаления, нейрональной гипервозбудимости и гиперчувствительности [10]. Подавляя воспалительный процесс, в разной степени выраженности присутствующий в пораженном суставе при ОА, НПВС приводят к редукции клинически значимого и субклинически текущего синовита и, тем самым, к уменьшению интенсивности боли, проявляя свои симптоматические свойства.

Накапливается все больше данных о наличии у ряда НПВС (ацеклофенак (Аэртал®, Гедеон Рихтер), мелоксикам) модифицирующих болезнь свойств: при добавлении препарата в культуру хондроцитов усиливается синтез протеогликанов, снижается уровень Ил-1 p. Однако количества исследований, подтверждающих наличие у НПВС патогенетических модифицирующих болезнь свойств при применении их *in vivo*, пока недостаточно для такого заключения.

НПВС различаются по степени выраженности противовоспалительного и анальгетического эффектов, индивидуальной чувствительности и переносимости. Выбор лекарственного средства врачом в каждом конкретном случае основывается на прогнозируемой эффективности и безопасности препарата.

Прочные позиции в лечении ОА и дру-

гих заболеваний суставов занял относительно новый препарат - ацеклофенак (Аэртал®). Он был синтезирован в 1982 г. и за эти годы зарекомендовал себя как препарат, обладающий высокой противовоспалительной активностью и хорошей переносимостью. Ацеклофенак (Аэртал®) успешно применяется для лечения различных заболеваний более чем в 60 странах мира. Ацеклофенак является производным фенилацетиловой кислоты (2-[2,6-дихлорфенил]аминофенилацетуксусная кислота) и по своей структуре близок к диклофенаку, но обладает рядом преимуществ в отношении профиля безопасности и эффективности.

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики. Ацеклофенак (Аэртал®) обладает высокой степенью связывания с белком (99%), быстро и полностью адсорбируется, быстро достигает пика концентрации в крови, имеет короткий период полувыведения, в высокой концентрации накапливается в синовиальной жидкости. Механизм действия (препарат является преимущественно селективным ЦОГ-2 ингибитором) обуславливает высокую эффективность при низком риске развития побочных эффектов. Дополнительная способность ацеклофенака (Аэртала®) ингибировать интерлейкин-1 β , подавляющий синтез хондроцитов и активизирующий деградацию хряща, играет значимую роль при лечении гонартроза, сопровождающегося персистирующим синовитом.

Опыт применения ацеклофенака (Аэртала®) при различных заболеваниях в различных странах мира позволяет рассматривать его как высокоэффективный лекарственный препарат с низким риском развития побочных эффектов [3, 4]. Опубликовано достаточное количество исследований, подтверждающих эффективность применения ацеклофенака (Аэртала®) при лечении ОА. Продолжительность применения НПВС при обострении ОА составляет в среднем две недели, за это время достигается стойкое снижение болевого синдрома, редукция воспалительного процесса, который в большей или меньшей степени присутствует при ОА. Доминирование в структуре ОА метаболического и возрастного фенотипов (у больных 45 лет и старше), которые протекают с более выраженным воспалительным компонентом, позволяет предположить целесообразность применения более продолжительного курса НПВС.

Большинство исследований проводилось у пациентов со II-III рентгенологической стадией ОА, когда использование

всех рекомендуемых для лечения ОА препаратов не столь эффективно, как на ранней стадии заболевания.

Нами выполнено сравнительное изучение, эффективности и безопасности применения препаратов ацеклофенак (Airtal®) и диклофенак (Diclopol®) у пациентов с метаболическим фенотипом гонартроза на ранней (I-II) стадии.

В исследование были включены *Щ* пациенток старше 45 лет с достоверным (по критериям ACR, 1991) диагнозом гонартроз, соответствующим Н рентгенологической стадии по КеНо/ea с выраженностью болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШИ) более 35 мм. Все больные проходили обследование и находились на амбулаторном лечении в Республиканском ц - тре медицинской реабилитации и бальнеолечения. Критерии исключения исследования: тяжелые сопутствующие заболевания (сахарный диабет, онкологические заболевания, инфаркт миокарда, неконтролируемая артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность высокого функционального класса); наличие в анамнезе ревматоидного артрита (РА) или других хронических воспалительных заболеваний суставов, желудочно-кишечное кровотечение *т* момент обследования или в течение *Щ* следних трех лет, предшествующих обследованию; травмы коленных суставов, полученные не позднее чем за 6 месяцев до скрининга; хирургические вмешательства на коленных суставах; остеопорса внутрисуставное введение глюкокортикоидов и применение симптоматических препаратов медленного действия в течение 6 месяцев до скрининга.

Все обследуемые были разделены на две группы: первую (группа исследования, n=30) составили женщины, которые* был назначен ацеклофенак (Аэртал*) в дозе 200 мг/сут; вторую (группа сравнения, n=30) - женщины, которым был назначен диклофенак (Диклопол®) в дозе 100 мг/сут.

Средний возраст пациенток, принимающих ацеклофенак, на момент включения в исследование составил 51,73±9,96 года, возраст начала заболевания - 48,77±10,21 года, продолжительность заболевания - 3,10±2,44 года. Средний возраст *пщг* группы сравнения - 50,27±9,03 года, возраст начала заболевания - 46,53±7,6 года; средняя продолжительность болезни - 3,8±2,97 года.

В группе исследования преобладали пациенты с избыточной массой тела (индекс массы тела 28,72±4,55 кг/м² ·

Таблица 1. Динамика значений шкал индекса WOMAC

Шкалы индекса WOMAC	Группа исследования (Аэртал®), n=30		Группа сравнения (Диклопол®), n=30	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Выраженность боли, мм	144,37±50,54	81,27±35,30*	128,83±31,30	71,90±25,62*
Скованность	63,27 ±27,98	45,07±24,10	22,90±12,03	17,80±11,20
Функциональная недостаточность, мм	444,93±172,36	258,18±125,47*	355,70±89,06	206,28 ±102,35*
WOMAC суммарно	652,57±228,15	384,52 ±167,15*	507,23±120,80	295,98±131,29*

p<0,05 – статистически достоверное различие.

Таблица 2. Динамика значений шкал опросника SF 36

Шкалы опросника SF-36	Группа исследования (Аэртал®), n=30		Группа сравнения (Диклопол®), n=29	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
GH (General Health)	52,53±6,25	54,00±6,16	51,66±7,30	53,50±6,65
PF (Physical Functioning)	54,00±9,43	66,17±9,70*	53,00±7,89	69,67±8,07*
RP (Role-Physical)	41,5±15,88	72,83±16,14*	41,67±17,90	75,67±16,93*
RE (Role-Emotional)	55,83±18,64	75,7±15,55*	53,60±17,70	85,67±13,88*
SF (Social Functioning)	44,23±5,16	48,13±4,85	46,53±5,07	46,50±4,77
BP (Bodily Pain)	40,5±8,04	55,40±6,68*	39,00±6,57	52,53±5,14*
VT (Vitality)	47,00±7,39	57,50±7,14*	45,33±7,90	56,50±6,49*
MH (Mental Health)	58,33±6,02	66,73±6,39*	58,4±6,86	66,00±5,84*

p< 0,05 – статистически достоверное различие.

-жирением - 87,33% (n=25). Нормальную массу тела имели 16,67% женщин (n=5).

Аналогичная ситуация отмечалась в группе сравнения: 73,33% (n=22) - женщины с избыточной массой тела и ожирением (индекс массы тела 27,50±3,77 кг/м²), 26,67% (n=8) - женщины с нормальной массой тела.

Клинические признаки синовита были выявлены у 60% (n=18) больных группы исследования и у 66,67% (n=20) больных группы сравнения, что подтверждает значимую роль воспалительного компонента у пациентов с метаболическим фенотипом ОА.

Артериальная гипертензия II стадии наблюдалась у 26,67% (n=8) рандомизированных пациентов из группы исследования и у 36,67% (n= 10) - из группы сравнения

Продолжительность лечения составила 1 месяц.

Эффективность терапии оценивалась по срокам субъективной стабилизации самочувствия пациентов (выраженность болевого синдрома, скованности, функциональной недостаточ-

ности в пораженном суставе); оценке удельного веса больных, ответивших на терапию на основании объединенных критериев OMERACT (Outcome Measures In Rheumatology) и OARSI (Osteoarthritis Research Society International), в которых комплексно учитывалось влияние лечения на относительные и абсолютные цифры уменьшения болевого синдрома, функциональной недостаточности суставов; оценке удельного веса пациентов с редукцией синовита по данным клинического осмотра УЗИ коленных суставов; оценке качества жизни пациентов с использованием Western Ontario and McMaster Osteoarthritis scale (опросник WOMAC) и индекса оценки качества жизни больного SF36, которые выполнялись исходно и в динамике через 1 месяц.

Переносимость терапии оценивалась по удельному весу пациентов, завершивших исследование; безопасность - по числу развившихся желудочно-кишечных осложнений (на основании данных клинического обследования и эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС), которая выполнялась при наличии клинических

проявлений осложнений) и кардиоваскулярных осложнений (клинически и по результатам измерения АД стандартным методом; ЭКГ, которая выполнялась исходно и при развитии жалоб).

Исследование завершили 30 пациентов группы исследования и 29 пациентов группы наблюдения (одна пациентка самостоятельного прекратила прием препарата «Диклопол®», поэтому результаты ее обследования не учитывались при оценке динамики изменений в группе сравнения).

Индекс WOMAC. На фоне проводимой терапии и после ее завершения больные обеих групп отмечали субъективное улучшение состояния, уменьшение болевого синдрома, незначительное уменьшение скованности, значительное облегчение повседневной деятельности вследствие уменьшения функциональной недостаточности и улучшения эмоционального статуса по результатам динамики показателей шкал индекса WOMAC и SF36. Результаты динамики индекса WOMAC до и после лечения в представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, прием ацклофенака (Аэртал®) и диклофенака (Диклопол®) в стандартных дозах в обеих группах сопровождался статистически достоверным снижением выраженности болевого синдрома с 144,37±50,54 до 81,27±35,30 мм (группа исследования, p<0,01), с 128,83±31,30 до 71,90±25,62 мм (группа сравнения, p<0,01); выраженности функциональной недостаточности с 444,93±172,36 до 258,18±125,47 мм (группа исследования, p<0,02) и с 355,70±89,06 до 206,28 ±102,35 мм (группа исследования, p<0,05), значение индекса WOMAC суммарно с 652,57±228,15 до 384,52 ±167,15 мм (группа сравнения, p<0,01) и с 507,23±120,80 до 295,98±131,29 мм (группа исследования, p<0,02), что подтверждает значимую роль НПВС в купировании болевого синдрома у пациентов с ОА. Различия по шкале скованности были достоверны в обеих группах.

Динамика шкал опросника SF36 в группах исследования и наблюдения исходно и на фоне проводимой терапии отражена в табл. 2. Как видно из представленных данных, оба препарата достоверно влияли на качество жизни пациентов с остеоартрозом коленных суставов. Прием как диклофенака (Диклопол®), так и ацклофенака (Аэртал®) улучшал качество жизни пациентов по следующим параметрам: физическое функционирование, физическое-ролевое функционирование, эмоционально-ролевое функционирование, телесная боль,

Таблица 3 Динамика уменьшения синовита (клинически и по данным УЗИ коленных суставов), %

Характеристика синовита	Группа исследования (Аэртал®), n=30		Группа сравнения (Диклопол®), n=29	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Клинически выраженный синовит	60	6,67	66,67	33,30
Выраженный синовит*	13,30	0	16,67	6,67
Умеренно выраженный синовит*	36,70	3,33	40,00	26,67
Незначительный синовит*	36,70	30	36,67	53,30
Отсутствие синовита*	13,30	66,67	6,67	13,30
Полная редукция синовита	-	61,50	-	7,14
Неполная редукция синовита (уменьшение)	-	38,50	-	92,86

Примечание: * – по данным УЗИ коленных суставов.

Таблица 4 Частота развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта

Побочные явления	Группа исследования (Аэртал®),		Группа сравнения (Диклопол®),	
	УВ (%)	АЧ (чел.)	УВ (%)	АЧ (чел.)
Острая язва желудка	0	0	3,33	1
Эрозия желудка	-	-	3,33	1
Гиперемическая Гастродуоденопатия	3,33	1	10	3
Всего	3,33	1	16,67	5

жизненная сила, психическое здоровье. Наиболее существенно препараты влияли на значения шкалы физического-ролевого функционирования - увеличение шкалы в 1,78 раза в группе исследования и в 1,8 раза - в группе сравнения, что свидетельствует об облегчении физического функционирования в повседневной деятельности после лечения.

Удельный вес (УВ) больных, ответивших на терапию по критериям OMERACT - OARSI. В группе исследования УВ больных, ответивших на прием ацеюгафенака, составил 86,67% (n=26), в группе сравнения - 76,67% (n=22).

Удельный вес пациентов с редукцией синовита (по данным клинического исследования и УЗИ суставов) имеет особое значение в оценке эффективности терапии. Динамика УВ пациентов с признаками синовита в обеих группах до и после лечения отражена в табл. 3.

Прием ацеклофенака и диклофенака влиял на выраженность синовита коленных суставов клинически и по данным УЗИ коленных суставов. Исходно обе группы наблюдения имели сопоставимую частоту встречаемости синовита, однако

после лечения уменьшение/редукция синовита происходила с разной эффективностью. Прием ацеклофенака (Аэртал®) оказал положительный эффект в виде полного клинического купирования синовита у 88,9% (n=27) пациентов, в то время как диклофенак (Диклопол®) оказал противовоспалительное действие на синовит (клинически) у 50% (n=10) пациентов.

УВ больных с полной редукцией синовита в группе исследования (прием Аэртала®) по данным УЗИ коленных суставов составил 61,5% (n=18), а в группе сравнения (прием Диклопола®) - 7,14% (n=2).

Удельный вес больных с неполной редукцией синовита в группе исследования (прием ацеклофенака) по данным УЗИ коленных суставов составил 38,5% (n=11), а в группе сравнения (прием диклофенака) - 92,86% (n=27)

Безопасность применения препаратов - один из ключевых моментов исследования.

Частота развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в группе сравнения (прием Диклопола®) составила 16,67% (n=5), в группе исследования (прием Аэртала®) - 3,33% (n=1). Среди наиболее ча-

стых побочных действий было развитие гиперемической гастропатии (3,33% (n=1) в группе исследования (Аэртал®) и 10% (n=3) в группе сравнения (Диклопол®)). Острая язва желудка сообщена по результатам ЭФГДС у одной пациентки (3,33%) группы сравнения (табл.

Артериальное давление. Дестабилизация уровня артериального давления по результатам измерения АД patient была отмечена у одного пациента в ЛН исследования (3,33%) и 3 пациент группы сравнения (10%)

Выводы:

1. Прием препаратов ацеклофеша (Airtal®) в дозе 200 мг/сут и диклофеша (Diclopol®) в дозе 100 мг/сут в течение месяца сопровождался достоверным снижением показателей болевого «щита», выраженности функциональных недостаточности, суммарного показателя индекса WOMAC; статистически значимым увеличением показателей физического функционирования, физически-ролевого функционирования, анципально-ролевого функционирования, телесной боли, жизненной силы, психического здоровья как в группе исследования, так и в группе контроля.

Наиболее значимо препараты влияли на увеличение значений шкалы физического-ролевого функционирования.

2. Удельный вес пациентов, ответивших на терапию НПВП по критериям OMERACT - OARSI, был выше в группе исследования (Airtal®) - 86,67% (в группе сравнения - 76,67%).

3. Прием ацеклофенака (Airtal®) в дозе 200 мг/сут и диклофенака (Diclopol®) в дозе 100 мг/сут в течение месяца привел к полной и частичной редукции синовита, которая была достоверно больше значимой в группе исследования (Airtal®).

4. В группе исследования (Airtal®) реже развивались побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта сердечно-сосудистой системы (дестабилизация АД), чем в группе сравнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И. // Фарматека. - 2003. - №5. - С.20-24.
2. Бадюкин В.В. // Consilium medicum. - 2001. - №8. - С.145-150.
3. Чичасова Н.В. // Consilium medicum. - 2001. - №8. - С.43-48.
4. Насонова В.А. // РМЖ. - 2008. - №2. - С.12-14.
5. Geva G.P., Weaver A.L., Polissar A.B. et al. // JAMA. - 2002. - N 287. - P. 64-71.
6. Leeb B.I., Schweitzer H., Montag K., Smolern L.S. // Rheum. - 2000. - N 27 (1J. - P.210-211.
7. Pavafka K, Gattetwa 1, Giacovelli G. et al. // AR. - 2004. - N 4(Suppl).
8. Pincus S., Swearingen C, Cummins P. et al. // Rheum. - 2000. - N 27. - P.1020-1027.
9. Tumbach M.E., Seth Spraggins D., Randich A. // Pain. - 2002. - N 97. - P.33-45.

Поступила 04.07.2012г.