

# 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 I–II 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 I–II 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 терапии 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 сер-

дечно-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 – не-селективные 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 образова-

ния 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 $\beta$ . 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 других 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] аминофенилацетоуксусная 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-1b, 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 60 пациенток старше 45 лет с достоверным (по критериям ACR, 1991) диагнозом гонартроз, соответствующим I–II рентгенологической стадии по Kellgren, с выраженностью болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) более 35 мм. Все больные проходили обследование и находились на амбулаторном лечении в Республиканском центре медицинской реабилитации и бальнеолечения. Критерии исключения из 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 на момент обследования или в течение последних трех лет, предшествующих обследованию; травмы коленных суставов, полученные не позднее чем за 6 месяцев до скрининга; хирургические вме-

шательства на коленных суставах; остеопороз; 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, которым 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  $51,73 \pm 9,96$  года, возраст начала заболевания –  $48,77 \pm 9,20$  года, продолжительность заболевания –  $3,10 \pm 2,44$  года. Средний возраст пациенток группы сравнения –  $50,27 \pm 9,03$  года; возраст начала заболевания –  $46,53 \pm 7,43$  года; средняя продолжительность болезни –  $3,8 \pm 2,97$  года.

В группе исследования преобладали пациенты с избыточной массой тела (индекс массы тела  $28,72 \pm 4,55$  кг/м<sup>2</sup>) и ожирением – 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  $27,50 \pm 3,77$  кг/м<sup>2</sup>), 26,67% ( $n=8$ ) – жен-

щины 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 недостаточности 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 сердечно-сосудистых 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 эмо-

**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.

ционального 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 ацеклофенака (Аэртал®) и диклофенака (Диклопол®) в стандартных дозах в обеих группах сопровож-

ждался 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

**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

(группа исследования,  $p < 0,02$ ) и с  $355,70 \pm 89,06$  до  $206,28 \pm 102,35$  мм (группа исследования,  $p < 0,05$ ), значение индекса WOMAC суммарно с  $652,57 \pm 228,15$  до  $384,52 \pm 167,15$  мм (группа сравнения,  $p < 0,01$ ) и с  $507,23 \pm 120,80$  до  $295,98 \pm 131,29$  мм (группа исследования,  $p < 0,02$ ), что подтверждает значимую роль НПВС в купировании болевого синдрома у пациентов с ОА. Различия по шкале

скованности были недостоверны 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 ацеклофенака (Аэртал®) улучшал качество жизни пациентов по следующим параметрам: физическое функционирование, физическо-ролевое функционирование, эмоционально-ролевое функционирование, телесная боль, жизненная сила, психическое здоровье. Наиболее существенно препараты влияли на значения шкалы физическо-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 ацеклофенака, 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 частых побочных действий было отмечено

развитие гиперемической гастродуоденопатии (3,33% (n=1) в группе исследования (Аэртал®) и 10% (n=3) в группе сравнения (Диклопол®)). Острая язва желудка обнаружена по результатам ЭФГДС у одной пациентки (3,33%) группы сравнения (табл. 4).

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

Выводы:

1. Прием препаратов ацеклофенак (Airtal®) в дозе 200 мг/сут и диклофенак (Diclopol®) в дозе 100 мг/сут в течение месяца сопровождался достоверным снижением показателей болевого синдрома, выраженности функциональной недостаточности, суммарного показателя индекса WOMAC; статистически значимым увеличением показателей шкал физического функционирования, физически-ролевого функционирования, эмоционально-ролевого функционирования, телесной боли, жизненной силы, психического здоровья как в группе исследования, так и в группе контроля.

Наиболее значимо препараты влияли на увеличение значений шка-

лы физически-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 приводил к полной и частичной редукции синовита, которая была достоверно более значимой в группе исследования (Airtal®).

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И. // Фарматека. – 2003. – №5. – С.20–24.
2. Бадокин В.В. // Consilium medicum. – 2001. – №8. – С.145–150.
3. Чичасова Н.В. // Consilium medicum. – 2001. – №8. – С.43–48.
4. Насонова В.А. // ПМЖ. – 2008. – №2. – С.12–16.
5. Geva G.P., Weaver A.L., Polis A.B. et al. // JAMA. – 2002. – N 287. – P. 64–71.
6. Leeb B.F., Schweitzen H., Montag K., Smolen I.S. // J. Rheum. – 2000. – N 27 (1). – P.205–211.
7. Pavelka K., Gatterova J., Giacovelli G. et al. // AR. – 2004. – N 4(Suppl).
8. Pincus T., Swearingen C., Cummins P. et al. // J. Rheum. – 2000. – N 27. – P.1020–1027.
9. Turnbach M.E., Seth Spraggins D., Randich A. // Pain. – 2002. – N 97. – P.33–45.