

МОЖЕТ ЛИ АЦЕКЛОФЕНАК РАССМАТРИВАТЬСЯ В КАЧЕСТВЕ СОВРЕМЕННОГО ПРЕЕМНИКА «ЗОЛОТОГО СТАНДАРТА» НПВП ДИКЛОФЕНАКА?

ОБЗОР РОССИЙСКИХ ДАННЫХ

Ацеклофенак (Аэртал®) относится к числу наиболее назначаемых нестероидных противовоспалительных препаратов. Он более четверти века применяется для лечения боли при острых и хронических заболеваниях и зарекомендовал себя как действенный и относительно безопасный анальгетический и противовоспалительный препарат. Ацеклофенак зарегистрирован в 19 государствах Европейского союза. На мировом фармакологическом рынке он представлен в виде стандартных таблеток, саше, локальных форм, комбинированных средств. Ацеклофенак может с успехом применяться при любой ноцицептивной боли, однако наиболее важной областью его использования следует считать лечение остеоартрита. Учитывая, что при ОА часто имеется коморбидная патология, здесь особенно необходим характерный для ацеклофенака низкий риск лекарственных осложнений. В нашей стране за 2005–2016 гг. было выполнено 14 клинических испытаний ацеклофенака (Аэртал®) ($n = 4096$), показавших хороший терапевтический потенциал этого лекарства. На фоне терапии ацеклофенак боль в среднем уменьшилась на $52,9 \pm 15,9\%$ в сравнении с исходным уровнем. Число нежелательных реакций в среднем составило около 3%. В контролируемых исследованиях, где ацеклофенак сравнивался с диклофенаком, нимесулидом, мелоксикамом и парацетамолом, число нежелательных реакций на ацеклофенак в среднем составило 8,8%, на препараты контроля – 20,2%. Очевидно, что опыт российских клинических исследований подтверждает данные западных исследований и показывает высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности ацеклофенака.

Ключевые слова: НПВП, ацеклофенак (Аэртал®), остеоартрит, боль, анальгетическая терапия, нежелательные реакции.

A.E. KARATEEV, MD, E.Yu. POGOZHEVA, Ph.D. in medicine, E.S. FILATOVA, Ph.D. in medicine
Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology

CAN ACECLOFENAC BE CONSIDERED AS A MODERN SUCCESSOR OF THE «GOLD STANDARD» NSAID DYCLOFENAC? REVIEW OF RUSSIAN DATA

Aceclofenac (Aertal®) is one of the most prescribed non-steroidal anti-inflammatory drugs. It has been used to treat pain in acute and chronic diseases for more than a quarter of a century and has established itself as an effective and relatively safe analgesic and anti-inflammatory drug. Aceclofenac has got a market authorization in 19 states of the European Union. On the world pharmacological market it is presented in the form of standard tablets, sachets, local forms, combination drugs. Aceclofenac can be successfully used to treat any nociceptive pain, but the most important area of its use should be considered the treatment of osteoarthritis. Given that OA often has comorbid pathology, a low risk of drug complications is especially required here. 14 clinical trials of aceclofenac (Aertal®) ($n = 4096$) has been conducted in our country for 2005-2016 years, which showed good therapeutic potential of this drug. On the background of therapy with aceclofenac, pain decreased by an average of $52.9 \pm 15.9\%$ compared with baseline. The number of undesired reactions averaged approximately 3%. In controlled studies, where aceclofenac was compared with diclofenac, nimesulide, meloxicam, and paracetamol, the number of adverse reactions to aceclofenac therapy averaged 8.8%, and control preparations 20.2%. It is obvious that the Russian clinical studies results confirm the data of Western studies and show a high efficacy and favorable profile of aceclofenac safety.

Keywords: NSAIDs, aceclofenac (Aertal®), osteoarthritis, pain, analgesic therapy, undesirable reactions.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – надежный, проверенный временем инструмент контроля боли, который повсеместно используется в реальной клинической практике [1, 2]. Особое значение эти препараты имеют при лечении двух наиболее распространенных скелетно-мышечных заболеваний – остеоартроза (ОА), острой и хронической неспецифической боли в спине (НБС), определяющих тяжелые страдания и потерю трудоспособности сотен миллионов

жителей Земли [3]. Для понимания роли НПВП при лечении ОА будет уместно привести цитату из недавно опубликованной статьи профессора Ж-П. Пеллетье (J-P. Pelletier), одного из ведущих мировых экспертов по проблеме ОА: «Нестероидные противовоспалительные препараты – краеугольный камень при лечении остеоартрита» («Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are at the cornerstone of treatment for osteoarthritis (OA)») [4]. В 2017 г. Американская коллегия интернистов представила рекомендации по лече-

нию острой и хронической НБС, где НПВП отводится роль препарата первой линии: «Если требуется фармакологическое лечение, врачи и пациенты должны выбирать нестероидные противовоспалительные препараты или миорелаксанты» («If pharmacologic treatment is desired, clinicians and patients should select nonsteroidal anti-inflammatory drugs or skeletal muscle relaxants») [5].

Популярность НПВП определяется хорошим обезболивающим и противовоспалительным потенциалом, удобством применения и финансовой доступностью. Именно поэтому в распоряжении врача имеется исключительно широкий спектр препаратов этого ряда. На сегодняшний день в нашей стране зарегистрировано 28 международных непатентованных наименований НПВП – ацеклофенак, амтолметин гуацил, ацетилсалициловая кислота, ацетамин, декскетопрофен, дифлунизал, ибупрофен, индометацин, диклофенак, кеторолак, кетопрофен (в т. ч. кетопрофен лизиновая соль), лорноксикам, мелоксикам, метамизол, мекенамовая кислота, набуметон, напроксен, нимесулид, сулиндак, пироксикам, теносикам, тиапрофеновая кислота, фенилбутазон, фенпрофен, флурбипрофен, целекоксиб, этодолак и эторикоксиб [6].

Чем должен руководствоваться лечащий доктор при выборе конкретного препарата для конкретного пациента? Прежде всего, без сомнений, соображениями безопасности терапии. Все НПВП, хотя имеют различную химическую структуру, действуют на общую фармакологическую мишень – фермент циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), работа которого обеспечивает синтез простагландина E₂, важнейшего медиатора боли и воспаления. Поэтому все препараты этой группы (разумеется, при использовании в эквивалентных дозах) демонстрируют примерно равную анальгетическую активность. Различие между НПВП заключается в риске развития т.н. «класс-специфических» нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек [7, 8]. И здесь следует признать, что идеального НПВП с точки зрения безопасности его применения не существует. Конечно, есть представители данной фармакологической группы, у которых существенно меньше риск развития патологии ЖКТ, – это селективные ЦОГ-2-ингибиторы, коксибы; однако применение этих препаратов до сих пор (со времен печальной памяти «кризиса коксибов») ассоциируется у многих врачей с нарастанием частоты сердечно-сосудистых осложнений. Имеется несомненный, общепризнанный лидер в отношении минимального сердечно-сосудистого риска – напроксен, но он весьма часто вызывает НР со стороны ЖКТ [9, 10].

Поэтому лечащему врачу при выборе НПВП приходится находить баланс между параметрами безопасности как со стороны ЖКТ, так и ССС. Очень важно, чтобы суммарный риск осложнений (и ЖКТ, и ССС, и почек) был на приемлемо низком уровне, когда польза от применения лекарства существенно превосходит возможный вред от НР.

25 лет назад таким препаратом с наилучшим соотношением эффективности и безопасности считался диклофенак. В те времена он заслуженно именовался «золотым стандартом» обезболивающей терапии. Но времена меняются,

и сегодня хорошо известно, что диклофенак не только достаточно часто вызывает осложнения со стороны ЖКТ, но и оказывает серьезное негативное действие на ССС [9, 10].

Преемником диклофенака на современном этапе развития медицины может считаться его ближайший биохимический «родственник» – ацеклофенак. Это эффективный, хорошо известный практикующим врачам, проверенный множеством клинических испытаний и длительной реальной практикой препарат, который с успехом используется во многих странах мира уже более четверти века [11–13]. Ацеклофенак был создан в 1984 г. фирмой Almirall Prodespharma S.A. (Испания) в 1984 г., а первая публикация о его клиническом использовании (система PubMed) относится к 1988 г. [14]. С момента своего появления эффективность и безопасность этого препарата прошла строгую проверку: для этого была проведена серия рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), спланированных по всем правилам «доказательной медицины». Суммарный анализ этих работ был представлен Dolley M. и сотр., которые выполнили метаанализ 13 РКИ с активным контролем (n = 3 574) и ряд наблюдательных, когортных и нерандомизированных исследований (n = 142 746). Было показано, что ацеклофенак обладает хорошим анальгетическим и противовоспалительным потенциалом при лечении больных ревматическими и неревматическими заболеваниями. Он достоверно уменьшал боль и улучшал функцию пораженных суставов при ОА. Ацеклофенак уменьшал число воспаленных суставов и утреннюю скованность при ревматоидном артрите (РА), купировал болевые ощущения и улучшал функцию позвоночника при анкилозирующем спондилите (АС). Он не уступал и даже по отдельным параметрам превосходил препараты сравнения: диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и напроксен. Число НР при использовании ацеклофенака было существенно меньше в сравнении с другими НПВП; особенно явно было его преимущество в отношении низкой частоты развития патологии ЖКТ [15].

Достоинства ацеклофенака определяют его широкую популярность. В настоящее время, по данным сайта www.drugs.com, в различных странах мира используется 298 коммерческих препаратов на основе ацеклофенака. Это стандартные таблетки и капсулы, локальные формы (мази и гели), комбинированные лекарства, где ацеклофенак сочетается с парацетамолом, опиоидами и миорелаксантами. Ацеклофенак зарегистрирован в 19 странах Евросоюза: Болгарии, Бельгии, Великобритании, Венгрии, Голландии, Германии, Греции, Испании, Италии, на Кипре, Латвии, Литве, Португалии, Польше, Сербии, Словакии, Румынии, Франции и Эстонии.

Ацеклофенак считается универсальным обезболивающим средством и может успешно использоваться как при лечении боли, связанной с острой патологией (например, острой/подострой НБС, при травмах и в хирургии), так и для контроля боли при хронических болезнях суставов и позвоночника.

Хотя ацеклофенак доказал свой терапевтический потенциал при различных ревматических заболеваниях, все же наиболее важной областью применения этого

препарата следует признать лечение ОА. При этом заболевании преимущества ацеклофенака раскрываются в наибольшей степени: ведь многие больные ОА нуждаются в длительном приеме НПВП: это люди пожилого возраста с множественной коморбидной патологией, и вопросы безопасности терапии здесь выходят на первый план.

Недавно было опубликовано исследование, в котором доказывалось успешное применение ацеклофенака при ОА. Patel P.B. и Patel T.K. провели метаанализ 9 РКИ продолжительностью от 6 до 12 нед. ($n = 2\,422$), в которых ацеклофенак 200 мг/сут сравнивался с диклофенаком 150 мг, напроксеном 1000 мг, пироксикамом 20 мг и парацетамолом 3 г/сут. Было определено, что все НПВП оказывают примерно одинаковый эффект в отношении снижения интенсивности боли и улучшения функции суставов. Анальгетическое действие ацеклофенака оказалось несколько более выраженным, чем при использовании других НПВП: суммарно на 0,75 см по 10-сантиметровой визуально-аналоговой шкале (ВАШ). При этом стандарти-

зованное отличие средних (SMD) достигло $-0,30$ (95% ДИ $-0,62-0,01$), что указывает на умеренное отличие. Но при использовании ацеклофенака было достоверно меньше НР, особенно патологии ЖКТ: 21,9% и 33,2% (ОШ 0,69, 95% ДИ 0,57–0,83) на фоне приема ацеклофенака и препаратов сравнения соответственно (рис. 1) [16].

Несомненным преимуществом ацеклофенака, которое определяет его место в качестве «препарата выбора» при ОА, следует считать положительное влияние этого препарата на метаболизм суставного хряща. Это факт подтверждает, в частности, работа Dingle J. и соавт., которые исследовали действие 13 различных НПВП на состояние хрящевой ткани. Были изучены 650 проб, полученных при артроскопии у больных ОА, и 180 здоровых людей. Оказалось, что почти все НПВП, в т. ч. индометацин, ибупрофен и диклофенак, *in vitro* оказывали нейтральное или отрицательное воздействие на состояние суставного хряща. Иное действие показал ацеклофенак – он не усиливал разрушения хрящевой ткани и, более того,

Таблица. Лечебное действие и риск осложнений при использовании ацеклофенака: данные российских исследований 2005–2016 гг.

Работа, авторы, год публикации	n	Срок	План исследования	Терапевтическое действие	НР
Гришаева Т.П. (2005) [19]	20	3 нед.	Наблюдение эффекта АЦЕ 200 мг у больных РА, РеА и ОА	Уменьшение боли (ВАШ) с 40,6 до 15,4	НР у 1 пациента (диспепсия)
Осипок Н.В. (2005) [20]	88	3 нед.	Наблюдение эффекта АЦЕ 200 мг у больных с различными РЗ (ОА, РА, ССА, подагра)	Уменьшение боли (ВАШ) с 70 до 20 мм	НР – 11,4%, не было отмен из-за НР
Отиева Э.Н. (2006) [21]	45	3 нед.	Сравнение АЦЕ 200 мг и парацетамола 2 г у больных с остеопоротическим переломом позвоночника	Уменьшение боли (ВАШ) с 53 до 30 vs с 41 до 36 мм ($p < 0,05$)	Диспепсия 30,4% vs 40,0%
Стариков А.С. (2011) [22]	68	2 нед.	Сравнение АЦЕ 200 мг и диклофенака 150 мг у больных НБС	Уменьшение боли (ВАШ) с 61 до 28 vs с 68 до 39 мм ($p < 0,05$)	Диспепсия 3,1% vs 16,7%
Замятина Е.А. (2012) [23]	60	10 дней	Сравнение АЦЕ 200 мг и мелоксикама 15 мг у больных ОА	Нет различия по эффективности	Нет различия по НР
Шарапова Е.П. (2012) [24]	200	3 мес.	Сравнение АЦЕ 200 мг и диклофенака 150 мг у больных ОА	WOMAC боль с 205,1 до 119,7 vs с 208,9 до 129,1, значительное улучшение 95,8% vs 76,2%	НР 3% vs 12% ($p < 0,05$)
Парфенов В.А. (2013) [25]	60	10–14 дней	Наблюдение эффекта АЦЕ 200 мг + толперизон 150 мг при НБС	Снижение боли (10-см ВАШ) с 7,29 до 1,31 см	Отмена лечения у 1 пациента из-за НР
Каратеев А.Е. (2013) [26]	60	4 нед.	Сравнение АЦЕ 200 мг и нимесулида 200 мг у больных РА	Уменьшение боли (ВАШ) с 56,7 до 39,8 vs с 58,9 до 42,1	Изменения при ЭГДС: 18% vs 28% ($p < 0,05$)
Лобанова Е.В. (2014) [27]	35	3 мес.	Сравнение АЦЕ 200 мг vs диклофенака 150 мг у больных ОА	Уменьшение боли (ВАШ) 75% vs 70% (НД)	Отмена из-за НР 3% vs 12%
Исаенко С.С. (2014) [28]	40	10 дней	Наблюдение эффекта АЦЕ саше 200 мг у больных НБС	Уменьшение боли (ВАШ) с 76 до 25 мм	Отсутствие значимых НР
Шарапова Е.П. (2014) [29]	40	2 нед.	Наблюдение эффекта АЦЕ саше 200 мг у больных ОА	Уменьшение боли (WOMAC) с 262,7 до 198,5	Значимых НР нет
Мякотных В.С. (2015) [30]	36	1–3 нед.	Наблюдение эффекта АЦЕ саше 200 мг у больных НБС	Купирование или значительное уменьшение боли (точно не указано)	НР – у 1 пациента (диспепсия)
Загородний Н.В. (2016) [31]	80	6 нед.	Сравнение АЦЕ 200 мг и диклофенака 150 мг у больных ОА	Уменьшение боли (ВАШ) с 74 до 38 vs с 74 до 54 мм (НД)	Лучший профиль безопасности АЦЕ
Гонтаренко Н.В. (2016) [32]	3304	4 нед.	Наблюдение эффекта АЦЕ 200 мг у больных ОА, НБС и ревматической патологией мягких тканей	Уменьшение боли (ЧРШ) с 6,9 до 2,2 балла	НР у 2,2%

Рисунок 1. Частота НР на фоне приема ацеклофенака и других НПВП (диклофенак, напроксен, пироксикам, парацетамол): мета-анализ 9 РКИ при ОА, n = 2 422 [16]

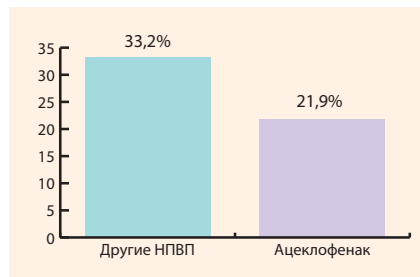


Рисунок 2. Динамика боли при лечении ацеклофенаком: среднее значение в % от исходного уровня, где исходный уровень = 100% (данные 14 российских исследований, n = 4 096)

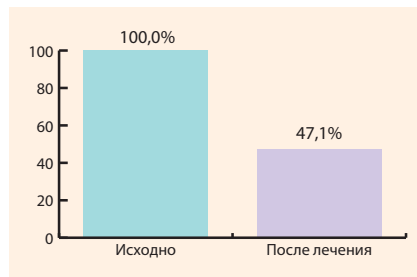
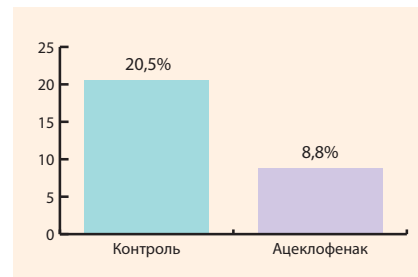


Рисунок 3. НР на фоне приема ацеклофенака и препаратов контроля (данные 14 российских исследований, n = 4 096)



способствовал ее активному восстановлению, подавляя катаболическое воспаление [17].

Близкие данные были представлены Blot L. и соавт. Они собрали биопсийный материал (хрящ из области медиального надмышечка бедра) у 40 больных с выраженным ОА коленного сустава. Затем образцы хрящевой ткани инкубировались с добавлением меченого глюкозамина в присутствии трех НПВП – ацеклофенака, мелоксикама и диклофенака. После этого оценивалась концентрация маркеров метаболизма хряща, хондроитина и гиалуроновой кислоты. Было показано, что ацеклофенак и мелоксикам, в отличие от диклофенака, отчетливо повышали метаболическую активность хондроцитов [18].

Ацеклофенак (Аэртал®) был зарегистрирован в нашей стране еще в 1996 г. Однако начало его активного применения в отечественной клинической практике приходится на первое десятилетие XXI в. За это время он вошел в число наиболее назначаемых НПВП, завоевав серьезное доверие как врачей, так и их пациентов.

Суждения российских экспертов о достоинствах того или иного лекарства нередко практически полностью основываются на данных наших западных коллег. Конечно, здесь имеется определенное рациональное зерно, ведь работы западных исследователей представляются более беспристрастными, да и проводятся они обычно на хорошем методическом уровне, с учетом жестких требований доказательной медицины. Однако российские публикации не следует игнорировать, ведь в них отражен наш собственный клинический опыт и особенности использования лекарства в национальной медицинской практике.

Мы решили проанализировать всю массу российских исследований, в которых изучалось лечебное действие и риск НР при использовании ацеклофенака (Аэртал®). Для этой цели мы воспользовались ресурсами национальной научной электронной библиотеки eLIBRARY.ru и поисковой системы Google.ru. На поисковый запрос «ацеклофенак» на сайте eLIBRARY.ru удалось получить 389 ссылок на русскоязычные работы. Интересно отметить, что подавляющее большинство из них оказалось обзорами, а на долю оригинальных исследований приходилось лишь около 5% от общего числа статей. Среди этих работ также были публикации наших белорусских и украинских коллег. Это весьма

ценный научный материал, но мы решили не включать его в общий анализ, который имел целью изучение собственного российского опыта применения ацеклофенака.

Было выделено 14 отечественных клинических испытаний ацеклофенака (Аэртал®), выполненных в период с 2005 по 2016 г. (таблица) [19–32]. Общее количество больных, включенных в эти работы, составило 4 096 человек (женщины 63,7%, мужчины 36,3%, средний возраст $54,7 \pm 15,4$ года), при этом существенная часть из них (n = 3 304) приходилась на недавно опубликованное наблюдательное исследование АЛИСА [32].

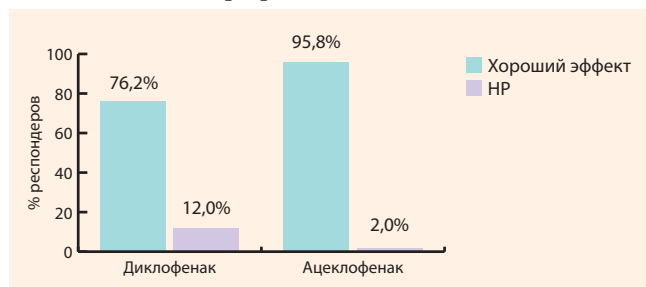
Основными нозологическими формами, при которых использовался ацеклофенак, были ОА и НБС. В качестве активного контроля были представлены различные НПВП, в основном диклофенак (в 4 исследованиях), нимесулид, мелоксикам и парацетамол (по 1 исследованию), а также парацетамол (1 исследование).

Имелись значительные расхождения в планировании этих работ. Их продолжительность составляла от 7 дней до 3 месяцев, препарат использовался при широком спектре заболеваний, применялись различные критерии оценки эффективности (динамика боли по ВАШ и числовой рейтинговой шкале (ЧРШ); по WOMAC; простая оценка удовлетворенности лечением и др.). Все это существенно затруднило проведение полноценного суммарного анализа лечебного действия ацеклофенака.

На основании оценки динамики уровня боли в процентах от исходного уровня (здесь отмечалось широкое расхождение данных, от 25 до 75%) средний уровень снижения боли составил $52,9 \pm 15,9\%$ (рис. 2).

На фоне приема ацеклофенака НР отмечались достаточно редко. Здесь также отмечался существенный разброс данных: от 30,4% до их полного отсутствия. В целом, согласно результатам наиболее крупных российских исследований, частота НР при использовании ацеклофенака составила приблизительно 3%. По данным работ, где имелся активный контроль, частота НР на ацеклофенаке оказалась достоверно меньше по сравнению с диклофенаком и нимесулидом и была примерно равна частоте НР на парацетамоле и мелоксикаме. Суммарное число НР в российских исследованиях составило для ацеклофенака и препаратов контроля 8,8 и 20,2% соответственно, $p < 0,001$ (рис. 3).

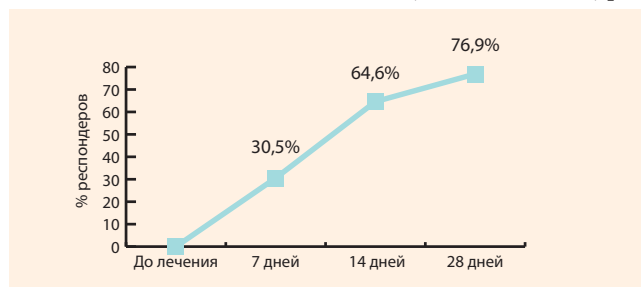
Рисунок 4. Оценка эффекта и НР: сравнение 3-месячного курса ацеклофенака 200 мг и диклофенака 150 мг у 200 больных ОА [29]



Самым продолжительным контролируемым исследованием ацеклофенака была работа Е.П. Шараповой и соавт. Исследователи в течение 3 месяцев наблюдали 200 больных ОА, которые получали ацеклофенак 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. Было показано, что ацеклофенак имеет более значимое анальгетическое действие и значительно реже вызывает НР (рис. 4) [29].

Программа АЛИСА – наиболее крупное отечественное исследование, в котором оценивались терапевтические возможности обсуждаемого препарата. Это была наблюдательная работа, исследовавшая возможности применения единого алгоритма для терапии боли при скелетно-мышечной патологии, в основном ОА и НБС, у амбулаторных пациентов. Ацеклофенак (Аэртал®) предлагался как первый шаг анальгетической терапии. Если имелись показания, к НПВП рекомендовалось прибавить миорелаксант. У подавляющего большинства больных в качестве миорелаксанта был использован толперизон (Мидокалм®). Определяя результаты первого шага лечения, врачи могли изменять терапию: переключаться на другой НПВП, добавлять трамадол, по показаниям проводить локальные инъекции глюкокортикоидов с/без местных анестетиков, назначать антидепрессанты и антиконвульсанты. Оценка результатов исследования АЛИСА показала, что структурированный подход к терапии позволил достичь полного купирования боли у подавляющего большинства пациентов в течение 4

Рисунок 5. Полное прекращение боли у пациентов с ОА и НБС на фоне комбинированной терапии, где первым назначением был ацеклофенак 200 мг/сут (АЛИСА, n = 3 304) [32]



недель; коррекция терапии потребовалась лишь примерно у 10% пациентов (рис. 5) [32].

АЭРОПЛАН (n = 60) был единственной работой, в которой оценивалось влияние ацеклофенака (Аэртал®) на эндоскопическую картину ЖКТ, причем препаратом контроля был нимесулид. Согласно полученным данным, ацеклофенак достоверно реже вызывал развитие патологических изменений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (только единичные эрозии) в сравнении с нимесулидом, при использовании которого отмечалось появление эрозий, в т. ч. множественных, а также язвы [26].

Завершая наш краткий обзор, можно сказать, что отечественные работы подтверждают данные наших зарубежных коллег. Ацеклофенак (Аэртал®) показал себя в нашей стране как эффективный анальгетик с хорошим противовоспалительным потенциалом, который имеет весьма благоприятный профиль безопасности как в отношении ЖКТ, так и ССС. Этот препарат может с успехом использоваться при лечении любых заболеваний, сопровождающихся ноцицептивной болью. Но наиболее ценной для клинициста областью применения ацеклофенака все же следует считать терапию ОА. При этом заболевании отмечается множественная коморбидная патология, поэтому хорошая переносимость и низкий риск осложнений, характерные для ацеклофенака, особенно важны.

ЛИТЕРАТУРА

- Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*, 2015 Feb 20, 8: 105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
- Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2014, 23(1): 43–50.
- Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*, 2015 Nov 28, 386(10009): 2145–91. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61340-X. Epub 2015 Aug 28.
- Pelletier J-P, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*, 2016 Feb, 45(4 Suppl): s22-77. doi: 10.1016/j.semarthritis.2015.11.009. Epub 2015 Dec 2.
- Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2017 Apr 4, 166(7): 514–530. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
- www.pda.rlsnet.ru.
- Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci (www.cspscanada.org)*, 2013, 16(5): 821–847.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*, 2015, 1: 4–24.
- Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Coxib and traditional NSAID Trialists'*

- (CNT) Collaboration. *Lancet*, 2013 Aug 31, 382(9894): 769-79.
10. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*, 2006 Jun 27, 113(25): 2906-13.
 11. Насонова В.А. Ацеклофенак (Аэртал) в ревматологической практике. *Тер. Архив*, 2005, 77(5): 87-90.
 12. Лиля А.М. Применение Аэртала (ацеклофенак) в клинической практике. *РМЖ*, 2009, 17(4): 291-294.
 13. Иголкина Е.В., Чисасова Н.В., Имамединова Г.Р. Ацеклофенак в лечении патологии опорно-двигательного аппарата. *Современная ревматология*, 2017, 11(3): 99-105.
 14. Yscla A. Aceclofenac and paracetamol in episiotomal pain. *Drugs Exp Clin Res*, 1988, 14(7): 491-4.
 15. Dooley M, Spencer C, Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*, 2001, 61(9): 1351-1378.
 16. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol*, 2017 Mar, 4(1): 11-18. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080. Epub 2017 Mar 1.
 17. Dingle J. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *Z Rheumatol.*, 1999, 58(3): 125-129.
 18. Blot L, Marcelis A, Devogelaer J, Manicourt D. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol*, 2000, 131(7): 1413-1421.
 19. Гришаева Т.П., Балабанова Р.М. Опыт применения Аэртала (ацеклофенак) при лечении ревматических заболеваний. *Трудный пациент*, 2005, 3(2): 29-31.
 20. Осипок Н.В., Черных С.Ю., Злобина Т.И. Клиническая эффективность и переносимость ацеклофенак (Аэртала) при хронических заболеваниях суставов. *Современные проблемы ревматологии*, 2005, 2: 204-208.
 21. Отиева Э.Н., Тарнавская Т.С. Оценка эффективности ацеклофенак у больных системным остеопорозом и хроническими болями в позвоночнике. *Научно-практическая ревматология*, 2006, 2: 103-103.
 22. Стариков А.С., Пенина Г.О. Применение ацеклофенак в лечении острого вертеброгенного компрессионно-ишемического синдрома. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2011, 111(8): 57-59.
 23. Замятина Е.А., Багирова Г.Г. Применение мелоксикама (Мовалис) и ацеклофенак (Аэртала) у лиц пожилого возраста с остеоартрозом. *Известия высших учебных заведений. Приволжский регион. Медицинские науки*, 2012, 1: 40-46.
 24. Шаропова Е.П., Таскина Е.А., Раскина Т.А. и др. Ацеклофенак в терапии остеоартроза. *Лечащий врач*, 2012, 8: 90-4.
 25. Парфенов В.А., Герасимова О.Н. Неспецифическая боль в спине в амбулаторной практике, применение аэртала и мидалма. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 1: 34-37.
 26. Каратеев А.Е., Денисов Л.Н., Маркелова Е.И. и др. Результаты клинического исследования АЭРОПЛАН (анализ эффективности и риска осложнений при лечении артрита ацеклофенак и нимесулидом). *Consilium Medicum*, 2013, 15(2): 48-53.
 27. Лобанова Е.В., Гончарова О.М., Рябцева Е.А. Возможности ацеклофенак (аэртала) в лечении больных остеоартрозом. *Амурский медицинский журнал*, 2014, 4(8): 29-31.
 28. Исаенко С.С., Пешкова С.Ю. Опыт применения ацеклофенак в комплексной терапии болевого синдрома у пациентов с болью в нижней части спины. *Современные проблемы ревматологии*, 2014, 6(6): 53-56.
 29. Шаропова Е.П., Кашеварова Н.Г., Аникин С.Г. и др. Применение новых форм ацеклофенак при остеоартрозе в реальной клинической практике. *Современная ревматология*, 2014, 1: 73-6.
 30. Мякотных В.С., Торгашов М.Н. Стресс-индуцированные болевые синдромы и возможности их лечения с применением новой формы ацеклофенак. *Клин. фармакол. тер.*, 2015, 24(2): 26-30.
 31. Загородний Н.В., Ивашкин А.Н., Закирова А.Р., Скипенко Т.О. Применение ацеклофенак (Аэртала) на ранних стадиях гонартроза. *Consilium medicum*, 2016, 18(8): 42-45.
 32. Гонтаренко Н.В., Цурган А.В., Каратеев А.Е. Лечение острой/подострой скелетно-мышечной боли с использованием алгоритма пошагового выбора назначения и контроля эффективности анальгетических средств. Предварительные данные программы АЛИСА (Анальгетическое Лечение с Использованием Системного Алгоритма). *Современная ревматология*, 2016, 10(4): 35-40.



**МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА
С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ
К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru