

Безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов по данным популяционных исследований: преимущества ацеклофенака

Погожева Е.Ю., Каратеев А.Е., Амирджанова В.Н.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Эффективное устранение боли в ревматологической практике – один из наиболее важных критериев качества медицинской помощи. Поэтому препараты с обезболивающим действием, прежде всего нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), относятся к числу медикаментов наиболее часто используемых в комплексной терапии ревматических заболеваний. Все НПВП в той или иной степени способны вызывать неблагоприятные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС), печени, почек, аллергические реакции. Учитывая широкое применение НПВП, проблема профилактики данных осложнений приобретает не только медицинское, но и социальное значение.

В 2008 г. Европейский союз начал работу в рамках международного проекта SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs) по изучению безопасности НПВП. Согласно результатам, полученным в ходе реализации данного проекта, одним из наиболее удачных препаратов по сочетанию безопасности в отношении ЖКТ и ССС оказался ацеклофенак. По сравнению с остальными НПВП риск развития ЖКТ-кровотечений для этого препарата был минимальным (относительный риск, ОР 1,43; 95% доверительный интервал, ДИ 0,65–3,15); он также не повышал риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности (отношение шансов, ОШ 1,03; 95% ДИ 0,91–1,15) и риск развития инфаркта миокарда (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,90–1,19). Риск возникновения ишемического инсульта на фоне терапии ацеклофенаком был несколько повышен (ОШ 1,17), однако статистически незначимо (95% ДИ 0,98–1,39).

По данным большого числа рандомизированных клинических исследований, метаанализов и наблюдательных программ, ацеклофенак оказывает выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие, сопоставимое с таковым других НПВП, и может быть использован при заболеваниях, сопровождающихся скелетно-мышечной болью, в том числе у пациентов старшего возраста.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; ацеклофенак; желудочно-кишечное кровотечение; инфаркт миокарда; ишемический инсульт; сердечная недостаточность; относительный риск развития осложнений.

Контакты: Вера Николаевна Амирджанова; amirver@yandex.ru

Для ссылки: Погожева ЕЮ, Каратеев АЕ, Амирджанова ВН. Безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов по данным популяционных исследований: преимущества ацеклофенака. Современная ревматология. 2020;14(4):138–143. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-138-143

The safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in population-based studies: the benefits of aceclofenac

Pogozheva E. Yu., Karateev A. E., Amirdzhanova V. N.

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Effective pain relief in rheumatology practice is one of the most important criteria for the quality of medical care. Therefore, drugs with analgesic effects, primarily nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), are among the most commonly used ones in the combination therapy of rheumatic diseases. All NSAIDs are capable of causing to one degree or another extent unwanted reactions that occur in the gastrointestinal tract (GIT), cardiovascular system (CVS), liver, kidneys, and allergic reactions. Considering the widespread use of NSAIDs, the problem of preventing these complications becomes not only medical, but also social.

In 2008, the European Union launched the international project SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs) to study the safety of NSAIDs. The results of this project have shown that aceclofenac is one of the most successful drugs in combining the safety for GIT and CVS. Compared with other NSAIDs, this drug has a minimal risk for GI bleeding (relative risk (RR) 1.43; 95% confidence interval (CI), 0.65–3.15); it does not increase the risk of hospitalization for heart failure (RR, 1.03; 95% CI, 0.91–1.15) or the risk of developing myocardial infarction (RR 1.04; 95% CI, 0.90–1.19) either. The risk of ischemic stroke during aceclofenac therapy was slightly increased (RR, 1.17); but statistically insignificant (95% CI, 0.98–1.39).

A large number of randomized clinical trials, meta-analyses, and observational programs have demonstrated that aceclofenac has pronounced analgesic and anti-inflammatory effects that are comparable to those of other NSAIDs and can be used in diseases accompanied by musculoskeletal pain, including that in older patients.

Keywords: *nonsteroidal anti-inflammatory drugs; aceclofenac; GIT bleeding; myocardial infarction; ischemic stroke; heart failure; relative risk of complications.*

Contact: *Vera Nikolaevna Amirdzhanova; amirver@yandex.ru*

For reference: *Pogozheva EYu, Karateev AE, Amirdzhanova VN. The safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in population-based studies: the benefits of aceclofenac. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):138–143.*

DOI: *10.14412/1996-7012-2020-4-138-143*

Боль — одна из самых распространенных жалоб, заставляющих пациентов обращаться за медицинской помощью, определяющая потерю трудоспособности и существенное ухудшение качества жизни. Неудивительно, что эффективность анальгетической терапии становится наиболее значимым критерием успешного лечения для пациента. Например, при таких распространенных ревматических заболеваниях, как остеоартрит (ОА) и ревматоидный артрит (РА), боль является одним из основных симптомов, обуславливающих тяжесть патологии, поэтому так важен ее действенный контроль [1, 2].

В ревматологии использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в качестве симптоматического обезболивающего и противовоспалительного средства показано при острой и хронической скелетно-мышечной боли, возникшей на фоне заболеваний опорно-двигательного аппарата (ОА, РА, анкилозирующий спондилит, АС), неспецифической боли в спине, метаболических артропатий, локального воспаления мягких тканей ревматического характера (тендинит, тендовагинит, бурсит). При лечении АС НПВП являются основным патогенетическим средством, поскольку их регулярный прием позволяет замедлить прогрессирование болезни, связанное с формированием анкилоза осевого скелета [3].

При этом выбор НПВП должен быть максимально персонализированным, основываться на критериях безопасности и определяться наличием тех или иных факторов риска. Курсовое назначение НПВП в средних и высоких терапевтических дозах считается более эффективным, чем их применение в режиме «по требованию». Очень важным следует считать мониторинг результатов лечения, который проводится каждые 7–14 дней после начала приема полной терапевтической дозы препарата и в дальнейшем при коррекции терапии. Оптимизация применения препаратов данной группы подробно обсуждена в национальных рекомендациях по использованию НПВП в клинической практике [4].

Во всем мире препараты с обезболивающим действием, прежде всего НПВП, относятся к числу наиболее часто используемых средств, в том числе для самолечения [5–7]. Так, в США обезболивающие препараты выделяются как по объему продаж, так и по количеству выписанных рецептов. В 2014 и 2015 гг. они занимали третье место в списке самых продаваемых лекарственных средств после препаратов, применяемых при онкологических заболеваниях и сахарном диабете [8, 9], а в 2016 г. — второе место по количеству назначений, уступая только лекарствам для терапии артериальной гипертензии [10]. При этом распространенность безрецептурного применения НПВП была выше, чем частота их использования по назначению врача [11–13].

Хорошо известно, что все НПВП в той или иной степени способны оказывать негативное действие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), сердечно-сосудистую систему

(ССС), печень, почки, вызывать аллергические реакции. Учитывая широкое применение НПВП, проблема безопасности данной терапии приобретает не только медицинское, но и социальное значение.

В 2008 г. комиссия по развитию научных исследований и технологий Европейского союза в рамках седьмой рамочной программы инициировала совместный проект SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs) по изучению безопасности отдельных НПВП с целью разработки статистических моделей и алгоритмов принятия решений в помощь клиницистам и организаторам здравоохранения. Одной из первоочередных задач проекта SOS было обобщение имеющихся данных о риске возникновения осложнений со стороны ЖКТ и СССР, полученных в наблюдательных исследованиях.

Первой работой в рамках данного проекта стал систематический обзор и метаанализ исследований по типу случай-контроль и когортных исследований, опубликованных с 1 января 1980 г. по 31 мая 2011 г. и содержащих информацию о развитии осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ (кровотечение, перфорация) у пациентов, которые получали либо не получали различные НПВП [14]. Для проведения метаанализа было отобрано 28 исследований (объединивших более 20 млн больных), проведенных не только в европейских странах, но и в США, Канаде, Австралии, Новой Зеландии, Японии и Тайване, в которых оценивался относительный риск (ОР) развития ЖКТ-осложнений для 16 различных НПВП.

Согласно полученным данным, самый низкий объединенный ОР — 1,43 (95% доверительный интервал, ДИ 0,65–3,15) — был выявлен при приеме ацеклофенака, а самый высокий — 18,45 (95% ДИ 10,99–30,97) — при лечении азапропазоном. Анализ ОР для НПВП, широко используемых в нашей стране, показал, что самыми безопасными препаратами являются ацеклофенак, целекоксиб и ибупрофен. ОР для них составляет <2. Показатели от 2 до <4 получены для диклофенака, мелоксикама, нимесулида и кетопрофена, от 4 до <5 — для напроксена и индометацина и >5 — для пироксикама и кеторолака (рис. 1).

Следующей работой проекта SOS стало исследование сердечно-сосудистой безопасности НПВП на основании пяти популяционных баз данных здравоохранения четырех европейских стран (Нидерланды, Италия, Германия и Великобритания), включавших более 37 млн человек [15]. В ходе стратифицированного исследования случай-контроль оценивался риск госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) при использовании 27 различных НПВП. В эту работу были включены пациенты в возрасте 18 лет и старше, начавшие лечение НПВП в 2000–2010 гг. За этот период было выявлено 92 163 случая госпитализаций по поводу СН, сопоставление проводилось с группой контроля (n=8 246 403), подобранной по полу, возрасту и году включения в когорту.

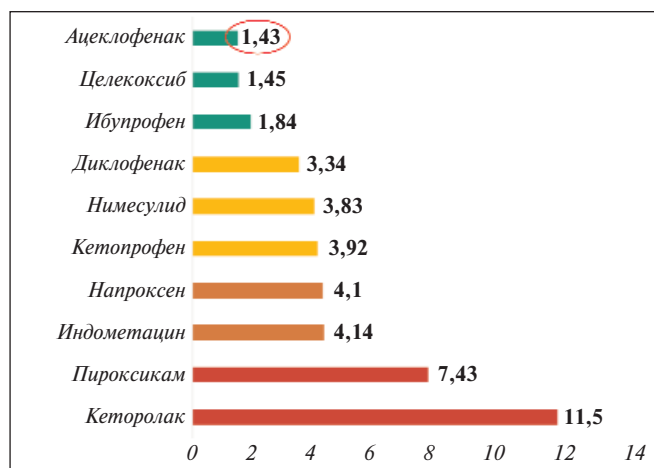


Рис. 1. ОР развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ для 16 различных НПВП, по данным метаанализа наблюдательных исследований (адаптировано из [14])

Fig. 1. RR for the development of complications in the upper gastrointestinal tract for 16 different NSAIDs according to the meta-analysis of observational studies (adapted from [14])

В данном исследовании было показано, что использование как селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ2), так и традиционных НПВП связано с повышенным риском СН. Кроме того, величина ассоциации различается как у отдельных НПВП, так и в зависимости от дозы препаратов. Данные анализа продемонстрировали, что риск госпитализации по поводу СН статистически значимо повышен для семи традиционных НПВП (диклофенак, ибупрофен, индометацин, кеторолак, напроксен, нимесулид и пироксикам) и двух ингибиторов ЦОГ2 (эторикоксиб и рофекоксиб). Отношение шансов (ОШ) составляло от 1,16 (95% ДИ 1,07–1,27) для напроксена до 1,83 (95% ДИ 1,66–2,02) для кеторолака. При этом риск СН удваивался на фоне применения диклофенака, эторикоксиба, индометацина и пироксикама в очень высоких дозах; даже средние дозы индометацина и эторикоксиба приводили к повышению риска. Доказательств того, что целекоксиб, ацеклофенак, мелоксикам и декскетопрофен увеличивают риск развития СН в общепринятых дозах, не получено (рис. 2).

В другой работе с использованием шести национальных электронных баз данных (более 30 млн человек), предоставленных четырьмя европейскими странами, оценивались риск ишемического инсульта (ИИ), связанного с приемом 32 различных НПВП, а также влияние других факторов риска ИИ и сопутствующей терапии. На сегодня это самое крупное исследование, посвященное выявлению связи между ИИ и применением ряда НПВП [16]. Данная работа также была построена по типу случай-контроль, и для каждого случая было отобрано до 100 сопоставимых по полу и возрасту участников контрольной группы. У 4 593 778 пациентов, получавших НПВП, было выявлено 9170 случаев ИИ.

Согласно результатам этой работы, прием как селективных, так и неселективных НПВП был связан с повышенным риском развития ИИ: ОШ 1,08 (95% ДИ 1,02–1,15) и 1,16 (95% ДИ 1,12–1,19) соответственно. При этом самый значимый риск ИИ наблюдался для кеторолака (ОШ 1,46; 95% ДИ 1,19–1,78), повышенный риск (в порядке убывания) обнаружен также для диклофенака, индометацина, ро-

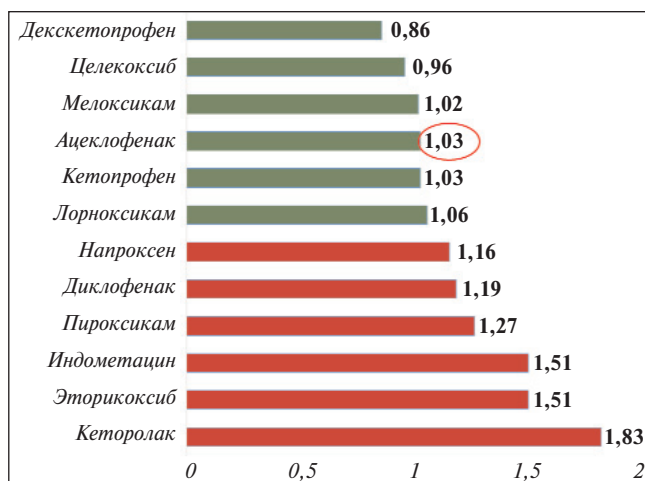


Рис. 2. Риск госпитализаций по поводу СН при применении различных НПВП, по данным популяционного исследования случай-контроль (адаптировано из [15])

Fig. 2. The risk of hospitalizations for heart failure with the use of different NSAIDs according to a population-based case-control study (adapted from [15])

фекоксиба, ибупрофена, нимесулида и пироксикама. Прием ацеклофенака, мелоксикама, кетопрофена и целекоксиба, а также некоторых более редко используемых НПВП не ассоциировался с повышением риска развития ИИ (см. таблицу). Среди других факторов риска ИИ, связанных с применением НПВП, выделены более молодой возраст, мужской пол и наличие ИИ или транзиторной ишемической атаки (ТИА) в анамнезе. Вместе с тем одновременное применение ацетилсалициловой кислоты, антикоагулянтов и антиагрегантов, по-видимому, снижает риск развития ИИ при лечении НПВП. Для выявления не зависящей от приема НПВП связи риска ИИ с воспалением был проведен анализ подгрупп, включавших только пациентов с воспалительными заболеваниями суставов или предшествующим использованием препаратов для лечения РА. Результаты дополнительного анализа не показали значимых различий риска развития ИИ у пациентов с воспалительными заболеваниями и у больных основной когорты.

Следующее исследование в рамках проекта SOS было направлено на оценку и обобщение данных о степени риска развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) на фоне использования 28 различных НПВП в Европе [17]. Оно имело такой же дизайн, как и предыдущая работа. Анализируются шесть популяционных баз данных здравоохранения четырех европейских стран: GePaRD (Германия), OSSIFF и SISR (Италия), IPCI и PHARMO (Нидерланды) и THIN (Великобритания), охватывающих около 32 млн пациентов. База данных фармакоэпидемиологических исследований GePaRD включает сведения пяти компаний обязательного медицинского страхования Германии примерно о 14 млн человек, или около 20% населения страны. THIN является базой данных общей практики Великобритании и содержит информацию о 11,1 млн пациентов. Интегрированная база данных первичной медико-санитарной помощи (IPCI) Нидерландов охватывает более 1,5 млн человек, а PHARMO представляет собой систему медицинских данных 2,2 млн жителей различных общин этой страны. OSSIFF содержит данные Национальной службы здравоохранения и клиниче-

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

ские реестры нескольких учреждений здравоохранения Ломбардии и насчитывает около 2,9 млн человек. Вторая итальянская база – SISR – получает данные Национальной службы здравоохранения из региона Ломбардия, где проживает около 9 млн человек (примерно 16% населения страны). Чтобы избежать дублирования, популяция OSSIFF была удалена из базы данных SISR. Таким образом, исследуемая когорта составила 8 535 952 пациентов, получавших НПВП, и у 79 553 из них был диагностирован ОИМ. Анализ этих материалов показал, что самый высокий риск развития ОИМ был связан с приемом кеторолака в течение 14 дней, предшествовавших кардиоваскулярной катастрофе. Для других широко используемых НПВП (индометацин, диклофенак, пироксикам, ибупрофен, напроксен, мелоксикам и нимесулид) и селективных ингибиторов ЦОГ2 (эторикокиб, рофекокиб и целекокиб) показано небольшое увеличение риска развития ОИМ (см. таблицу). Так, прием высоких доз диклофенака ассоциировался с ОИМ в такой же степени, как и применение рофекокиба в средней суточной дозе. Интересно, что в этом исследовании наблюдалось увеличение риска развития ОИМ на 22% при использовании напроксена, однако оно было статистически значимым только для самой высокой дозы этого препарата, а средняя назначаемая доза была в 2 раза выше рекомендуемой суточной дозы. В целом анализ показал, что риск ОИМ значительно варьируется в зависимости от дозы, обычно используемой в той или иной стране. Повышения риска развития ОИМ на фоне приема ацеклофенака не отмечено.

Оценка риска возникновения ОИМ при применении 28 различных НПВП в реальной практике показала, что для 12 из них он значительно повышен, а для 16 достоверно не отличается от такового в контроле. И хотя селективность в отношении ЦОГ2 коррелировала с риском развития ОИМ, она не являлась основной характеристикой, определяющей сердечно-сосудистую безопасность НПВП, как это первоначально предполагалось.

Исследование SOS стало важным шагом вперед по сравнению с обычными метаанализами различных исследований, поскольку оно объединяет данные о пациенте, собранные с использованием общего протокола, определений и анализа полученных результатов. Во всех исследованиях, включенных в этот проект, ацеклофенак характеризовался благоприятным профилем безопасности в отношении как риска развития ЖКТ-кровотечений, так и риска госпитализаций по поводу СН, развития ИИ и ОИМ.

Хорошие безопасность и переносимость ацеклофенака со стороны ЖКТ показаны и в ряде других исследований. Так, данные метаанализа 13 рандомизированных контроли-

ОР развития ИИ и ОИМ при использовании различных НПВП, по данным метаанализа данных популяционных исследований (адаптировано из [16, 17]
RR for the development of IS and AMI with the use of different NSAIDs according to the meta-analysis of data from population-based studies (adapted from [16, 17])

НПВП	ОШ (95% ДИ)	
	развитие ИИ [16]	развитие ИМ [17]
Кеторолак	1,46 (1,13–1,78)	2,06 (1,83–2,32)
Диклофенак	1,26 (1,2–1,32)	1,31 (1,17–1,48)
Индометацин	1,24 (1,02–1,51)	1,47 (1,27–1,70)
Ибупрофен	1,15 (1,09–1,22)	1,24 (1,04–1,48)
Пироксикам	1,13 (1,01–1,27)	1,17 (0,99–1,37)
Нимесулид	1,14 (1,06–1,23)	1,16 (1,11–1,22)
Напроксен	1,03 (0,91–1,16)	1,19 (0,95–1,49)
Декскетопрофен	1,35 (0,72–2,53)	Не оценивался
Ацеклофенак	1,17 (0,98–1,39)	1,04 (0,9–1,19)
Кетопрофен	0,94 (0,83–1,07)	1,12 (1,03–1,22)
Мелоксикам	0,96 (0,85–1,08)	1,18 (1,08–1,25)
Лорноксикам	0,65 (0,36–1,18)	1,08 (0,77–1,51)
Эторикокиб	1,08 (0,96–1,22)	1,28 (1,17–1,40)
Целекокиб	0,99 (0,91–1,08)	1,15 (0,91–1,46)

Примечание. Выделены значения, в которых ДИ превышает уровень 1,0, т. е. среднее значение риска развития ИИ и ОИМ статистически значимо выше популяционного уровня (для лиц, не принимающих НПВП).

Note. The values are highlighted, in which the CI exceeds the level 1.0, i.e., the average risk of developing IS and AMI is statistically significantly higher than the population level (for people who do not take NSAIDs).

руемых исследований (РКИ), объединивших более 3 тыс. пациентов, продемонстрировали преимущество ацеклофенака в отношении меньшей частоты развития нежелательных явлений перед такими популярными традиционным НПВП, как диклофенак, кетопрофен, индометацин, пироксикам и напроксен [18]. Преимущество ацеклофенака по ЖКТ-безопасности в сравнении с диклофенаком было подтверждено также инструментальными методами (эзофагогастродуоденоскопия, электронная микроскопия) [19–21]. Благоприятный профиль безопасности ацеклофенака был отмечен и в исследовании с длительным периодом наблюдения [22]. Еще в одной работе риск развития ЖКТ-кровотечений для ацеклофенака был самым низким даже при сравнении с коксибами [23]. Финские ученые указали на хорошую переносимость ацеклофенака в отношении ССС по сравнению с традиционными НПВП [24].

Помимо благоприятного профиля безопасности ацеклофенака, следует отметить его высокую эффективность, по которой он сопоставим с диклофенаком, кетопрофеном и кеторолаком, оказывающими выраженное обезболивательное и противовоспалительное действие, что было подтверждено в нескольких крупных РКИ и метаанализах [25–28].

Очевидно, что хорошие эффективность и переносимость ацеклофенака напрямую связаны с удовлетворенностью пациентов лечением. Так, Е.М. Lemmel и соавт. [29] сообщили, что приверженность лечению удалось сохранить

у 90% пациентов, получавших ацеклофенак, хотя половине из них он назначался после неудачной терапии другими препаратами данной группы.

Таким образом, инициированная Европейским союзом программа SOS, в которой изучался риск развития осложнений со стороны ЖКТ и ССС на фоне приема различных НПВП, продемонстрировала, что ацеклофенак является одним из самых безопасных представителей данной группы препаратов. В большом числе РКИ, метаанализов и наблюдательных исследований подтвержден выраженный обезболивающий и противовоспалительный эффект ацеклофенака, сопоставимый с таковым других НПВП; этот препарат может быть использован при заболеваниях, сопровождающихся скелетно-мышечной болью, в том числе у пациентов старшего возраста.

3 марта 2020 г. в Москве состоялось совещание экспертов, представляющих ряд врачебных ассоциаций — терапевтов, ревматологов, неврологов, нейрохирургов, анестезиологов и специалистов по паллиативной медицине, — посвященное разработке единых междисциплинарных рекомендаций по ведению пациентов с хронической скелетно-мышечной болью. В совещании приняли участие академики РАН Е.Л. Насонов, А.И. Мартынов, Н.Н. Яхно, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» профессор А.М. Лиля. Был рассмотрен широкий круг вопросов, касающихся организации медицинской помощи при хронической боли, патогенетической терапии, применения интервенционных методов и нефармакологических подходов, реабилитации пациентов. Обсуждалось также применение НПВП для контроля хронической боли. Было подчеркнуто, что при выборе НПВП следует учитывать особенности клинической ситуации, риск осложнений и наличие коморбидных заболеваний. При этом отмечен наиболее благоприятный профиль безопасности ацеклофенака, подтвержденный широкой серией эпидемиологических исследований.

логов и специалистов по паллиативной медицине, — посвященное разработке единых междисциплинарных рекомендаций по ведению пациентов с хронической скелетно-мышечной болью. В совещании приняли участие академики РАН Е.Л. Насонов, А.И. Мартынов, Н.Н. Яхно, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» профессор А.М. Лиля. Был рассмотрен широкий круг вопросов, касающихся организации медицинской помощи при хронической боли, патогенетической терапии, применения интервенционных методов и нефармакологических подходов, реабилитации пациентов. Обсуждалось также применение НПВП для контроля хронической боли. Было подчеркнуто, что при выборе НПВП следует учитывать особенности клинической ситуации, риск осложнений и наличие коморбидных заболеваний. При этом отмечен наиболее благоприятный профиль безопасности ацеклофенака, подтвержденный широкой серией эпидемиологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chua JR, Gibson KA, Pincus T. Pain and other self-report scores in patients with osteoarthritis indicate generally similar disease burden to patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Sep-Oct;35 Suppl 107(5):88-93. Epub 2017 Sep 28.
- Ten Klooster PM, Veehof MM, Taal E, et al. Changes in priorities for improvement in patients with rheumatoid arthritis during 1 year of anti-tumour necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;66(11):1485-90. doi: 10.1136/ard.2007.069765. Epub 2007 May 1.
- Насонов ЕЛ, редактор. Клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 349-55. [Nasonov EL, editor. *Klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 349-55].
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-24. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
- Arrais PSD, Fernandes MEP, Pizzol T, et al. Prevalence of self-medication in Brazil and associated factors. *Rev Saude Publica*. 2016 Dec;50(suppl 2):13s. doi: 10.1590/S1518-8787.2016050006117.
- 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 Jan;23(1):43-50. doi: 10.1002/pds.3463.
- Kasciuskevisiū te S, Gumbrevicius G, Vendzelyte A, et al. Impact of the World Health Organization Pain Treatment Guidelines and the European Medicines Agency Safety Recommendations on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use in Lithuania: An Observational Study. *Medicina (Kaunas)*. 2018 May 11;54(2):30. doi: 10.3390/medicina54020030.
- Lindsley CW. 2014 Global Prescription Medication Statistics: Strong Growth and CNS Well Represented. *ACS Chem Neurosci*. 2015 Apr 15;6(4):505-6. doi: 10.1021/acschemneuro.5b00098
- Lindsley CW. 2015: A New Impact Factor for ACS Chemical Neuroscience and New Topline Data for Global Pharmaceutical Products. *ACS Chem Neurosci*. 2016 Jul 20; 7(7):842-3. doi: 10.1021/acschemneuro.6b00177.
- Medicines Use and Spending in the U.S. <https://www.iqvia.com/institute/reports/medicines-use-and-spending-in-the-us-a-review-of-2016>
- Paulose-Ram R, Hirsch R, Dillon C, et al. Prescription and non-prescription analgesic use among the US adult population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2003 Jun; 12(4):315-26. doi: 10.1002/pds.755.
- Sarganas G, Buttery AK, Zhuang W, et al. Prevalence, trends, patterns and associations of analgesic use in Germany. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2015 Oct 1;16:28. doi: 10.1186/s40360-015-0028-7.
- Samuelsen P, Slørdal L, Mathisen UD, et al. Analgesic use in a Norwegian general population: change over time and high-risk use — The Tromsø Study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2015 Jun 6;16:16. doi: 10.1186/s40360-015-0016-y.
- Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
- Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016 Sep 28;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857.
- Schink T, Kollhorst B, Varas Lorenzo C, et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS One*. 2018 Sep 19;13(9):e0203362. doi: 10.1371/journal.pone.0203362. eCollection 2018.
- Masclee GMC, Straatman H, Arfe A, et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018 Nov 1;13(11):e0204746. doi: 10.1371/journal.pone.0204746. eCollection 2018.
- Peris F, Bird HA, Srni U, et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritis disorders: a meta-analysis. *Eur J Rheum Inflamm*. 1996;16(1):37-45.
- Yanagawa A, Endo T, Kusakari K, et al. Endoscopic Evaluation of Aceclofenac-Induced Gastroduodenal Mucosal Damage: A Double-Blind Comparison with Sodium Diclofenac and Placebo. *J Rheumatol*. 1998; (8):249-59. doi: 10.3109/BF03041246/20.
- Wassif W, Bjarnason I. A comparison of the effects of aceclofenac and diclofenac on gastrointestinal blood loss. *Br J Clin Research*. 1992;(3):109-11.
- Pareek A, Chandurkar N. Comparison of gastrointestinal safety and tolerability of aceclofenac with diclofenac: a multicenter, randomized, double-blind study in patients with

- knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin.* 2013 Jul;29(7):849-59. doi: 10.1185/03007995.2013.795139.
22. Huskisson EC, Irani M, Murray F. A large prospective open-label, multi-centre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 2000;(17):1-7.
23. Llorente Melero MJ, Tenias Burillo JM, Zaragoza Marcet A. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Esp Enferm Dig.* 2002 Jan;94(1):7-18.
24. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vésalainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J.* 2006 Jul;27(14):1657-63. doi: 10.1093/eurheartj/ehl053. Epub 2006 May 26.
25. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2004 Jun;5(6):1347-57.
26. Vohra F, Raut A. Comparative efficacy, safety, and tolerability of diclofenac and aceclofenac in musculoskeletal pain management: A systematic review. *Indian J Pain.* 2016;(30):3-6. doi: 10.4103/0970-5333.173431.
27. 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):11-8. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080.
28. Jung SY, Jang EJ, Nam SW, et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network metaanalysis. *Mod Rheumatol.* 2018 Nov;28(6):1021-28. doi: 10.1080/14397595.2018.1439694.
29. Lemmel EM, Leeb B, De Bast J, Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. *Curr Med Res Opin.* 2002;18(3):146-53. doi: 10.1185/030079902125000507.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.09.2020/1.11.2020/3.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «Геден Рихтер Фарма». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Gedeon Richter. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Погожева Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Амирджанова В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>