

Эффективность и безопасность применения ацеклофенака при скелетно-мышечных заболеваниях

Исайкина М.А.¹, Исайкин А.И.², Ахмеджанова Л.Т.²

¹Кафедра факультетской терапии №1 и ²кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
¹Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 6, стр.1; ²Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Патология опорно-двигательного аппарата является одной из основных причин заболеваемости и инвалидности во всем мире. В генезе данных заболеваний ведущую роль играет воспаление. Боль — важнейший фактор, приводящий к резкому снижению качества жизни и ограничению повседневной активности. В большинстве современных международных руководств по лечению острой и хронической боли в пояснице и шее, остеоартрита, ревматоидного артрита и других заболеваний пероральные нестероидные противовоспалительные препараты рекомендуются в качестве терапии первой линии. В статье представлены данные последних отечественных и международных исследований, включая результаты крупнейшего исследования SOS, в которых продемонстрирована высокая эффективность и безопасность применения ацеклофенака (Аэртала) при острой и хронической боли в шее и спине.

Ключевые слова: боль в спине; скелетно-мышечные заболевания; остеоартрит; ревматоидный артрит; нестероидные противовоспалительные препараты; ацеклофенак; Аэртал; эффективность; безопасность; проект SOS.

Контакты: Мария Алексеевна Исайкина; isaykina_m_a@staff.sechenov.ru

Для ссылки: Исайкина МА, Исайкин АИ, Ахмеджанова ЛТ. Эффективность и безопасность применения ацеклофенака при скелетно-мышечных заболеваниях. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(2):114–119. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-114-119

Efficacy and safety of aceclofenac in musculoskeletal diseases

Isaikina M.A.¹, Isaikin A.I.², Akhmedzhanova L.T.²

¹Department of the faculty therapy №1 and ²Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
¹6, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 1, Moscow 119435, Russia; ²11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Musculoskeletal system pathology is one of the main causes of morbidity and disability worldwide. Inflammation plays the leading role in the genesis of these diseases. Pain is the most important factor leading to a critical decrease in the quality of life and limitation of daily activities. Most current international guidelines for the treatment of acute and chronic low back and neck pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis and other diseases recommend oral non-steroidal anti-inflammatory drugs as first-line therapy. The article presents data from the latest domestic and international studies, including the results of the largest SOS study, which demonstrated the high efficacy and safety of aceclofenac (Aertal) in acute and chronic neck and back pain.

Keywords: back pain; musculoskeletal diseases; osteoarthritis; rheumatoid arthritis; non-steroidal anti-inflammatory drugs; aceclofenac; Aertal; efficiency; safety; SOS project.

Contact: Maria Alekseevna Isaikina; isaykina_m_a@staff.sechenov.ru

For reference: Isaikina MA, Isaikin AI, Akhmedzhanova LT. Efficacy and safety of aceclofenac in musculoskeletal diseases. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(2):114–119. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-114-119

Патология опорно-двигательного аппарата является одной из основных причин заболеваемости и инвалидности во всем мире, в последние годы отмечается неуклонный рост числа новых случаев в связи с тенденцией к старению населения [1]. Ежегодные затраты, связанные со скелетно-мышечными заболеваниями, в США составляют 874 млрд долларов (5,7% годового ВВП), однако лечение и профилактика этих состояний в настоящее время признаются неоптимальными [2].

При оценке влияния 333 заболеваний в 195 странах было показано, что на долю скелетно-мышечной патологии приходилось 140 млн лет жизни, прожитой с инвалидностью. К наиболее частым причинам, приводящим к инвалидизации, были: боль в пояснице и шее, остеоартрит (ОА) и ревматоидный артрит (РА) [3].

В генезе данных заболеваний ведущую роль играет воспаление. В сложном каскаде воспалительного процесса наиболее изучено влияние простагландинов (напри-

мер, ПГЕ2), которые вызывают местную реакцию в поврежденной ткани (покраснение, отек, гипертермию) и боль в результате действия на периферические ноцицепторы и центральные нейроны в спинном и головном мозге [4]. Простагландины вырабатываются при участии циклооксигеназы (ЦОГ), фермента с двумя основными изоформами: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 экспрессируется почти во всех тканях и отвечает за выработку простагландинов, обеспечивающих защитный эффект (например, на слизистую оболочку желудка). ЦОГ-2 индуцируется медиаторами воспаления (цитокины, факторы роста и т. д.) и увеличивает выработку простагландинов, которые опосредуют воспаление и боль [5]. У пациентов со скелетно-мышечной патологией боль является главным фактором, который приводит к резкому снижению качества жизни и ограничению повседневной активности.

Лекарственная терапия при боли в шее и спине

При лечении данных заболеваний используются немедикаментозные и медикаментозные методы [6–13]. Фармакологическое лечение является основой обезболивания при ОА, воспалительных артритах (включая РА и аксиальный спондилоартрит) и неспецифической боли в спине. Применяются различные группы препаратов: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), парацетамол, антидепрессанты, антиконвульсанты, кодеин, опиаты и др. [14]. При анализе методов лечения болевых синдромов было показано, что НПВП назначают чаще, чем миорелаксанты, антидепрессанты, противосудорожные или наркотические препараты [15–17].

Учитывая ведущую роль воспаления в развитии этих состояний, применение НПВП не только обеспечивает симптоматический обезболивающий эффект, но и воздействует на патогенетическое звено воспаления. В большинстве современных международных руководств по лечению острой и хронической боли в пояснице и шее, ОА, РА, аксиального спондилоартрита и других заболеваний пероральные НПВП рекомендуются в качестве терапии первой линии [17–25].

НПВП различаются по степени селективности к ингибированию ЦОГ-2. В клинической практике используются как неселективные, так и селективные ингибиторы ЦОГ-2. Препараты обладают сходным обезболивающим и противовоспалительным эффектом, но существенно различаются профилем безопасности и частотой побочных явлений при их применении. Выбор НПВП и способа его введения осуществляется индивидуально.

Применение ацеклофенака

Ацеклофенак (Аэртал) — пероральный НПВП, производное фенилуксусной кислоты с выраженными обезболивающими и противовоспалительными свойствами — является мощным ингибитором ЦОГ, ключевого фермента в синтезе простагландинов и тромбоксанов со сбалансированной селективностью в отношении ЦОГ-2 по сравнению с изоформой ЦОГ-1 (соотношение 50% максимальной ингибирующей концентрации ЦОГ2-/ЦОГ-1 — 0,26). Ацеклофенак ингибирует синтез простагландинов в синовиальной жидкости и лейкоцитах периферической крови; кроме того, он действует на другие звенья воспалительной реакции:

снижает экспрессию фактора некроза опухоли α и интерлейкина 1β , а также уменьшает адгезию лимфоцитов в исследованиях *in vitro*. В отличие от большинства НПВП, ацеклофенак не разрушает суставные хрящи, более того, он обладает хондропротективным эффектом, увеличивая продукцию гликозаминогликанов в хрящах у пациентов с ОА [26]; кроме того, за счет блокирования метаболитами ацеклофенака выработки металлопротеиназ уменьшается разрушение коллагена при ОА и РА [27].

При пероральном применении ацеклофенак быстро и полностью всасывается, пиковые концентрации в плазме достигаются через 1,25–3,0 ч после приема. Препарат хорошо проникает в суставы (концентрация в синовиальной жидкости достигает 57% от концентрации в плазме). Ацеклофенак в высокой степени (>99%) связывается с белками, циркулирует главным образом в неизменном виде. Выводится в основном с мочой в виде гидроксиметаболитов, средний период полувыведения составляет 4 ч. У пожилых пациентов фармакокинетика ацеклофенака существенно не меняется, поэтому не требуется изменение дозы [28].

Результаты нескольких рандомизированных клинических исследований (РКИ) продолжительностью до 12 нед показали, что ацеклофенак в дозе 100 мг два раза в день столь же эффективен, как диклофенак, набуметон, напроксен и пироксикам, и более эффективен, чем парацетамол, в отношении уменьшения боли, выраженности клинических проявлений и улучшения функциональных возможностей у взрослых пациентов с рентгенологически подтвержденным ОА [28]. Метаанализ восьми двойных слепых и одного простого слепого исследования выявил, что ацеклофенак, при одинаковой обезболивающей способности, более эффективен в улучшении физической функции в сравнении с другими НПВП у больных ОА [29].

У пациентов с подтвержденным активным РА ацеклофенак в дозе 100 мг, принимаемый два раза в день, был сопоставим по анальгетическому действию с диклофенаком, индометацином, кетопрофеном и теноксикамом в отношении снижения интенсивности боли, воспаления суставов, улучшения утренней скованности и силы захвата кисти [28].

В многоцентровом РКИ были оценены эффективность и безопасность ацеклофенака у пациентов с острой неспецифической поясничной болью в сравнении с диклофенаком. Выявлены преимущества ацеклофенака в скорости достижения эффекта и переносимости при сходной степени обезболивания [30].

В ходе проведенного отечественного обсервационного исследования при оценке результатов двухнедельного курса лечения различными НПВП в группе из 3604 пациентов с ОА и неспецифической поясничной болью в реальной клинической практике была показана большая эффективность (полное облегчение боли наблюдалось у 59,9% пациентов) и безопасность ацеклофенака: нежелательные явления (НЯ) при применении ацеклофенака отмечены у 2,3% пациентов, при лечении другими НПВП — от 2,4 до 14,1% [31].

Ацеклофенак выгодно отличается от других НПВП профилем безопасности. Согласно данным фармакологического надзора Франции, с 2002 по 2006 г. было отмечено 42 389 случаев серьезных побочных реакций при приеме

различных НПВП. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями были кожные, за ними следовали желудочно-кишечные, печеночные, почечные и, редко, сердечно-сосудистые события. Кетопрофен был связан с самой высокой кумулятивной частотой серьезных НЯ (0,78 случая на 1 млн принятых суточных доз), за ним следовали диклофенак (0,58), нимесулид (0,52), напроксен (0,50), пироксикам (0,47), теноксикам (0,42), мелоксикам (0,41); самый благоприятный индекс был у ацеклофенака (0,30). В анализе «случай-контроль» кетопрофен, пироксикам и напроксен были связаны с самым высоким риском серьезных желудочно-кишечных НЯ [отношение шансов (ОШ) 6,87; 6,54 и 5,07 соответственно], нимесулид имел высокий риск со стороны печеночных осложнений (ОШ 4,53), мелоксикам — кожных НЯ (ОШ 3,15) и теноксикам — почечных нарушений (ОШ 3,17) [32].

При анализе базы данных фармакологического надзора Всемирной организации здравоохранения по международному мониторингу лекарственных средств в течение первого года после внедрения общее количество НЯ при применении ацеклофенака [8,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 6,1–12,0] было меньше, чем у мелоксикама (24,8; 95% ДИ 23,1–26,6) или рофекоксиба (52,6; 95% ДИ 49,9–55,4). Ацеклофенак переносится лучше, чем многие НПВП, включая напроксен, пироксикам, индометацин и кетопрофен, и имеет профиль переносимости, сходный с профилем парацетамола [28].

Гастродуоденальные повреждения являются хорошо известным осложнением НПВП. Они обусловлены ингибированием синтеза простагландинов в слизистой оболочке, что приводит к образованию язв и эрозий [33]. В клинических исследованиях и в ходе пострегистрационного наблюдения наиболее частыми нежелательными явлениями при применении ацеклофенака были явления диспепсии, включающие дискомфорт в эпигастрии, тошноту, диарею, без структурного повреждения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Крайне редким осложнением было возникновение пептических язв и желудочно-кишечного кровотечения (1 на 1000–10 000 случаев), еще реже (менее 1 на 10 000) отмечалась перфорация кишечника. Данные осложнения чаще отмечались у лиц пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями [28].

Крупное (10 142 пациента) 12-месячное проспективное обсервационное исследование, проведенное в соответствии с рекомендациями по оценке безопасности имеющих в продаже лекарственных средств (SAMM), показало, что у пациентов с РА, ОА или аксиальным спондилоартритом, получавших ацеклофенак (n=7890) или диклофенак (n=2252), общая частота НЯ была ниже при приеме ацеклофенака. Наиболее частыми НЯ в обеих группах лечения были легкие или умеренные желудочно-кишечные нарушения (диспепсия, боль в животе, тошнота, нарушения стула), которые при приеме ацеклофенака встречались значительно реже [34].

По запросу Европейского агентства по контролю лекарственных средств (European Medicines Agency, ЕМА) в 2008 г. стартовал крупнейший совместный проект «Безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов» (Safety Of nonSteroidal antiinflammatory drugs, SOS) для оценки безопасности нестероидных препаратов и оптимизации лечения. В рамках проекта SOS использу-

ются результаты клинических и эпидемиологических исследований, а также оценка семи европейских баз данных применения НПВП у 35 млн человек в разных странах по методу «случай-контроль». Проведенный в рамках проекта метаанализ семи рандомизированных клинических исследований ацеклофенака при ОА не выявил существенных различий между ацеклофенаком и препаратами сравнения (диклофенак, напроксен, пироксикам и парацетамол) с точки зрения возникновения НЯ и частота отмены. Однако относительный риск (ОР) нежелательных явлений со стороны ЖКТ (о которых сообщалось в четырех исследованиях) был на 31% ниже при приеме ацеклофенака, чем у препаратов сравнения — диклофенака и пироксикама. В метаанализе 28 обсервационных исследований оценивался риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при использовании НПВП. Было показано, что ОР для ацеклофенака, ибупрофена и целекоксиба составляет <2, в то время как для других НПВП — от 2 до 5 и более. Следует отметить, что при применении ацеклофенака не отмечено значимого увеличения риска осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ по сравнению с отсутствием применения НПВП [35].

При назначении любых НПВП пожилым пациентам следует учитывать наличие коморбидных заболеваний (почек, сердечно-сосудистой системы, печени), требующих приема сопутствующих препаратов (антиагрегантов, антикоагулянтов, стероидов), в связи с чем повышается риск желудочно-кишечного кровотечения, изъязвления или перфорации. Поэтому в данной когорте пациентов оправданно назначение более низких доз, тщательное мониторингирование состояния и применение ингибиторов протонной помпы. В целом, ацеклофенак имеет наиболее низкую частоту НЯ со стороны ЖКТ по сравнению с другими НПВП, что повышает приверженность лечению [36].

Применение НПВП увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений: сердечной недостаточности, инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта (ИИ), фибрилляции предсердий. Обсуждаются несколько возможных механизмов: 1) ингибирование продукции в почках ПГЕ2 приводит к задержке натрия и воды, увеличению периферического сопротивления сосудов, повышению артериального давления; 2) уменьшение содержания ПГІ2 усиливает процесс тромбообразования; 3) недавние наблюдения показали возможность прямого кардиотоксического эффекта, обусловленного НПВП-индуцированным образованием активных форм кислорода в кардиомиоцитах. Развитие сердечно-сосудистых осложнений возможно даже при кратковременном (<7 дней) использовании НПВП [37], однако риск возрастает с увеличением суточной дозы и продолжительности лечения [38, 39].

В рамках проекта SOS показано увеличение риска развития сердечной недостаточности, требующей госпитализации, при применении семи НПВП (диклофенак, ибупрофен, индометацин, кеторолак, напроксен, нимесулид и пироксикам) и двух ЦОГ-2-селективных НПВП (эторикоксиб и рофекоксиб). В то же время применение ацеклофенака не приводило к развитию сердечной недостаточности [40].

Методом «случай-контроль» оценена связь ИМ с приемом НПВП (для 28 различных препаратов) в когорте из 8,5 млн пациентов. Увеличение риска ИМ было отмечено

для 12 часто применяемых препаратов, в том числе индометацина, диклофенака, пироксикама, ибупрофена, напроксена, кетопрофена, мелоксикама, нимесулида и селективных ингибиторов ЦОГ-2 (эторикоксиба, рофекоксиба и цефекоксиба); самый высокий риск наблюдался при использовании кеторолака. Для ацеклофенака существенного риска ИМ не выявлено [41].

В крупнейшем на сегодняшний день международном исследовании SOS было зафиксировано 49 170 случаев ИИ среди 4,5 млн пациентов, принимавших НПВП (оценивали 32 препарата). Анализ показал, что самый высокий риск развития ИИ отмечался при использовании кеторолака (46%); диклофенак был связан с повышением риска ИИ на 25%, что было сопоставимо с риском, связанным с рофекоксибом и индометацином; ибупрофен, нимесулид и пироксикам были связаны с повышением риска примерно на 15%. В то же время при использовании ацеклофенака не было выявлено статистически значимого увеличения риска развития ИИ. Применение НПВП у пациентов с ИИ и транзиторными ишемическими атаками в анамнезе требует повышенной осторожности. Сочетанное использование антиагрегантов и антикоагулянтов снижает этот риск, но увеличи-

вает риск желудочно-кишечных кровотечений, особенно у пожилых больных [42].

Ацеклофенак был впервые одобрен в Европе в 1990 г., с тех пор он использовался в 69 странах мира у 171 млн пациентов; число его генериков достигает 298. За эти годы ацеклофенак (Аэртал) доказал свою высокую эффективность и безопасность при лечении различных скелетно-мышечных заболеваний и других болевых синдромов. Аэртал выпускается также в форме водорастворимого порошка, что позволяет достигать более быстрого обезболивающего эффекта в экстренных случаях [6, 43]. Важным достоинством Аэртала при лечении хронических скелетно-мышечных заболеваний является возможность длительного приема, что зафиксировано в инструкции по применению препарата.

Таким образом, современные данные указывают на то, что ацеклофенак, широко применяемый в клинической практике НПВП, обладает высокой противовоспалительной и обезболивающей активностью наряду с высоким профилем безопасности и возможностью длительного применения для лечения боли и воспаления при различных скелетно-мышечных заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Camilloni A, Nati G, Maggolini P, et al. Chronic non-cancer pain in primary care: an Italian cross-sectional study. *Signa Vitae*. 2021;17(2):54-62. doi: 10.22514/sv.2020.16.0111
- Malik KM, Beckerly R, Imani F. Musculoskeletal Disorders a Universal Source of Pain and Disability Misunderstood and Mismanaged: A Critical Analysis Based on the U.S. Model of Care. *Anesth Pain Med*. 2018 Dec 15;8(6):e85532. doi: 10.5812/aapm.85532
- Dalys GBD, Collaborators H. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1260-344. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32130-X
- Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(5):986-1000. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.207449
- Atchison JW, Herndon CM, Rusie E. NSAIDs for musculoskeletal pain management: current perspectives and novel strategies to improve safety. *J Manag Care Pharm*. 2013 Nov-Dec;19(9 Suppl A):S3-19.
- Косивцова ОВ, Вахнина НВ. Фармакологические и нефармакологические методы лечения боли в спине. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(5):22-8. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-5-22-28 [Kosivtsova OV, Vakhnina NV. Pharmacological and non-pharmacological methods of treating back pain. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(5):22-8. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-5-22-28 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Парфенова ЕВ. Персонализированный подход к ведению пациентов с хронической неспецифической болью в спине. *Медицинский совет*. 2022;(11):48-53. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-11-48-53 [Parfenov VA, Parfenova EV. A personalized approach to the management of patients with chronic nonspecific back pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(11):48-53. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-11-48-53 (In Russ.)].
- Головачева АА, Головачева ВА, Парфенов ВА. Кинезиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты при неспецифической люмбагии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):89-96. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-89-96 [Golovacheva AA, Golovacheva VA, Parfenov VA. Kinesiotherapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs for nonspecific lumbago. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):89-96. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-89-96 (In Russ.)].
- Насонова ТИ, Парфенов ВА, Мухаметзянова АХ. Типичная врачебная практика ведения пациентов с фибромиалгией. *Consilium Medicum*. 2022;24(11):796-99. doi: 10.26442/20751753.2022.11.202013 [Nasonova TI, Parfenov VA, Mukhametzyanova AKh. Typical practice for managing patients with fibromyalgia. *Consilium Medicum*. 2022;24(11):796-9. doi: 10.26442/20751753.2022.11.202013 (In Russ.)].
- Головачева ВА, Головачева АА, Парфенов ВА. Ведение пациентов с подострой болью в спине: как эффективно предупредить хронизацию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):62-7. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-62-67 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA. Management of patients with subacute back pain: how to effectively prevent chronicity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):62-7. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-62-67 (In Russ.)].
- Парфенов ВА. Лечение острой неспецифической боли в спине, применение витаминов группы В. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):98-102. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-98-102 [Parfenov VA. Treatment of acute non-specific back pain, the use of group B vitamins. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):98-102. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-98-102 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Ламкова ИА. Эффективность кинезиотерапии при хронической неспецифической люмбагии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021;15(3):35-42. doi: 10.54101/ACEN.2021.3.4 [Parfenov VA, Lamkova IA. Effectiveness of kinesiotherapy in chronic non-specific low back pain. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2021;15(3):35-42. doi: 10.54101/ACEN.2021.3.4 (In Russ.)].

13. Исайкин АИ, Насонова ТИ. Мышечный фактор в развитии скелетно-мышечной боли. Возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):98-104.
[Isaikin AI, Nasonova TI. Muscular factor in the development of musculoskeletal pain. Treatment options. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):98-104. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-98-104 (In Russ.)].
14. Парфенов ВА, Богданов ЭИ, Ласков ВБ и др. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности толперизона гидрохлорида 450 мг (Мидокалм® Лонг, прием один раз в сутки) и толперизона гидрохлорида 150 мг (прием три раза в сутки) при острой неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):14-22. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-14-22
[Parfenov VA, Bogdanov EI, Laskov VB, et al. Multicenter, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of prolonged release tolperisone hydrochloride 450 mg (Mydocalm® Long, once daily) and tolperisone hydrochloride 150 mg (three times daily) for acute non-specific lower back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):14-22. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-14-22 (In Russ.)].
15. Cawston H, Davie A, Paget MA, et al. Efficacy of duloxetine versus alternative oral therapies: an indirect comparison of randomised clinical trials in chronic low back pain. *Eur Spine J*. 2013 Sep;22(9):1996-2009. doi: 10.1007/s00586-013-2804-7. Epub 2013 May 18.
16. Медведева ЛА, Загоруйко ОИ, Чурюканов МВ. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для профилактики хронизации послеоперационной боли. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. академика Б.В. Петровского*. 2022;10(2):120-5. doi: 10.33029/2308-1198-2022-10-2-120-125 [Medvedeva LA, Zagorulko OI, Churyukanov MV. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of chronic postoperative pain. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya. Zhurnal imeni akademika B.V. Petrovskogo* = *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2022;10(2):120-5. doi: 10.33029/2308-1198-2022-10-2-120-125 (In Russ.)].
17. Geenen R, Overman CL, Christensen R, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):797-807. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212662. Epub 2018 May 3.
18. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of P. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514-30. doi: 10.7326/M16-2367
19. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheum*. 2020 Feb;72(2):220-33. doi: 10.1002/art.41142. Epub 2020 Jan 6.
20. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
21. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis research and treatment network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2019;71(10):1599-613. doi: 10.1002/art.41042
22. Oortolan A, Webers C, Sepriano A, et al. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological interventions: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):142-52. doi: 10.1136/ard-2022-223297. Epub 2022 Oct 19.
23. Яхно НН, Абузарова ГР, Алексеев ВВ и др. Боль: Практическое руководство. Москва: МЕДпресс-информ; 2022. 416 с. ISBN 978-5-907504-41-7 [Yakhno NN, Abuzarova GR, Alekseyev VV, et al. *Bol': Prakticheskoye rukovodstvo* [Pain: A Practical Guide]. Moscow: MEDpress-inform; 2022. 416 p. ISBN 978-5-907504-41-7 (In Russ.)].
24. Исайкин АИ, Акарачкова ЕС, Исайкина ОЮ и др. Боль в спине. Клинические рекомендации. Санкт-Петербург: ООО «Скифия-принт»; 2021. 80 с. ISBN 978-5-98620-567-0x [Isaykin AI, Akarachkova ES, Isaykina OYu, et al. *Bol' v spine. Klinicheskoye rekomendatsii* [Back pain. Clinical guidelines]. St. Petersburg: LLC "Skifia-print"; 2021. 80 p. ISBN 978-5-98620-567-0 (In Russ.)].
25. Амелин АВ, Ахмадеева ЛР, Ачкасов ЕВ и др. Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины. Клинические рекомендации. Москва; 2021. [Amelin AV, Akhmadeeva LR, Achkasov EV, et al. *Diagnostika i lecheniye skeletno-myshechnykh (nespetsificheskikh) boley v nizhney chasti spinny. Klinicheskoye rekomendatsii* [Diagnosis and treatment of musculoskeletal (nonspecific) pain in the lower back. Clinical guidelines]. Moscow; 2021 (In Russ.)].
26. Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*. 2001;61(9):1351-78. doi: 10.2165/00003495-200161090-00012
27. Yamazaki R, Kawai S, Mizushima Y. A major metabolite of aceclofenac, 4'-hydroxy aceclofenac, suppresses the production of interstitial pro-collagenase/proMMP-1 and pro-stromelysin-1/proMMP-3 by human rheumatoid synovial cells. *Inflamm Res*. 2000 Mar;49(3):133-8. doi: 10.1007/s000110050571
28. Iolascon G, Gimenez S, Mogyrosi D. A Review of Aceclofenac: Analgesic and Anti-Inflammatory Effects on Musculoskeletal Disorders. *J Pain Res*. 2021 Nov 30;14:3651-63. doi: 10.2147/JPR.S326101
29. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(1):11-8. doi: 10.5152/eur-jrheum.2017.160080
30. Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*. 2003;22(2):127-35. doi: 10.1007/s10067-003-0710-9
31. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕА и др. Факторы, влияющие на результаты обезболивающей терапии. Результаты российского многоцентрового исследования NOTE (NSAID: открытое исследование эффективности). *Терапевтический архив*. 2018;90(6):65-73. doi: 10.26442/terarkh201890665-73 [Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova EA, et al. Factors affecting the results of analgesic therapy. Results of the Russian multicentre study of NOTE (NSAID: Open-label Trial of Efficacy). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018 Jun 20;90(6):65-73. doi: 10.26442/terarkh201890665-73 (In Russ.)].
32. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL; Association FranHaise des CentresROgionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002–2006. *Fundam Clin Pharmacol*. 2013 Apr;27(2):223-30. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00991.x. Epub 2011 Sep 20.
33. Wallace JL. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. *Br J Pharmacol*. 2012 Jan;165(1):67-74. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x
34. Huskisson EC, Irani M, Murray F. A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 2000;17(1):1-7.

35. 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;35(12):1127-46. doi: 10.1007/BF03261999
36. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5(6):1347-57. doi: 10.1517/14656566.5.6.1347
37. Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Sep;17(9):574-84. doi: 10.1038/s41569-020-0366-z. Epub 2020 Apr 22.
38. Pepine CJ, Gurbel PA. Cardiovascular safety of NSAIDs: Additional insights after PRECISION and point of view. *Clin Cardiol.* 2017 Dec;40(12):1352-56. doi: 10.1002/clc.22814. Epub 2017 Dec 16.
39. Moore N. Coronary Risks Associated with Diclofenac and Other NSAIDs: An Update. *Drug Saf.* 2020 Apr;43(4):301-8. doi: 10.1007/s40264-019-00900-8
40. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium. 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
41. 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
42. 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
43. Исайкин АИ, Шмидт ТЕ, Шор ЮМ. Цервикальная радикулопатия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(5):103-8. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-103-108 [Isaikin AI, Schmidt TE, Shor YuM. Cervical radiculopathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(5):103-8. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-103-108 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.02.2023/01.04.2023/02.04.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Гедеон Рихтер». 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 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.

Исайкина М.А. <https://orcid.org/0000-0001-6440-8636>

Исайкин А.И. <https://orcid.org/0000-0003-4950-144X>

Ахмеджанова Л.Т. <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>