Ацеклофенак: терапевтическая эффективность при остеоартрозе

Т.А. Раскина

Кемеровская государственная медицинская академия

Обсуждаются место ацеклофенака в группе нестероидных противовоспалительных препаратов и его эффективность при остеоартрозе.

Ключевые слова: остеоартроз, ацеклофенак.

Контакты: Татьяна Алексеевна Раскина rassib@mail.ru

ACECLOFENAC: THERAPEUTIC EFFECTIVENESS IN OSTEOARTHRISIS

T.A. Raskina

Kemerovo State Medical Academy

The place of aceclofenac in a group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and its efficacy in osteoarthritis are discussed.

Key words: osteoarthritis, aceclofenac.

Contact: Tatyana Alekseyevna Raskina rassib@mail.ru

Остеоартроз (ОА) — самое частое хроническое невоспалительное ревматическое заболевание суставов, в основе которого лежит поражение всех компонентов сустава, включая хрящ, субхондральную кость, синовиальную оболочку, связки, капсулы, окружающие сустав мышцы, и которым страдают более 50% лиц старше 65 лет.

До настоящего времени нет препаратов, способных полностью остановить прогрессирование ОА и восстановить функцию пораженного сустава, а широко применяемые лекарственные средства, замедляющие процессы деструкции хондроцитов, не всегда могут полностью купировать основные симптомы болезни. Рекомендации по лечению ОА основываются на оптимизации принципов симптоматической терапии. К часто используемым с этой целью препаратам относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1].

НПВП воздействуют на ключевые механизмы патогенеза боли и воспаления и дают быстрый анальгетический эффект [2]. Высокая потребность в действенных средствах, способных устранять боль и воспаление, предопределяет широкое применение НПВП. Едва ли не половине больных старше 65 лет хотя бы раз в год врач назначает НПВП [3], сталкиваясь при этом с проблемой выбора конкретного препарата. Принципиально важным является назначение препаратов, обеспечивающих достаточный анальгетический и противовоспалительный эффект при максимально хорошей переносимости.

К сожалению, проблема класс-специфических побочных эффектов НПВП не исчерпывается только возможностью развития НПВП-гастропатии и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. У многих препаратов, в том числе индометацина, ибупрофена и диклофенака, *in vitro* констатируется отсутствие положительного действия или даже негативное влияние на суставной хрящ. С этих позиций наиболее удачным представителем современных НПВП для лечения ОА может считаться ацеклофенак.

Угнетение активности циклооксигеназы (ЦОГ) и соответственно синтеза простагландинов (ПГ) является основой терапевтического эффекта НПВП. Большинство экспертов относят ацеклофенак к семейству неселективных НПВП [4]. Однако этот вопрос не столь прост, как кажется. В исследовании P.S. Lidbury и соавт. [5] сравнивали ацеклофенак с целекоксибом и рофекоксибом — двумя селективными ингибиторами ЦОГ 2. Ацеклофенак, целекоксиб и рофекоксиб подавляли и ЦОГ 1, и ЦОГ 2, но с разной степенью селективности. Результаты этого исследования продемонстрировали уровень селективности ацеклофенака по отношению к ингибированию ЦОГ 2, несколько превышающий таковой целекоксиба, поэтому ацеклофенак занимает место между целекоксибом и рофекоксибом. По данным S. Sarah [6], соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ 1/ЦОГ 2 для ацеклофенака составляет 26, т. е. он может считаться более селективным в отношении ЦОГ 2, чем целекоксиб и нимесулид, у которых это соотношение достигает 7 [6]. Подтверждением селективности ацеклофенака является и работа B. Hinz и соавт. [7], которые определяли выраженность блокады ЦОГ 2 и ЦОГ 1 в нейтрофилах человека под влиянием ацеклофенака 100 мг и диклофенака 75 мг. Оказалось, что после приема обоих препаратов активность ЦОГ 2 была подавлена более чем на 97%, в то время как ЦОГ 1 — на 46 и 82% соответственно.

Кроме основного фармакологического эффекта — блокады ЦОГ 2 — ацеклофенак влияет на синтез важнейших цитокинов.

Ключевым моментом в индукции ОА является разрушение тканей сустава, вызываемое в основном изменением регуляции катаболических процессов. В этом контексте интерлейкин 1 (ИЛ 1) и фактор некроза опухоли α (ФНО α) играют важную роль в развитии хронического воспаления, так как стимулируют продукцию ЦОГ 2, и воздействие НПВП на синтез цитокинов может оказаться решающим.

Ацеклофенак ингибирует синтез ИЛ 1 α и ФНО α в синовиоцитах при ОА. Показано, что ацеклофенак оказывает

статистически значимое супрессивное влияние на образование ПГЕ в хрящевой ткани и синовиальной оболочке суставов, пораженных ОА. В обеих тканях ингибирование превысило 90% [8].

Доказано супрессивное действие ацеклофенака на продукцию ИЛ 6 в изолированной ткани хондроцитов человека, стимулированных ИЛ 1. J.-Y. Reginster и соавт. [9] показали, что ацеклофенак и диклофенак значительно подавляют активированный ИЛ 1 синтез ИЛ 6 в определенном диапазоне концентраций.

Ацеклофенак активирует выработку ИЛ 1Ра хондроцитами суставной ткани. ИЛ 1Ра—белок, продуцируемый синовиоцитами и хондроцитами, играет важную роль в деградации хряща. Ингибируя деятельность ИЛ 1, он блокирует ИЛ 1-стимуляцию в процессе образования ПГЕ посредством подавления ЦОГ. Уровень ИЛ 1Ра в образцах тканей при ОА значительно выше, чем в здоровых тканях. Показано, что ацеклофенак в отличие от пироксикама и аспирина увеличивает количество ИЛ 1Ра почти в 80 раз [9].

Оксид азота (NO) является одним из факторов, активирующих катаболизм в хрящевой ткани при ОА и провоспалительные изменения в суставе. При патологии хондроциты человека продуцируют большое количество NO в условиях провоспалительной стимуляции такими цитокинами, как ИЛ 1β и ФНО α. В исследовании F.J. Blanco [10] было продемонстрировано, что в этих клетках при ОА ацеклофенак в концентрации 5 и 10 мкг/мл угнетает на 40 и 70% соответственно индуцированную ИЛ 1 и ФНО α продукцию NO.

В последнее время появились доказательства того, что НПВП способны вмешиваться в процессы синтеза и разрушения хрящевой ткани. Считается, что нарушение баланса между продукцией и деградацией является одним из факторов развития ОА. Поэтому применение НПВП может оказать значительное влияние на течение данного заболевания. J.T. Dingle [11] были изучены образцы хрящевой ткани, полученные после тотальной замены бедренного сустава у пациентов с ОА и без данной патологии. Оценивали влияние ацеклофенака, диклофенака и напроксена на гликозаминогликаны (ГАГ) — основные внеклеточные структурные макромолекулы, связанные с коллагеновыми волокнами. При ОА базальный синтез ГАГ был ниже, чем в образцах нормальных тканей, а степень уменьшения их продукции коррелировала с выраженностью патологического процесса. Ацеклофенак значительно увеличивал выработку ГАГ в пораженной ОА хрящевой ткани, в то время как диклофенак в таком же диапазоне концентраций не вызывал эффекта. Напроксен существенно угнетал синтез ГАГ в хрящевой ткани пациентов с ОА. В нормальной хрящевой ткани диклофенак и напроксен значительно уменьшали продукцию ГАГ. В отличие от них ацеклофенак не оказывал никакого влияния на синтез ГАГ при отсутствии патологии суставов.

В другом исследовании J.T. Dingle и M. Parker [12] *in vitro* было также продемонстрировано, что ацеклофенак стимулирует продукцию ГАГ в хрящевой ткани пациентов с ОА. Препарат частично модулировал угнетающее действие ИЛ 1 на образование ГАГ. К тому же благодаря ацеклофенаку значительно лучше восстанавливался синтез ГАГ после ингибирования ИЛ 1.

В более поздней работе этого же автора представлены результаты изучения действия 13 различных НПВП на состояние хрящевой ткани. Изучено 650 проб, взятых у боль-

ных ОА и 180 лиц без патологии суставов. У многих препаратов, в том числе индометацина, ибупрофена и диклофенака, *in vitro* констатированы отсутствие положительного действия или даже негативное влияние на суставной хрящ. Ацеклофенак же, напротив, не только не усиливал деструкцию хряща, но и способствовал его активному восстановлению, подавляя катаболизм хрящевой ткани [13].

Аналогичные результаты получены L. Blot и соавт. [14], которые анализировали биоптаты медиального надмыщелка бедра, полученные у 40 больных с умеренно выраженным или тяжелым гонартрозом. Проводилась инкубация хрящевой ткани с добавлением меченого глюкозамина в присутствии или отсутствии (контроль) ацеклофенака, мелоксикама и диклофенака. В дальнейшем с использованием анионообменной хроматографии оценивали концентрацию маркеров активности хрящевого метаболизма — хондроитина и гиалуроновой кислоты. Полученные данные свидетельствовали о достоверном стимулирующем влиянии ацеклофенака и мелоксикама на метаболизм хряща, в то время как диклофенак подобным эффектом не обладал.

Результаты лечения ацеклофенаком оценены в клинических исследованиях у пациентов с ревматическими и неревматическими заболеваниями и болевым синдромом разной этиологии. Однако необходимо отметить, что большинство исследований проведено у больных ОА.

S. Accardo и соавт. [15] изучали эффективность ацеклофенака у 86 пациентов с ОА. После приема в течение лишь 1 мес ацеклофенак вызвал статистически значимый обезболивающий эффект, который прогрессивно повышался на протяжении всего 12-месячного наблюдения. Степень выраженности боли при движении и в состоянии покоя со временем уменьшалась. Также улучшалась и функциональная способность (индекс Lee).

В несравнимом проспективном открытом исследовании G.M. Zabala [16] изучали эффективность и безопасность ацеклофенака при приеме на протяжении 3 мес. В испытании участвовало 519 пациентов от 18 до 80 лет с артрозом коленного сустава, получавших ацеклофенак в дозе 100 мг 2 раза в сутки.

Ацеклофенак уменьшал выраженность боли, фиксируемой при помощи ВАШ и оценки функции коленного сустава. После лечения в течение 1 мес отмечен значительный обезболивающий эффект, прогрессивно повышавшийся на протяжении всего 3-месячного наблюдения.

В ходе исследования из него были исключены 18 (3,4%) пациентов из-за развития гастроинтестинальной токсичности от легкой до умеренной степени, которая спонтанно купировалась после прекращения терапии. У 33 (6,4%) больных иногда отмечались незначительно выраженные гастроинтестинальные симптомы, не потребовавшие отмены ацеклофенака.

В 2 клинических плацебоконтролируемых исследованиях оценивали эффективность ацеклофенака при ОА. В первом мультицентровом испытании с двойным слепым контролем 146 пациентов (средний возраст 61 год) были рандомизированы на две группы — получающие ацеклофенак в дозе 100 мг 2 раза в сутки и получающие плацебо на протяжении 4 нед [17]. Степень выраженности боли определялась самими пациентами и исследователями при помощи оценки болезненности сустава, боли при движениях, в ночное время, а также измерения отека. Анальгезирующий эффект при лечении ацеклофенаком оказался значительно выше, чем при при-

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

еме плацебо. К концу терапии интенсивность боли была значительно снижена у 79 и 52% больных соответственно.

Во втором исследовании с двойным слепым контролем участвовали 58 больных в возрасте от 48 до 64 лет, одна группа получала ацеклофенак в дозе 100 мг 2 раза в сутки, другая — плацебо [18]. Перед началом испытания все пациенты предъявляли жалобы на выраженную боль. После окончания лечения в группе принимавших ацеклофенак только 5 пациентов отмечали значительную боль, в группе плацебо она сохранялась у 21. Разница в степени анальгезирующего эффекта ацеклофенака и плацебо была статистически значимой на протяжении всего исследования. Сделан вывод, что, вне всякого сомнения, обезболивающее действие ацеклофенака гораздо сильнее, чем плацебо.

К настоящему времени проведен ряд исследований эффективности и переносимости ацеклофенака по сравнению с парацетамолом, пироксикамом, напроксеном и диклофенаком у больных ОА.

В 6-недельном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), проведенном E. Battle-Gualda и соавт. [19], сравнивали эффективность ацеклофенака 200 мг/сут и парацетамола 3 г/сут у 168 больных ОА. Показано достоверное преимущество ацеклофенака: уменьшение выраженности боли (по ВАШ) было больше на 7,6 мм, индекса Лекена — на 1,6, отсутствие эффекта отмечалось лишь у 1 больного (у 8 — при приеме парацетамола). При этом переносимость ацеклофенака и парацетамола не различались: суммарное число побочных эффектов составило 29 и 32% соответственно [19].

В 12-недельном РКИ изучали влияние ацеклофенака 200 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут на основные клинические проявления заболевания у 397 пациентов с ОА. Ацеклофенак оказался более эффективным: значимое облегчение суставной боли (>50% по сравнению с исходным уровнем) отмечено у 71 и 59% больных соответственно. При этом неприятные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта достоверно реже возникали на фоне приема ацеклофенака. Так, диарея отмечена лишь у 1% больных, в то время как при лечении диклофенаком — у 6,6% [20].

Результаты аналогичного по числу обследованных (374 больных ОА) и длительности наблюдения РКИ показали,

что ацеклофенак 200 мг был столь же эффективен, как напроксен 1000 мг/сут, в отношении выраженности боли и нарушения функции у больных гонартрозом. При этом побочные эффекты на фоне приема ацеклофенака возникали реже: у 12,6 и 16,3% больных соответственно [21].

В 2-месячном исследовании сравнивали эффективность и безопасность ацеклофенака 200 мг/сут и пироксикама 20 мг/сут у 240 больных ОА. Лечебное действие препаратов не различалось. В то же время переносимость ацеклофенака была существенно лучше: диспепсия возникла у 24 и 33 больных соответственно, при этом у 7 пациентов, получавших пироксикам, нежелательные эффекты явились причиной отмены терапии, а у 1 развилось опасное желудочно-кишечное кровотечение. При этом на фоне приема ацеклофенака серьезных осложнений не отмечено [22].

Таким образом, терапевтические достоинства ацеклофенака подтверждены серией РКИ. Ацеклофенак по эффективности не уступает некоторым традиционным НПВП (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен) и даже несколько превосходит их. При ОА он демонстрирует существенно большую эффективность по сравнению с парацетамолом. В значительной степени в пользу ацеклофенака свидетельствует отсутствие негативного влияния на метаболизм суставного хряща, что выгодно отличает его от многих НПВП (диклофенак и ибупрофен) и позволяет считать средством выбора для симптоматической терапии ОА [4].

Ацеклофенак хорошо переносится. Его достоинством является то, что он достоверно реже (на 20—50%), чем основные представители этой лекарственной группы, вызывает диспепсию. Данные литературы свидетельствуют о существенно более низком риске развития желудочно-кишечных кровотечений у получающих ацеклофенак. Риск кардиоваскулярных осложнений при использовании ацеклофенака относительно невысок — по крайней мере он не превышает аналогичный показатель для других НПВП [4].

Ацеклофенак применяется в клинической практике с конца 80-х годов прошлого века. В России под торговой маркой «Аэртал» он используется с 1996 г. и имеет репутацию эффективного и безопасного препарата выбора для терапии ОА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhang W., Doherty M., Leeb B.F. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007 March; 66(3): 377—88.
2. Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;720 с.
3. Griffin M.R. Epidemiology of nonsteroidal antiinflammator drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med* 1998;104:23—9.
4. Насонова В.А., Каратеев А.Е. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях: место ацеклофенака. *Современ ревматол* 2009;3:58—66.
5. Lidbury P.S., Vojnovic I., Warner T.D. COX-2/COX1 selectivity of aceclofenac in comparison with celecoxib and rofecoxib in the human whole blood assay. *Osteoarthritis and Cartilage*. Fifth world congress of the OARSI, Barcelona, Spain, 4—6 October 2000. V.8, Suppl. B.TH053.
6. Sarah S. Aceclofenac: A Potent Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug. In *Latest Reviews* 2006;4(3).
7. Hinz B., Rau T., Augel D. et al. Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2003;74:222—35.
8. Smith W.L., Garavito R.M., DeWitt D.L. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenase)-1 and -2. *O Biol Chem* 1996;271(33):157—60.
9. Reginster J.-Y., Pelletier J.-P., Martel-Pelletier J. et al. Osteoarthritis, Clinical and experimental aspects. Springer-Verlag Berlin, 1999; 525 p.
10. Blanko F.J. Effect of NSAIDs on synthesis of IL-1 Receptor antagonist (IL-1Ra) by human articular chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage*. Fifth world congress of OARSI, Barcelona, Spain, 4—6 October 2000. V.8, Suppl. B.TH017.
11. Dingle J.T. The effect of NSAIDs on human articular cartilage glycosaminoglycan synthesis. *Eur J Rheumatol* 1996;16:47—52.
12. Dingle J.T., Parker M. NSAID stimulation of human cartilage matrix synthesis. A study of the mechanism of action of aceclofenac. *Clin Drug Invest* 1997;14:353—62.
13. Dingle J.T. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *J Rheumatol* 1999;58(3):125—9.
14. Blot L., Marcelis A., Devogelaer J. et al. Effect of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and

hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. Br J Pharmacol 2000;131(7):1413—21.
 15. Accardo S., Serio B., Tirri G. et al. Long term safety profile of aceclofenac in the treatment of articular pain. Eur J Rheumatol Inflamm 1996;16:29—35.
 16. Zabala G.M. Eficacia y tolerancia de Aceclofenaco en ensayo abierto de tres meses de duracion en el tratamiento de la Gonartrosis. Dolor Inflammation 1993;1:3—7.
 17. Birell D.H., Roma J., Bowdler J.M. Evaluation of the efficacy and safety of ace-

clofenac in the treatment of osteoarthritis. Br J Clin Res 1995;6:45—55.
 18. Torrejon V.A. Treatment of severe rheumatic pain with aceclofenac. Results of a comparative study vs. placebo. Ada Ther 1988;14:275—80.
 19. Battle-Gualda E., Roman Ivorra J., Martin-Mola et al. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6-week randomized controlled trial. Osteoarthritis Cartilage 2007;15(8):900—8.

20. Ward D., Veys E., Bowdler J. et al. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. Clin Rheumatol 1995;14(6):656—62.
 21. Kornasoff D., Frerick H., Bowdler J. et al. Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. Clin Rheumatol 1997;16(1):32—8.
 22. Perez Busquier M., Calero E., Rodriguez M. et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. Clin Rheumatol 1997;16(2):154—9.

Патогенетическое лечение стронция ранелатом женщин с постменопаузальным остеопорозом

О.Б. Ершова

Ярославская государственная медицинская академия

Рассматривается возможность оптимизации лечения остеопороза (ОП) путем более физиологичного влияния на костную ткань с одновременным снижением повышенной резорбции и увеличением формирования костной ткани. Подтверждено, что основную роль в регуляции костного обмена играет система остеопротегерина (OPG), рецептора активатора ядерного фактора κB (RANK) и его лиганда (RANKL). При этом убедительно доказана ключевая функция OPG в регуляции костного обмена путем подавления дифференцировки остеокластов (ОК) и уменьшения их активности. Активность синтеза OPG уменьшается с возрастом, при постменопаузальном и глюкокортикоидном ОП. Таким образом, для более эффективной защиты кости необходимо повысить уровень OPG путем стимуляции его синтеза. Стронция ранелат (Бивалос) способствует репликации остеобластов и повышению экспрессии OPG, что приводит к снижению дифференцировки и активности ОК. Таким образом, стронция ранелат позитивно разобщает взаимосвязанные процессы костного обмена. Комбинация костеобразующих и антирезорбтивных эффектов препарата приводит к восстановлению костного баланса в пользу образования костной ткани. В настоящее время Бивалос следует рассматривать как безопасный и эффективный препарат первой линии для длительного лечения женщин с постменопаузальным ОП.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, лечение, стронция ранелат.

Контакты: Ольга Борисовна Ершова olga-yershova@yandex.ru

PATHOGENETIC TREATMENT WITH STRONTIUM RANELATE IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

O.B. Yershova

Yaroslavl State Medical Academy

The possibility of recovering the functional status is now considered as an integral part of the development of new treatment strategies for chronic diseases, including osteoporosis (OP). The possibility to optimize the treatment of OP, by exerting a more physiological effect on bone and simultaneously reducing the increased bone resorption and formation, is highly urgent. The system of osteoprotegerin (OPG), receptor activator of nuclear factor- κB and its ligand has been confirmed to play a central role in the regulation of bone metabolism. At the same time, there is strong evidence that OPG performs a key function in bone metabolism regulation, by suppressing the differentiation of osteoclasts (OC) and reducing their activity. The synthesis of OPG decreases with age in postmenopausal and glucocorticoid-induced OP. Thus, more effective bone protection needs to elevate the level of OPG, by stimulating its synthesis. Bivalos facilitates the replication of osteoblasts and the higher expression of OPG, resulting in a reduction in the differentiation and activity of OC. Thus, Bivalos positively uncouples the interrelated processes of bone metabolism. A combination of the bone-forming and antiresorptive effects of the agent leads to the recovery of bone balance in favor of bone formation. Strontium ranelate should be presently considered as a first-line safe and effective agent for the long-term treatment of women with postmenopausal OP.

Key words: postmenopausal osteoporosis, treatment, strontium ranelate.

Contact: Olga Borisovna Yershova olga-yershova@yandex.ru

Остеопороз (ОП) — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и ухудшением качества кости, что приводит к

увеличению риска переломов костей. Вызывает беспокойство нарастающая во всем мире частота ОП, что обусловлено несколькими факторами, в том числе постарением населения.