

Ацеклофенак в лечении патологии опорно-двигательного аппарата

Иголкина Е.В., Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119991, Москва, ул. Трубецкая 8, стр. 2

В статье освещены данные о механизмах действия и эффективности ацеклофенака при хронических воспалительных заболеваниях суставов и позвоночника (ревматоидном артрите, спондилоартритах) и остеоартрите. Показана сопоставимая эффективность ацеклофенака и неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов при различных ревматических заболеваниях. На основании результатов рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов отмечена высокая безопасность ацеклофенака в отношении желудочно-кишечного тракта, сопоставимая с таковой цецекоксиба, в том числе низкий риск развития желудочно-кишечного кровотечения. Поскольку ацеклофенак не оказывает негативного влияния на суставной хрящ и отличается хорошей переносимостью, его можно применять у лиц любого возраста, в том числе длительно, что не отражается на безопасности лечения.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; ацеклофенак; эффективность; переносимость; хроническая и острая боль.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова; kafedrarheum@yandex.ru

Для ссылки: Иголкина ЕВ, Чичасова НВ, Имамединова ГР. Ацеклофенак в лечении патологии опорно-двигательного аппарата. Современная ревматология. 2017;11(3):99–105.

Aceclofenac in the treatment of diseases of the locomotor apparatus

Igolkina E.V., Chichasova N.V., Imametdinova G.R.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991*

The paper highlights data on the mechanisms of action and efficacy of aceclofenac in chronic inflammatory diseases of the joint and spine (rheumatoid arthritis, spondyloarthritis) and osteoarthritis (OA). It shows the comparable efficacy of aceclofenac and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in different rheumatic diseases. Randomized controlled trials and meta-analyses have revealed the high gastrointestinal safety of aceclofenac, which is comparable with that of celecoxib, including the low risk of gastrointestinal bleeding. Since aceclofenac has no negative effect on the articular cartilage and has a good tolerability, it may be given to persons of any age, including long-term use, which does not affect the safety of treatment.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; aceclofenac; efficacy; tolerability; chronic and acute pain.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedrarheum@yandex.ru

For reference: Igolkina EV, Chichasova NV, Imametdinova GR. Aceclofenac in the treatment of diseases of the locomotor apparatus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):99–105.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-99-105>

Проблема лечения болевых синдромов, связанных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, стала особенно актуальной в последние десятилетия. Это объясняется тем, что, во-первых, заболевания суставов и позвоночника являются частой патологией и занимают ведущее место среди всех причин обращения к врачу; в различные периоды жизни боль, обусловленная поражением опорно-двигательного аппарата, встречается у 20–45% населения земного шара, чаще у женщин, чем у мужчин, и в старших возрастных группах [1, 2]. Кроме того, частота поражения суставов резко увеличивается с возрастом, что сопряжено с наличием многих коморбидных состояний и проблемой переносимости лекарственных средств. Во-вторых, подавляющее число этих заболеваний носит хронический характер и требует длительной, многолетней терапии. Наконец, в большинстве случаев при воспалительных ревматических заболеваниях (РЗ), таких как ревматоидный артрит (РА), спон-

дилоартриты (СпА), необходимо патогенетическое лечение, т. е. комбинированная терапия с симптоматическими противовоспалительными средствами быстрого действия, основными среди которых являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Препараты, способные уменьшать выраженность воспаления и боли, должны обладать хорошим анальгетическим и противовоспалительным эффектом и безопасностью, особенно при длительной терапии. Механизм действия НПВП известен. Возможность влиять на выработку простагландинов (ПГ) при подавлении циклооксигеназы (ЦОГ) сопряжена не только с эффективностью данных средств, но и с развитием нежелательных явлений (НЯ) в результате угнетения выработки ПГ, регулирующих функцию органов, в которых отмечается максимальная концентрация НПВП, – желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), почки, печень.

О Б З О Р Ы

Таблица 1. Частота (в %) коморбидных состояний у больных ОА

Источник	АГ	ИБС	Остеопороз	СД	Заболевания ЖКТ	Болезни легких	Эндокринные и метаболические заболевания
R. Carorali и соавт., 2005 [5]	52	6	21	15	5 (язва желудка)	12	Н/д
А.Л. Верткин и А.В. Наумов, 2007 [6]	58	22,6	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д
Л.И. Алексеева и соавт., 2008 [7]	80–87	43–50	Н/д	27–30	Н/д	10–13	Н/д
T. Rosemann и соавт., 2007 [8]	55	32	Н/д	17	22 (гастрит, язва)	10	Н/д
G.M. van Dijk и соавт., 2008 [9]	54	26	Н/д	Н/д	35 (верхние отделы) и 30,5 (нижние отделы)	29	46

Примечание. Н/д – нет данных.

Естественно, наличие коморбидных состояний имеет значение при выборе НПВП. В последние годы появляются все новые данные о частоте сопутствующей патологии у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в первую очередь с ОА. Так, в исследовании случай-контроль [3], проведенном в Великобритании, при сравнении частоты развития коморбидной патологии у 11 375 больных ОА в сравнении с 11 780 лицами без ОА выявлена более высокая встречаемость при ОА ожирения (в 2,25 раза), гастрита (в 1,98 раза), флебита (в 1,8 раза), грыж диафрагмы (в 1,8 раза), ишемической болезни сердца – ИБС (в 1,73 раза), дивертикулеза кишечника (в 1,63 раза). При систематическом анализе «Глобального бремени болезней» за 1900–2013 гг. отмечено, что каждый 3-й человек в мире страдает одновременно 5 и более заболеваниями [4]. В табл. 1 приведены данные различных авторов о распространенности сопутствующей патологии у больных ОА [5–9]: наиболее часто при ОА встречаются артериальная гипертензия (АГ), ИБС, заболевания ЖКТ и сахарный диабет (СД). С одной стороны, эти заболевания – общеизвестные факторы риска непереносимости НПВП, а с другой – прием неселективно подавляющих обе изоформы ЦОГ НПВП (н-НПВП) усугубляет течение АГ, застойной сердечной недостаточности (ЗСН), уменьшает эффективность антигипертензивной терапии [9–12]. Увеличение частоты НПВП-гастропатии у лиц пожилого возраста хорошо известно, в меньшей степени освещено в литературе то, что прием НПВП в 2 раза увеличивает риск развития ЗСН и так же в 2 раза – риск госпитализации по поводу ЗСН [11–14], а у пациентов с ЗСН в 10,5 раза повышает риск ее нарастания [15].

Основные проблемы противовоспалительной терапии у больных РЗ:

1) разнообразие причин развития боли и воспаления, поражение синовиальной оболочки суставов и сухожилий, деградация хряща и изменения в субхондральной кости; спазм периартикулярных мышц; изменения сосудов в тканях, окружающих сустав;

2) преимущественное развитие РЗ у лиц пожилого возраста, имеющих сопутствующие заболевания, в первую очередь сердечно-сосудистой системы и ЖКТ;

3) отрицательное действие ряда НПВП на внутренние органы и системы, гомеостаз хряща;

4) негативные последствия комбинации симптоматических средств и медленно действующей агрессивной терапии.

Безусловно, внедрение в практику НПВП с преимущественным подавлением ЦОГ2 позволило существенно повысить безопасность лечения, в первую очередь за счет уменьшения повреждения слизистой оболочки нижних и верхних отделов ЖКТ. В клинических рекомендациях «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» [16] определены основные факторы риска осложнений, связанных с применением НПВП, а также приведен алгоритм их назначения.

Ацеклофенак внедрен в клиническую практику еще в 1992 г., к настоящему времени накоплен большой опыт его использования при различных заболеваниях суставов. В Российской Федерации ацеклофенак¹ зарегистрирован в 2002 г.

Ацеклофенак, как и диклофенак, является производным фенилуксусной кислоты. Препарат привлекает к себе внимание в связи с особенностями его механизма действия и фармакокинетики. В эксперименте на животных он продемонстрировал противовоспалительную и анальгетическую активность, не уступающую таковой диклофенака, индометацина, напроксена и фенилбутазона.

Ацеклофенак имеет многофакторный механизм действия: 1) ингибирование цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 1, фактора некроза опухоли (ФНО) α ; 2) подавление экспрессии ЦОГ2 и синтеза ПГ (ПГЕ2); 3) индукция выработки ИЛ1Ra (рецептор-антагонист ИЛ1 β); 4) снижение экспрессии молекул адгезии; 5) наличие антиоксидантной активности (действие на свободные радикалы).

По избирательному влиянию на ЦОГ2 ацеклофенак сопоставим со специфическими ингибиторами этого фермента – коксибами (целекоксиб и рофекоксиб) [17].

Фармакокинетика ацеклофенака характеризуется рядом особенностей, определяющих его эффективность. Ацеклофенак обладает 100% биодоступностью. Подобно диклофенаку, он относится к препаратам с коротким (3–6 ч) периодом полураспада, что исключает кумулятивный эффект (как, например, у пироксикама), и более безопасен у пожилых пациентов. Ацеклофенак назначают дважды в сутки по 100 мг, препарат быстро абсорбируется и через 1,25–3 ч дос-

¹Аэртал® (ОАО «Гедеон Рихтер»).

О Б З О Р Ы

Таблица 2. Характеристика больных гонартрозом к началу исследования ($p > 0,05$)

Показатель	Ацеклофенак (n=100)	Диклофенак (n=100)
Пол:		
женский	95	94
мужской	5	6
Возраст, годы	61,5±8,0	62,6±7,1
Длительность болезни, годы	7,6±4,2	8,3±5,0
Средняя масса тела, кг	82,9±11,7	82,9±15,0
Средний рост, см	161,6±7,0	160,5±15,0
Средний ИМТ, кг/м ²	31,5±4,6	31,3±5,1

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

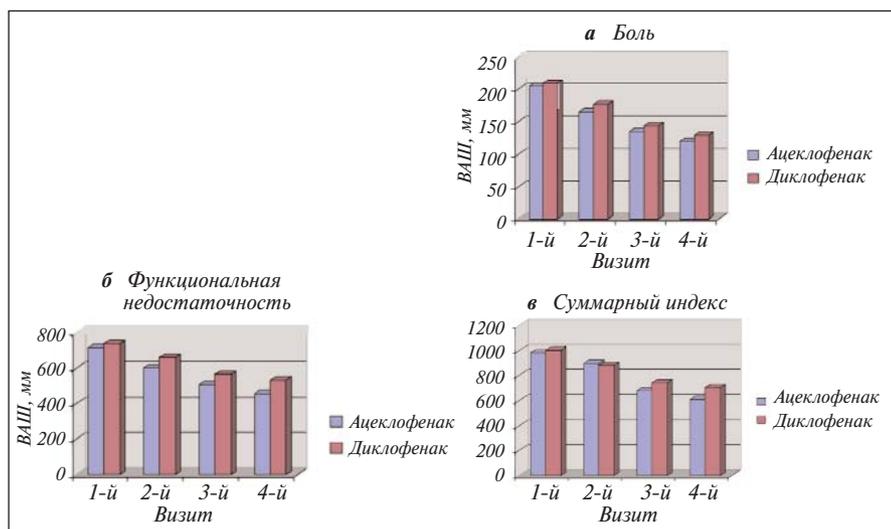


Рис. 1. Динамика боли (а), функциональной недостаточности (б) по WOMAC и суммарного балла WOMAC (в) на фоне приема ацеклофенака и диклофенака. Различия между группами достоверны ($p < 0,05$); различия внутри каждой группы по сравнению с началом лечения достоверны ($p < 0,05$)

тигается пик его концентрации в плазме, фармакокинетика не зависит от возраста пациента. Замедление фармакокинетики ацеклофенака отмечено только у больных циррозом печени, у которых рекомендуется уменьшать суточную дозу препарата вдвое. Хотя препарат преимущественно выводится почками в виде метаболитов, значительных изменений его фармакокинетики при умеренной почечной недостаточности не отмечено. Биодоступность препарата не снижается при приеме пищи. Ацеклофенак хорошо проникает в полость сустава, и его концентрация в синовиальной жидкости достигает 60% концентрации в плазме крови.

Эти особенности механизма действия и фармакокинетики ацеклофенака изучены в многочисленных клинических исследованиях. Показано, что препарат не уступает по эффективности при РЗ высокоэффективным в отношении боли и воспаления н-НПВП: диклофенаку, кетопрофену, индометацину, напроксену, пироксикаму [18–25]. В отечественном многоцентровом исследовании сравнивали эффективность и безопасность ацеклофенака (n=100) и диклофенака (n=100) у больных ОА при 3-месячном непрерыв-

ном приеме. Сравнительная характеристика больных приведена в табл. 2. На рис. 1 видно, что позитивный эффект ацеклофенака в отношении боли, функции и суммарного индекса WOMAC у больных гонартрозом был выше, чем у диклофенака; это получило статистическое подтверждение при общей оценке эффективности терапии через 1 и 3 мес (рис. 2). Лучше была и переносимость ацеклофенака (табл. 3).

В опубликованном недавно метаанализе [26] отмечено, что ацеклофенак оказывал равнозначное анальгетическое действие (7 исследований, 1519 пациентов с ОА) с другими НПВП, в большей степени улучшал функциональное состояние (8 исследований, 1709 пациентов с ОА). Изучение безопасности ацеклофенака включало оценку НЯ (7 исследований, 2071 пациент с ОА): выявлена достоверно лучшая его переносимость в отношении ЖКТ по сравнению с другими НПВП; оценку частоты отмены препарата (7 исследований, 2200 пациентов ОА): не установлено преимуществ ацеклофенака перед другими НПВП, но частота его отмены была меньше, чем парацетамола; наблюдалось некоторое преимущество ацеклофенака по частоте отмены из-за отсутствия эффекта, из-за НЯ, а также из-за НЯ со стороны ЖКТ.

НПВП в разной степени увеличивают риск ЖКТ-осложнений. Актуальной является оценка риска ЖКТ-непереносимости препаратов у лиц пожилого и старческого возраста. По данным исследования LOGICA, факторы риска ЖКТ-осложнений имелись у 87% больных ОА, нуждавшихся в приеме НПВП, а высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов – у 44% [27]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что при лечении НПВП риск язвенных осложнений увеличивается примерно в 4 раза, особенно при наличии других факторов риска, таких как язвенная болезнь в анамнезе, пожилой возраст, прием высоких доз НПВП, сопутствующая терапия ацетилсалициловой кислотой, антикоагулянтами и др. [28].

В эксперименте на животных установлено, что ацеклофенак при равной эффективности с н-НПВП оказывает гораздо меньшее повреждающее действие на слизистую оболочку ЖКТ: его язвеногенная доза в эксперименте была примерно в 4 раза выше, чем у диклофенака, индометацина и напроксена.

По данным метаанализа 13 рандомизированных двойных слепых исследований, включивших 3574 пациента с РЗ, побочные реакции при приеме ацеклофенака развивались в 1,38 раза реже, чем при лечении другими НПВП в течение

О Б З О Р Ы

3–6 мес ($p < 0,001$) [29]. Переносимость ацеклофенака по сравнению с диклофенаком детально изучена в исследовании SAMM, в котором приняли участие 1078 врачей, регистрировавших все симптомы непереносимости при 12-месячном приеме ацеклофенака (7890 больных) или диклофенака (2252 больных) [30]. В исследовании участвовали пациенты старше 50 лет.

Для врача сравнение нового препарата с диклофенаком представляет большой интерес, так как именно диклофенак в нашей стране особенно часто назначается при лечении патологии суставов независимо от возраста больных [6]. Результаты исследования свидетельствуют о достоверно лучшей переносимости ацеклофенака по сравнению с диклофенаком ($p < 0,001$) как по общему числу нежелательных реакций, так и по числу побочных реакций со стороны ЖКТ (рис. 3).

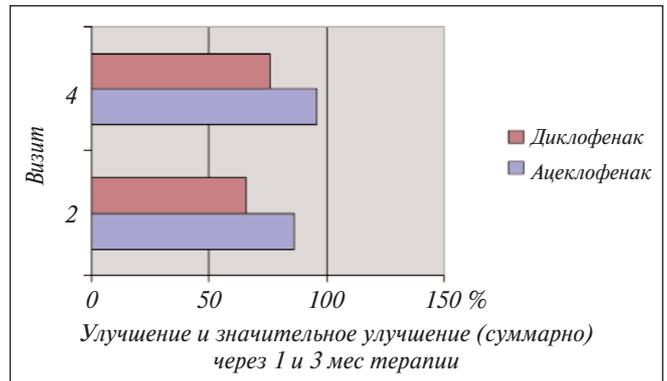


Рис. 2. Общая оценка эффективности терапии ацеклофенаком и диклофенаком. Различия между группами достоверны ($p < 0,05$)

Таблица 3. НЯ, зарегистрированные за 3 мес приема ацеклофенка и диклофенака

Препарат	НЯ	Количество больных, %	Время возникновения	Лечение
Ацеклофенак	Гастралгии	3	3–4-й день	Омес 20 мг/сут
	Отек нижних конечностей	1	2-я неделя	Триампур
	Повышение уровня АЛТ, АСТ $\geq 2,5$ раза	1	Через 1 мес	—
	Всего	5		
Диклофенак	Гастралгии	12	3–4-й день	Отмена у 1 больного; омез 20 мг/сут
	Повышение АД	2	7–14-й день	Отмена у 1 больного; гипотензивные препараты
	Повышение уровня АЛТ, АСТ $\geq 2,5$	2	14–30-й день	Оба пациента выбыли из исследования
	Всего	16		

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АД – артериальное давление.

Важной является оценка развития тяжелых НЯ со стороны ЖКТ, к которым в первую очередь относится желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК). Частота развития ЖКК при приеме НПВП кажется невысокой – не более 1,5%, но, учитывая высокую смертность при развитии ЖКК, оценка безопасности препаратов в этом отношении представляется весьма актуальной. По данным J.R. Laporte и соавт. [31], относительный риск (ОР) развития ЖКК был минимальным при использовании ацеклофенака (рис. 4) и максимальным при приеме кеторолака. ОР развития ЖКК для ацеклофенака составил 1,4, что в 3 раза ниже, чем у широко используемых ибупрофена, диклофенака и нимесулида, и в 4 раза ниже, чем у мелоксикама.

Анализ частоты ЖКК у 142 776 больных за 18 мес также продемонстрировал преимущество ацеклофенака: наибольшая частота такого серьезного осложнения, как кровотечение из верхних отделов пищеварительного тракта, наблюдалась при назначении пироксикама, кеторолака и индометацина [32]. E.L. Masso Gonzalez и соавт. [33] провели метаанализ наблюдательных исследований, в которых оценивали частоту ЖКК и перфорации верхних отделов ЖКТ при лечении НПВП и селективными ингибиторами ЦОГ2. В целом ОР развития ЖКК при применении препаратов этой группы

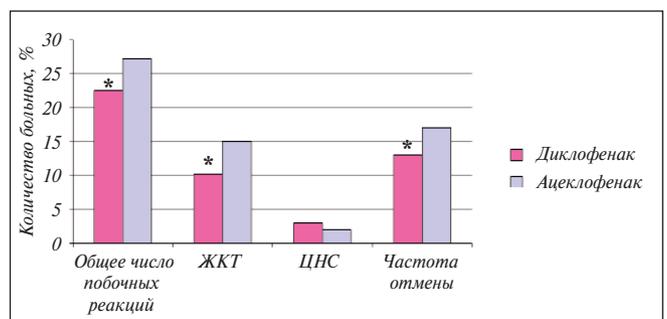


Рис. 3. Побочные реакции при 12-месячном приеме ацеклофенака и диклофенака пациентами с РЗ ($n = 10\ 142$). * – $p < 0,001$ по сравнению с диклофенаком

увеличился в 4,50 и 1,88 раза соответственно. Самым низким риском осложнений был при применении ацеклофенака (ОР – 1,44; 95% доверительный интервал, ДИ – 0,65–3,2) и целекоксиба (ОР – 1,42; 95% ДИ – 0,85–2,37), в обоих случаях увеличение риска не было статистически значимым. В то же время при лечении другими НПВП отмечено достоверное повышение риска развития серьезных ЖКТ-осложнений, которое достигло 2,69 при назначении ибупрофена, 5,63 –

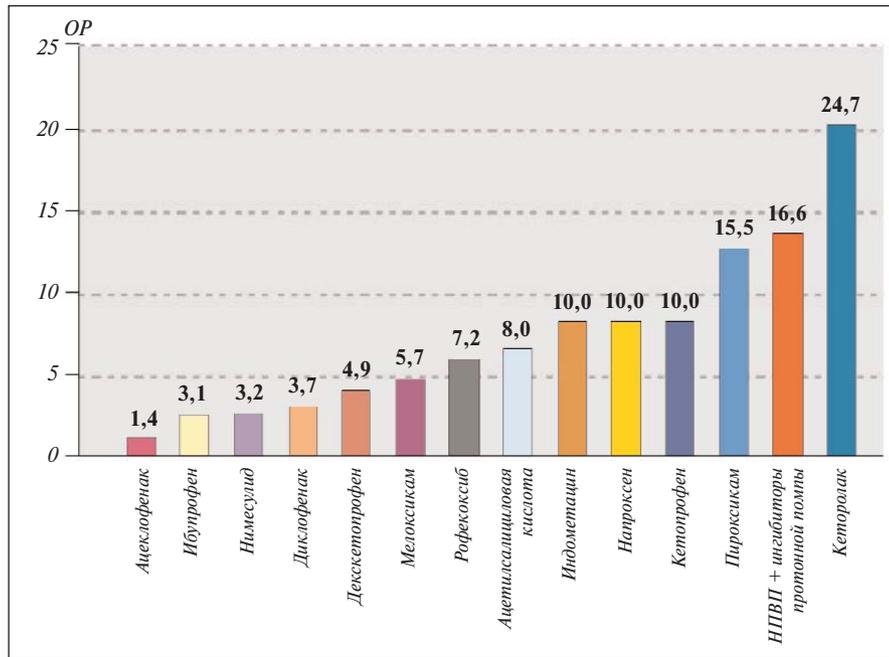


Рис. 4. Риск ЖКК при приеме НПВП минимум в течение 1 нед до возникновения ЖКК

напроксена, 5,57 – кетопрофена, 4,15 – мелоксикама и 3,98 – диклофенака. Сходные данные были получены и в другом недавно опубликованном метаанализе 28 наблюдательных исследований [34]. Ацеклофенак по безопасности, которую оценивали на основании риска развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, был сопоставим с целекоксибом (ОР – 1,43 и 1,45 соответственно) и несколько превосходил ибупрофен (ОР – 1,84). При применении рофекоксиба, сулиндака, диклофенака, мелоксикама, нимесулида и кетопрофена риск развития ЖКТ-осложнений увеличился в 2–4 раза, теносикама, напроксена, индометацина и дифлунизала – в 4–5 раз, пироксикама – более чем в 5 раз. При применении высоких доз НПВП риск возникновения осложнений был в 2–3 раза выше, чем при назначении низких доз.

В двойном слепом рандомизированном эндоскопическом исследовании [35] было показано, что ацеклофенак в дозе 150 мг/сут по действию на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки не отличался от плацебо, но был более безопасен, чем диклофенак в дозе всего 75 мг/сут. В этом исследовании диклофенак достоверно ($p < 0,05$) снижал уровень в слизистой оболочке желудка гастропротектора гексозамина, а прием ацеклофенака, напротив, сопровождался увеличением уровня гексозамина ($p < 0,001$). Прием именно ацеклофенака, а не диклофенака приводил к достоверному снижению pH в желудке ($p < 0,05$) [35]. Эти данные в сочетании с пониманием механизма действия ацеклофенака объясняют его хорошую ЖКТ-переносимость даже при длительном применении (до 18 мес), что подтверждено данными клинических исследований и 3 метаанализов.

Ацеклофенак успешно используется не только при хронических РЗ, но и при острой боли в спине – частой патологии, требующей назначения препаратов с высокой анальгетической активностью. По данным В.А. Парфенова и О.Н. Герасимовой [36], применение ацеклофенака² по

100 мг 2 раза в день в комбинации с мидокалмом 15 мг 3 раза в день позволило добиться отличного (полное купирование боли) или хорошего (значительное уменьшение боли) эффекта у 93% из 60 больных, т. е. снижения боли с $7,28 \pm 1,73$ до $1,31 \pm 0,91$ балла ($p < 0,001$), в среднем почти на 6 баллов. Боль полностью прошла у 20% пациентов, стала минимальной (1–2 балла по визуальной аналоговой шкале, ВАШ) у 73,3% и умеренной у остальных 6,7% больных.

В многоцентровом германском исследовании [37] было проведено сравнение эффективности ацеклофенака в дозе 100 мг 2 раза в день ($n = 114$) и диклофенака в дозе 50 мг 2 раза в день ($n = 113$) при 8-дневном приеме. Уровень боли по ВАШ оценивали до начала приема препаратов, через 4 и 8 дней: ацеклофенак уже через 4 дня продемонстрировал достоверно больший анальгетический эффект, чем диклофенак. При этом в группе ацеклофенака 6 пациентов досрочно

прекратили прием препарата в связи с купированием боли, среди принимающих диклофенак у 2 пациентов терапия была отменена из-за отсутствия результата и только у 1 – в связи с развитием отличного эффекта.

НПВП часто назначают пациентам с ОА, имеющим риск развития НЯ, благодаря высокой безопасности ацеклофенак может с успехом применяться у таких больных. В связи с этим интересны данные о том, что в исследованиях *in vitro* под влиянием ацеклофенака наблюдалась стимуляция синтеза гликозаминогликанов (ГАГ) в хряще человека при ОА. Синтез ГАГ, макромолекул матрикса хряща, ингибируется цитокином ИЛ1 β . В ряде исследований, как экспериментальных (*in vitro* на синовиальных клетках и хондроцитах суставов человека с ОА [38, 39]), так и у больных ОА [40], было показано увеличение продукции провоспалительных медиаторов ИЛ1 β и ФНО α при ОА, а также ингибирование этой продукции ацеклофенаком. Кроме того, ацеклофенак стимулирует синтез антагонистов рецепторов ИЛ1, которые блокируют стимуляцию синтеза ПГЕ (провоспалительного ПГ), опосредованную ИЛ1 β [41]. Более того, недавние исследования на хондроцитах суставов кролика и клетках синовиальной оболочки человека при РА [42, 43] показали, что 4-гидроксиацеклофенак (метаболит ацеклофенака) обладает хондропротективными свойствами, так как подавляет опосредованную ИЛ1 β продукцию металлопротеиназ и освобождает протеогликаны.

Таким образом, ацеклофенак² продемонстрировал:

1) хороший профиль фармакокинетики (короткоживущий препарат), высокую биодоступность, не зависящую от возраста или приема пищи;

2) многогранный механизм действия: относится к препаратам с умеренной селективностью, подавляющим синтез ЦОГ2, угнетает продукцию провоспалительных агентов,

²Аэртал®.

О Б З О Р Ы

участвующих в процессах воспаления и разрушения хряща при патологии суставов, стимулирует выработку противовоспалительных агентов;

3) сопоставимую с диклофенаком, индометацином, напроксеном, кетопрофеном эффективность при дегенеративных и воспалительных заболеваниях суставов;

4) большую безопасность по сравнению с н-НПВП независимо от длительности применения, о чем свидетельст-

вуют данные клинико-эндоскопических исследований и метаанализов;

5) отсутствие негативного действия на хрящ: не усугубляет деградацию хряща, а, напротив, способствует подавлению выработки цитокинов, металлопротеиназ, участвующих в патогенезе ОА;

6) равнозначную эффективность при острой и хронической боли.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата. *Врач*. 2002;(4):15-9. [Nasonov EL. Pain syndrome in the pathology of locomotor apparatus. *Vrach*. 2002;(4):15-9. (In Russ.)].
2. Barat I, Andreassen F, Damsgaard EM. The consumption of drugs by 75-year-old individuals living in their own homes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000 Sep;56(6-7):501-9.
3. Kadam UT, Jordan K, Craft PR. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Walls. *Ann Rheum Dis*. 2004 Apr;63(4):408-14.
4. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of disease Study 2013. www.thelancet.com
5. Caporali R, Cimmino MA, Sazzi-Puttini P, et al. Osteoarthritis in general and specialist practice in Italy: the AMICA study. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Aug;35(1 Suppl 1):31-7.
6. Верткин АЛ, Наумов АВ. Деформирующий остеоартроз – стратегия ведения пациентов при соматической патологии. *Русский медицинский журнал*. 2007;(4):319-24. [Vertkin AL, Naumov AV. Deforming osteoarthritis – strategy for the management of patients with somatic pathology. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2007;(4):319-24. (In Russ.)].
7. Алексеева ЛИ, Мендель ОИ, Верткин АЛ и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *Русский медицинский журнал*. 2008;16(7):476-80. [Alekseeva LI, Mendel' OI, Vertkin AL, et al. Osteoarthritis in the practice of a general practitioner. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2008;16(7):476-80. (In Russ.)].
8. Rosemann T, Laux G, Szecsenyi J. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients. *J Orthop Surg Res*. 2007 Jun 30;2:12.
9. Van Dijk GM, Venhof C, Schellevis F, et al. Comorbidity, limitation in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Jun 26;9:95. doi: 10.1186/1471-2474-9-95.
10. Warkman JC. Nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: are they safe? *Ann Pharmacother*. 2007 Jul;41(7):1163-73. Epub 2007 Jul 3.
11. Савенков МП, Бродская СА, Иванов СН, Судакова НИ. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. *Русский медицинский журнал*. 2003;(19):1056-9. [Savenkov MP, Brodskaya SA, Ivanov SN, Sudakova NI. The effect of NSAIDs on the antihypertensive effect of ACE inhibitors. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2003;(19):1056-9. (In Russ.)].
12. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of hypertension. *Am J Med*. 2012 Jan;125(1):14-22. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.05.024.
13. Scarpignato C, Lanas A, Btandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015 Mar 19;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8.
14. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 27;160(6):777-84.
15. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, et al. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med*. 1998 May 25;158(10):1108-12.
16. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2015. 36 с. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. *Ratsional'noe primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoi praktike* [Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice]. Moscow: IMA-PRESS; 2015. 36 p.]
17. Lidburg PS, Vojnovic J, Warner TD. COX2/COX1 selectivity of aceclofenac in comparison with celecoxib and rofecoxib in the human whole blood assay. Fifth world Congress of the OARSI, Barcelona, Spain, 4–6 October 2000. 2000;8(Suppl B):Th053.
18. Perez Busquier M, Calero E, Rodriguez M, et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 1997 Mar;16(2):154-9.
19. Torri G, Vignati C, Agrifoglio E, et al. Aceclofenac versus piroxicam in the management of osteoarthritis of knee: a double-blind controlled study. *Curr Ther Res* 1994;55(5):576-583.
20. Diaz C, Rodriguez de la Serna A, Geli C, et al. Efficacy and tolerability of aceclofenac versus diclofenacin the treatment of knee osteoarthritis: a multicenter study. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 1996;16(1):17-22.
21. Ward DE, Veys EM, Bowdler JM, et al. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 1995 Nov;14(6):656-62.
22. Kornasoff D, Frerick H, Bowdler JM, et al. Aceclofenac as a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 1997 Jan;16(1):32-8.
23. Kornasoff D, Maisenbacher J, Bowdler JM, et al. The efficacy and tolerability of aceclofenac compared to rofemetacin in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1996;15(6):225-30.
24. Martin-Mola E, Gijon-Banos J, Ansoleaga JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1995;15(3):111-6.
25. Pasero G, Marcolongo R, Serni U, et al. A multi-centre, double-blind comparative study of the efficacy of aceclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*. 1995;13(6):305-15.
26. 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.
27. Lanas A, Tornero J, Zamorano JL. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Aug;69(8):1453-8. doi: 10.1136/ard.2009.123166. Epub 2010 May 24.
28. Chan FK. Primer: managing NSAID-induced ulcer complications – balancing gastrointestinal and cardiovascular risks. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006 Oct;3(10):563-73.
29. 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.
30. Huskisson EC, Irani M, Murray F. A large prospective open-label, multicenter SAMM

О Б З О Р Ы

- study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 2000;17(1):1-7.
31. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, et al. Upper Gastro-Intestinal Bleeding associated with the use of NSAIDs. New vs. Older Agents. *Drug Saf.* 2004;27(6):411-20.
32. Llorente MJ. Specific types of non-steroidal anti-inflammatory drugs and relative risk of upper gastrointestinal bleeding [abstract]. *Br J Rheumatol.* 1998; 37 Suppl.1:115
33. Masso Gonzalez EL, Patrignani P, Tacconelli S, Garcia Rodriguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum* 2010;62(6):1592-601.
34. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. 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.
35. Yanagawa A, Endo T, Kusakari K, et al. Endoscopic evaluation of aceclofenac-induced gastrointestinal mucosal damage: a double-blind comparison with sodium diclofenac and placebo. *Jpn J Rheum.* 1998;8:249-59.
36. Парфенов ВА, Герасимова ОН. Клинический опыт амбулаторного ведения пациентов с болью в спине. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология.* 2013;Прил. 1:5-7. [Parfenov VA, Gerasimova ON. Clinical experience the outpatient management of patients with back pain. *Consilium Medicum. Neurology and rheumatology.* 2013; Suppl 1:5-7. (In Russ.)].
37. Schattenkirchner M, Milachowsk KA. A double-blind, multi-center clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac – resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol.* 2003 May;22(2):127-35.
38. Martel-Pelletier J, Cloutier JM, Pelletier JP. Effect of aceclofenac and diclofenac on synovial inflammatory factors in human osteoarthritis. *Clin. Drug Invest.* 1997;14(3):226-32.
39. Henrotin Y, de Laval X, Mathy-Hartet M, et al. In vitro effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators. *Inflamm Res.* 2001 Aug;50(8):391-9.
40. Gonzalez E, de la Cruz C, de Nicola's R, et al. Long-term effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the production of cytokines and other inflammatory mediators by blood cells of patients with osteoarthritis. *Agents Actions.* 1994 May;41(3-4):171-8.
41. Blanco FJ, Maneiro E, de Toro FJ, et al. Effect of NSAIDs on synthesis of IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) by human articular chondrocytes [abstract]. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000;8 Suppl.:S27
42. Akimoto H, Yamazaki R, Hashimoto S, et al. 4-Hydroxy aceclofenac suppressed the interleukin-1-induced production of pro-matrix metalloproteinases and release of sulfated-glycosaminoglycans from rabbit articular chondrocytes. *Eur J Pharmacol.* 2000 Aug 11;401(3):429-36.
43. Yamazaki R, Kawai S, Mizushima Y, et al. A mayor metabolite of aceclofenac, 4-hydroxy aceclofenac, suppressed the production of interstitial pro-collagenase|proMMP-1 and pro-stromelysin-1|proMMP-3 human rheumatoid synovial cells. *Inflamm Res.* 2000 Mar;49(3):133-8.

Поступила 8.08.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.