

# Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении остеоартрита: проблема выбора с учетом безопасности и влияния на хрящ

Н.В.Чичасова

**Ключевые слова:** ацеклофенак, нестероидные противовоспалительные препараты, остеоартрит, эффективность, безопасность, влияние на хрящ.

**Для цитирования:** Чичасова Н.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении остеоартрита: проблема выбора с учетом безопасности и влияния на хрящ. Consilium Medicum. 2017; 19 (9):

?

????

N.V.Chichasova

**For citation:** Chichasova N.V. ??? Consilium Medicum. 2017; 19 (9):

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) практически облигатно назначаются при наличии хронической боли в опорно-двигательном аппарате. Остеоартрит (ОА) – широко распространенное заболевание [1], одним из основных проявлений которого является хроническая боль [2]. Рекомендации по лечению ОА динамически изменялись с 1995 по 2014 г., отражая получение новых данных о патогенезе ОА, эффективности различных лечебных мероприятий [3].

Основным показанием для использования НПВП является наличие вторичного синовита. По современным представлениям синовит облигатно развивается при ОА, поэтому за рубежом был принят термин «остеоартрит», подчеркивающий постоянность воспалительного компонента в синовии. Экспертный совет в рамках III Евразийского конгресса в 2016 г. принял решение об использовании этого термина и в странах Евразийского Союза, куда входит Российская Федерация. Безусловно, НПВП более эффективно, чем парацетамол, купируют боль при ОА, однако неизбежность развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени, почек и пр. при подавлении синтеза физиологически значимых простагландинов (циклооксигеназа – ЦОГ-1-опосредованный механизм) лимитирует назначение неселективных в отношении ЦОГ НПВП. Тем более что большинство больных ОА – это пожилой контингент, что является факто-

ром риска развития побочных эффектов неселективных средств. Именно у этой категории больных и стали широко применяться препараты с умеренной селективностью к ЦОГ-2 (ацеклофенак, мелоксикам, нимесулид) и селективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, эторикоксиб), что позволило значительно уменьшить число осложнений в первую очередь со стороны слизистой оболочки желудка и кишечника [4–6].

Однако существуют и другие аспекты, лимитирующие назначение неселективных НПВП при ОА. Напомним, что синовиальные суставы (диартрозные) обеспечивают движение разных частей туловища человека. Кость в синовиальном суставе покрыта гиалиновым хрящом – высокоэластичной тканью, смягчающей давление на твердую костную ткань. В хрящевой ткани отсутствуют кровеносные сосуды, и питание его осуществляется за счет синовиальной жидкости. Таким образом, эластичность хряща важна не только для осуществления амортизационных функций, но и для собственного обеспечения питательными элементами, «впитываемыми» из синовиальной жидкости при нагрузке на хрящ.

При развитии дегенеративных процессов в хрящевой ткани вторично страдают и все остальные структуры сустава: в синовиальной оболочке развивается воспаление (синовит), в подлежащей кости увеличиваются деструктивные процессы (субхондральные кисты) и параллельно с

Таблица 1. Синтетическая активность клеток при разной тяжести ОА и у здоровых людей

Ткань	Головка бедра		Кондиллус бедра	
	число больных	синтез гликозаминогликанов (M±s)	число больных	синтез гликозаминогликанов (M±s)
Без ОА	185	3,63±0,30	15	6,02±0,41
ОА легкий	101	2,45±0,15	12	3,76±0,16
ОА умеренный	74	2,01±0,14	15	2,39±0,14
ОА тяжелый	66	1,31±0,14	5	1,95±0,1
Весь ОА	486	1,88±0,38	60	3,73±0,36

ними компенсационное разрастание костной ткани (остеофиты), ослабевает сухожильно-связочный аппарат, что приводит к нестабильности сустава. Лечение ОА направлено не только на уменьшение боли, но и на сохранение объема хряща, для чего и используются симптоммодифицирующие медленно действующие препараты (symptomatic slow acting drugs for OA – SYSADOA) – хондропротекторы. Известно, что неселективные НПВП, особенно при длительном применении, негативно влияют на хрящ. Этот факт также затрудняет эффективное лечение боли и воспаления при ОА.

Ряд авторов разделяют НПВП на потенциально «хондро-агрессивные» и «хондропротективные» [7]. Для понимания возможной положительной или отрицательной роли НПВП в развитии и течении ОА следует обратить внимание на некоторые аспекты патогенеза этого заболевания. Известно, что основными процессами, приводящими к развитию ОА, являются деструкция хряща, ригидность субхондральной кости и синовиальное воспаление. Считается, что подавление образования провоспалительных простагландинов, цитокинов, свободных кислородных радикалов, протеаз (т.е. подавление синовита) может иметь и некоторое «хондропротективное» действие [7, 8]. Однако имеются данные, которые освещают влияние неселективных НПВП на синтез матрикса хряща. Некоторые НПВП (ибупрофен, салицилаты, фенпрофен) при систематическом применении в течение 4–6 мес ускоряют деструкцию хряща, угнетая синтез простагландинов, пролиферацию хондроцитов, ингибируя ферменты, необходимые для синтеза гликозаминогликанов [9–11]. Учитывая, что гликозаминогликаны играют центральную роль в супрамолекулярной организации агрегатов простагландинов и, вследствие этого, в биомеханической функции хряща, применение неселективных НПВП приводит к выраженному снижению содержания гиалуронана в хряще при экспериментальном ОА [12] и в хряще человека [13, 14], не зависящему от возраста пациентов [15, 16]. Оценка влияния на хрящ некоторых неселективных НПВП показала зависящие от дозы различия для воздействия на катаболические и анаболические процессы. Введение низких доз НПВП (5 мг/кг тиапрофеновой кислоты) в эксперименте *in vitro* приводило к снижению деградации протеогликановых агрегатов и повышению синтетической активности хондроцитов, а введение более высоких (терапевтических) доз вызывало ускорение катаболических процессов и потерю протеогликанов из хрящевой ткани [17]. Аналогичные данные были получены для диклофенака и индометацина. Кроме того, было показано, что при длительном лечении диклофенаком и тиапрофеновой кислотой происходит гибель остеоцитов в субхондральной кости [18].

Синтез гликозаминогликанов хондроцитами при развитии ОА снижается [19]. В табл. 1 отражена синтетическая активность клеток головки и кондиллусов бедренной кости при отсутствии ОА и при разной тяжести ОА. Проведенное у 300 больных исследование *in vitro* влияния НПВП на синтез гликозаминогликанов хрящом головки бедра [19] показало, что в наибольшей степени отрицательным влия-

нием по сравнению с контрольной группой нелеченых больных обладали ибупрофен, индометацин и напроксен и меньшим – диклофенак, пироксикам. На рис. 1 продемонстрированы сравнительная частота увеличения и снижения синтеза гликозаминогликанов у больных, леченных различными НПВП [19], и нарастание частоты рентгенологического прогрессирования (деградации хряща) при применении индометацина, напроксена и парацетамола по сравнению с плацебо [20, 21].

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что неселективные НПВП ингибируют синтез простагландинов хряща [22, 23], отрицательно влияя на метаболизм протеогликанов и гиалуронана. В исследовании *in vitro* были получены данные, что ряд НПВП (такие как салицилат и индометацин) ингибируют синтез компонентов матрикса хряща, в то время как другие НПВП (такие как ацеклофенак и мелоксикам) увеличивают синтез матрикса и выполняют протективную роль в отношении хондроцитов, защищая их от апоптоза [24–27]. Исследования на животных моделях подтвердили, что НПВП имеют либо отрицательное, либо позитивное влияние на прогрессирование ОА [28–31], хотя в разных исследованиях были получены противоречивые данные по влиянию некоторых НПВП на суставной хрящ [30, 31].

Данные по влиянию на хрящ селективных в отношении ЦОГ-2 НПВП приведены в ограниченном числе сообщений. Была показана протективная способность целекоксиба в культуре нормального хряща: при воздействии интерлейкином-1 и фактором некроза опухоли а изменений в хряще не наблюдалось [32]. В исследовании *in vitro* в хряще, полученном при оперативном лечении больных ОА, было изучено влияние целекоксиба и диклофенака на процессы метаболизма хряща [33]. Целекоксиб в отличие от диклофенака:

- 1) увеличивал число [3H]-PG молекул, участвующих в синтезе простагландинов хряща (рис. 2);
- 2) увеличивал число вновь синтезированных молекул гиалурононовой кислоты;
- 3) замедлял разрушение сети [3H]-НА молекул, участвующих в синтезе гиалурононовой кислоты.

Более позднее исследование подтвердило эти данные [34], показав, что целекоксиб имеет позитивное влияние на синтез протеогликанов, их сохранность, выделение как на ранней, так и на поздней стадии ОА. Это положительное влияние целекоксиба как селективного в отношении ЦОГ-2 препарата на метаболизм структурных элементов хряща может иметь большое биологическое и клиническое значение.

Интересны данные S.Mastbergen и соавт. [35], оценивших в сравнительном аспекте *in vitro* влияние на человеческий хрящ неселективных НПВП с умеренным преобладанием подавления ЦОГ-1 (индометацин, напроксен), умеренно селективных в отношении ЦОГ-2 НПВП (ацеклофенак) и преимущественно селективного в отношении ЦОГ-2 препарата целекоксиба. Суставной хрящ больных ОА был получен при хирургическом эндопротезировании коленного сустава биохимические и гистологические параметры хряща до

культурации НПВП представлены в таблице 2. Культуры ткани суставного хряща культивировались 7 дней в присутствии или отсутствии следующих концентраций НПВП: индометацин 10 мкмоль/л, напроксен 300 мкмоль/л, ацеклофенак 0,03 мкмоль/л и целекоксиб 1 мкмоль/л. Финальная концентрация соответствовала средней концентрации в плазме для каждого из препаратов. Оценивался метаболизм в матриксе хряща: синтез протеогликанов, их сохранность и распад, а также стабильность матрикса по содержанию протеогликанов. Эксперимент повторялся 5 раз с использованием хряща от различных доноров. Исходные биохимические и гистологические параметры не отличались (см. табл. 1). Данные, полученные при культивировании нормального хряща (n=5, здоровые доноры без анамнеза суставного поражения в возрасте 68±5 лет) использовались как референтные: гистологический счет 0,7±0,1; скорость синтеза протеогликанов 12,5±1,1 нмоль/ч на 1 г; распад новых протеогликанов 7,1±1%; общий распад протеогликанов 3,9±0,5%; содержание протеогликанов 29,2±3,4 мг/г.

Индометацин уменьшал синтез протеогликанов в остеоартрозном хряще (-27±6% в сравнении с нелеченым контролем; p<0,05), не отмечено достоверного влияния на распад протеогликанов, как новых, так и в целом, отмечена тенденция к уменьшению содержания протеогликанов в остеоартрозном хряще. Напроксен недостоверно уменьшал синтез протеогликанов хряща, недостоверно влиял на распад протеогликанов, хотя содержание протеогликанов под влиянием напроксена достоверно увеличилось (14±4%, p<0,05). В отличие от индометацина и напроксена лечение ацеклофенаком, селективно ингибирующим ЦОГ-2, ассоциировалось с улучшением по всем параметрам (см. рис. 1). Синтез протеогликанов увеличился на 15±10%; отмечено уменьшение распада новых протеогликанов (-25±10%; p<0,05) и общего распада протеогликанов (-16±6%; p<0,05). Наиболее важно, что ацеклофенак улучшал общее содержание протеогликанов на 27±19% (p<0,05). Селективный ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб имел наибольшее позитивное влияние по всем параметрам в сравнении с контролем: синтез протеогликанов увеличился на 57±22% (p<0,05), распад новых протеогликанов уменьшился на 38±12% (p<0,05), общий распад протеогликанов – на 32±4% (p<0,05), содержание протеогликанов увеличилось на 32±9% (p<0,05). Таким образом, можно отметить, что селективные в отношении ЦОГ-2 препараты – ацеклофенак и целекоксиб – в силу одинакового механизма действия показали позитивное влияние на состояние матрикса хряща в отличие от неселективных индометацина и напроксена.

Непосредственный негативный эффект индометацина на остеоартрозный хрящ обусловлен ингибцией синтеза протеогликанов и увеличением распада вновь образующихся протеогликанов. Эти данные совпадают с данными других более ранних исследований, в которых индометацин, напроксен и ибупрофен in vitro ингибировали синтез протеогликанов хряща [24, 25, 36, 37] и увеличивали их распад [24, 25]. Для индометацина отрицательное влияние на хрящ было показано в отношении и нормального хряща, и хряща, поврежденного ацетатом йода у крыс [24]. Индометацин также негативно влияет на содержание гликозилтрансферазы, необходимой для синтеза полисахаридной цепи протеогликанов [38]. Напроксен в разных экспериментальных работах на модели хряща собаки [30] также продемонстрировал достоверное уменьшение содержания протеогликанов.

Ацеклофенак является дериватом диклофенака, однако он действует более селективно в отношении ЦОГ-2, так как основным метаболитом ацеклофенака является 4-гидроксиацеклофенак, а другие метаболиты, в частности диклофенак и 4-гидроксидиклофенак, образуются только в 5% от назначаемой дозы [39]. Ацеклофенак действует как функциональный ингибитор простагландина E2, а также

Рис. 1. Отрицательное влияние на хрящ неселективных НПВП.



Рис. 2. Побочные реакции при 12-месячном приеме ацеклофенака и диклофенака больными с ревматическими заболеваниями (n=10 142).

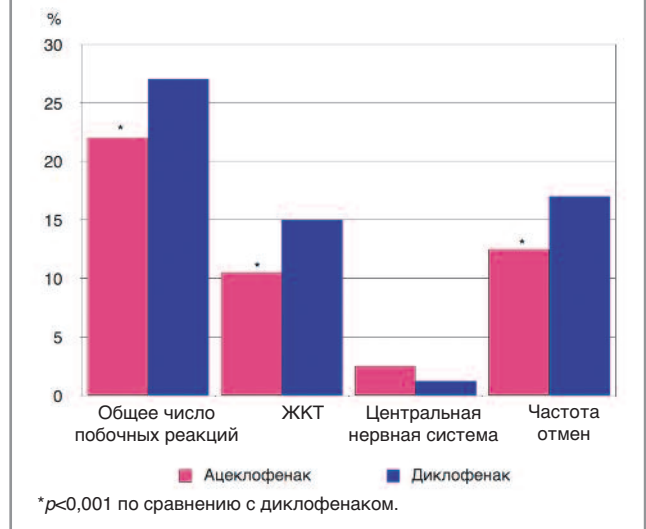
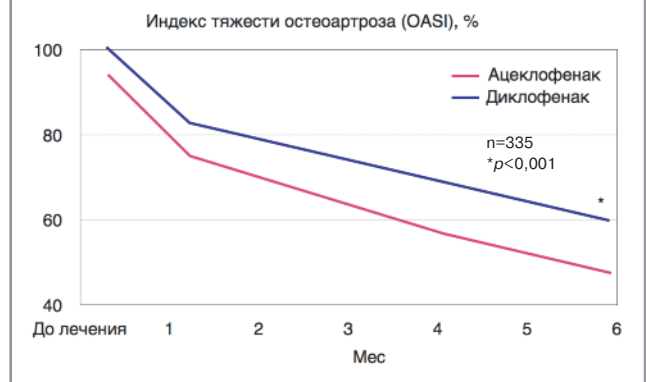


Рис. 3. Эффективность ацеклофенака и диклофенака при ОА по динамике индекса OASI.





способен прямо подавлять продукцию цитокинов, индуцирующих нарастание ЦОГ в воспаленных тканях [40], либо образующиеся при внутриклеточной конверсии активные метаболиты ацеклофенака подавляют ЦОГ-2 [41, 42]; чаще отмечаются оба процесса одновременно [42].

Ацеклофенак (Аэртал) был внедрен в клиническую практику еще в 1992 г., хотя в РФ он был зарегистрирован только в 2002 г., и к настоящему времени накоплен большой опыт по его использованию при разных заболеваниях суставов. Препарат привлекает к себе внимание в связи с особенностями его механизма действия и фармакокинетики. Аэртал в эксперименте на животных продемонстрировал противовоспалительную и анальгетическую активность, не уступающую таким препаратам, как диклофенак, индометацин, напроксен и фенилбутазон. Аэртал при использовании в клинической практике имеет эффективность, равную неселективным НПВП, как при ревматоидном артрите, так и при ОА (рис. 3) [43]. Данные по сравнению эффекта ацеклофенака в лечении гонартроза суммированы в табл. 3. Из данных таблицы видно, что ацеклофенак по всем параметрам не уступает в эффективности наиболее часто используемым НПВП – диклофенаку, пироксикаму и напроксену [44–47].

Ацеклофенак (Аэртал) имеет еще ряд особенностей, привлекающих внимание к этому препарату. Как и диклофенак, Аэртал относится к препаратам с коротким (3–6 ч) периодом полураспада, что исключает кумулятивный эффект (как, например, у пироксикама). Назначается Аэртал дважды в сутки по 100 мг, препарат быстро абсорбируется, и через 1,25–3 ч достигается пик концентрации в плазме, фармакокинетика его не зависит от возраста пациента. Замедление фармакокинетики ацеклофенака отмечено только у больных с циррозом печени, при этом рекомендуется уменьшить 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.

Чрезвычайно важным аспектом возможности широко использовать НПВП у больных ОА является его переносимость. Еще в эксперименте на животных было отмечено, что ацеклофенак при равной эффективности с неселективными НПВП оказывает на слизистую ЖКТ гораздо меньшее повреждающее действие: его ulcerогенная доза в эксперименте была примерно в 4 раза выше, чем у диклофенака, индометацина и напроксена. Более поздние исследования показали, что ацеклофенак преимущественно ингибирует ЦОГ-2 [48] и по механизму действия относится к числу селективных НПВП. По данным метаанализа 13 рандомизированных двойных слепых исследований, включивших 3574 больных с ревматическими заболеваниями, показано, что побочные реакции при приеме ацеклофенака развивались в 1,38 раза реже, чем при приеме других НПВП в течение 3–6 мес ( $p < 0,001$ ) [49]. В другом метаанализе данных 28 исследований переносимости 16 НПВП суммарный относительный риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ был минимальным у ацеклофенака (1,4) и максимальным у азапропазона (18,4); рис. 4 [50]. Еще в одном метаанализе [51], включившем 9 исследований ( $n=2422$ ) по оценке боли (9 исследований), функции (8 исследований) и безопасности (7 исследований), при лечении ацеклофенаком в сравнении с другими НПВП было показано отсутствие различий во влиянии на боль между ацеклофенаком и другими НПВП (стандартизованная разница средних  $-0,30$ ; 95% доверительный интервал – ДИ от  $-0,62$  до  $0,01$ ), большее улучшение функции на фоне ацеклофенака (стандартизованная разница средних  $-0,29$ ; 95% ДИ от  $-0,50$  до  $-0,03$ ) и меньшее число желудочно-кишечных осложнений при применении ацеклофенака (относительный риск  $0,69$ ; 95% ДИ от  $0,57$  до  $0,83$ ).

 **АЭРТАЛ®**  
ацеклофенак



Ацеклофенак обладает лучшей ЖКТ-переносимостью среди НПВП<sup>1</sup>



Существенное снижение интенсивности боли<sup>2</sup> и улучшение функциональной активности суставов<sup>3</sup>



Высокая комплаентность терапии (94%)<sup>4</sup>

**БЕЗОПАСНОСТЬ  
ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ!\***

1. Jordi Castellsague et al. Project Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project). Drug Saf 2012; 35 (12): 1127-1146, p.1141. // 2. 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. // 3. G. Pasero, G. Ruju and coauthors. Aceclofenac versus naproxen in the treatment of ankylosing spondylitis: a double-blind, controlled study. Current Therapeutic Research Vol. 55, No. 7, July 1994. // 4. Lemmel EM et al. 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. // \*Безопасность медикаментозной терапии.



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия): г. Москва  
119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8  
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56  
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Реклама

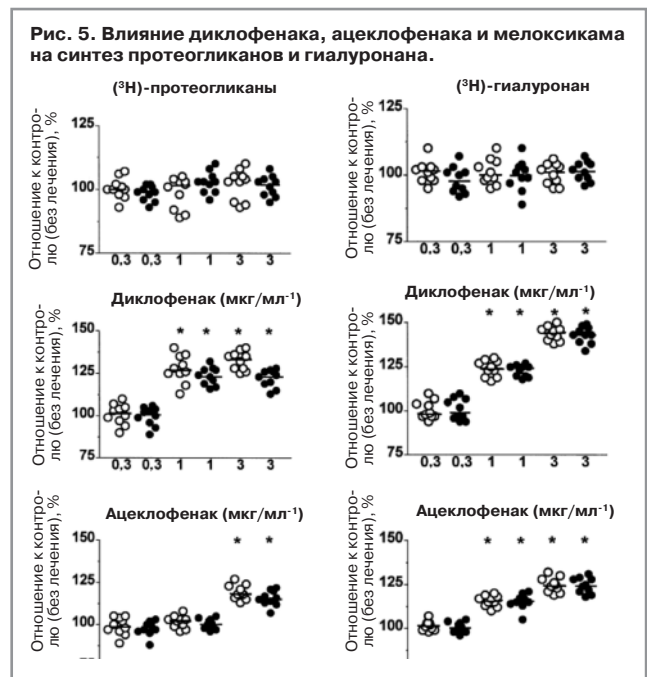
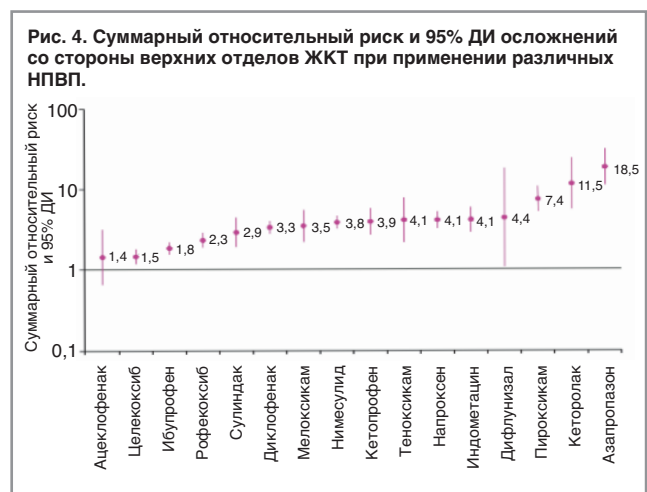
**Таблица 3. Эффективность ацеклофенака в сравнении с другими НПВП при ОА (гонартроз)**

Автор	Дозы	Уменьшение боли (ВАШ)	Больных с уменьшением боли в покое/при движении, %	OSI/SIG счет	Функциональный счет коленного сустава	Больные с уменьшением БС/ВС, %
<i>Сравнение с пироксикамом</i>						
P.Busquire и соавт. [44]	A 200 мг/с П 20 мг/с	-33,8*** -34,8***	Нет данных	-4,6*** -5***	-3,7*** -2,8****	Нет данных
G.Torri и соавт. [45]	A 200 мг/с П 20 мг/с	-35,7** -38,5**	Нет данных	-5,6** -5,5**	Нет данных	Нет данных
<i>Сравнение с диклофенаком</i>						
C.Diaz и соавт. [43]	A 200 мг/с Д 150 мг/с	-29,1*** -29,2***	Нет данных	-5,1*** -5***	-3,4** -3**	Нет данных
D.Ward и соавт. [46]	A 200 мг/с Д 150 мг/с	Нет данных	74,5***/70,2** 70,4***/62,8	Нет данных	Нет данных	72,4*/58,3* 66,7*/53,8*
<i>Сравнение с напроксеном</i>						
D.Kornasoff и соавт. [47]	A 200 мг/с Н 1000 мг/с	Нет данных	76,2/83,4 81,8/86,1	Нет данных	Нет данных	82/73 86,5/75,1

Примечание. А – ацеклофенак, П – пироксикам, Д – диклофенак, Н – напроксен, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, OSI/SIG – , БС – , ВС – .

Переносимость ацеклофенака по сравнению с диклофенаком детально была 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) [52]. В исследование включались лица старше 50 лет. Результаты исследования (см. рис. 4) 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. Анализ частоты желудочно-кишечных кровотечений у 142 776 больных за 18-месячный период также продемонстрировал преимущества ацеклофенака: наибольшая частота этого серьезного осложнения, каковым являются кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта, наблюдалась при назначении пироксикама, кеторолака и индометацина [53]. При двойном слепом рандомизированном эндоскопическом исследовании [54] было показано, что ацеклофенак в дозе 150 мг/сут по действию на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки не отличался от плацебо, но был более безопасным, чем диклофенак в дозе всего 75 мг/сут. В этом исследовании было показано, что диклофенак достоверно ( $p < 0,05$ ) снижал уровень в слизистой желудка гастропротектора гексозамина, а прием ацеклофенака сопровождался увеличением уровня гексозамина ( $p < 0,001$ ). Прием именно ацеклофенака, а не диклофенака, приводил к достоверному снижению рН в желудке ( $p < 0,05$ ) [54].

Приведенные данные многочисленных исследований свидетельствуют о сопоставимой эффективности ацеклофенака с диклофенаком и другими неселективными НПВП при лучшей переносимости, что позволяет считать ацеклофенак (Аэртал) препаратом, показанным больным ОА. Но у больных с ОА во внимание должна приниматься и возможность влияния на основной патологический субстрат при ОА – на состояние хряща. Синтез гликозаминогликанов, макромолекул матрикса хряща, ингибируется цитокином интерлейкином (ИЛ)-1 $\beta$ . В ряде исследований, как экспериментальных (in vitro на синовиальных клетках и хондроцитах суставов человека с ОА [55, 56]), так и у больных с ОА [57], были показаны увеличение продукции провоспалительных медиаторов ИЛ-1 $\beta$  и фактора некроза опухоли а при остеоартрозе, а также ингибция этой продукции ацеклофенаком. Кроме того, ацеклофенак стимулирует синтез антагонистов рецепторов ИЛ-1, которые блокируют стимуляцию синтеза простагландина Е (провоспалительного простагландина), опосредованную ИЛ-1 $\beta$  [58]. Более того, недавние исследования на хондроцитах суставов кролика и клетках синовиальной оболочки



человека при ревматоидном артрите [59, 60] показали, что 4-гидроксиацеклофенак (метаболит ацеклофенака) имеет хондропротективную способность, так как подавляет опосредованную ИЛ-1 $\beta$  продукцию металлопротеаз и освобождает протеогликанов.

Параметр	Индометацин	Напроксен	Ацеклофенак	Целекоксиб
Возраст, лет	70±2	67±3	63±2	70±3
Пол (жен/муж)	4/1	3/2	4/1	4/1
Гистологическое повреждение хряща (счет по Манкину)	3±1	4±1	6±2	5±2
Скорость синтеза протеогликанов (нмоль/ч на 1 г)	6,8±2,3	3,4±1,9	4,8±9	5,5±1,8
% распада новых протеогликанов	11±2	13±	12±2	11±2
Общий распад протеогликанов, %	9±2	7±	5±1	±1
Содержание протеогликанов, мг/г	22,2±2	19±1	17±6	19±1

В исследовании L. Blot и соавт. сравнено влияние на хрящ, полученный у 40 больных ОА при артроскопии, диклофенака, ацеклофенака и мелоксикама [23]. У всех больных за 3 нед до артроскопии были отменены НПВП, при необходимости принимались анальгетики (парацетамол или декстропропоксифена хлорид), не допускалось внутрисуставное введение стероидов за 2 мес до артроскопии. После обработки образцы ткани хряща оценивались по системе Mankin (1971 г.): оценка структуры (0 – норма, 1 – неровность поверхности, 2 – паннус и неровность поверхности, 3 – трещины переходной зоны, 4 – трещины радиальной зоны, 5 – глубокие трещины и 6 – полная дезорганизация ткани); оценка клеток (0 – норма, 1 – диффузное увеличение клеток, 2 – клоны, 3 – уменьшение числа клеток); оценка интенсивности окраски сафранином-О (1 – слабое снижение окраски, 2 – умеренное снижение и 3 – сильное снижение). В соответствии с оценкой по Mankin умеренная тяжесть ОА оценена у 20 больных ОА со счетом 2–5; при счете 6–9 оценена выраженная тяжесть ОА у 20 больных. Культура тканей обрабатывалась разной концентрацией НПВП.

При обработке культуры ткани хряща тремя разными концентрациями диклофенака не отмечено достоверного изменения числа молекул вновь синтезированных протеогликанов, в то время как в образцах хряща, инкубированных с ацеклофенаком (в концентрации 1 и 3 мкг/мл<sup>-1</sup>) и мелоксикамом (в концентрации 3 мкг/мл<sup>-1</sup>), отмечалось достоверное увеличение синтеза протеогликанов ( $p=0,002$ ); рис. 5. Увеличение синтеза протеогликанов было более выражено при обработке ткани ацеклофенаком по сравнению с мелоксикамом. Увеличение синтеза протеогликанов было достоверно выше в образцах с умеренной тяжестью ОА при обработке мелоксикамом в концентрации 3 мкг/мл<sup>-1</sup> ( $p<0,001$ ) и ацеклофенаком в концентрации 1 мкг/мл<sup>-1</sup> ( $p<0,001$ ) и 3 мкг/мл<sup>-1</sup> ( $p<0,001$ ). При инкубации ткани диклофенаком не изменялось и число вновь синтезированных молекул гиалуронана (см. рис. 5), а при инкубации ацеклофенаком и мелоксикамом в концентрации 1–3 мкг/мл<sup>-1</sup> синтез гиалуронана достоверно нарастал дозозависимо ( $p=0,002$ ) в одинаковой мере и при умеренной, и при выраженной тяжести ОА. Кроме того, ацеклофенак и мелоксикам уменьшали распад вновь образованных молекул гиалуронана. Таким образом, следует заключить, что и ацеклофенак, и мелоксикам оказывают позитивный эффект на метаболизм гиалуронана, причем эффект ацеклофенака был более выраженным.

## Заключение

Ацеклофенак продемонстрировал эффект в отношении боли и функциональных ограничений при ОА крупных суставов, сопоставимый с широко применяемыми другими неселективными НПВП, при лучшей переносимости. В экспериментальных исследованиях показано позитивное влияние ацеклофенака на синтез гиалуронана и протеогликанов при уменьшении их распада, что позволяет рекомендовать препарат для длительного при необходимости

применения у больных ОА.

## Литература/References

1. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lefeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011; 377: 2115–26.
2. Dawson JLI, Linsell L, Zondervan K et al. Impact of persistent hip or knee pain overall health status in elderly People: a longitudinal population study. *Arthr Rheum* 2005; 53: 368–74.
3. Bruyere O, Cooper CC, Pelletier J-P et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Sem Arthr Rheum* 2014; 44: 252–63.
4. Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. *Vital Health Stat* 10 1999.
5. Ruoff G. Management of pain in patients with multiple health problems: a guide for the practicing physician. *Am J Med* 1998; 105 (1B): 53S–60S.
6. Janssen M, Dijkmans B, van der Sluijs FA. Upper gastrointestinal complaints and complication in chronic rheumatic patients in comparison with other chronic diseases. *Br J Rheum* 1992; 31: 747–52.
7. Насонова В.А., Сигидин Я.А. Патогенетическая терапия ревматических заболеваний. М., 1985; с. 58–63. / Nasonova V.A., Sigidin Ya.A. Patogeneticheskaja terapija revmaticheskikh zabolevanij. M., 1985; s. 58–63. [in Russian]
8. Haskisson EC. Clinical aspects of chondroprotection. *Sem Arthr Rheum* 1990; 19: 30–2.
9. Doherty M. Chondroprotection by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 619–21.
10. Brandt KD. The mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheum* 1991; 18: 120–1.
11. Ostensen M. Cartilage changes in arthritis do non-steroidal antiphlogistics have positive or negative effects? *Tidsskr-Nor-Laegeforen* 1991; 111: 838–40.
12. Manicourt DH, Pita JC. Progressive depletion of hyaluronic acid in early experimental osteoarthritis in dogs. *Arthr Rheum* 1988; 31: 538–44.
13. Sweet MB, Thonar EJ, Immelman AR, Solomon L. Biochemical changes in progressive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 387–98.
14. Thonar EJ, Sweet MB, Immelman AR, Lyons G. Hyaluronate in articular cartilage: age-related changes. *Calcif Tissue Res* 1978; 26: 19–21.
15. Rizkalla G, Reiner A, Bogoch T, Poole AR. Studies of the articular cartilage proteoglycan aggrecan in health and osteoarthritis. Evidence of molecular heterogeneity and extensive molecular changes in disease. *J Clin Res* 1992; 90: 2268–77.
16. Holmes MW, Bayliss MT, Muir H. Hyaluronic acid in human articular cartilage. Age-related changes in content and size. *Biochem J* 1988; 250: 435–41.
17. Meyer-Carrive I, Ghosh P. Effects of tiaprofenic acid (Surgam) on cartilage proteoglycans in the rabbit joint immobilization model. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 448–55.
18. Vries BJ, Van der Berg W. Impact of NSAIDs on murine antigen induced arthritis. A light microscopic investigation of anti-inflammatory and bone protective effects. *J Rheum* 1990; 17: 295–303.
19. Osteoarthritis. Clinical and Experimental aspects. Ed. J.-E. Reginster, J.-P. Pelletier, Y. Henrotin. Springer, 1999.
20. Haskisson EC, Berry H, Gishen P et al. Effects of anti-inflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee. *J Rheum* 1995; 22: 1941–6.
21. Rashad S, Revell P, Hemingway A et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis. *Lancet* 1989; i: 519–22.
22. Howell DS, Pita JC, Muller FJ et al. Treatment of OA with tiaprofenic acid: biochemical and histological protection against cartilage breakdown in the Pond-Nuki canine model. *J Rheum* 1991; 18 (Suppl. 27): 138–42.
23. Blot L, Marcellis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human articular cartilage. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 1413–21.



24. Ding C. Do NSAIDs affect the progression of osteoarthritis? *Inflammation* 2002; 131: 1413–21.
25. Dingle JT. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on human articular cartilage glycosaminoglycan synthesis. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7: 313–4.
26. Henrotin Y, Reginster JY. In-vitro differences among nonsteroidal anti-inflammatory drugs in their activities related to osteoarthritis pathophysiology. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7: 355–7.
27. Makherje P, Rachita C, Aisen PS, Pasinetti GM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: S7–S11.
28. Fernandes JC, Caron JP, Martel-Pelletier J et al. Effects of tenidap on the progression of osteoarthritic lesions in a canine experimental model. Suppression of metalloproteinase and interleukin-1 activity. *Arthr Rheum* 1997; 40: 284–94.
29. Pelletier JC, Lajeunesse D, Jovanovic DV et al. Carprofen simultaneously reduces progression on morphological changes in cartilage and subchondral bone in experimental dog osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2893–902.
30. Ratcliffe A, Azzo W, Saed-Nejad F et al. In vivo effects of naproxen on composition, proteoglycan metabolism, and matrix metalloproteinase activities in canine articular cartilage. *J Orthop Res* 1993; 11: 163–71.
31. Serni U, Manoni A, Benucci M. Is there preliminary in-vivo evidence for an influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on progression in osteoarthritis? Part II-evidence from animal models. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7: 351–2.
32. Mastbergen SC, Lafeber FP, Bijlsma JW. Selective COX-2 inhibition prevents proinflammatory cytokine-induced cartilage damage. *Rheumatology (Oxf)* 2002; 41: 801–8.
33. Hajjaji EI, Marcellis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Celecoxib has a positive effect on the overall metabolism of hyaluronan and proteoglycans in human osteoarthritic cartilage. *J Rheumatol* 2003; 30: 2444–51.
34. Mastbergen SC, Bijlsma JW, Lafeber FP. Selective COX-2 inhibition is favorable to human early and late-stage osteoarthritis: a human in vitro study. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13: 519–26.
35. Mastbergen SC, Jansen NW, Bijlsma JW, Lafeber FP. Differential direct effects of cyclooxygenase-1/2 inhibition on proteoglycan turnover of human osteoarthritic cartilage: an in vitro study. *Arthritis Res Therapy* 2006; 8: R2. DOI: 10.1186/ar1846
36. Collier S, Ghosh P. Comparison of the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on proteoglycan synthesis by articular cartilage explant and chondrocyte monolayer cultures. *Biochem Pharmacol* 1991; 41: 1375–84.
37. Smith RL, Kajiyama G, Lane NE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on normal and interleukin 1 treated human articular chondrocyte metabolism in vitro. *J Rheumatol* 1995; 22: 1131–7.
38. David MJ, Vignon E, Peschard MJ et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on glycosyltransferase activity from human osteoarthritic cartilage. *Br J Rheumatol* 1992; 31 (Suppl. 1): 13–7.
39. Bort R, Ponsoda X, Carrasco E et al. Metabolism of aceclofenac in humans. *Drug Metab Dispos* 1996; 24: 834–41.
40. Henrotin Y, de Leval X, Mathy-Harlet M et al. In vitro effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators. *Inflamm Res* 2001; 50: 391–9.
41. Hinz B, Rau T, Auge D et al. Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 222–35.
42. Yamazaki R, Kawai S, Matsuzaki T et al. Aceclofenac blocks prostaglandin E2 production following its intracellular conversion into cyclooxygenase inhibitors. *Eur J Pharmacol* 1997; 328: 181–7.
43. Diaz C, Rodriguez de la Serna A, Geli C et al. Efficacy and tolerability of aceclofenac versus diclofenac in the treatment of knee osteoarthritis: a multicenter study. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1996; 16: 17–22.
44. Perez Busquier M, Calero E, Rodriguez M et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment osteoarthritis. *Clin Rheum* 1997; 16: 154–9.
45. 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: 576–83.
46. Ward DE, Veys EM, Bowdler JM et al. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheum* 1995; 14: 656–62.
47. Kornasoff D, Frerick H, Bowdler JM et al. Aceclofenac as a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheum* 1997; 16: 32–8.
48. 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; 8 (Suppl. B): Th053.
49. 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.
50. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert D 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: 0114-916/12/0012-1127
51. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol* 2017; 4: 11–8. DOI: 10.5152/eurjrheum.2017.160080
52. Huskisson EC, Irani M, Murray F. A large prospective open-label, multicenter SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheumatol Inflamm* 2000; 17 (1): 1–7.
53. 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.
54. 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.
55. Martel-Pelletier J, Cloutier J-M, Pelletier J-P. Effect of aceclofenac and diclofenac on synovial inflammatory factors in human osteoarthritis. *Clin Drug Invest* 1997; 14: 226–32.
56. Henrotin Y, de Laval X, Mathy-Harlet M et al. In vitro effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators. *Inflamm Res* 1997; 25: 314–9.
57. 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; 41: 171–8.
58. 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 [abstr.]. *Osteoarthritis Cartilage* 2000; 8 (Suppl. S27).
59. 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; 401: 429–36.
60. Yamazaki R, Kawai S, Mizushima Y et al. A major metabolite of aceclofenac, 4-hydroxy aceclofenac, suppressed the production of interstitial pro-collagenase|proMMP-1 and prostromelysin-1|proMMP-3 human rheumatoid synovial cells. *Inflamm Res* 2000; 49: 133–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ