

Применение ацеклофенака (Аэртал) на ранних стадиях гонартроза

Н.В.Загородний, А.Н.Ивашкин, А.Р.Закирова✉, Т.О.Скипенко

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;
ГБУЗ Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения г. Москвы. 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42

Цель данного исследования – оценка эффективности и безопасности применения препарата Аэртал® в лечении пациентов с гонартрозом на ранних стадиях. В группу исследования вошли пациенты с гонартрозом I–II стадии. Репрезентативная группа состояла из 80 пациентов (43 женщины и 37 мужчин), средний возраст составил 58 лет. Все исследуемые были рандомизированы на две группы консервативного лечения (А и В). Пациенты либо получали Аэртал® 100 мг 2 раза в день, либо диклофенак 75 мг 2 раза в день в течение 6 нед. Среднее значение по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) для оценки интенсивности болевого синдрома в группе А составило 7,4, в группе В – 7,6. После 6 нед консервативного лечения индекс ВАШ снизился до 3,8 в группе А и 5,4 – в группе В, показывая значительное снижение интенсивности боли. Значение индекса Western Ontario McMaster (WOMAC) в группе А $31,68 \pm 12,41$ (>40), в группе В $36,17 \pm 10,32$ (>40). Аналогичным образом индекс WOMAC снизился до 6,28 в группе А и 19,42 – в группе В, что показывает значительное снижение затруднений в повседневной физической деятельности, в том числе улучшение качества жизни пациентов. Результаты данного исследования выявили более благоприятный профиль безопасности группы В (Аэртал®) по сравнению с группой А (диклофенак) на фоне практически равнозначной эффективности препаратов обеих групп. При этом Аэртал® обладает значительно лучшей желудочно-кишечной переносимостью, чем диклофенак. Исходя из представленных данных, можно констатировать, что ключевым моментом в выборе нестероидного противовоспалительного препарата врачом-ортопедом являются его высокая клиническая эффективность, безопасность, а также хорошая переносимость.

Ключевые слова: гонартроз, коленный сустав, ацеклофенак (Аэртал).

✉ arthro@mail.ru

Для цитирования: Загородний Н.В., Ивашкин А.Н., Закирова А.Р., Скипенко Т.О. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 42–45.

Use of aceclofenac (Aertal) in early stages arthrosis of the knee joint

N.V.Zagorodniy, A.N.Ivashkin, A.R.Zakirova✉, T.O.Skipenko

People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6;
City Clinical Hospital №31 of the Department of Health of Moscow. 119415, Russian Federation, Moscow, ul. Lobachevskogo, d. 42

The purpose of this study was in the assessment of the efficacy and safety of Aertal® in patients with knee OA in its early stages. The study group consisted of patients with gonarthrosis stage I–II. Representative group consisted of 80 patients (43 women and 37 men), mean age was 58 years. All subjects were randomized to conservative treatment groups (A and B). Patients received either Aertal® 100 mg 2 times a day, or diclofenac 75 mg 2 times a day for 6 weeks. The average value of the visual analogue scale (VAS) for pain intensity estimates in group A was 7.4, group B – 7.6. After 6 weeks of conservative therapy VAS index fell to 3.8 in group A and 5.4 – in group B, showing a significant reduction in pain intensity. The Western Ontario McMaster (WOMAC) index in group A was $31,68 \pm 12,41$ (>40), in the group B $36,17 \pm 10,32$ (>40). Similarly, the WOMAC index fell to 6.28 in group A and to 19.42 – in group B, which shows a significant decrease of difficulty in daily physical activities, including improving the quality of life of patients. The results of this study showed a favorable safety profile in the group B (Aertal®) compared with group A (diclofenac), against the background of almost equivalent efficacy of both groups. Thus Aertal® has much better gastrointestinal tolerability than diclofenac. Based on the data, it can be stated that the key issue in choosing NSAID orthopedic surgeon is its high clinical efficacy, safety, and well-tolerated.

Key words: arthrosis, knee joint, aceclofenac (Aertal).

✉ arthro@mail.ru

For citation: Zagorodniy N.V., Ivashkin A.N., Zakirova A.R., Skipenko T.O. Use of aceclofenac (Aertal) in early stages arthrosis of the knee joint. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 42–45.

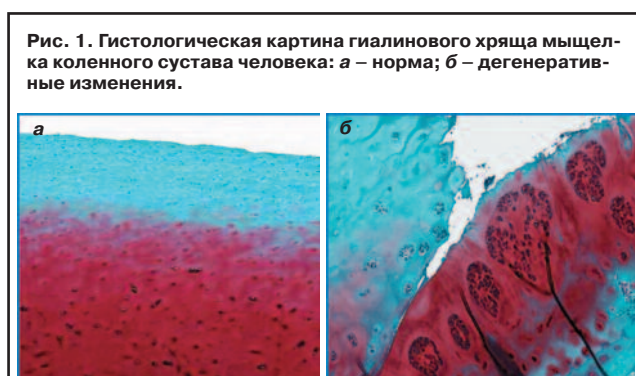
Введение

В наши дни одной из самых актуальных и недостаточно изученных проблем современной артрологии является лечение заболеваний суставного хряща коленного сустава.

Как известно, независимо от генеза (травма, аваскулярный некроз субхондральной кости и хряща, остеоартроз – ОА, воспалительные ревматические заболевания, рассекающий остеохондрит, или болезнь Кенига) при отсутствии лечения поврежденного гиалинового хряща, обладающего ограниченной способностью к регенерации, в коленном суставе могут возникать распространенные де-

генеративные изменения (рис. 1, 2). Частично поврежденная хрящевая ткань не восстанавливается и в течение длительного времени может находиться в неизменном состоянии, так как не действует механизм запуска регенерации [1].

При дегенеративных заболеваниях коленного сустава в синовиальной жидкости появляются цитокины и фермент



стромелизин, которые в большей степени способствуют дегенерации хряща, чем его восстановлению. По мнению некоторых авторов, одной из основных причин плохого восстановления хряща является малое количество клеток, способных делиться, а основная часть репарации осуществляется за счет внеклеточного матрикса, который почти наполовину составляет основной белок соединительной ткани – коллаген [2]. В область дефекта из субхондрального костномозгового пространства проникают клетки костного мозга, среди которых находятся и стволовые клетки-предшественники хондроцитов. Эти клетки дают начало регенерации хряща, но из-за большого количества клеток гемопоэтического ряда и прочих сопутствующих клеток в области дефекта развивается воспалительная реакция [3]. Вновь образующаяся ткань носит характер скорее соединительнотканной, чем хрящевой, она значительно отличается от нормального хряща по биомеханическим и биохимическим свойствам, чем нарушает гомеостаз синовиальной среды сустава [4].

Считается также, что уже начиная с 30–40-летнего возраста на поверхности суставного хряща коленного сустава (особенно в нагружаемых зонах) обнаруживаются признаки возрастной эволюции – фибрилляции (разволокнения), а при более детальном микроскопическом исследовании можно выявить множественные его разломы и расщепления [5].

Соответственно, нарушение структуры и функции суставного хряща приводит к болевому синдрому (БС), снижению объема движений, деформации коленного сустава и в конечном итоге – к прогрессивной потере хрящевой ткани и необратимым артрозным изменениям [6].

Методом выбора при лечении пациентов с гонартрозом на более поздних стадиях является эндопротезирование коленного сустава. На ранних стадиях, при комплексной консервативной терапии (включающей в себя хондропротекторы как перорально, так и внутрисуставно, физиопроцедуры, лечебные ванны, массаж, лечебное плавание, лечебную физкультуру), важнейшую роль играет снижение БС. Препаратами выбора для лечения БС на ранних стадиях гонартроза являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

НПВП хорошо проникают в органы и ткани, особенно в очаг воспаления и синовиальную жидкость (в полости сустава). НПВП выделяются из организма с мочой, некоторые выделяются частично с желчью. Период полувыведения широко варьируется в зависимости от препарата.

Механизм действия НПВП заключается в неизбирательном или же избирательном угнетении (ингибировании) ими разновидностей фермента циклооксигеназы (ЦОГ). ЦОГ содержится во многих тканях нашего организма и отвечает за выработку различных биологически активных веществ: простагландинов, простациклинов, тромбксана и др. Простагландины же, в свою очередь, являются медиаторами воспаления, и чем их больше, тем более выражен воспалительный процесс. НПВП, ингибируя ЦОГ, снижают уровень содержания в тканях простагландинов, и воспалительный процесс регрессирует.

Некоторые НПВП обладают рядом достаточно серьезных побочных эффектов, а другие препараты этой же группы таковыми не характеризуются. Это обусловлено особенностями механизма действия, влияния лекарственных веществ на разновидности ЦОГ – ЦОГ-1, ЦОГ-2 и ЦОГ-3 [7].

При лечении БС на ранних стадиях гонартроза широкое применение нашел ацеклофенак (Аэртал®), который был зарегистрирован на территории Российской Федерации в 2002 г. Препарат является производным фенилуксусной кислоты и применяется для лечения боли и воспаления при ОА, ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилоартрите. Лечебная доза препарата ацеклофенак

(Аэртал®) составляет 200 мг/сут. Ацеклофенак быстро и полностью всасывается после приема внутрь. Время достижения максимальной концентрации – 1,25–3 ч. Связь с белками плазмы (альбуминами) – 99%. Ацеклофенак циркулирует главным образом в неизменном виде, основным его метаболитом является 4'-гидроксиацеклофенак. Период полувыведения – 4 ч. Выводится почками, преимущественно в виде гидроксипроизводных (около 2/3 введенной дозы).

Помимо снижения БС немаловажной особенностью данного препарата является его способность проникать в синовиальную жидкость, где его концентрация достигает 57% от уровня концентрации в плазме, и подавлять местную активность, что особенно важно для пациентов с гонартрозом, которые страдают сопутствующими заболеваниями. Кроме того, фармакокинетика Аэртала (ацеклофенака) не меняется с возрастом, что очень важно при назначении его пожилым больным, а биодоступность не снижается при приеме с пищей [8]. Как и другие НПВП, ацеклофенак ингибирует обе изоформы ЦОГ – ключевого фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины, простаглицлин (простагландин I₂), тромбосан А₂. Подавление активности ЦОГ-2 является одним из ведущих механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВП, в то время как снижение активности ЦОГ-1 может приводить к развитию побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [9].

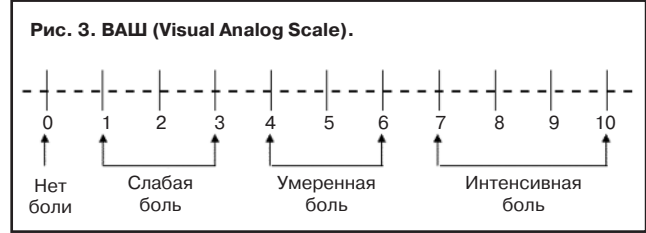
Во многих зарубежных исследованиях доказано, что ацеклофенак (Аэртал®) обладает улучшенной переносимостью из-за слабого угнетения простагландинов слизистой оболочки желудка.

Как известно, одним из побочных эффектов НПВП является их возможное неблагоприятное воздействие на суставной хрящ, что особенно актуально при лечении больных с суставным синдромом, в частности при гонартрозе. Как известно, интерлейкин-1β (ИЛ-1β) подавляет синтез хондроцитов и инициирует процессы дегградации хряща в результате усиления высвобождения протеолитических ферментов. В исследованиях зарубежных коллег было доказано, что некоторые неселективные НПВП, такие как индометацин, ибупрофен и другие, при длительном применении угнетают пролиферацию хондроцитов, вызывая тем самым усиление процессов дегградации хрящевой ткани [10].

Помимо этого отечественные научные исследования (Н.В.Чичасова, 2005) свидетельствуют о нарастании частоты деструктивных изменений суставного хряща при приеме индометацина и напроксена, выявляемых рентгенологически [11]. Этим же автором установлено стимулирующее влияние ацеклофенака на синтез антагониста рецепторов ИЛ-1β в человеческих хондроцитах и подавление продукции металлопротеиназ [11].

В нескольких зарубежных исследованиях доказана способность Аэртала (ацеклофенака) ингибировать синтез ряда провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α и ИЛ-1β), что имеет важное значение при использовании его как при воспалительных заболеваниях суставов (ревматоидный артрит, подагрический артрит, анкилозирующий спондилит и др.), так и при ОА. Так, например, в 2001 г. результаты исследования Y.Nengotin и соавт. показали потенциальную способность ацеклофенака оказывать влияние на процессы дегградации матрикса хряща за счет ингибирования активности ИЛ-1β и стимуляции синтеза глюкозаминогликанов в хряще при ОА [12].

Применение ацеклофенака при гонартрозе является патогенетически обоснованным, так как в исследовании, выполненном *in vitro* на хряще, полученном при оперативном лечении больных ОА, было показано, что использование этого препарата, который приводил к стимуляции синтеза глюкозаминогликанов в хрящевой ткани у боль-



ных ОА, увеличивало число [³H]-PG-молекул, участвующих в синтезе простагландинов хряща, а также повышало концентрацию вновь синтезированных молекул гиалуроновой кислоты [13]. В другом 8-недельном двойном слепом исследовании у пациентов с ОА коленных суставов (n=240) применяли ацеклофенак и пироксикам. На фоне терапии в обеих группах отмечались существенное уменьшение интенсивности боли и улучшение функции суставов согласно индексу тяжести ОА LOSI (Lequense Osteoarthritis Severity Index), однако лучший результат наблюдался у больных, получавших ацеклофенак [14]. Аналогичные результаты были получены и в другом сравнительном исследовании ацеклофенака и пироксикама у больных гонартрозом [15].

Цель данного исследования – оценить эффективность и безопасность применения препарата Аэртал® в лечении пациентов с гонартрозом на ранних стадиях.

Материал и методы

В группу исследования вошли пациенты с гонартрозом 1–2-й степени, которые соответствовали критериям включения и готовы были дать добровольное информированное согласие. Репрезентативная группа состояла из 80 пациентов (43 женщины и 37 мужчин), пролеченных консервативно на базе ортопедического отделения Городской клинической больницы №31 г. Москвы. Средний возраст исследуемых пациентов составил 58 лет.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Пациенты мужского и женского пола 40 лет и старше.
2. Диагноз: гонартроз 1–2-й степени.
3. Минимальный индекс по шкале WOMAC (Western Ontario McMaster) – 40 баллов.
3. Минимальный индекс по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 4 и более (рис. 3).

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Пациенты с наличием психических расстройств.
2. Наличие в анамнезе других ревматических заболеваний.
3. Вторичный гонартроз.
4. Наличие в анамнезе гастрита, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, а также желудочно-кишечных кровотечений.
5. Пациенты с нарушением функции почек.
6. Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.
7. Беременные и кормящие женщины.
8. Пациенты с наличием гиперчувствительности к ацеклофенаку, диклофенаку или любому другому НПВП.
9. Пациенты, принимающие кортикостероиды, ацетилсалициловую кислоту, варфарин, тиклопидин или любой другой препарат, который воздействует на функцию тромбоцитов.

Все исследуемые были рандомизированы на 2 группы консервативного лечения (А и В). Пациенты либо получали Аэртал® 100 мг 2 раза в день, либо диклофенак 75 мг 2 раза в день в течение 6 нед. В течение скринингового посещения выполнялись медицинский осмотр, опрос и рентгенография коленного сустава. При этом необходимые лабораторные исследования проводились перед введением препарата, а также после завершения курса лечения (в конце 6-й недели).

Клиническое обследование выполнялось в начале исследования (визит 1), при рандомизации и на 2, 4 и 6-й неделе после начала курса консервативной терапии.

Опросник WOMAC был использован с целью анализа полученных данных, оценки результата улучшения качества жизни пациентов. Интенсивность БС оценивали по результатам ВАШ. В конце исследования была выполнена статистическая оценка, результаты были проанализированы с использованием программного обеспечения SPSS.

Результаты

В исследование были включены 80 пациентов, из них 37 мужчин и 43 женщины, средний возраст которых составил 58 лет. Исследуемые пациенты были разделены на 2 группы – по 40 пациентов в каждой. В ходе наблюдения при последующих визитах из исследования выбыли 18 пациентов (12 – из группы А и 6 – из группы В). Таким образом, завершили исследование 62 пациента: 28 пациентов из группы А и 34 – из группы В.

Среднее значение по ВАШ для оценки интенсивности БС в группе А составило 7,4, в группе В – 7,6. После 6 нед консервативного лечения индекс ВАШ снизился до 3,8 в группе А и 5,4 – в группе В, показывая значительное снижение интенсивности боли.

Значение индекса WOMAC: в группе А $31,68 \pm 12,41$ (>40), в группе В $36,17 \pm 10,32$ (>40). Аналогичным образом индекс WOMAC снизился до 6,28 в группе А и 19,42 – в группе В, что показывает значительное снижение затруднений в повседневной физической деятельности, в том числе улучшение качества жизни пациентов.

Таким образом, в ходе анализа полученных результатов в исследуемых группах выявлено значительное снижение индексов WOMAC и ВАШ.

1. В группе А (группа диклофенака) значение индекса ВАШ снизилось с 7,409 ($\approx 7,4$) до 3,827 ($\approx 3,8$); $p=0,000$; индекс WOMAC снизился с 32,75 до 7,38 ($p=0,000$).
2. В группе В (группа ацеклофенака) значение индекса ВАШ снизилось с 7,618 ($\approx 7,6$) до 5,412 ($\approx 5,4$); $p=0,001$; тогда как индекс WOMAC снизился с 37,29 до 21,50 ($p=0,000$), что показывает эффективность обоих препаратов.

Выявлены также значительное снижение тяжести заболевания и улучшение качества жизни пациентов в обеих группах в конце лечения. Однако профиль безопасности в группе А (диклофенак) не был статистически значимым ($p=0,782$) по сравнению с группой В (ацеклофенак); $p=0,021$.

Обсуждение

Результаты данного исследования выявили более благоприятный профиль безопасности группы В (Аэртал®) по сравнению с группой А (диклофенак) на фоне практически равной эффективности препаратов 2 групп. При этом Аэртал® обладает значительно лучшей желудочно-кишечной переносимостью, чем диклофенак.

Несколько других зарубежных исследований также подтверждают высокую эффективность ацеклофенака на фоне низкого уровня развития побочных эффектов со стороны ЖКТ.

D.Ward и соавт. тоже провели свое исследование, в котором сравнили эффективность ацеклофенака с диклофенаком в лечении ОА и пришли к выводу, что ацеклофенак был более эффективным. Результаты исследования показали, что 71% пациентов в группе А (ацеклофенак) отметили улучшение в отношении интенсивности БС по сравнению с 59% в группе Д (диклофенак). Кроме того, переносимость ацеклофенака была очень хорошей, а уровень развития по-

бочных эффектов со стороны ЖКТ был ниже, чем в группе Д [16]. E.Lemmel и соавт. провели ряд клинических исследований, в которых изучали эффективность применения ацеклофенака при лечении хронических, острых воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата. В своих научных работах они показали значительно более низкий уровень развития побочных эффектов ацеклофенака по сравнению с другими НПВП [17].

Выводы

Таким образом, назначение ацеклофенака (Аэртал®) при лечении гонартроза на ранних стадиях оказывает как симптоматический, так и в некоторой степени патогенетический эффект. В частности, в клинических исследованиях был продемонстрирован ингибирующий эффект ацеклофенака на продукцию простагландина E_2 в синовиальной жидкости больных гонартрозом.

На основании наблюдений, полученных из данного исследования, мы можем сделать заключение:

1. Ацеклофенак является эффективным и надежным препаратом для лечения гонартроза на ранних стадиях.
2. Ацеклофенак обладает мощным болеутоляющим и противовоспалительным свойствами и улучшенной желудочно-кишечной переносимостью по сравнению с другими НПВП.

Исходя из представленных данных, можно констатировать, что ключевым моментом в выборе НПВП врачом-ортопедом являются его высокая клиническая эффективность, безопасность, а также хорошая переносимость.

Литература/References

1. Naoshi F, Yoshinari M, Masahiro N et al. Zonal gene expression of chondrocytes in osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (12): 3843–53.
2. Ogata Y, Mabuchi Y, Yoshida M et al. Purified Human Synovium Mesenchymal Stem Cells as a Good Resource for Cartilage Regeneration. *PLoS ONE* 2015; 10 (6).
3. Matsukura Y, Muneta T, Tsuji K et al. Mouse synovial mesenchymal stem cells increase in yield with knee inflammation. *J Orthop Res* 2015; 33: 246–53.
4. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthritis). *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21: 16–21. doi: 10.1016/j.joca.2012.11.012.
5. Jakobsen RB, Engebretsen L, Slauterbeck JR. An Analysis of the Quality of Cartilage Repair Studies. *J Bone Joint Surg Am* 2014; 87 (10): 2232–9.
6. Anthony J, Ferretti, DO. Osteoarthritis of the Knee: Pill, Needle, or Knife. *MHSA Primary Care* 2015 LECOM Summer CME.
7. Lanasa A, Ferrandez A. NSAID-induced gastrointestinal damage: current clinical management and recommendations for prevention. *Chin J Dig Dis* 2006; 7 (3): 127–33.
8. Ward DE, Veys EM, Bowdler JM, Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 656–62.
9. Somashekar PL, Sanjay Pai PN, Gopalkrishna Rao. Synthesis and Characterization of Specified Impurities of Aceclofenac. *Chem Sci Trans* 2013; 2 (3): 813–20.
10. Brandt KD. The mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheum* 1991; 18: 120–1.
11. Чичасова Н.В. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов. *Рус. мед. журн.* 2005; 13 (8): 539–43. / Chichasova N.V. Lechenie osteoartroza: vliianie na khriashchevuiu tkan' razlichnykh protivovospalitel'nykh preparatov. *Rus. med. zhurn.* 2005; 13 (8): 539–43. [in Russian]
12. Haskinsson EC, Irani M, Murray F. A large prospective open-label, multi-centre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheumatol Inflamm* 2000; 17: 1–7.
13. Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ et al. Aceclofenac. A reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs* 2001; 61 (9): 1351–78.
14. Pasero G, Ruju G, Macolongo R et al. Aceclofenac versus naproxen in the treatment of ankylosing spondylitis: a double-blind, controlled study. *Curr Ther Res* 1994; 55: 833–42.
15. Perez Busquiner M, Calero E, Rodriguez M et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 154–9.
16. Ward DE, Veys EM, Bowdler JM, Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1995; 14 (6): 656–62.
17. Lemmel EM, Leeb B, De Bast J, Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). *Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain.* *Curr Med Res Opin* 2002; 18 (3): 146–53.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Загородний Николай Васильевич – д-р мед. наук, проф. каф. травматологии и ортопедии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; ГБУЗ ГКБ №31

Ивашкин Александр Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. травматологии и ортопедии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; ГБУЗ ГКБ №31

Закирова Александра Рустамовна – канд. мед. наук, доц. каф. травматологии и ортопедии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; ГБУЗ ГКБ №31. E-mail: arthro@mail.ru

Скипенко Тимофей Олегович – канд. мед. наук, доц. каф. травматологии и ортопедии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; ГБУЗ ГКБ №31