

Тябут Т.Д., Буглова А.Е., Тябут Г.Д.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск
Витебский Государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

Аэртал – возвращение в клиническую практику врачей Беларуси

Tyabut T.D., Buglova A.E., Tyabut G.D.

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk
Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Belarus

Airtal – return to clinical practice of Belarusian doctors

Резюме. Статья посвящена анализу литературных данных, описывающих результаты экспериментальных и клинических исследований эффективности и безопасности ацеклофенака (аэртала), представителя неселективных НПВС. Представлены данные по применению ацеклофенака у пациентов с остеоартрозом, ревматоидным артритом, спондилоартритом и при остром и хроническом болевых синдромах.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, аэртал, ацеклофенак, остеоартрит, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, боль.

Summary. The article deals with the analysis of literature data, which describe the results of experimental and clinical studies of the efficacy and safety of Aceclofenac (Airtal), as a non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drug. There are presented data about the administration of Aceclofenac in patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and in patients with acute and chronic pain syndromes.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Airtal, Aceclofenac, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, pain.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) заняли большую нишу среди используемых в клинической практике препаратов. Уникальность их свойств (обезболивающее, жаропонижающее, противовоспалительное, иммуномодулирующее) определяет использование препаратов данной группы врачами различных специальностей. НПВС – лекарственные средства первого ряда в купирова-

нии болевых синдромов различной природы. НПВС активно назначаются для купирования симптомов воспаления в ревматологии, неврологии, гинекологии. При использовании НПВС наряду с оценкой эффективности всегда стоит проблема безопасности применения, риска развития побочных эффектов.

Механизм действия НПВС связан с подавлением активности изоферментов циклооксигеназы (ЦОГ) –

организме он практически полностью метаболизируется в печени, с образованием биологически активного 4-гидроксиацеклофенака (основной метаболит), диклофенака и 4-гидрокси-диклофенака (около 5% от введенной дозы). Период полувыведения ацеклофенака составляет 4 часа, 70–80% экскретируется с мочой, около 20% – с калом [1, 2].

Ингибирование ЦОГ-1, ЦОГ-2 и синтеза простагландинов – ключевой механизм терапевтической эффективности НПВС и развития побочных эффектов. По данным Saraf S., соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-2/ЦОГ-1 у ацеклофенака составляет 0,26, – это меньше, чем у эталонного селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба, – 0,7, но больше, чем у рофекоксиба, – 0,12 [3].

В исследовании, проведенном на эндотелиальных клетках бычьей аорты, было установлено, что для ингибирования ЦОГ-2 и ЦОГ-1 необходимы гораздо меньшие концентрации ацеклофенака, чем с индометацином [4]. Ацеклофенaк избирательно ингибирует активность ЦОГ-2 в неизменных хондроцитах и хондроцитах при остеоартрозе (ОА) [5], а также образование ПГ E2 в синовиальной жидкости пациентов с острым процессом в коленных суставах при ревматоидном артрите (РА). В исследовании использованы суточные дозы ацеклофенака – 75 мг и ди-

клофенака – 50 мг. Ацеклофенaк существенно подавлял образование ПГ E2 ($p < 0,05$), диклофенaк не влиял на этот процесс ($p > 0,05$) [6].

Противовоспалительные эффекты ацеклофенака связаны не только с ингибированием образования ПГ E2, но и ИЛ-1 β и ФНО- α , синтезируемых синовиоцитами [7–9].

Под влиянием ИЛ-1 β и ФНО- α в хрящевой и костной тканях увеличивается синтез оксида азота, усиливающего катаболические процессы в хрящевой ткани при ОА и оказывающего провоспалительные эффекты в кости. Было установлено, что ацеклофенaк, в отличие от пироксикама, в концентрациях 5 $\mu\text{g}/\text{мл}$ и 10 $\mu\text{g}/\text{мл}$ на 40 и 70% соответственно подавляет интерлейкин-стимулированный синтез оксида азота человеческими хондроцитами [10].

Имеются литературные данные о том, что НПВС могут нарушать метаболизм хрящевой ткани, ослабляя процессы синтеза и усиливая процессы деградaции суставного хряща. Ацеклофенaк в дозах 0,4–10 $\mu\text{g}/\text{мл}$ значительно увеличивает синтез гликозаминогликанов (ГАГ) в хрящевой ткани пациентов с ОА и снижает ингибиторный эффект ИЛ-1. Для сравнения: диклофенaк в сходных концентрациях не влияет на этот процесс, а напроксен в дозах 5–100 $\mu\text{g}/\text{мл}$ значительно ингибирует синтез

ГАГ в хрящевой ткани больных ОА [11]. Усиление синтеза ГАГ, блокируемого ИЛ-1, зависит от присутствия ростового фактора IGF1 [12].

В исследованиях *in vitro* было показано, что ацеклофенак и мелоксикам, в отличие от диклофенака, дозозависимо увеличивают синтез протеогликанов и гиалуронана в хрящевых клетках пациентов с ОА [13].

Терапевтический эффект ацеклофенака при РА и ОА может быть также связан со снижением базальной или ИЛ-1 β стимулированной продукции про-ММР-1 и про-ММР-3. Подобное действие характерно для основного метаболита ацеклофенака – 4-ОН-асецлофенас [14].

Суммируя представленные в литературе данные, можно отметить следующие фармакологические эффекты ацеклофенака: подавление экспрессии ЦОГ-2, угнетение синтеза простагландинов, ингибирование активности ИЛ-1,6, ФНО- α , подавление продукции оксида азота, стимуляция синтеза протеогликанов и гиалуроновой кислоты, ослабление ИЛ-1 опосредованного торможения синтеза ГАГ, ослабление экспрессии ММР-1 и ММР-3 [43].

Эффективность ацеклофенака, как и любого другого препарата, в первую очередь была доказана на экспериментальных моделях острого и хронического воспаления и клеточных культурах. Авторами ряда работ были получены данные о сходной

противовоспалительной активности ацеклофенака и диклофенака [15, 16].

Изучение безопасности применения препарата на экспериментальных животных показало, что число язв при введении в организм животных ацеклофенака было в 3,7–4,2 раза меньше, чем при использовании напроксена и диклофенака. Также показано, что проявления желудочно-кишечных кровотечений у крыс после однодневного лечения ацеклофенаком были значительно реже, чем при приеме диклофенака, однако после 4-дневного приема эти различия исчезали [17].

Клиническая эффективность ацеклофенака была доказана в ряде исследований у пациентов с ревматическими болезнями и болями различной природы. Проведенные исследования можно разделить на три группы: открытые исследования, плацебо-контролируемые исследования, сравнительные исследования ацеклофенака с другими НПВС.

Открытое исследование выполнено у пациентов с ОА (86 человек) и РА (26 человек). Лечение ацеклофенаком в течение одного месяца приводило к статистически значимому снижению боли, ее усиление наблюдалось только через 12 месяцев наблюдения [18].

Эффективность ацеклофенака у пациентов с ОА оценивалась в двух

плацебо-контролируемых исследований. В первом из них, двойном слепом многоцентровом, в параллельных группах исследования 146 рандомизированных пациентов (средний возраст 61 год) получали ацеклофенак 100 мг в день или плацебо в течение 4 недель. Выраженность болевого синдрома при движении, в покое, ночью оценивали пациенты и врачи. К окончанию исследования интенсивность боли снизилась у 79% пациентов, получавших ацеклофенак, и у 52% – в группе плацебо ($p=0,005$) [19].

В другом двойном слепом исследовании 60 пациентов в возрасте 48–64 года были рандомизированы в две группы, получавшие ацекофенак 100 мг дважды в день или плацебо в течение 28 дней. При включении в исследование пациенты имели выраженный болевой синдром. После лечения только один пациент из группы, получавшей ацеклофенак, испытывал сильную боль: в группе плацебо – 14 человек ($p<0,001$). Достоверные различия уровней боли получены и в промежуточные периоды исследования – на 7, 14, 21 и 28-й дни. Исследователи оценили эффект как хороший у 23 из 29 пациентов, леченных ацеклофенаком: в группе плацебо – у 1 из 29 [20].

Оценка эффективности и безопасности ацеклофенака в сравнении с другими НПВС представлена во многих работах. Сравнительная

характеристика эффективности ацеклофенака и диклофенака у пациентов с ОА оценивалась в 6 исследованиях. В одном из них 20 пациентов получали ацеклофенак 75 мг и 19 – диклофенак 50 мг дважды в день. Оценивалась боль в покое, при движении и при пальпации. Через 6 дней лечения уровень боли относительно исходного уровня снизился в обеих группах ($p<0,01$). Улучшение функции суставов отмечено у 71,4% пациентов в группе ацеклофенака и у 52,9% – в группе диклофенака. По мнению врачей, эффективность была значительно выше в группе ацеклофенака: оценивалась как очень хорошая у 70% пациентов, получавших ацеклофенак, и только у 36,8% больных, получавших диклофенак [21]. Исследование Diaz C. et al. подтвердило высокую эффективность ацеклофенака у пациентов с ОА при 4-недельном лечении, а также показало, что продолжительность эффекта разовой дозы ацекофенака составляет 6–12 часов, а дикофенака – 4–6 часов [22].

Длительный (трехмесячный) прием сравниваемых препаратов (116 пациентов в группе ацеклофенака и 113 в группе диклофенака) показал возможность достижения значительного снижения спонтанной боли, тяжести заболевания и боли при физических нагрузках на протяжении всего периода лечения. Авторами

исследования не было выявлено принципиальных различий в эффективности сравниваемых препаратов [23].

Наиболее крупное исследование сравнительной эффективности ацеклофенака и диклофенака проведено Diaz C. et al. [24]. Исследование проводилось в течение 6 месяцев у 335 пациентов с ОА. После 15 дней лечения индекс тяжести ОА и выраженность болевого синдрома значительно уменьшились в обеих группах ($p < 0,001$). К концу лечения ацеклофенак и диклофенак значительно улучшали функцию коленного сустава. В исследовании Ward D.E et al. [25] также показана сравнимая эффективность обоих препаратов, однако указано, что в группе, получавшей ацеклофенак, парацетамол использовался гораздо реже, чем в группе диклофенака (в среднем 14 таблеток в неделю, в группе диклофенака – 22 таблетки; $p < 0,05$).

Для сравнения эффективности ацеклофенака и напроксена проведено мультицентровое двойное слепое исследование у 374 пациентов с ОА. Суточная доза ацеклофенака составляла 200 мг, напроксена – 1000 мг. Значимых различий в эффективности обоих препаратов, оцененной по снижению боли в покое, при движении и пальпации, скованности в суставах не установлено [26].

В двойном слепом рандомизированном трехмесячном исследовании сравнивалась эффективность ацеклофенака (суточная доза 200 мг) и пироксикама (суточная доза 20 мг) у пациентов с ОА. Уровень боли по ВАШ снижался в обеих группах после 15 дней лечения и далее на протяжении всего исследования ($p < 0,01$). На фоне терапии у пациентов обеих групп также снижался индекс тяжести ОА, увеличивался объем движений в коленном суставе от 1-го к 3-му месяцу лечения ($p < 0,01$). Значимой разницы в эффективности препаратов не выявлено [27].

Представленные работы позволяют сделать вывод об эффективности ацеклофенака у пациентов с ОА. Применение препарата у данной категории пациентов позволяет снизить уровень боли в покое, при нагрузке и при пальпации, уменьшить индекс активности ОА и увеличить объем движений.

Серия двойных слепых многоцентровых исследований по применению ацеклофенака у пациентов с РА показала, что через месяц от начала терапии ацеклофенак более эффективно, чем плацебо, купирует болевой синдром, уменьшает синдром утренней скованности и ограничения движений [28]. Доказана более высокая эффективность ацеклофенака в сравнении с кетопрофеном [29, 30], сходная эффективность с диклофенаком [31], теноксикамом [32], индо-

метацином [33] с лучшим профилем желудочно-кишечной безопасности [30, 34].

Применение ацеклофенака у пациентов с анкилозирующим спондилитом показало его эффективность в 4 рандомизированных исследованиях, где сравнивалась эффективность препарата с такими широко применяемыми НПВС, как индометацин [35], теноксикам [36], напроксен [37]. Доказана сходная эффективность с препаратами сравнения по снижению уровня боли и лучший профиль безопасности.

Исследование эффективности ацеклофенака при различных видах острой боли (дентальной), боли в нижней части спины показало его лучшую эффективность по сравнению с плацебо, парацетамолом и диклофенаком [38, 39].

Как видно из представленных литературных данных, эффективность ацеклофенака доказана при различных заболеваниях суставов и болевых синдромах. При выборе препаратов с аналогичной эффективностью преимущества имеют лекарства с лучшей переносимостью. Исследования ацеклофенака в различных клинических ситуациях позволяют констатировать, что препарат имеет более высокую безопасность, чем пироксикам, диклофенак, напроксен, кетопрофен, теноксикам и индометацин, в плане развития

побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, высокую печеночную безопасность [40–42].

Метаанализ по безопасности ацеклофенака включал 13 исследований у пациентов с ОА, РА, АС. Основные результаты можно представить в виде трех позиций: лучший комплаинс (соблюдение рекомендаций), чем при применении классических НПВС; лучшая переносимость, чем классических НПВС; лучшая желудочно-кишечная безопасность и переносимость, чем у диклофенака [43, 44].

Завершая обзор литературных данных по применению оригинального ацеклофенака (Аэртала), можно сделать вывод, что к нам вернулся препарат с высокой эффективностью и безопасностью для лечения пациентов с суставной патологией и болевыми синдромами различной природы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brodie R.R., Chasseaud L.F., Irons S.R. Pharmacokinetics and bioavailability of the antiinflammatory agent aceclofenac after single oral doses of human subject: A dose proportionality study. Data of file. Amiral Prodesfarma SA.
2. Creamer J. // Br. J. Clin. Res. – 1992. – Vol.3. – P.99–107.
3. Saraf S. Aceclofenac: A Potent Non-Steroidal Anti-Inflammatory drugs: www.pharmainfo.net/.../aceclofenac-potent
4. Dannhardt G., Ulbrich H. // Inflamm. Res. –2001. – Vol.50(5). – P.262–269.
5. Blanco F.J., Maneiro E., de Toro F.J. et al. // Lab. Invest. Rheumatol. – 2000. – P. THO17.
6. Cecchetti M., Cerea P., Torri G. // Clin. Trials J. 1988. – Vol.25. – P.144–151.

7. Martel-Pelletier J., Cloutier J.M., Pelletier J.P. // Clin. Drag. Invest 1997. – Vol.14. – P.226–232.
8. Henrotin Y., de Leval X., Mathy-Hartet M. et al. // Inflamm. Res. – 2001. – Vol.50 (8). – P.391–399.
9. Sanchez C., Mateus M., Defresne M. et al. // J. Rheumatol. – 2002. – Vol.29(4). – P.772–782.
10. Maniero E., Lopes-Armada M.J., Fernandes-Sueiro J.L. et al. // J. Rheumatol. – 2001. – Vol.28(12). – P.2692–2699.
11. Dingle J.T. // Eur. J. Rheumatol. Inflamm. – 1996. – Vol.16. – P.47–52.
12. Dingl J.T., Parker M. // Rev. Bras. Rheumatol. – 1997. – Vol.37. – P.37–46.
13. Blot L., Marcelis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H. // Br. J. Pharmacol. – 2000. – Vol.13(17). – P.1413–1421.
14. Yamazaki R., Kawai S., Mizushima Y. et al. // Inflamm. – Res. 2000. – Vol.49. – P.133–138.
15. Grau M., Guasch J., Montero J.L. et al. // Arzneimittelforschung. – 1991. – Vol.41. – P.1265–1276.
16. Grau M., Montero J.L., Guasch J. et al. // Agents Action. – 1991. – Vol.32, suppl. – P.125–129.
17. Rimbau V., Fernandez M.F. Guirao I. et al. // Farmaco Ed. Prat. – 1988. – Vol.43. – P.19–26.
18. Accardo S., Seriola B., Tirri G. et al. // Eur. J. Rheumatol. Inflamm. – 1996. – Vol.16. – P.29–35.
19. Birrell D.H., Roma J., Bowdler J.M. // Br. J. Clin. Res. – 1995. – Vol.6. – P.45–55.
20. Torrejón V.A. // Acta Ther. – 1998. – Vol.14. – P.275–280.
21. Torri G. // Curr Ther Res. – 1987. – Vol.42. – P.453–457.
22. Diaz C., Rodriguez de la Serna A., Geli C. et al. // Curr. Ther. Res. – 1988. – Vol.44. – P.252–256.
23. Gonarthrosis Study Group. Efficacy and tolerability aceclofenac in the treatment of gonarthrosis // Rev. Esp. Rheumatol. – 1992. – Vol.19. – P.142–146.
24. Diaz C., Rodriguez de la Serna A., Geli C. et al. // Eur. J. Rheumatol. Inflamm. – 1996. – Vol.16. – P.17–22.
25. Ward D.E., Veys E.M., Bowdler J.M. et al. // Clin. Rheum. – 1995. – Vol.14. – P.656–662.
26. Kornasoff D., Maisenbacher J., Bowdler J.M. et al. // Rheum. Int. – 1996. – Vol.15. – P.225–230.
27. Torri G., Vignati C., Agrifoglio E. et al. // Curr. Ther. Res. – 1994. – Vol.55. – P.576–583.
28. Ballesteros R., Ansoleaga J.J., Tapounet R. // Clin. Trials. J. – 1990. – Vol.27. – P.12–19.
29. Martin-Mola E., Gijon-Banos J., Ansoleaga J.J. // Rheumatol Int. – 1995. – Vol.15(3). – P.111–116.
30. Obach J., Asensi E., Benito P. et al. // Rev. Esp. Rheumatol. – 1992. – Vol.19. – P.263–268.
31. Pasero G., Marcolongo R., Serni U. et al. // Curr. Med. Res. Opin. – 1995. – Vol.13(6). – P.305–315.
32. Peres-Ruiz F, Alonso-Ruiz A., Ansoleaga J.J. // Clin. Rheumatol. – 1996. – Vol.15(5). – P.473–477.
33. Kornasoff D., Maisenbacher J., Bowdler J., Raber A. // Rheumatol. – Int. 1996. – Vol.15(6). – P.225–230.
34. Martin-Mola E., Gijon-Banos J., Ansoleaga J.J. // Rev. Esp. Rheum. – 1992. – Vol.19. – P.263–268.
35. Veys E. A double-blind parallel group evaluation of the safety and efficacy of aceclofenac 100 mg twice daily compared with indometacin 50 mg twice daily in patients with ankylosing spondylitis. Data of file, Almirall Prodespharma SA.
36. Villa-Alcazar L.F., de Buergo M., Rico Lensa H., Montull Fruits E. // J. Rheumatol. – 1996. – Vol.23(7). – P.1194–9.
37. Pasero J., Ruji G., Marcolongo R. et al. // Curr. Ther. Res. – 1994. – Vol.55. – P.833–842.
38. Bubani G. // Clin. Trial. J. – 1988. – Vol.25. – P.244–253.
39. Shattenkirchner M., Milachowski K.A. // Clin. Rheumatol. – 2003. – Vol.22(2). – P.127–135.
40. Huskisson E., Irani M., Murray F. // Europ. J. Rheumatol. Inflamm. – 2000–Vol.7(1). – P.1–7.
41. Yanagawa A., Endo T., Kusaraki K. et al. // Jap. J. Rheumatol. – 1998. – Vol.8. – P.245–259.
42. Marsicano L.J., Ocampo M.E. // Rev. Soc. Venezolana Gastroenterol. – 1994. – Vol.48. – P.250–255.
43. Peris F, Martinez E., Badia X., Brossa M. // Pharmacoeconomics. – 2001. – Vol.19(7). – P.779–790.
44. Aceclofenac monograph, 2003; Almiral Prodespharma S.A. General Mitre 151, 08022 Barcelona, Spain. 122 p.