

<https://doi.org/10.34883/Pl.2022.25.3.003>



Кундер Е.В.

Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

Применение ацеклофенака с анальгетической и противовоспалительной целью при скелетно-мышечных заболеваниях

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 05.06.2022

Принята: 20.06.2022

Контакты: elsid7@mail.ru

Резюме

В статье изложены сведения об эффективности и безопасности применения ацеклофенака при лечении пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы. Результаты многочисленных клинических исследований указывают на сопоставимую или превосходящую эффективность ацеклофенака при лечении анкилозирующего спондилита, ревматоидного артрита, боли в нижней части спины, остеоартрита. Ацеклофенак характеризуется хорошей переносимостью, редко вызывает нежелательные явления и обладает высокой приверженностью пациентов к лечению.

Ключевые слова: ревматические заболевания, заболевания костно-мышечной системы, нестероидные средства, ацеклофенак

Kundzer A.

Belarussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

The use of aceclofenac for analgesic and anti-inflammatory purposes in musculoskeletal diseases

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 05.06.2022

Accepted: 20.06.2022

Contacts: elsid7@mail.ru

Abstract

The article presents the information about the effectiveness and safety of the use of aceclofenac in the treatment of patients with diseases of the musculoskeletal system. The results of numerous clinical studies indicate comparable or superior efficacy of aceclofenac in the treatment of ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, lower back pain, osteoarthritis. Aceclofenac is characterized by good tolerability, rarely causes adverse events and has a high adherence of patients to treatment.

Keywords: rheumatic diseases, diseases of the musculoskeletal system, nonsteroidal drugs, aceclofenac

Ацеклофенак – нестероидное противовоспалительное средство (НПВС), обладающее противовоспалительным и анальгетическим действием. В настоящее время ацеклофенак является одним из наиболее часто рекомендуемых НПВС для лечения пациентов с различными скелетно-мышечными заболеваниями, такими как боль в нижней части спины (БНЧС), плечелопаточный периартрит, остеоартрит (ОА), ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит (АС).

Результаты многочисленных крупных клинических исследований эффективности и безопасности ацеклофенака, в том числе и сравнительных исследований с другими НПВС, убедительно подчеркивают достоинства данного лекарственного средства при лечении пациентов с АС, ОА, РА и БНЧС. В большинстве случаев ацеклофенак действует быстро и эффективно купирует основные симптомы воспаления, характеризуется хорошей переносимостью и высокой приверженностью пациентов к лечению.

Ацеклофенак представляет собой производное фенилуксусной кислоты [1, 2], ингибирует активность циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента синтеза простагландинов и тромбоксанов, имеет преимущественную селективность в отношении ЦОГ-2 [1, 3]. Ацеклофенак впервые был одобрен в Евросоюзе в 1990 г. и стал применяться в Испании в 1992 г. С тех пор он был одобрен в 69 странах по всему миру и применен в терапии более 171 миллиона пациентов. Показания к применению ацеклофенака несколько варьируют в разных странах, но в большинстве случаев он рекомендован при лечении воспалительных процессов и состояний, характеризующихся болевым синдромом, например, БНЧС, зубная боль, плечелопаточный периартрит, ОА, РА, АС [4]. Фармакологические свойства, эффективность и переносимость ацеклофенака хорошо изучены [1, 2].

Как известно, основные проявления воспалительного процесса обусловлены синтезом и физиологическими действиями простагландинов (ПГ, например, ПГЕ2) в отношении поврежденных тканей, что приводит прежде всего к вазодилатации (вследствие чего возникает гиперемия и отек) и воспалению [5]. Действие ПГЕ2 на периферические сенсорные нейроны и центральные участки в спинном и головном мозге приводит к возникновению боли [5]. В воспаленных суставах ПГЕ2 активирует остеокласты, что приводит к костной резорбции и деструктивным процессам в суставах [6].

ПГ продуцируются под действием ЦОГ, фермента с двумя основными изоформами – ЦОГ1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 экспрессируется в большинстве тканей и отвечает за продукцию ПГ для обеспечения функций гомеостаза (например, защита слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта) [7]. Продукция ЦОГ-2 индуцируется медиаторами воспаления (цитокинами, ростовыми факторами, бактериальными эндотоксинами) и увеличивает продукцию простагландинов, что приводит к воспалению, боли и лихорадке [7].

Механизм действия ацеклофенака в большинстве своем основан на ингибировании продукции ПГ путем селективного ингибирования ЦОГ-2 [1]. В клинических

исследованиях ацеклофенак продемонстрировал способность ингибировать синтез ПГ в синовиальной жидкости у пациентов с обострением ОА и в лейкоцитах периферической крови при ОА [1]. Терапия ацеклофенаком в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 3 месяцев приводила к ингибированию синтеза ЦОГ-2 в синовиальной мембране коленного сустава у 30 пациентов с ОА, ожидающих протезирования, по сравнению с пациентами, которые не получали НПВС (контрольная группа). Результаты исследования показали, что ацеклофенак достоверно снижает уровень ПГЕ2 ($p < 0,05$) и экспрессию белков ($p < 0,05$) в синовиальной жидкости и синовиальной мембране при ОА [8].

В другом исследовании [9] 30 пациентов с ОА, ожидающих протезирования, принимали 3 месяца ацеклофенак, что привело к уменьшению ИЛ-1-бета опосредованной выработки ПГЕ2 и уменьшению синтеза ЦОГ-2 и синтаз митохондриального ПГЕ (mPGES)-1 в суставном хряще и хондроцитах. Кроме того, применение ацеклофенака позволило снизить ИЛ-1-бета индуцированную экспрессию ФНО-альфа и ИЛ-1-бета в культуре хондроцитов пациента с ОА [9]. Также наблюдалось уменьшение адгезии лимфоцитов в исследовании *in vitro* и увеличение продукции гликозаминогликанов в хряще у пациентов с ОА [1, 2].

При приеме внутрь ацеклофенак быстро и полностью всасывается, пик концентрации в плазме наблюдается через 1,25–3,0 часа после приема [1, 2]. После проникновения в синовиальную оболочку концентрация ацеклофенака достигает не менее 57% от концентрации в плазме. Препарат хорошо (более 99%) связывается с белками и имеет объем распределения около 25 литров. Ацеклофенак в основном циркулирует в неизмененном состоянии, метаболизируется главным образом в 4'-гидрокси-ацеклофенак и несколько менее значимых метаболитов, включая 5-гидроксиацеклофенак, диклофенак, 4'-гидроксидиклофенак. Около 75% назначенного ацеклофенака выделяется с мочой, среднее время полувыведения около 4 часов [1, 2].

Проведено большое количество клинических исследований по ацеклофенаку, которые убедительно доказали его эффективность в отношении болевого синдрома, улучшения функциональной активности у пациентов со скелетно-мышечными заболеваниями, включая ОА, РА, АС, по сравнению с плацебо, а также выявили определенные преимущества при сравнении с другими НПВС [1, 2].

При ОА использование ацеклофенака в течение 12 недель в дозе 100 мг 2 раза в день оказалось сопоставимым по эффективности с применением диклофенака, набуфетона, напроксена, пироксикама и более эффективным, чем парацетамол, в отношении боли и облегчения тяжести симптомов и улучшении функциональной активности у взрослых пациентов [10, 11].

При оценке врачом интенсивности боли в 2 исследованиях по ОА [12, 13] не выявлено различий между группами пациентов, получающих ацеклофенак, диклофенак или напроксен. Однако при оценке болевого синдрома пациентами преимущество было за ацеклофенаком по сравнению с диклофенаком (71% против 59%, $p = 0,005$) [12]. На фоне лечения ацеклофенаком пациенты отметили снижение боли в суставах, уменьшение отека и улучшение подвижности, в частности сгибания и разгибания коленных суставов.

Имеются два 8-недельных исследования, где ацеклофенак показал преимущества по сравнению с диклофенаком в отношении купирования болевого синдрома в суставах [14, 15]. Также применение ацеклофенака приводило к улучшению

функциональной способности по индексу WOMAC, улучшению качества жизни, положительной динамике глобальной оценки самочувствия пациентом и врачом. Ацеклофенак продемонстрировал превосходящую эффективность по сравнению с диклофенаком и парацетамолом по показателям активности болезни и степени функциональных ограничений [14, 15].

В ходе метаанализа исследований [11, 14–17] не было выявлено значительных различий между ацеклофенаком и препаратами сравнения в отношении времени уменьшения болевого синдрома, но получено преимущество ацеклофенака в купировании активности болезни.

Лечение АС главным образом базируется на регулярном применении НПВС. В связи с тем, что НПВС при данном заболевании обладают патогенетическим действием, чем объясняется их регулярное использование, возрастают требования к безопасности избранного для лечения НПВС. Кроме того, выраженный и постоянный болевой синдром при АС диктует необходимость применения НПВС с высокой эффективностью.

Применение при АС ацеклофенака в дозе 100 мг 2 раза в день оказалось более эффективным, чем применение индометацина, напроксена и теноксикама, в отношении скорости купирования болевого синдрома и утренней скованности, а также более значимо улучшало функциональный статус пациентов согласно результатам трех 12-недельных рандомизированных контролируемых исследований. В течение 12 недель лечения интенсивность боли (по оценочной шкале) была значительно снижена ($p < 0,01$) по сравнению с ее исходным уровнем у пациентов, получавших ацеклофенак или препараты сравнения (индометацин, напроксен и теноксикам), с отсутствием различий между группами [18, 19]. Лечение ацеклофенаком и другими НПВС также приводило к значительному уменьшению продолжительности утренней скованности и увеличению подвижности позвоночника [18, 19], при этом было выявлено преимущество ацеклофенака по сравнению с теноксикамом.

При сравнении результатов применения монотерапии ацеклофенаком и его комбинированного назначения с трамadolом/парацетамолом в дозе 37,5 мг / 325 мг 2 раза в день на 12-й неделе лечения критериев ASAS20 достигли 53% пациентов, получавших ацеклофенак и адьюванты, и 31% пациентов, получавших монотерапию ацеклофенаком. Не установлено различий между комбинированной терапией и монотерапией в уменьшении боли по ВАШ (46% против 26%) и величине индекса BASDAI (среднее изменение $-2,2$ против $-1,5$). Кроме того, не получено различий в улучшении подвижности позвоночника и динамике качества жизни [20], что подтвердило преимущество монотерапии ацеклофенаком.

У пациентов с активным РА ацеклофенак в дозе 100 мг 2 раза в день показал себя эффективнее диклофенака, индометацина, кетопрофена и теноксикама в купировании интенсивности боли, воспаления суставов и улучшении утренней скованности и силы кистей [21].

Значительная положительная динамика при оценке по индексу Ричи наблюдалась уже на 15-й день лечения у пациентов, получавших ацеклофенак [21], диклофенак [22] и теноксикам [22]. Отмечалось значительное уменьшение числа болезненных и припухших суставов при лечении ацеклофенаком и индометацином [23].

В исследованиях [21, 23] наблюдалось значительное уменьшение болевого синдрома по шкале ВАШ при лечении ацеклофенаком, также значительное улучшение

было достигнуто при использовании диклофенака, кетопрофена и теноксикама, при этом существенных различий между группами пациентов, получавших разные НПВС, выявлено не было.

У пациентов с БНЧС ацеклофенак в дозе 100 мг 2 раза в день показал эффективность, сопоставимую с диклофенаком в дозе 75 мг 2 раза в день, оценка эффективности с учетом анальгетической активности (среднее изменение ВАШ 61,6 против 57,3), различие между группами не было значимым [24].

В целом ацеклофенак характеризуется хорошей переносимостью. В клинических и постмаркетинговых исследованиях к наиболее частым нежелательным явлениям ацеклофенака относились расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта и печеночные осложнения [3]. Они классифицировались как редкие – $\geq 1/10000$ – $< 1/1000$ (пептические язвы или кровотечения) и очень редкие – $< 1/10000$ (перфорации кишечника). Однако даже редкие осложнения могут быть фатальными, особенно у пожилых пациентов с коморбидной патологией [3].

Ацеклофенак переносится лучше, чем некоторые НПВС, включая напроксен, пироксикам, индометацин и кетопрофен [11, 13, 21–23], и имеет профиль переносимости, аналогичный теноксикаму [25, 26]. При анализе всех спонтанных нежелательных явлений в течение первого года после введения различных НПВС в Великобритании частота встречаемости общих нежелательных явлений, связанных с ацеклофенаком, была ниже, чем частота нежелательных явлений, ассоциированных с применением мелоксикама и рофекоксиба [27]. Ацеклофенак реже вызывал кровотечения, боль в животе и повышение артериального давления по сравнению с мелоксикамом или рофекоксибом. Ацеклофенак реже вызывал печеночную токсичность и тромбоэмболические кардиоваскулярные события, реже приводил к отекам по сравнению с рофекоксибом [28].

Ацеклофенак в целом обладает низким потенциалом желудочно-кишечных осложнений по сравнению с другими НПВС [28]. Большое 12-месячное проспективное клиническое исследование [29] показало, что у пациентов с РА, ОА и АС, получавших ацеклофенак, наблюдалась более низкая частота нежелательных явлений, чем у пациентов, получавших лечение диклофенаком [29]. Наиболее частыми нежелательными явлениями в обеих группах были желудочно-кишечные осложнения легкой и средней степени тяжести, при этом они встречались значительно реже у пациентов, получавших ацеклофенак, по сравнению с пациентами, которые принимали диклофенак (11% против 15%, $p < 0,001$). Наиболее частыми желудочно-кишечными осложнениями были диспепсия, боль в животе, диарея и тошнота. Расстройства центральной нервной системы, в основном легкие и умеренные, встречались менее чем у 3% пациентов в обеих группах, с большей частотой на ацеклофенаке по сравнению с диклофенаком (3% против 2%, $p = 0,007$) [30].

В 6-недельном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании [30] у пациентов с ОА желудочно-кишечные осложнения наблюдались значительно реже при лечении ацеклофенаком по сравнению с диклофенаком (57% против 74%, $p < 0,001$), все развившиеся нежелательные явления были легкими или средней степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными явлениями были диспепсия (26% против 38%, $p = 0,014$), боль в животе (19% против 26%, $p = 0,037$) и тошнота (7% против 6%). Два пациента выбыли из исследования в связи с возникшими желудочно-кишечными осложнениями [30].

Два метаанализа доказали лучшую переносимость ацеклофенака относительно других НПВС. Метаанализ 7 клинических исследований ацеклофенака при ОА не обнаружил существенной разницы между ацеклофенаком и препаратами сравнения (диклофенак, напроксен, пироксикам, парацетамол) в отношении частоты нежелательных явлений, частоты досрочного прекращения лечения [17]. Однако относительный риск нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта был у ацеклофенака на 31% ниже по сравнению с диклофенаком и пироксикамом [17].

В метаанализе 28 наблюдательных исследований оценивали относительный риск осложнений по верхним отделам ЖКТ и обнаружили, что ацеклофенак, ибупрофен и целекоксиб имеют относительный риск менее 2, в то время как другие НПВС имеют риск от 2 до 5 [31, 32]. Частота нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, кожных покровов и почек варьировала от их отсутствия до очень редких. В популяции пожилых пациентов ацеклофенак не вызывал необходимости коррекции дозы [3] и хорошо переносился.

Таким образом, ацеклофенак обладает высокой эффективностью и хорошей переносимостью у пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dooley M., Spencer C.M., Dunn C.J. (2001) Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*, 61(9):1351–1378. doi: 10.2165/00003495-200161090-00012
2. Brogden R.N., Wiseman L.R. (1996) Aceclofenac. A review on its pharmacodynamics properties and therapeutic potential in the treatment of rheumatic disorders and in pain management. *Drugs*, 52(1):113–24. doi: 10.2165/00003495-199652010-00008
3. Almirall S.A. (2014) Airtal (aceclofenac) 100 mg film-coated tablets; summary of product characteristics. Available from: <http://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59024/FT59024.html>. Accessed November 6, 2021.
4. Airtal (aceclofenac) 100 mg film-coated tablets; summary of product characteristics. Available from: <http://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59024/FT59024.html>. Accessed November 6, 2021.
5. Ricciotti E., FitzGerald G.A. (2011) Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31(5):986–1000. doi: 10.161/ATVBAHA.110.207449
6. Blackwell K.A., Raisz L.G., Pilbeam C.C. (2010) Prostaglandins in bone: bad cop, good cop & Trends. *Endocrinol Metab*, vol. 21(5):294–301. doi: 10.1016/j.tem.2009.12.004
7. Atchison J.W., Herndon C.V., Rusie E. (2013) NSAIDs for musculoskeletal pain management: current perspectives and novel strategies to improve safety. *J. Manag. Care Pharm*, 19(9 Suppl A):S3–19.
8. Alvarez-Soria M.A., Largo R., Santillana J. (2006) Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile between celecoxib and aceclofenac. *Ann Rheum. Dis*, 65(8):998–1005. doi: 10.1136/ard.2005.046920
9. Alvarez-Soria M.A., Herrero-Beaumont G., Moreno-Rubio J. (2008) Long-term NSAID treatment directly decreases COX-2 and mPGES-1 production in the articular cartilage of patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 16(12):148–1493. doi: 10.1016/j.jocaa.2008.04.022
10. Perez Busquier M., Calero E., Rodriguez M. (1997) Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*, 16(2):154–159. doi: 10.1007/BF02247844
11. Torri G., Vignati C., Agrifoglio E. (1994) Aceclofenac versus piroxicam in the management of osteoarthritis of the knee: a double-blind controlled study. *Curr Ther Res Clin Exp*, 55(5):576–583. doi: 10.1016/S0011-393X(05)80189-4
12. Ward D.E., Veys E.M., Bowdler J.M. (1995) Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*, 1995;14(6):656–662. doi: 10.1007/BF02207932
13. Kornasoff D., Frerick H., Bowdler J. (1997) Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*, 16(1):32–38. doi: 10.1007/BF02238760
14. Pareek A., Chandanwale A.S., Oak J. (2006) Efficacy and safety of aceclofenac in the treatment of osteoarthritis: a randomized double-blind comparative clinical trial versus diclofenac – an Indian experience *Curr Med Res Opin*, 22(5):977–988. doi: 10.1185/030079906X104722
15. Patil P., Jaida J., Palani A. A comparative study of diclofenac and aceclofenac in the treatment of osteoarthritis patients. *J Drug Delivery Ther*, 2012;2(4). doi: 10.22270/jddt.v22272122274.22206
16. Battlle-Gualda E., Roman Ivorra J., Martin-Mola E. (2007) Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6-week randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*, 15(8):900–908. doi: 10.1016/j.jocaa.2007/02/008
17. Patel P.B., Patel T.K. (2017) Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol*, 4(1):11–18. doi: 10.552/eurjrheum.2017.160080
18. Pasero G., Ruju G., Marcolongo R. (1994) Aceclofenac versus naproxen in the treatment of ankylosing spondylitis: a double-blind, controlled study. *Curr Ther Res*, 55:833–842. doi: 10.1016/S0011-393X(05)80777-5
19. Villa Alcazar L.F., de Buergo M., Rico Lenza H. (1996) Aceclofenac is as safe and effective as tenoxicam in the treatment of ankylosing spondylitis. 13 month multicenter comparative trial. Spanish Study Group on Aceclofenac in Ankylosing Spondylitis. *J. Rheumatol*, 23(7):1194–1199.

20. Martin-Mola E., Gijon-Banos J., Ansoleaga J.J. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 1995; 15(3):111–116. doi: 10.1007/BF00302127
21. Pasero G., Marcolongo R., Serni U. A multi-centre, double-blind comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*, 1995; 13(6):305–315. doi: 1185/03007999509110491
22. Perez-Ruiz F., Alonso-Ruiz A., Ansoleaga J.J. Comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and tenoxicam in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol*, 1996; 15(5):473–377. doi: 10.1007/BF02229644
23. Korsanoff D., Masenbacher J., Bowdler J. The efficacy and tolerability of aceclofenac compared to indomethacin in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1996;15(6):225–230. doi: 10.1007/BF00290375
24. Schattenkirchner M., Milachowski K.A. (2003) A double-blind multicenter, randomized clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*, 2003;22(2):127–135. doi: 10.1007/s10067-003-0710-9
25. Villa Alcazar L.F., de Buergo M., Rico Lenza H. (1996) Aceclofenac is as safe and effective as tenoxicam in the treatment of ankylosing spondylitis. 13 month multicenter comparative trial. Spanish Study Group on Aceclofenac in Ankylosing Spondylitis. *J. Rheumatol*, 23(7):1194–1199.
26. Perez-Ruiz F., Alonso-Ruiz A., Ansoleaga J.J. Comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and tenoxicam in rheumatoid arthritis. *Clin.Rheumatol*, 1996;15(5):473–377. doi: 10.1007/BF02229644
27. Raber A., Heras J., Costa J. Incidence of spontaneous notifications of adverse reactions with aceclofenac, meloxicam, and rofecoxib during the first year after marketing in the United Kingdom. *Ther Clin Risk Manag*, 2007;3(2):225–230. doi: 10;2147/tcrm.2007.3.2.225
28. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Expert Opin Pharmacother*, 2004;5(6):1347–1357. doi:10.1517/14656566.5.6.1347
29. Hiskisson E.C., 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.
30. Pareek A., Chandurkar N. Comparison of gastrointestinal safety and tolerability of aceclofenac: a multicenter, randomized, double-blind study in patients with knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*, 2013;29(7):849–859. doi: 1185/03007995.2013.795139
31. Scarpignato C., Lanis A., Blandizzi C. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis-an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BVC Med*. 2015;13(55). doi: 10.1186/12916-015-0285-8
32. Moore N., Pollack C., Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag*, 2015;11:1061–1075.