



# Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрите: взгляд сквозь призму патогенеза

Е.М. Зайцева, к.м.н., А.В. Кузин, к.м.н.

Адрес для переписки: Елена Михайловна Зайцева, [zay.ele@mail.ru](mailto:zay.ele@mail.ru)

Для цитирования: Зайцева Е.М., Кузин А.В. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрите: взгляд сквозь призму патогенеза // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 14. С. 26–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-14-26-34

*В статье рассматриваются вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения остеоартрита, наиболее часто встречающегося заболевания опорно-двигательного аппарата. По данным многочисленных исследований, развитие заболевания сопровождается увеличением синтеза целого ряда провоспалительных медиаторов и факторов роста, таких как интерлейкины 1, 6, 8, 15, фактор некроза опухоли альфа, трансформирующий фактор роста бета 1, которые поддерживают воспаление и способствуют развитию катаболических процессов в суставном хряще и субхондральной кости. Значимая роль воспаления в развитии заболевания патогенетически обосновывает применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Отмечается, что многолетний опыт применения, а также результаты рандомизированных клинических исследований и данные метаанализов свидетельствуют о высокой эффективности ацеклофенака, по которой препарат не уступает как неселективным нестероидным противовоспалительным препаратам, включая диклофенак, так и селективным ингибиторам циклооксигеназы 2. Ацеклофенак значительно уменьшает интенсивность боли и улучшает функциональное состояние суставов у пациентов с остеоартритом различной локализации. При существенном подавлении циклооксигеназы 2 (на 97%) препарат снижает экспрессию циклооксигеназы 1 всего на 46%, что объясняет его хороший профиль гастроинтестинальной переносимости. Кроме того, ацеклофенак подавляет синтез ключевых воспалительных цитокинов – интерлейкина 1-бета и фактора некроза опухоли альфа, экспрессирует молекулы клеточной адгезии (в частности, L-селектин), а также стимулирует синтез антагониста рецепторов интерлейкина 1-бета в хондроцитах. Важное преимущество ацеклофенака заключается в отсутствии отрицательного влияния на метаболизм суставного хряща. С учетом приведенных данных ацеклофенак является одним из наиболее востребованных препаратов у пациентов с остеоартритом, нуждающихся в противовоспалительной терапии.*

**Ключевые слова:** остеоартрит, медиаторы воспаления, нестероидные противовоспалительные препараты, ацеклофенак, Аэртал



**Н**а сегодняшний день остеоартрит (ОА) определяется как гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом. В их основе лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периартикулярных мышц [1].

### Эпидемиология

Распространенность ОА в различных популяциях неуклонно растет. По данным эпидемиологических исследований, в настоящее время ОА – самое частое заболевание опорно-двигательного аппарата. В среднем им страдают не менее 20% населения Земли, и, по прогнозам, число заболевших будет только расти. В старшей возрастной группе (после 55 лет) рентгенологические признаки ОА наблюдаются у 50% обследованных, а после 75 лет – уже у 80% [2].

В России, по данным О.М. Фоломеевой и Ш.Ф. Эрдеса, распространенность ОА за период с 2001 по 2005 г. увеличилась на 48%, а ежегодная заболеваемость – более чем на 20% [3]. В более позднем исследовании 2011 г. ОА обнаруживался уже у 53,8% россиян с жалобами на боли в суставах, а его распространенность во взрослой популяции составила 13% [4]. В Европе и США, где с середины XX в. заболеваемость ОА удвоилась, он также занимает лидирующие позиции по распространенности и среди причин инвалидизации населения [5, 6]. Несмотря на достигнутый прогресс в лечении заболевания, его исходом часто становится инвалидизация. В 2015 г. в Великобритании эндопротезирование крупных суставов, к которому пришлось прибегнуть в результате недостаточной успешной консервативной терапии, проведено более чем 90 тыс. пациентов с ОА [7].

### Патогенез

По мере накопления знаний о патогенезе ОА заболевание перестали рассматривать только как дегенеративное поражение хряща. В настоящее время доказано, что морфологические изменения при ОА затрагивают все структуры сустава.

Последние данные убедительно свидетельствуют о том, что именно воспалительные механизмы играют основную роль в патофизиологии ОА [8]. Поэтому в зарубежной литературе, а с недавнего времени и в отечественной чаще стал использоваться термин «остеоартрит». Подтверждение роли воспалительного компонента в патогенезе заболевания получено во множестве научных работ. Морфологические исследования продемонстрировали изменения в синовиальной оболочке сустава при ОА, свойственные воспалительным артритам, – гиперплазию и инфильтрацию мононуклеарами. В ряде работ показано, что развитие заболевания сопровождается увеличением синтеза медиаторов воспаления. Присутствие синовита, даже субклинического, приводит к повышению уровня ряда ключевых провоспалительных цитокинов – интерлейкинов 1, 6, 8, 15, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, которые поддерживают воспаление и способствуют развитию катаболических процессов в суставном хряще и субхондральной кости [9].

По данным Т. Ја и соавт., при ОА в хондроцитах человека повышается концентрация интерлейкина 1-бета, а также индуцированная интерлейкином 1-бета продукция металлопротеиназ 1, 3 и 13, оксида азота и простагландина E<sub>2</sub> [10]. Аналогичные данные выявлены и в экспериментальных моделях ОА [11, 12].

Известно, что при ОА происходит увеличение экспрессии ядерного фактора транскрипции NF-κB. Предполагается, что сигнальные пути, опосредованные NF-κB, запускаются при ОА продуктами повреждения тканей [13].

Помимо участия в воспалительных процессах при ОА провоспалительные медиаторы, в первую очередь интерлейкин 6 и ФНО-альфа, играют немаловажную роль в формировании хронического болевого синдрома. В частности, они задействованы в развитии периферической сенсibilизации ноцицепторов суставов, а нейропептиды снижают порог их чувствительности [12, 14, 15].

Имеются данные, указывающие на роль макрофагов в патогенезе заболевания. В нормальной синовиальной оболочке они являются основным типом иммунных клеток, а при ОА увеличивается число синовиальных макрофагов, продуцирующих металлопротеиназы и цитокины [16, 17]. Недавнее исследование показало, что количество активированных макрофагов в коленном суставе у пациентов с ОА коррелирует с тяжестью заболевания и его прогрессированием [18].

Исторически макрофаги принято разделять на провоспалительные и противовоспалительные в зависимости от ответа моноцитов на стимулы *in vitro*. Однако последние исследования выявили существенную гетерогенность синовиальных макрофагов при ОА [19]. РНК-секвенирование синовиальных макрофагов позволило разделить их на две подгруппы. При ОА с клиническими признаками воспаления в синовиальной оболочке преобладали так называемые активированные макрофаги, проявляющие высокую фагоцитарную способность. Количество макрофагов при данном типе ОА в отличие от «классического» ОА было достоверно выше ( $p < 0,01$ ), а образцы синовиальной оболочки с высокими пропорциями макрофагов экспрессировали высокие уровни белка клеточной пролиферации Ki67.

Считается, что наличие фрагментов хрящевой ткани в суставной щели вследствие дегенерации хряща связано с местным воспалительным ответом и прогрессированием ОА. Для подтверждения этой гипотезы была проведена работа по совместному культивиро-

Неврология



ванию макрофагов и фрагментов хряща *in vitro* с целью изучения изменений, происходящих в макрофагах, и их роли в воспалительном процессе. Фрагменты хряща мышей изучали с использованием сканирующего электронного микроскопа и анализатора размера частиц. Оказалось, что макрофаги, культивированные с фрагментами хряща, высвобождают значительно более высокие концентрации ФНО-альфа, интерлейкина 6 и оксида азота, чем контрольные клетки. Экспрессия генов ФНО-альфа, интерлейкина 6 и металлопротеиназы 9 тоже была значительно выше в стимулированных макрофагах. Таким образом, результаты исследования подтвердили способность фрагментов хрящевой ткани запускать провоспалительную активность макрофагов [20]. В небольшом пилотном исследовании с участием пациентов с гонартрозом сообщалось о введении меченого агониста фолатных рецепторов с целью идентификации активированных макрофагов. Оценка проводилась при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. В 76% случаев обнаружили положительный сигнал в капсуле, синовиальной оболочке и субхондральной кости. Более того, присутствие активированных макрофагов в структурах коленного сустава коррелировало с рентгенологическими изменениями [18].

Некоторые факторы роста также играют немаловажную роль в развитии ОА. Например, трансформирующий фактор роста бета 1 (ТФР-бета-1) в латентной форме выделяют многие типы клеток, в том числе макрофаги. Воспалительные стимулы, активирующие макрофаги (протеазы, активные формы кислорода), стимулируют высвобождение активного фактора роста и могут привести к нерегулируемым изменениям в сигнальном пути ТФР-бета-1, который лежит в основе воспаления. В качестве доказательства приводятся результаты недавних исследований, которые показали, что ТФР-бета-1/SMAD-сигнальный

каскад регулирует экспрессию циклооксигеназы 2, основного провоспалительного фермента, в различных типах клеток. В экспериментальной модели ОА у мышей гистопатологическое исследование подтвердило, что ингибирование ТФР-бета-1-сигнального пути лозартаном в течение семи месяцев приводило к уменьшению дегенерации суставного хряща височно-нижнечелюстного и коленного суставов [21].

Интересное и важное направление в изучении патогенеза ОА – установление предикторов развития заболевания. Большой интерес представляют результаты недавней работы J. Zupan и соавт., которые изучали образцы хряща и субхондральной кости лиц без клинических проявлений заболеваний суставов. Авторы планировали определить, могут ли антиоксидантные ферменты, воспалительные цитокины и факторы роста быть связаны с преостеоартритом. Экспланты тканей были фенотипированы в соответствии с градацией, принятой Международным обществом по изучению ОА, и исследованы с помощью микрокомпьютерной томографии. Кроме того, проводился скрининг образцов тканей на экспрессию маркеров воспаления методом количественной полимеразной цепной реакции. Концентрация фактора роста сосудистого эндотелия А была повышена в образцах хряща у пациентов с ранними (доклиническими) дегенеративными изменениями в хрящевой или костной ткани. Авторы предполагают, что повышенная концентрация фактора роста сосудистого эндотелия А связана с развитием ОА в будущем [22].

Еще одно пилотное исследование по определению предикторов развития ОА было проведено Y. Bai и соавт. Дизайн работы основан на изучении полиморфизма гена интерлейкина 17. Полиморфизм генов интерлейкина 17A rs2275913 и интерлейкина 17F rs763780 установлен у 594 пациентов с ОА коленного сустава и 576 здоровых добровольцев.

Результаты показали, что полиморфизм в локусе гена интерлейкина 17A rs2275913 ассоциировался с риском ОА коленного сустава (после корректировки по индексу массы тела, полу, возрасту, курению и употреблению алкоголя). У лиц с генотипом rs763780 также был выше риск развития гонартроза. Уровень интерлейкина 17 в сыворотке у пациентов с ОА коленного сустава был значительно выше, чем в контрольной группе ( $p = 0,001$ ) [23].

Интересно, что в последние годы некоторые авторы вернулись к первоначальной теории о взаимосвязи старения и ОА, но уже с позиций новых знаний о патогенезе заболевания. Была выдвинута гипотеза об общих механизмах старения организма и различных патологий, в частности атеросклероза, болезни Альцгеймера, сахарного диабета второго типа, остеопороза и ОА. Предполагается, что все эти состояния имеют общий механизм, характеризующийся низкопрофильным, или слабым, провоспалительным статусом, нарушением регуляции иммунного ответа и апоптоза [24–26]. Под слабым воспалительным статусом понимают избыточную экспрессию провоспалительных цитокинов и факторов роста, усиление окислительного стресса, приводящего к накоплению метаболитов кислорода, снижение способности к аутофагии. Эта микровоспалительная среда ведет к ускоренной дегенерации суставного хряща.

В работе S. Ashraf и соавт. описаны фенотипические изменения в хондроцитах, происходящие в процессе старения, а также изменение их секреторной функции – уменьшение синтеза гликопротеинов, протеогликанов и коллагена II с переключением на синтез коллагена X [27]. Изменение протеогликанов заключается в уменьшении их молекулярной массы, в результате чего нарушается их способность к взаимодействию с гиалуроновой кислотой. Отчасти этим объясняют приобретение ими (наряду с продуктами распада хондроцитов и коллагена)



антигенных свойств. Из-за этого индуцируется аутоиммунное воспаление, что подтверждено обнаружением иммунных комплексов в пораженном суставном хряще и синовиальной оболочке. В зарубежной литературе предложен специальный термин *chondrocyte senescence*, под которым понимают все возрастные изменения в хондроцитах, обусловленные внутренними и внешними стресс-индуцированными факторами. Получено подтверждение сильной корреляции между старением хряща, аутофагией и воспалением [28, 29].

В отношении окислительного стресса есть данные о его взаимосвязи с повреждением ДНК и уменьшением длины теломер, что в свою очередь может играть роль в развитии ОА [30, 31]. G. Zhai и соавт. показали, что укорочение теломер в периферических лейкоцитах коррелировало с рентгенологическими признаками ОА кисти [32, 33]. Вопрос о том, как процесс укорочения теломер связан с системным воспалением у пожилых людей, еще требует дальнейшего изучения. Однако уже сейчас известно, что одним из путей может быть регуляция синтеза некоторых цитокинов. Например, было показано, что более короткая длина теломер ассоциируется с повышенными уровнями ФНО-альфа и интерлейкина 6 [34].

Недавние исследования подтвердили, что стареющие клетки имеют особый фенотип, для которого характерно образование ассоциированных со старением гетерохроматина ингибитора циклинзависимой киназы и бета-галактозидазы. Было обнаружено, что бета-галактозидаза так же, как и циклинзависимая киназа, в повышенной концентрации присутствует только в образцах хряща пациентов с ОА [35–37].

Старение организма ведет к изменениям и в иммунной системе. Одно из новых направлений изучения патогенеза ОА – оценка природы и активности лейкоцитов, что необходимо для понимания влияния иммунных механиз-

мов на заболевание. В недавнем исследовании F. Ponchel и соавт. провели фенотипирование лейкоцитов периферической крови у 114 пациентов с ОА. При сравнении со здоровым контролем у пациентов с ОА коленного сустава была повышена пропорция клеток CD8+, при этом снижения уровня Т-лимфоцитов, наблюдаемого у здоровых людей в процессе старения, не отмечалось [38]. Значение выявленных изменений, касающихся лимфоцитов периферической крови, при ОА еще предстоит дополнительно изучить.

Научный интерес также представляет исследование лейкоцитарного состава синовиальной жидкости и синовиальной оболочки. P.S. McCabe и соавт. установили положительную корреляцию между концентрацией лейкоцитов в синовиальной жидкости коленного сустава при ОА и ее объемом, определяемым с помощью магнитно-резонансной томографии [39]. В недавних исследованиях с использованием проточной цитометрии обнаружено повышение содержания CD14+ макрофагов и CD4+ Т-лимфоцитов в синовиальной мембране, причем количество синовиальных CD4+ клеток коррелировало с интенсивностью боли [40, 41].

### Лечение: роль нестероидных противовоспалительных препаратов

Многочисленные доказательства важной роли воспаления в развитии ОА служат патогенетическим обоснованием назначения таким пациентам нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Хорошо известно, что эффект НПВП связан с подавлением продукции циклооксигеназы, что приводит к снижению синтеза простагландинов. Кроме того, важнейшим свойством препаратов этого класса является способность снижать концентрацию провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкинов 1 и 6. Однако не все эффекты НПВП обусловлены их противовоспалительной активностью. Ряд препаратов могут

проникать через гематоэнцефалический барьер и препятствовать восприятию ноцицептивной афферентации нейронами спинного мозга. Предполагается, что НПВП могут воздействовать на нейромедиаторы возбуждения, в частности на глутамат, и снижать повышенную возбудимость центральных нейронов [42].

Как известно, применение НПВП у пожилых пациентов с ОА несколько ограничено из-за высокой частоты сопутствующей патологии. При этом помимо системных нежелательных реакций некоторые НПВП могут оказывать неблагоприятное действие на суставной хрящ, заключающееся в угнетении синтеза простагландинов и пролиферации хондроцитов, что тоже ограничивает их назначение пациентам с ОА [43]. Однако не все препараты действуют одинаково. Например, по данным J.T. Dingle и соавт., весь класс НПВП условно можно разделить на три группы. Первую группу составляют препараты, угнетающие синтез составляющих хрящевого матрикса, – индометацин, напроксен и ибупрофен. Во вторую группу входят препараты с нейтральным действием на хрящ – пироксикам и набуметон. В третью группу – препараты, обладающие стимулирующим действием, – тенидап и ацеклофенак [44]. Схожие результаты получили L. Blot и соавт., которые также изучали действие ацеклофенака, мелоксикама и диклофенака на метаболизм протеогликанов и гиалуроната в образцах хряща пациентов с ОА. Положительный эффект на метаболизм хрящевой ткани оказывали ацеклофенак и мелоксикам в концентрации, соответствующей их содержанию в синовиальной жидкости [45].

Учитывая приведенные данные, применение ацеклофенака у пациентов с ОА, нуждающихся в противовоспалительной терапии, наиболее предпочтительно. Ацеклофенак (Аэртал® – оригинальный НПВП компании «Гедеон Рихтер») представляет собой дериват фенилуксусной кислоты.

Неврология





Препарат быстро всасывается после приема внутрь и достигает максимальной концентрации в плазме крови через 1,25–3 часа, а еще через два часа он обнаруживается в синовиальной жидкости в концентрации около 60% от уровня в плазме. Период полувыведения препарата составляет четыре часа, его эффективность сопоставима с неселективными НПВП. Ацеклофенак ингибирует оба изофермента циклооксигеназы с преимущественным угнетением циклооксигеназы 2. Показано, что ацеклофенак и диклофенак подавляют продукцию циклооксигеназы 2 в одинаковой мере – на 97%. Однако если циклооксигеназу 1 ацеклофенак подавляет на 46%, то диклофенак – на 82%, что в конечном итоге сказывается на частоте развития нежелательных реакций [46].

Важно отметить, что помимо блокады циклооксигеназы имеются данные о подавлении препаратом синтеза ключевого провоспалительного цитокина – интерлейкина 1-бета [47], а также стимуляции синтеза антагониста рецепторов интерлейкина 1-бета в хондроцитах человека [48]. В исследованиях *in vitro* ацеклофенак снижал экспрессию и синтез интерлейкина 1-бета на 35–49%, а ФНО-альфа – на 46% [49].

Еще один механизм противовоспалительного эффекта ацеклофенака обеспечивается его способностью угнетать экспрессию молекул клеточной адгезии, в частности L-селектин, подавляя тем самым адгезию нейтрофилов к эндотелию [50].

Исследования эффективности и переносимости ацеклофенака начаты достаточно давно. Большой интерес представляют результаты сравнительных исследований эффективности ацеклофенака и диклофенака. Известно, что диклофенак натрия обладает выраженным противовоспалительным эффектом, и некоторые ученые до сих пор считают его золотым стандартом эффективности НПВП. В 1995 г. D.E. Ward и соавт. представили данные о том, что

эффект ацеклофенака в отношении болевого синдрома у пациентов с ОА коленных суставов сопоставим с диклофенаком [51]. В ходе 12-недельного многоцентрового рандомизированного слепого исследования у 397 больных ОА, принимавших ацеклофенак в дозе 200 мг/сут или диклофенак в дозе 150 мг/сут, была показана высокая эффективность ацеклофенака в отношении уменьшения боли. При этом на фоне его приема достоверно реже возникали осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта. Выводы, полученные в этом исследовании, подтверждают точку зрения о выраженном противовоспалительном эффекте ацеклофенака.

Результаты сравнения ацеклофенака и диклофенака, по данным масштабного 12-месячного исследования SAMM, приведены E. Hasiksson и соавт. [52]. Ацеклофенак в дозе 200 мг/сут назначался 7890 пациентам с различными ревматическими заболеваниями, 2252 пациента принимали диклофенак в дозе 150 мг/сут. Анализ полученных данных показал значительное преимущество ацеклофенака в отношении безопасности: число нежелательных явлений в группе ацеклофенака было достоверно ниже ( $p < 0,001$ ), чем в группе диклофенака. Особенно это касалось осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта – 10,6% в группе ацеклофенака против 15,2% в группе диклофенака ( $p < 0,001$ ).

В 2014 г. опубликованы данные систематического обзора литературы, проведенного с использованием баз данных MEDLINE, EMBASE и Cochrane Central Register of Controlled Trials. В обзор были включены исследования эффективности нескольких НПВП при ОА коленных суставов с длительностью терапии не менее шести недель. Эффект лечения оценивался с помощью Индекса выраженности остеоартрита университетов Западного Онтарио и МакМастера, при этом учитывался исходный уровень боли – высокий (более 60 мм

по Визуальной аналоговой шкале) и низкий (менее 60 мм по Визуальной аналоговой шкале). Три препарата: эторикоксиб, целекоксиб и ацеклофенак – получили самые высокие оценки по способности снижать интенсивность боли в коленных суставах [53].

В метаанализ P.V. Patel и соавт. (2017) были включены рандомизированные контролируемые исследования эффективности ацеклофенака у пациентов с подтвержденным диагнозом ОА коленного сустава. В исследованиях оценивалась эффективность и/или безопасность ацеклофенака по сравнению с другими НПВП (диклофенаком, пироксикамом, напроксеном) или ацетаминофеном. Работы, в которых в качестве контроля использовались плацебо, опиоидные анальгетики или комбинации НПВП, не рассматривались. Все включенные испытания, кроме одного, были двойными слепыми. Эффективность лечения оценивалась по таким показателям, как уменьшение интенсивности боли и улучшение функции сустава. При оценке боли в общей сложности проанализированы данные по 761 пациенту в группе ацеклофенака и 758 в контрольных группах. Значимых различий в уменьшении интенсивности боли в группе ацеклофенака по сравнению с контролем обнаружено не было. Влияние на функцию суставов оценивалось у 809 пациентов, принимавших ацеклофенак, и 900 пациентов в контрольных группах. Анализ показал, что Аэртал® (ацеклофенак) был более эффективен, чем другие НПВП. В отношении безопасности авторы не обнаружили существенных различий по частоте возникновения нежелательных явлений между ацеклофенаком и препаратами сравнения. Сообщается о 306 побочных эффектах в группе ацеклофенака и 341 – в контрольных группах. При этом частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта была на 31% ниже у пациентов, принимавших ацеклофенак. Значимых различий между группами в ко-



личестве пациентов, прервавших участие в исследовании, не было [54].

Последние годы проводятся экспериментальные исследования по разработке новых направлений использования ацеклофенака при ОА. В 2014 г. М. Bishnoi и соавт. представили результаты применения конъюгированного с хондроитинсульфатом ацеклофенака и неконъюгированных твердых липидных наночастиц для внутрисуставного введения пациентам с ОА. Липидные наночастицы *in vitro* способствовали длительному постепенному высвобождению лекарственного средства – в течение более 24 часов. Дальнейшее изучение эффективности *in vivo* выявило увеличение поглощения препарата коленным суставом [55].

S. Dasgupta и соавт. также изучали возможность использования липидных наночастиц для аппликации противовоспалительных лекарственных средств. Было доказано, что твердое состояние липидных частиц обеспечивает эффективную инкапсуляцию и контролируемое высвобождение лекарственного средства. Липидные наночастицы готовили методом высокоскоростной гомогенизации и ультразвука с фиксированным количеством ацеклофенака (10%). *In vivo* было обнаружено, что составы на основе липидных наночастиц имеют преимущество для местной доставки ацеклофенака [56].

Проводились исследования по сравнению эффективности и переносимости ацеклофенака с быстрым и контролируемым высвобождением при ОА. В шестинедельном сравнительном исследовании, проведенном А. Pareek и соавт., куда были включены 285 пациентов с гонартрозом (143 принимали ацеклофенак с контролируемым высвобождением, 142 – ацеклофенак с быстрым высвобождением), статистически значимых различий в эффективности и переносимости двух форм препарата получено не было [57]. Y.W. Moon и соавт. оценили четырехнедельное применение разных форм ацеклофенака у пациентов с ОА коленных суставов. Результаты терапии проанализированы у 125 пациентов (в возрасте от 40 до 70 лет): 62 принимали ацеклофенак с контролируемым высвобождением в дозе 200 мг один раз в день, а 63 пациентов – ацеклофенак с быстрым высвобождением в стандартной дозе по 100 мг два раза в день. Анализ результатов (оценка интенсивности боли по Визуальной аналоговой шкале и объема движений в коленном суставе) показал отсутствие статистически значимых различий в эффективности между группами. В обеих группах наблюдалось достоверное уменьшение уровня боли и улучшение сгибания в коленном суставе по окончании терапии. Нежелательные реакции чаще регистрировались

среди пациентов, принимавших ацеклофенак с контролируемым высвобождением, – 22,8% против 12,1% в группе, принимавшей обычный ацеклофенак ( $p = 0,129$ ) [58]. Результаты еще одного сравнительного исследования двух форм ацеклофенака, выполненного J.H. Yang и соавт., опубликованы в 2017 г. В нем приняли участие 100 пациентов с болью в нижней части спины (по 50 в каждой группе). При отсутствии различий в эффективности на фоне приема ацеклофенака с контролируемым высвобождением несколько чаще развивались гастроинтестинальные нежелательные реакции (изжога, тошнота, боли в эпигастрии) ( $p > 0,05$ ). Кроме того, у пациентов этой группы чаще развивались отеки ( $p < 0,05$ ) [59]. Необходимо отметить, что для более точной оценки спектра нежелательных реакций на фоне применения разных форм ацеклофенака требуется проведение исследований с анализом данных больших когорт пациентов.

Таким образом, согласно данным исследований, Аэртал® (ацеклофенак) обладает выраженным противовоспалительным эффектом и хорошим профилем безопасности, используется для лечения пациентов с ревматической патологией, причем потенциальный хондропротективный эффект делает его одним из наиболее востребованных препаратов при ОА. \*

Неврология

## Литература

1. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 573–588.
2. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2003.
3. Фоломеева О.М., Эрдеc Ш.Ф. Распространенность и социальная значимость ревматических заболеваний в Российской Федерации // [www.rlsnet.ru/articles\\_461.htm](http://www.rlsnet.ru/articles_461.htm).
4. Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011.
5. Murray C.J., Atkinson C., Bhalla K. et al. The state of US health, 1990–2010: burden of diseases, injuries and risk factors // *JAMA*. 2013. Vol. 310. № 6. P. 591–608.
6. Wallace I.J., Worthington S., Felson D.T. et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017. Vol. 114. № 35. P. 9332–9336.
7. National joint registry for England, Wales, Northern Ireland, and the Isle of Man. 13<sup>th</sup> Annual Report. UK, 2016.
8. Hedbom E., Häuselmann H.J. Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation // *Cell. Mol. Life Sci*. 2002. Vol. 59. № 1. P. 45–53.
9. Pickvance E.A., Oegema T.R., Thompson R.C. Immunolocalization of selected cytokines and proteases in canine articular cartilage after transarticular loading // *J. Orthop. Res*. 1993. Vol. 11. № 3. P. 313–323.
10. Jia T., Cai M., Ma X. et al. Oridonin inhibits IL-1 $\beta$ -induced inflammation in human osteoarthritis chondrocytes by activating PPAR- $\gamma$  // *Int. Immunopharmacol*. 2019. Vol. 69. P. 382–328.



11. Tu C., Huang X., Xiao Y. et al. Schisandrin A inhibits the IL-1 $\beta$ -induced inflammation and cartilage degradation via suppression of MAPK and NF- $\kappa$ B signal pathways in rat chondrocytes // *Front. Pharmacol.* 2019. Vol. 10. ID 41.
12. Fernandes J.C., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology // *Biorheology.* 2002. Vol. 39. № 1–2. P. 237–246.
13. Agarwal S., Long P., Seyedain A. et al. A central role for the nuclear factor-kappaB pathway in anti-inflammatory and proinflammatory actions of mechanical strain // *FASEB J.* 2003. Vol. 17. № 8. P. 899–901.
14. Nees T.A., Rosshirt N., Reiner T. et al. Inflammation and osteoarthritis-related pain // *Schmerz.* 2019. Vol. 33. № 1. P. 4–12.
15. Malemud C.J. Anticytokine therapy for osteoarthritis: evidence to date // *Drugs Aging.* 2010. Vol. 27. № 2. P. 95–115.
16. Van Lent P.L., Blom A.B., van der Kraan P. et al. Crucial role of synovial lining macrophages in the promotion of transforming growth factor beta-mediated osteophyte formation // *Arthritis Rheum.* 2004. Vol. 50. № 1. P. 103–111.
17. Bondeson J., Blom A.B., Wainwright S. et al. The role of synovial macrophages and macrophage-produced mediators in driving inflammatory and destructive responses in osteoarthritis // *Arthritis Rheum.* 2010. Vol. 62. № 3. P. 647–657.
18. Kraus V.B., McDaniel G., Huebner J.L. et al. Direct in vivo evidence of activated macrophages in human osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2016. Vol. 24. № 9. P. 1613–1621.
19. Wood M.J., Leckenby A., Reynolds G. Macrophage proliferation distinguishes 2 subgroups of knee osteoarthritis patients // *JCI Insight.* 2019. Vol. 4. № 2. ID 125325.
20. Hamasaki M., Terkawi M.A., Onodera T. et al. A novel cartilage fragments stimulation model revealed that macrophage inflammatory response causes an upregulation of catabolic factors of chondrocytes in vitro // *Cartilage.* 2019. [Epub ahead of print].
21. Thomas M., Fronk Z., Gross A. et al. Losartan attenuates progression of osteoarthritis in the synovial temporomandibular and knee joints of a chondrodysplasia mouse model through inhibition of TGF- $\beta$ 1 signaling pathway // *Osteoarthritis Cartilage.* 2019. Vol. 27. № 4. P. 676–686.
22. Zupan J., Vrtačnik P., Cör A. et al. VEGF-A is associated with early degenerative changes in cartilage and subchondral bone // *Growth Factors.* 2018. Vol. 36. № 5–6. P. 263–273.
23. Bai Y., Gao S., Liu Y. et al. Correlation between interleukin-17 gene polymorphism and osteoarthritis susceptibility in Han Chinese population // *BMC Med. Genet.* 2019. Vol. 20. № 1. ID 20.
24. Franceschi C., Bonafè M., Valensin S. et al. Inflamm-aging: an evolutionary perspective on immunosenescence // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000. Vol. 908. P. 244–254.
25. Ventura M.T., Casciaro M., Gamgemi S., Buquicchio R. Immunosenescence in aging: between immune cells depletion and cytokines up-regulation // *Clin. Mol. Allergy.* 2017. Vol. 15. ID 21.
26. Rezuş E., Cardoneanu A., Burlui A. et al. Review the link between inflammaging and degenerative joint diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. № 3. ID E614.
27. Ashraf S., Cha B.H., Kim J.S. et al. Regulation of senescence associated signaling mechanisms in chondrocytes for cartilage tissue regeneration // *Osteoarthritis Cartilage.* 2016. Vol. 24. № 2. P. 196–205.
28. Mobasheri A., Matta C., Zákány R., Musumec G. Chondro-senescence: definition, hallmarks and potential role in the pathogenesis of osteoarthritis // *Maturitas.* 2015. Vol. 80. № 3. P. 237–244.
29. Salminen A., Kaarniranta K., Kauppinen A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes // *Aging.* 2012. Vol. 4. № 3. P. 166–175.
30. Salvioli S., Capri M., Valensin S. et al. Inflamm-aging, cytokines and aging: state of the art, new hypotheses on the role of mitochondria and new perspectives from systems biology // *Curr. Pharm. Des.* 2006. Vol. 12. № 24. P. 3161–3171.
31. Maggio M., Guralnik J.M., Long D.L., Ferrucci L. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway // *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2006. Vol. 61. № 6. P. 575–584.
32. Zhou H.W., Lou S.Q., Zhang K. Recovery of function in osteoarthritic chondrocytes induced by p16INK4a-specific siRNA in vitro // *Rheumatology.* 2004. Vol. 43. № 5. P. 555–568.
33. Zhai G., Aviv A., Hunter D.J. et al. Reduction of leucocyte telomere length in radiographic hand osteoarthritis: a population-based study // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. № 11. P. 1444–1448.
34. Pes G.M., Lio D., Carru C. et al. Association between longevity and cytokine gene polymorphisms: a study in Sardinian centenarians // *Aging Clin. Exp. Res.* 2004. Vol. 16. № 3. P. 244–248.
35. Wang Q., Rozelle A.L., Lepus C.M. et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis // *Nat. Med.* 2011. Vol. 17. № 12. P. 1674–1679.
36. Campisi J. Cellular senescence: putting the paradoxes in perspective // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2011. Vol. 21. P. 107–112.
37. Price J.S., Waters J.G., Darrach C. et al. The role of chondrocyte senescence in osteoarthritis // *Aging Cell.* 2002. Vol. 1. № 1. P. 57–65.
38. Ponchel F., Burska A.N., Hensor E.M. et al. Changes in peripheral blood immune cell composition in osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2015. Vol. 23. № 11. P. 1870–1878.
39. McCabe P.S., Parkes M.J., Maricar N. et al. Synovial fluid white cell count in knee osteoarthritis: association with structural findings and treatment response // *Arthritis Rheumatol.* 2017. Vol. 69. № 1. P. 103–107.
40. Moradi B., Rosshirt N., Tripel E. et al. Unicompartmental and bicompartmental knee osteoarthritis show different patterns of mononuclear cell infiltration and cytokine release in the affected joints // *Clin. Exp. Immunol.* 2015. Vol. 180. № 1. P. 143–154.
41. Klein-Wieringa I.R., de Lange-Brokaar B.J., Yusuf E. et al. Inflammatory cells in patients with endstage knee osteoarthritis: a comparison between the synovium and the infrapatellar fat pad // *J. Rheumatol.* 2016. Vol. 43. № 4. P. 771–778.
42. Насонов Е.И. Нестероидные противовоспалительные препараты: новые аспекты применения в ревматологии и кардиологии // *PMЖ.* 2003. Т. 11. № 23. С. 1280–1284.
43. Чичасова Н.В. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов // *PMЖ.* 2005. Т. 13. № 8. С. 539–543.
44. Dingle J.T., Parker M. NSAID stimulation of human cartilage matrix synthesis: a study of the mechanism of action of aceclofenac // *Clin. Drug Invest.* 1997. Vol. 14. № 5. P. 353–362.



**10** лет **АЭРТАЛ**<sup>®</sup>  
успеха в РОССИИ

**БЕЗОПАСНОСТЬ  
ИМЕЕТ  
ЗНАЧЕНИЕ!\***



Таблетки



Крем



Порошок  
для приготовления  
суспензии



Оригинальный ацеклофенак<sup>1</sup> с широкой  
линейкой форм выпуска<sup>2</sup>



Выбор врачей №1 среди НПВС по эффективности  
применения и ЖКТ-безопасности<sup>3</sup>



Высокая приверженность пациентов  
к терапии<sup>4</sup>

1. По данным государственного реестра лекарственных средств РФ [grls.rosminzdrav.ru](http://grls.rosminzdrav.ru). // 2. Инструкции по медицинскому применению препарата Аэртал таблетки №: П N013504/01, Аэртал порошок для приготовления суспензии №: ЛП-001886, Аэртал крем №: ЛП-001289. // 3. По итогам Russian Pharma Awards 2017 в номинации «Препарат выбора среди НПВС по эффективности применения и ЖКТ-безопасности». // 4. Lemmel E., Leeb B., Bast J.; et al. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study. Current Med. Res. And Op. 2002; Vol. 18 (3): 146-53. // \*Безопасность медикаментозной терапии.

Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению. Материал для специалистов здравоохранения.



ГЕДЕОН РИХТЕР

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»: г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8.  
Тел.: (495) 987-18-80. E-mail: GRFarma@g-richter.ru

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия): г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8.  
Тел.: +7 (495) 987-15-55. E-mail: centr@g-richter.ru. [www.g-richter.ru](http://www.g-richter.ru)





45. Blot L., Marselis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage // Br. J. Pharmacol. 2000. Vol. 131. № 7. P. 1413–1421.
46. 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. Vol. 74. № 3. P. 222–235.
47. Насонова В.А. Ацеклофенак – безопасность и эффективность // РМЖ. 2003. Т. 11. № 5. С. 235–238.
48. Maneiro E., López-Armada M.J., Fernández-Sueiro J.L. et al. Aceclofenac increases the synthesis of interleukin 1 receptor antagonist and decreases the production of nitric oxide in human articular chondrocytes // J. Rheumatol. 2001. Vol. 28. № 12. P. 2692–2699.
49. Martel-Pelletier J., Cloutier J.M., Pelletier J.P. Effects of aceclofenac and diclofenac on synovial inflammatory factors in human osteoarthritis // Clin. Drug Invest. 1997. Vol. 14. № 3. P. 226–232.
50. Akimoto H., Yamazaki R., Hashimoto S. et al. 4-hydroxyaceclofenac suppresses the interleukin-1 induced production of promatrixmetalloproteinases and release of sulfated-glycosaminoglycans from rabbit articular chondrocyte // Eur. J. Pharmacol. 2000. Vol. 401. № 3. P. 429–436.
51. Ward D.E., Veys E.M., Bowdker J.M., Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis // Clin. Rheumatol. 1995. Vol. 14. № 6. P. 656–662.
52. Haskinsson E., 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. Vol. 17. P. 1–7.
53. Jung S.Y., Jang E.J., Nam S.W. et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a network meta-analysis // Mod. Rheumatol. 2018. Vol. 28. № 6. P. 1021–1028.
54. Patel P.B., Patel T.K. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials // Eur. J. Rheumatol. 2017. Vol. 4. № 1. P. 11–18.
55. Bishnoi M., Jain A., Hurkat P., Jain S.K. Aceclofenac-loaded chondroitin sulfate conjugated SLNs for effective management of osteoarthritis // J. Drug Target. 2014. Vol. 22. № 9. P. 805–812.
56. Dasgupta S., Ghosh S.K., Ray S., Mazumder B. Solid lipid nanoparticles (SLNs) gels for topical delivery of aceclofenac in vitro and in vivo evaluation // Curr. Drug Deliv. 2013. Vol. 10. № 6. P. 656–666.
57. Pareek A., Chandurkar N., Gupta A. Efficacy and safety of aceclofenac-cr and aceclofenac in the treatment of knee osteoarthritis: a 6-week, comparative, randomized, multicentric, double-blind study // J. Pain. 2011. Vol. 12. № 5. P. 546–553.
58. Moon Y.W., Kang S.B., Kim T.K., Lee M.C. Efficacy and safety of aceclofenac controlled release in patients with knee osteoarthritis: a 4-week, multicenter, randomized, comparative clinical study // Knee Surg. Relat. Res. 2014. Vol. 26. № 1. P. 33–42.
59. Yang J.H., Suk K.S., Lee B.H. et al. Efficacy and safety of different aceclofenac treatments for chronic lower back pain: prospective, randomized, single center, open-label clinical trials // Yonsei Med. J. 2017. Vol. 58. № 3. P. 637–643.

### Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: a Sigh Through the Prism of Pathogenesis

Ye.M. Zaytseva, PhD, A.V. Kuzin, PhD

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Contact person: Yelena M. Zaytseva, zay.ele@mail.ru

*The article discusses the epidemiology, pathogenesis and treatment of osteoarthritis, the most common disease of the musculoskeletal system. According to numerous studies, the development of the disease is accompanied by the increase in the synthesis of a number of pro-inflammatory mediators and growth factors, such as interleukins 1, 6, 8, 15, tumor necrosis factor alpha, transforming growth factor beta 1, which support inflammation and contribute to the development of catabolic processes in articular cartilage and subchondral bone. The significant role of inflammation in the disease development justifies pathogenetically the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. It is stressed that many years of application experience, as well as the results of randomized clinical trials and meta-analysis data, indicate high efficiency of aceclofenac, according to which the drug is not inferior to both: non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs, including diclofenac, and selective inhibitors of cyclooxygenase 2. It significantly reduces the intensity of pain and improves the functional state of the joints in patients with osteoarthritis of different localization. With significant suppression of cyclooxygenase 2 (97%), the drug reduces the expression of cyclooxygenase 1 by only 46%, which explains its good profile of gastrointestinal tolerability. In addition, aceclofenac inhibits the synthesis of key inflammatory cytokines – interleukins 1-beta and tumor necrosis factor alpha, expresses cell adhesion molecules (L-selectin), and stimulates the synthesis of interleukin 1-beta receptor antagonist in chondrocytes. The important advantage of aceclofenac is the absence of negative effect on the metabolism of articular cartilage. Taken in account these data, aceclofenac appears to be one of the most popular drugs in patients with osteoarthritis in need of anti-inflammatory therapy.*

**Key words:** osteoarthritis, inflammatory mediators, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aceclofenac, Airtal