

Ацеклофенак (Аэртал) – баланс эффективности и безопасности в лечении боли и воспаления

Н.В. Титова^{1,2}, И.А. Путятин¹

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ²Отдел нейродегенеративных заболеваний ФГБУ Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России, Москва

Для корреспонденции:
Н.В. Титова. 117997,
Москва, Островитянова,
д. 1. nattitova@yandex.ru.

В обзорной статье обсуждаются механизм действия нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) ацеклофенака и его точки приложения в патогенезе болевых и воспалительных синдромов. Согласно данным проанализированных исследований, ацеклофенак обладает выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием, а также способствует активному восстановлению хрящевой ткани, подавляя катаболические процессы, связанные с воспалением. При болях в спине препарат может использоваться в виде монотерапии или в комбинации с миорелаксантом. Значимым преимуществом ацеклофенака перед другими НПВП является благоприятный профиль безопасности и минимальный риск гастро- и кардиотоксичности, что способствует повышению приверженности к лечению. Ацеклофенак является НПВП с благоприятным соотношением «польза/риск».

Ключевые слова. Ацеклофенак, Аэртал, НПВП, боль, боль в спине, воспаление.

Аэртал (ацеклофенак) – относится к классу нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и по механизму действия занимает промежуточное положение между неселективными НПВП и высокоселективными ингибиторами циклооксигеназы (ЦОГ) 2-го типа (коксибами). Недостатки в отношении переносимости широко используемого НПВП диклофенака побудили ученых к разработке нового модифицированного НПВП с повышенной безопасностью и сопоставимой эффективностью. С целью улучшения желудочно-кишечной переносимости в 1991 году был синтезирован ацеклофенак, который является производным диклофенака [1]. Химическая структура ацеклофенака приведена на рис. 1.

Ацеклофенак обладает умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, что предполагает улучшенный профиль безопасности препарата, в том числе меньшую частоту серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при отсутствии нарастания риска сердечно-сосудистых осложнений. Блокада ЦОГ-2 и синтеза простагландинов рассматривается как один из ведущих механизмов противовоспалительной и противоболевой активности НПВП [2]. ЦОГ-зависимый механизм анальгезии реализуется на периферическом уровне и частично на центральном уровне ноцицептивной системы. Исследования показали, что НПВП влияют также на активность нейрорактивных, иммунных и других биохимических веществ, играющих определенную роль в ЦОГ-независимых механизмах обезболивания. Ацеклофенак ингибирует синтез воспалительных цитокинов, в частности интерлейкинов (ИЛ) и фактора некроза опухоли (ФНО), и влияет на содержание молекул клеточной адгезии нейтрофилов [3]. На рис. 2 показаны различные мишени ацеклофенака в реализации противоболевых и противовоспалительных эффектов [4].

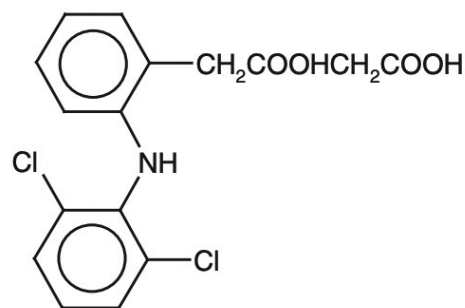


Рис. 1. Химическая структура ацеклофенака

Для цитирования:
Титова Н.В., Путятин И.А. Ацеклофенак (Аэртал) – баланс эффективности и безопасности в лечении боли и воспаления. Клини фармакол тер 2024;33(1): 23-30 [Titova NV, Putyatyn IA. Aceclofenac: a balance of efficacy and safety in the treatment of pain and inflammation. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2024;33(1):23-30 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-23-30.



Рис. 2. Мишени ацеклофенака в реализации противоболевых и противовоспалительных эффектов (адаптировано из [4])

Хондропротекторные эффекты ацеклофенака

В ряде исследований показано, что ацеклофенак способствует восстановлению хрящевой ткани. Это выгодно отличает его от ряда других НПВП, таких как напроксен, индометацин и ибупрофен, ингибирующих синтез хрящевого матрикса. J.T. Dingle изучил влияние 13 различных НПВП на синтез гликозаминогликанов и коллагена *in vitro* в хрящах пациентов с остеоартитом (ОА) (n=486), ревматоидным артритом (РА) (n=174), а также в хрящах пациентов без артрита (n=185). Исходя из результатов этого исследования и опубликованных данных, автор разделил все НПВП на три группы: стимулирующие синтез внеклеточного матрикса, не оказывающие на него влияния и ингибирующие синтез матрикса хряща. Большая часть НПВП относится ко второй (пироксикам, аспирин, парацетамол) или третьей (напроксен, ибупрофен, индометацин, нимесулид) группам, тогда как ацеклофенак оказывал значимое положительное влияние на синтез гликозаминогликанов и коллагена в хрящах пациентов как с ОА, так и РА [5]. В другом исследовании был показан благоприятный эффект ацеклофенака на метаболизм протеогликанов и гиалуроновой кислоты в хрящевой ткани у пациентов с тяжелым и умеренным ОА, чего не наблюдалось после приема диклофенака [6]. Обнаружено, что ацеклофенак не оказывает существенного влияния на пролиферацию клеток сухожилия, в отличие от индометацина и напроксена, ингибирующих деление клеток, что склоняет в сторону выбора ацеклофенака при лечении боли после травм сухожилий и хирургических вмешательств [7].

При многих патологических процессах в суставах, в частности ОА, важную роль в патогенезе играет избыточная продукция провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ-1 β и ФНО- α , и ферментов, разрушающих матрикс хряща. ИЛ-1 стимулирует в хондроцитах и синовиальных клетках выработку простагландина E2 (PgE2) и матриксных металлопротеиназ (ММП), способствующих дегенерации хряща [8]. PgE2 может опосредовать болевые пути в суставном хряще посредством

стимулирующего действия на факторы, ассоциированные с болью, такие как ИЛ-6 и индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) [9]. E. Gonzalez и соавт. показали значительное снижение повышенной продукции ИЛ-1 β и ФНО- α через 6 месяцев приема ацеклофенака у пациентов с ОА [10]. В другом исследовании был продемонстрирован ингибирующий эффект ацеклофенака на продукцию ИЛ-6 и ФНО- α [11].

Антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ra) является молекулой, ингибирующей биологические эффекты ИЛ-1, и потенциально может использоваться для предотвращения дегенерации хряща [9]. E. Maneiro и соавт. сравнивали влияние НПВП на выработку ИЛ-1Ra и NO в хряще пациентов с ОА, перенесших протезирование головки бедренной кости (n=18). В отличие от пироксикама и аспирина, ацеклофенак в дозе 10 мг/мл почти в 46 раз увеличивал количество продуцируемого ИЛ-1Ra хондроцитами пациентов с ОА, а также подавлял синтез NO [12]. В трехмесячном клиническом исследовании у 30 пациентов с тяжелым ОА, которым было запланировано протезирование коленного сустава, лечение ацеклофенаком снижало синтез ЦОГ-2, микросомальной простагландин E-синтазы (mPGES-1) и iNOs в суставном хряще, а также высвобождение PgE2, индуцируемое ИЛ-1 β в культивируемых хондроцитах [13].

Таким образом, часть противовоспалительных эффектов ацеклофенака, по-видимому, обусловлена ингибированием ИЛ-1. Этот цитокин может тормозить синтез компонентов хрящевого матрикса, поэтому описанное выше восстановление хряща при приеме ацеклофенака может быть связано с устранением данного эффекта. Хотя подавление активности цитокинов наблюдается при приеме многих НПВП, их действие может нивелироваться токсичным действием метаболитов препаратов на хрящ, чего не отмечается у ацеклофенака [14].

Исследования *in vitro* на хондроцитах кролика [15] и

клетках ревматоидной синовиальной оболочки человека [16] показали, что метаболит ацеклофенака 4'-гидроксиацеклофенак подавляет выработку интерстициальной проколлагеназы и проММП-1,3, одновременно снижая уровень их мРНК в клетках. В другом исследовании не было продемонстрировано явного влияния препарата на синтез ММП, но была выявлена тенденция к увеличению продукции тканевого ингибитора ММП-1 [11].

Эффективность ацеклофенака

В сравнительных двойных слепых рандомизированных исследованиях и мета-анализах показана сопоставимая эффективность или преимущество ацеклофенака перед другими НПВП при воспалительных процессах (ревматологические заболевания) и болевых синдромах, в частности при болях в нижней части спины.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали эффективность и безопасность ацеклофенака (n=200) и диклофенака (n=197) у пациентов с гонартрозом. В обеих группах наблюдалось значительное улучшение всех клинических показателей, таких как болезненность суставов, припухлость, боль при движении и функциональная активность. Однако по субъективной оценке пациентами ацеклофенак имел преимущество перед диклофенаком. Уменьшение интенсивности боли отметили 71% пациентов, принимавших ацеклофенак, и 59% пациентов, получавших диклофенак (p=0,005). Переносимость ацеклофенака была лучше, чем диклофенака. При приеме ацеклофенака было зарегистрировано меньше побочных эффектов со стороны ЖКТ (59 случаев), чем при приеме диклофенака (83 случая) [17].

Преимущества ацеклофенака перед диклофенаком были продемонстрированы в систематическом обзоре проспективных сравнительных исследований. В анализ были включены 9 исследований, в том числе у пациентов с ОА (n=5), РА (n=1), различными скелетномышечными заболеваниями (n=1), болью в нижней части спины (n=1) и болью после экстракции зуба (n=1). Ацеклофенак превосходил диклофенак по эффективности или не уступал ему, а также имел преимущество по переносимости [18].

По данным мета-анализа 9 рандомизированных клинических исследований длительностью не менее 3 мес у пациентов с ОА ацеклофенак (100 мг/сут) был сопоставим по анальгетической эффективности (тенденция к превосходству) с другими НПВП, включая диклофенак (150 мг/сут), пироксикам (20 мг) и напроксен (500 мг), а также с парацетамолом (3000 мг/сут). При этом ацеклофенак вызывал более выраженное улучшение функции суставов [19].

Авторы крупного мета-анализа 44 рандомизированных контролируемых исследований в целом у 19045 пациентов с ОА выделили самые эффективные НПВП при наибольшей выраженности болевого синдрома. В тройку лидеров вошли ацеклофенак, эторикоксиб и цецекоксиб [20].

По данным обзора исследований ацеклофенака, препарат оказался столь же эффективным, как диклофенак, напроксен и пироксикам у больных ОА, как диклофенак, кеторолак, теноксикам и индометацин у больных РА и как теноксикам, напроксен и индометацин у больных анкилозирующим спондилитом (АС). Ацеклофенак также обеспечивал эффективное обезболивание при других состояниях, таких как зубная или гинекологическая боль, боль в пояснице, а также при заболеваниях ушей, носа и горла [21].

Для оценки противоболевой эффективности ацеклофенака и удовлетворенности терапией было проведено многоцентровое европейское исследование (Австрия, Бельгия, Германия и Греция) с участием 23407 пациентов с болью, вызванной различными воспалительными или дегенеративными ревматологическими заболеваниями. Причиной назначения ацеклофенака более чем в половине случаев была неудовлетворенность пациентов предшествующей терапией другими НПВП. По мнению пациентов, ацеклофенак характеризовался превосходным и быстрым анальгетическим эффектом, который сохранялся на протяжении всего периода исследования. К концу исследования состояние пациентов (параметр, включающий в себя как анальгетическую эффективность, так и переносимость) по оценке как самих пациентов, так и врачей в 84% случаев “значительно улучшилось” или “улучшилось”. Доля пациентов, которые оценивали боль как тяжелую, на фоне применения ацеклофенака сократилась с 41% до 2%. Результаты были сходными в разных странах и не зависели от наличия острой или хронической боли. Удовлетворенность пациентов терапией ацеклофенаком и частота соблюдения режима лечения были столь же впечатляющими: 90% пациентов остались довольны терапией, а более 90% – соблюдали режим лечения [22].

У пациентов с болью в нижней части спины ацеклофенак в дозе 100 мг два раза в день также обладал хорошей эффективностью. В 10-дневном рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании у пациентов с острой неосложненной пояснично-крестцовой болью, связанной с дегенеративными заболеваниями позвоночника, ацеклофенак в дозе 100 мг два раза в день (n = 100) не уступал диклофенаку в дозе 75 мг два раза в день (n = 105) по анальгетической эффективности (среднее изменение боли по визуальной аналоговой шкале [ВАШ] составило 61,6 и 57,3 мм, соответственно; исходный уровень – около 79 мм). Ацеклофенак превосходил диклофенак по выраженности и скорости анальгетического действия у пациентов с острой болью [23].

Рациональной и эффективной представляется комбинация ацеклофенака и миорелаксанта для потенцирования анальгетического эффекта. В открытом проспективном рандомизированном исследовании была изучена эффективность комбинации ацеклофенака и толперизона гидрохлорида (Мидокалм) при острой боли в нижней части спины. Пациенты основной группы в течение 14 дней получали комбинацию толперизо-

на (по 150 мг 3 раза в день) и ацеклофенака (по 100 мг 2 раза в день), группы сравнения – монотерапию ацеклофенаком по 100 мг 2 раза в день. Через 8 и 14 дней комбинированная терапия по анальгетической эффективности достоверно превосходила монотерапию: средняя интенсивность боли по ВАШ в двух группах снизилась с $9,86 \pm 0,50$ до $0,28 \pm 0,69$ балла ($p < 0,001$) и с $9,73 \pm 0,61$ до $4,11 \pm 1,11$ балла ($p < 0,001$), соответственно. При этом значимых различий в профиле безопасности между двумя группами выявлено не было [24].

Профиль безопасности и переносимость ацеклофенака

По данным клинических и постмаркетинговых исследований, ацеклофенак характеризовался хорошей переносимостью. Отмеченные нежелательные явления соответствовали таковым при применении любых НПВП [25,26].

Во многих исследованиях продемонстрированы лучшая переносимость и большая безопасность ацеклофенака, прежде всего со стороны ЖКТ, по сравнению с другими НПВП. Ацеклофенак вызывает желудочно-кишечные нежелательные явления реже, чем другие НПВП, что может снизить частоту отмены препарата и повысить приверженность к лечению [21,25]. В крупном 12-месячном проспективном обсервационном исследовании SAMM у 7890 пациентов с РА, ОА или АС, получавших ацеклофенак, общая частота нежелательных явлений была значительно ниже, чем у 2252 пациентов, получавших диклофенак (22% и 27%, соответственно; $p < 0,001$). Оба НПВП в целом хорошо переносились, а большинство нежелательных явлений были легкими или умеренно выраженными. В обеих группах чаще всего наблюдались легкие или умеренные желудочно-кишечные нарушения, которые при лечении ацеклофенаком встречались значительно реже, чем при приеме диклофенака (11% и 15%, соответственно; $p < 0,001$). Нежелательные явления со стороны ЖКТ в двух группах включали в себя диспепсию (5,4% и 6,7%; $p = 0,017$), боль в животе (2,5% и 4,4%; $p < 0,001$), диарею (1,5% и 3,6%; $p < 0,001$) и тошноту (1,6% и 2,4%; $p = 0,01$). Нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС) также в основном были легкими или умеренными и встречались менее чем у 3% пациентов в двух группах. Частота неврологических нежелательных явлений при лечении ацеклофенаком была выше, чем в группе диклофенака (3% против 2%; $p = 0,007$), в основном за счет более высокой частоты головокружения, депрессии и головной боли [27].

В сравнительном 4-летнем исследовании различных НПВП частота желудочно-кишечных кровотечений при лечении ацеклофенаком была ниже, чем при применении 13 других НПВП, в том числе селективных ингибиторов ЦОГ-2. В группе ацеклофенака она составила 1,7 на 1000 пациенто-лет. Чаще всего желудочно-кишечные кровотечения развивались при приеме кеторолака (25,8 на 1000 пациенто-лет) [28].

В 6-недельном рандомизированном контролируемом

исследовании у 284 пациентов с ОА, получавших ацеклофенак, нежелательные явления со стороны ЖКТ встречались значительно реже, чем у 285 пациентов группы диклофенака (57% и 74%, соответственно; $p < 0,001$). Все нежелательные явления были легкими или средней степени тяжести. Наиболее частыми (>5%) желудочно-кишечными нарушениями в группах ацеклофенака и диклофенака были диспепсия (28% и 38%, соответственно; $p = 0,014$), боли в животе (19% и 26%; $p = 0,037$) и тошнота (7% и 6%). Два пациента в каждой группе выбыли из исследования из-за осложнений со стороны ЖКТ [29].

Дополнительные доказательства лучшей переносимости ацеклофенака со стороны ЖКТ по сравнению с другими НПВП были получены в крупных мета-анализах. При мета-анализе 7 рандомизированных клинических исследований у пациентов ОА не выявлено существенных различий между ацеклофенаком и препаратами сравнения (диклофенак, напроксен, пироксикам или парацетамол) по частоте нежелательных явлений (относительный риск [ОР] 0,90; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,72-1,12), частоте отмены исследуемых препаратов (ОР 0,84; 95% ДИ 0,67-1,05), в том числе из-за любых нежелательных явлений (ОР 0,76; 95% ДИ 0,51-1,14) или нежелательных явлений со стороны ЖКТ (ОР 1,30; 95% ДИ 0,62-2,74). Однако относительный риск желудочно-кишечных нежелательных явлений (о которых сообщалось в четырех исследованиях) при приеме ацеклофенака был на 31% ниже, чем при лечении диклофенаком и пироксикамом (ОР 0,69; 95% ДИ 0,57-0,83; $p < 0,0001$). Пациенты, получавшие ацеклофенак, выбывали из исследований реже, чем пациенты группы парацетамола, который считается наиболее безопасным препаратом с точки зрения желудочно-кишечных нежелательных явлений [30].

Для сравнения приверженности к лечению и безопасности терапии ацеклофенаком и другими НПВП у пациентов с ОА, РА и АС и был проведен мета-анализ 13 рандомизированных клинических исследований ($n = 3574$). Препаратами сравнения были диклофенак, индометацин, напроксен, пироксикам, теноксикам и кетопрофен. Приверженность к лечению оценивали на основании количества пациентов, завершивших полный курс терапии, а безопасность – по четырем критериям: (1) количество пациентов без нежелательных явлений, (2) количество пациентов без нежелательных явлений со стороны ЖКТ, (3) прекращение лечения из-за нежелательных явлений и (4) прекращение лечения из-за нежелательных явлений со стороны ЖКТ. В целом, приверженность к лечению ацеклофенаком была значительно лучше приверженности к терапии другими НПВП. При ОА и РА пациенты значительно чаще соблюдали режим приема ацеклофенака, чем препаратов сравнения. Данный мета-анализ продемонстрировал не только превосходство ацеклофенака с точки зрения желудочно-кишечной переносимости, но и его более высокую безопасность в целом по сравнению с диклофенаком, индометацином, напроксеном, пироксика-

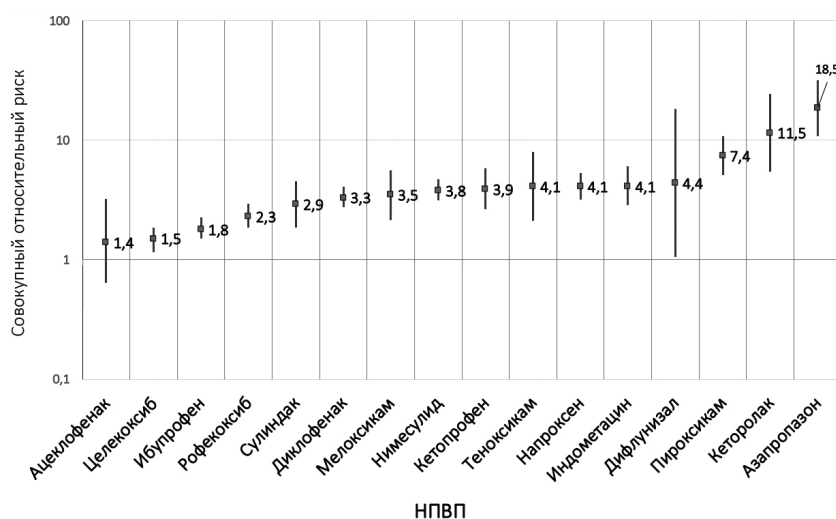


Рис. 3. Относительный риск (95% ДИ) осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при лечении НПВП [33]

мом, теноксикамом и кетопрофеном. Частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений, в том числе со стороны ЖКТ, была значительно ниже в группе ацеклофенака. Авторы отмечают, что лучший профиль безопасности ацеклофенака по сравнению с другими широко используемыми НПВП позволяет рассматривать ацеклофенак в качестве препарата выбора для лечения ревматологических заболеваний [31].

Низкий потенциал повреждения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны при приеме ацеклофенака был продемонстрирован с помощью эндоскопии у здоровых добровольцев. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 30 здоровых мужчин, которые получали ацеклофенак 150 мг/сут, диклофенак натрия 75 мг/сут или плацебо в течение 2 недель. Ацеклофенак вызывал гастропатию значительно реже, чем диклофенак натрия. При приеме плацебо признаков повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки не выявили. Содержание гексозамина в слизистой оболочке желудка и гастродуоденальный кровоток значительно снизились при приеме диклофенака натрия, в то время как при приеме ацеклофенака содержание гексозамина в слизистой оболочке желудка увеличилось, а гастродуоденальный кровоток не изменился [32].

Авторы мета-анализа 28 обсервационных исследований рассчитывали ОР осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при использовании НПВП по сравнению с отсутствием их применения. При лечении ацеклофенаком он был сопоставим с таковым при приеме целекоксиба и ниже, чем при приеме других НПВП. В группах ацеклофенака, ибупрофена и целекоксиба ОР осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ был ниже 2, а при лечении другими НПВП составлял от 2 до >5 (рис. 3) [33]. Следует отметить, что при использовании ацеклофенака не было выявлено значительного увеличения риска осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ по сравнению с отсутствием приема

НПВП.

Благоприятный профиль безопасности ацеклофенака для ЖКТ на практике приводит к существенному уменьшению потребления гастропротекторов.

Лечение НПВП может сопровождаться нежелательными явлениями со стороны почек, сердечно-сосудистой системы и кожи [34,35]. Однако в клинических исследованиях и обычной практике при применении ацеклофенака отмечались редкие и очень редкие случаи кардиологических нарушений (сердечная недостаточность — “редко”, учащенное сердцебиение — “очень редко”), нарушений функции почек (например, повышение уровня мочевины и креатинина в крови — “нечасто”) и нарушений со

стороны кожи и подкожных тканей (например, зуд, сыпь и дерматит — “нечасто”). Используются следующие показатели частоты побочных реакций: “нечасто” — от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, “редко” — от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$, “очень редко” — $< 1/10\,000$ [36].

Влияние НПВП на сердечно-сосудистую систему более характерно для селективных ингибиторов ЦОГ-2 и объясняется активацией тромбоцитов и склонностью к тромбозам в связи с подавлением синтеза простаглицина (PGI₂) за счет блокады ЦОГ-2 при сохранении ЦОГ-1-зависимого синтеза тромбоксана A₂ (TxA₂) [37]. Другой проблемой длительного лечения селективными ингибиторами ЦОГ-2 является ремоделирование сосудов, что может способствовать развитию артериальной гипертонии и атеросклероза и, соответственно, постепенному повышению риска сердечно-сосудистых осложнений [38]. Предполагается, что ингибирование ацеклофенаком ЦОГ-1 может служить фактором, защищающим от нежелательных сердечно-сосудистых событий. В ряде исследований показано преимущество ацеклофенака перед другими неселективными НПВП по безопасности для сердечно-сосудистой системы [39,40]

В международном многоцентровом европейском исследовании, проводившемся методом случай-контроль, оценивали риск ишемического инсульта (ИИ) при приеме 32 различных НПВП, а также влияние на него факторов риска ИИ и сопутствующей терапии на основании анализа 6 баз данных систем здравоохранения из 4 стран (более 32 млн пациентов). Среди 4593778 пациентов, которые впервые стали принимать НПВП, были зафиксированы 49170 случаев ИИ. Для каждого пациента с ИИ были подобраны 100 “контрольных” участников, соответствующих по полу и возрасту. Лечение ацеклофенаком не сопровождалось увеличением риска развития ИИ. Самый высокий риск ИИ наблюдался при приеме кеторолака: скорректированное с учетом потенциальных факторов риска (таких как

инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, фибрилляция и трепетание предсердий и т.д.) отношение шансов (ОШ) составило 1,46 (95% ДИ 1,19–1,78). Повышенный риск ИИ был также выявлен (в порядке убывания) при лечении диклофенаком (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,20–1,32), индометацином (ОШ 1,24; 95% ДИ 1,02–1,51), рофекоксибом (ОШ 1,21; 95% ДИ 1,10–1,34), ибупрофеном (ОШ 1,15; 95% ДИ 1,09–1,22), нимесулидом (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,06–1,23), диклофенаком в комбинации с мизопростолом (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,01–1,29) и пироксикамом (ОШ 1,13; 95% ДИ 1,01–1,27). Риск ИИ, связанный с применением НПВП, обычно был выше у людей более молодого возраста, мужчин и пациентов с ИИ в анамнезе [41].

Ацеклофенак относится к НПВП, не повышающим значимо риск развития инфаркта миокарда (ИМ). В качестве доказательства приводятся данные крупного исследования с использованием дизайна случай-контроль. В этом исследовании среди 8,5 миллионов пациентов, которые впервые начали прием НПВП, было зарегистрировано 79553 случаев ИМ. Риск ИМ рассчитывали для 28 НПВП, включая ацеклофенак. Он был самым высоким при приеме кеторолака (ОШ 2,06; 95% ДИ 1,83–2,32), за которым в порядке убывания следовали индометацин, эторикоксиб, рофекоксиб, диклофенак, фиксированная комбинация диклофенака с мизопростолом, пироксикам, ибупрофен, напроксен, целекоксиб, мелоксикам, нимесулид и кетопрофен (ОШ 1,12; 95% ДИ 1,03–1,22). Более высокие дозы НПВП ассоциировались с более высоким риском ИМ по сравнению с более низкими дозами [42].

Анализ выписываемых анальгетиков и НПВП пациентам, перенесшим ИМ, в условиях обычной клинической практики в Корее показал, что чаще всего их назначают в амбулаторном звене по поводу скелетно-мышечной боли. Самым часто назначаемым НПВП у 75131 пациентов был ацеклофенак (13,7%) [43].

Лечение ацеклофенаком не сопровождалось повышением риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности, что было показано в крупномасштабном исследовании по типу случай-контроль, в котором анализировались 5 баз данных из четырех европейских стран (Нидерланды, Италия, Германия и Великобритания). В целом было выявлено 92163 случая госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Контрольную группу составили 8246403 пациентов. Авторы изучали связь между риском госпитализации по поводу сердечной недостаточности и применением 27 различных НПВП, включая ацеклофенак. Риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности повышался при приеме 7 неселективных НПВП (диклофенак, ибупрофен, индометацин, кеторолак, напроксен, нимесулид и пироксикам) и двух селективных ингибиторов ЦОГ-2 (эторикоксиб и рофекоксиб). ОШ варьировалось от 1,16 (95% ДИ 1,07–1,27) для напроксена до 1,83 (95% ДИ 1,66–2,02) для кеторолака. Риск госпитализации увеличивался вдвое для диклофенака, эторикоксиба, индометацина, пироксикама и

рофекоксиба, применявшихся в очень высоких дозах [44].

По данным отдельных исследований, ацеклофенак переносился лучше, чем некоторые другие НПВП, включая напроксен, пироксикам, индометацин и кетопрофен [45–49]. При сравнении ацеклофенака и парацетамола в двойном слепом рандомизированном исследовании у пациентов с ОА коленного сустава профиль безопасности ацеклофенака в целом был аналогичен профилю безопасности парацетамола [50].

Кроме того, анализ всех вновь развившихся побочных реакций, зарегистрированных в базе данных центра фармаконадзора ВОЗ в течение первого года после регистрации ацеклофенака в Великобритании, показал следующее. Общая частота всех побочных реакций, скорректированная на установленную суточную дозу (побочные реакции/10⁶ DDD; defined daily dose – расчетная средняя поддерживающая суточная доза лекарственного средства, применяемого по основному показанию у взрослых), при применении ацеклофенака (8,7; 95% ДИ 6,1–12,0) была ниже, чем при использовании мелоксикама (24,8; 95% ДИ 23,1–26,6) или рофекоксиба (52,6; 95% ДИ 49,9–55,4). Что касается семи групп состояний, наиболее часто связанных с НПВП, лечение ацеклофенаком сопровождалось меньшей частотой желудочно-кишечных кровотечений, болей в животе и артериальной гипертензии по сравнению с мелоксикамом или рофекоксибом, а также меньшей частотой печеночной токсичности, тромбозомболических осложнений и отеков по сравнению с рофекоксибом [51]. Сходные данные получены при анализе данных службы фармаконадзора Франции: ацеклофенак по переносимости имел преимущества перед другими НПВП. Самым высоким риском серьезных побочных реакций со стороны ЖКТ, печени, кожи и почек в данном исследовании был при приеме кетопрофена, нимесулида, мелоксикама и теноксикама, соответственно. Ацеклофенак ассоциировался с самой низкой кумулятивной частотой серьезных НЯ среди всех НПВП – 0,30 случаев на миллион DDD [52].

Использование ацеклофенака у пожилых пациентов

У пожилых пациентов фармакокинетика ацеклофенака существенно не меняется, а изменение его дозы не требуется. Однако пожилые люди чаще страдают нарушениями функции почек, сердечно-сосудистой системы или печени, имеют более высокий риск желудочно-кишечного кровотечения, изъязвлений или перфораций, а также нередко принимают другие препараты, которые могут увеличить риск лекарственных взаимодействий и побочных реакций [35,53–55]. Риск желудочно-кишечных кровотечений или изъязвлений может повышаться при использовании НПВП одновременно с системными глюкокортикостероидами, антикоагулянтами (например, варфарином), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или антиагрегантами, например, аспирином. Совместное применение НПВП и метотрексата может повысить

уровень метотрексата в плазме, что приводит к увеличению его токсичности [35,53,56].

Учитывая более высокий риск побочных реакций на НПВП у пожилых людей, особенно желудочно-кишечных кровотечений, рекомендуется использовать самую низкую эффективную дозу НПВП в течение как можно более короткого периода времени. У пожилых необходимо регулярно контролировать нежелательные явления со стороны ЖКТ и показатели функции почек в течение всего срока терапии НПВП [53].

Заключение

Таким образом, результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований и мета-анализов подтверждают высокую анальгетическую и противовоспалительную активность, хорошую переносимость и благоприятное соотношение “польза/риск” ацеклофенака, что позволяют говорить о целесообразности его широкого применения как препарата первой линии при распространенных заболеваниях суставов и позвоночника [57]. Ацеклофенак в повседневной клинической практике может использоваться для лечения как острых, так и хронических воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата. Рекомендуемая доза Аэртала (ацеклофенака) составляет 100 мг (одна таблетка) два раза в сутки (максимальная рекомендуемая доза – 200 мг/сут). При использовании порошка для приготовления суспензии для приема внутрь содержимое пакетиков следует растворять в 40–60 мл воды и принимать немедленно. Рекомендуемая доза составляет 1 пакетик два раза в сутки.

Конфликт интересов: нет.

- Grau M, Montero JL, Guasch J, et al. The pharmacological profile of aceclofenac, a new nonsteroidal antiinflammatory and analgesic drug. *Agents Actions Suppl* 1991;32:125–29.
- Yamazaki R, Kawai S, Matsuzaki T, et al. Aceclofenac blocks prostaglandin E2 production following its intracellular conversion into cyclooxygenase inhibitors. *Europ J Pharmacol* 1997;329(2-3):181–7.
- González-Alvaro I, Carmona L, Díaz-González F, et al. Aceclofenac, a new non-steroidal antiinflammatory drug, decreases the expression and function of some adhesion molecules on human neutrophils. *J Rheumatol* 1996;23(4):723–9.
- Raza K, Kumar M, Kumar P, et al. Topical delivery of aceclofenac: challenges and promises of novel drug delivery systems. *Biomed Res Int* 2014;2014:406731.
- Dingle JT. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *Z Rheumatol* 1999;58(3):125–9.
- Blot L, Marcelis A, Devoegelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol* 2000;131(7):1413–21.
- Riley GP, Cox M, Harrall RL, et al. Inhibition of tendon cell proliferation and matrix glycosaminoglycan synthesis by non-steroidal anti-inflammatory drugs in vitro. *J Hand Surg Br* 2001;26(3):224–8.
- Marrero-Berrios I, Salter SE, Hirday R, et al. In vitro inflammatory multicellular model of osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil Open* 2024;6(1):100432.
- Lee AS, Ellman MB, Yan D, et al. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. *Gene* 2013;527(2):440–7.
- Gonzalez E, de la Cruz C, de Nicolas R, et al. Long-term effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the production of cytokines and other inflammatory mediators by blood cells of patients with osteoarthritis. *Agents Actions* 1994;41(3-4):171–8.
- Syggelos SA, Giannopoulou E, Gouvousis PA, et al. *In vitro* effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cytokine, prostanoid and matrix metalloproteinase production by interface membranes from loose hip or knee endoprostheses. *Osteoarthr Cartilage* 2007;15(5):531–42.
- Maneiro E, López-Armas MJ, Fernández-Sueiro JL, 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;28(12):2692–9.
- Alvarez-Soria MA, Herrero-Beaumont G, et al. Long-term NSAID treatment directly decreases COX-2 and mPGES-1 production in the articular cartilage of

- patients with osteoarthritis. *Osteoarthr Cartilage* 2008;16(12):1484–93.
- Dingle J, Parker M. NSAID stimulation of human cartilage matrix synthesis. A study of the mechanism of action of aceclofenac. *Clin Drug Invest* 1997;14:353–62.
- Akimoto H, Yamazaki R, Hashimoto S, et al. 4'-Hydroxy aceclofenac suppresses the interleukin-1-induced production of pro-matrix metalloproteinases and release of sulfated-glycosaminoglycans from rabbit articular chondrocytes. *Eur J Pharmacol* 2000;401(3):429–36.
- Yamazaki R, Kawai S, Mizushima Y, et al. A major metabolite of aceclofenac, 4'-hydroxy aceclofenac, suppresses the production of interstitial pro-collagenase/proMMP-1 and pro-stromelysin-1/proMMP-3 by human rheumatoid synovial cells. *Inflamm Res* 2000;49(3):133–8.
- 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.
- Vohra F, Raut A. Comparative efficacy, safety, and tolerability of diclofenac and aceclofenac in musculoskeletal pain management: A systematic review. *Indian J Pain* 2016;30:3–6.
- Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol* 2017;4(1):11–8.
- Jung SY, Jang EJ, Nam SW, et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network metaanalysis. *Mod Rheumatol* 2018;28(6):1021–8.
- Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(6):1347–57.
- 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.
- Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol* 2003;22(2):127–35.
- Bhattacharjya B, Naser SM, Biswas A. Effectiveness of tolperisone hydrochloride with aceclofenac as combined therapy in acute low back pain. *Indian J Phys Med Rehabil* 2012;23(2):74–8.
- Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs* 2001;61(9):1351–78.
- Brogden RN, Wiseman LR. Aceclofenac. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic potential in the treatment of rheumatic disorders and in pain management. *Drugs* 1996;52(1):113–24.
- Haskinsson E, Irani M, Murray F. A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheum Inflamm* 2000;17:1–7.
- Zaragoza Marcet A. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Esp Enferm Dig* 2002;94(1):7–18.
- Pareek A, Chandurkar N. Comparison of gastrointestinal safety and tolerability of aceclofenac with diclofenac: a multicenter, randomized, double-blind study in patients with knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2013;29(7):849–59.
- Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol* 2017;4(1):11–8.
- Peris F, Bird HA, Smi U, et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritis disorders: a meta-analysis. *Eur J Rheum Inflamm* 1996;16(1):37–45.
- Yanagawa A, Endo T, Kusakari K, et al. Endoscopic evaluation of aceclofenac-induced gastroduodenal mucosal damage: A double-blind comparison with sodium diclofenac and placebo. *J Rheumatol* 1998;8:249–59.
- Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012;35(12):1127–46.
- Scarpignato C, Lanás A, Blandizzi C, et al. International NSAID Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med* 2015;13:55.
- Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1061–75.
- Инструкция по применению препарата ацеклофенак. <https://www.vidal.ru/drug/aceclofenac>. Дата обращения 20.02.2024.
- Gunaydin C, Bilge SS. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs at the molecular level. *Eurasian J Med*. 2018;50(2):116–21.
- Rudic RD, Brinster D, Cheng Y, et al. COX-2-derived prostacyclin modulates vascular remodeling. *Circ Res* 2005;96(12):1240–7.
- Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesilainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006;27:1657–63.
- Каратеев А.Е., Денисов Л.Н., Маркелова Е.И. и др. Результаты клинического исследования АЭРОПЛАН (анализ эффективности и риска осложнений при лечении артрита ацеклофенаком и нимесулидом). *Consilium medicum* 2013;2:52–7 [Karateev AE, Denisov LN, Markelova EI, et al. Results of AERO-PLAN clinical study (analysis of efficacy and risk of complications in the treatment of arthritis using aceclofenac and nimesulide). *Consilium medicum* 2013;2:52–7 (In Russ.)].
- Schink T, Kollhorst B, Varas Lorenzo C, et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS One* 2018;13(9):e0203362.
- MacLennan GMC, Straatman H, Arfth A, et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One* 2018;13(11):e0204746.
- Jung S-Y, Song SY, Kim E. Trends in ambulatory analgesic usage after myocardial infarction: A nationwide cross-sectional study of real-world data. *Healthcare* 2022;10:446.

44. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016;354:i4857.
45. Torri G, Vignati C, Agrifoglio E et al. Aceclofenac versus piroxicam in the management of osteoarthritis of knee: a double-blind controlled study. *Curr Ther Res* 1994 55(5):576–83.
46. Kornasoff D, Frerick H, Bowdler J, Montell E. Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1997;16(1):32–8.
47. Pasero G, Ruju G, Marcolongo R. Aceclofenac versus naproxen in the treatment of ankylosing spondylitis: a double-blind, controlled study. *Curr Ther Res* 1994;55:833–42.
48. Martín-Mola E, Gijón-Baños J, Ansoleaga JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1995;15(3):111–6.
49. Kornasoff D, Maisenbacher J, Bowdler J, Raber A. The efficacy and tolerability of aceclofenac compared to indomethacin in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1996;15(6):225–30.
50. Batlle-Gualda E, Román Ivorra J, Martín-Mola E, et al. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6-week randomized controlled trial. *Osteoarthr Cartilage* 2007;15(8):900–8.
51. Raber A, Heras J, Costa J, et al. 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):225–30.
52. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL; Association FranHaise des Centres ROgionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002–2006. *Fundam Clin Pharmacol* 2013;27(2):223–30.
53. Iolascon G, Giménez S, Mogyorósi D. A review of aceclofenac: analgesic and anti-inflammatory effects on musculoskeletal disorders. *J Pain Res* 2021;14:3651–63.
54. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med* 2007;120(3):280.
55. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med* 2015;26(4):285–91.
56. Manappallil RG, Prasan D, Peringat J, Biju IK. Severe bone marrow suppression due to methotrexate toxicity following aceclofenac-induced acute kidney injury. *BMJ Case Rep* 2018;2018:bcr2018224722.
57. Каратеев А.Е. Оценка популяционной безопасности НПВП в рамках общеевропейской программы SOS: фокус на ацеклофенак. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика* 2020;12(2):109–13 [Karateev AE. Evaluation of the population safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the framework of the PanEuropean SOS program: focus on aceclofenac. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2020;12(2):109–13 (In Russ.)].

Aceclofenac: a balance of efficacy and safety in the treatment of pain and inflammation

N.V. Titova^{1,2}, I.A. Putyatin¹

¹Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian Research Medical University, Moscow, ²Department of Neurodegenerative Diseases, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia

The authors review the mechanism of action of the non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) aceclofenac and the results of its clinical trials in patients with pain and inflammatory syndromes. The studies suggest that aceclofenac has a pronounced analgesic and anti-inflammatory effects and promotes restoration of cartilage tissue, inhibiting catabolic processes associated with inflammation. In back pain, the drug can be used in monotherapy or in combination with a myorelaxant. A significant advantage of aceclofenac over other NSAIDs is a favourable safety profile and minimal risk of gastric and cardiac toxicity, which contributes to improved adherence to treatment. Aceclofenac is a NSAID with a favourable benefit/risk ratio.

Key words: *Aceclofenac, NSAIDs, pain, back pain, inflammation.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: N. Titova. Ostrovityanova, 1, Moscow 117997, Russia. nattitova@yandex.ru.

To cite: Titova NV, Putyatin IA. Aceclofenac: a balance of efficacy and safety in the treatment of pain and inflammation. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):23–30 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-23-30.