

В.В. Бадокин, Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

# Нестероидные противовоспалительные препараты в терапии остеоартроза

**Отмечено, что особое место в лечении остеоартроза (ОА) занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Считается, что большинство стандартных НПВП усиливают дегенерацию хряща. Вопрос о негативном влиянии НПВП на прогрессирование ОА широко обсуждается. Экспериментально установлено, что НПВП по-разному действуют на метаболизм гиалинового хряща в зависимости от стадии ОА и длительности лечения. Отрицательное действие НПВП на суставной хрящ дало основание рекомендовать лишь краткосрочное применение НПВП при ОА и только при обострении заболевания или выраженных болях в суставах и неэффективности простых анальгетиков. В то же время доказано, что некоторые НПВП, в частности ацеклофенак (Аэртал), способны сдерживать апоптоз хондробластов и хондроцитов, а также стимулировать продукцию ими протеогликанов. Установлено, что при ОА ацеклофенак стимулирует хондробласты и хондроциты к выработке полноценных протеогликанов, гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты, то есть оказывает хондропротективное действие.**

Остеоартроз относится к гетерогенной группе заболеваний суставов различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими признаками. В основе ОА лежит нарушение равновесия между анаболическими и катаболическими процессами в тканях сустава, прежде всего в гиалиновом хряще — основном и первичном плацдарме патологических изменений. Заболевание характеризуется хроническим медленно прогрессирующим течением и приводит к уменьшению объема гиалинового хряща, вплоть до полной его потери [1].

При ОА патологический процесс локализуется не только в гиалиновом хряще, но и в других структурах сустава и около-суставных мягких тканях, причем вовлечение в процесс субхондральной кости имеет не меньшее, а, возможно, более важное значение, чем поражение гиалинового хряща. На ранних этапах развития этого патологического процесса наблюдаются рецидивирующий синовит, дегенерация хряща, а позже — костное ремоделирование, склероз суставной капсулы, дегенерация мениска, периапартулярная мышечная атрофия.

Истинную распространенность ОА трудно оценить. При этом заболевании нет параллелизма между клинической симптоматикой и данными рентгенографии суставов, магнитно-резонансной томографии, ультразвуковыми методами, а также морфологическими показателями, полученными при биопсии синовиальной оболочки или артроскопии. Но, несомненно, ОА занимает первое место по распространенности среди других ревматических болезней [2]. Заболевание встречается у каждого третьего пациента в возрасте от 45 до 64 лет и у 60-70% больных старше 65 лет, причем чаще у женщин (соотношение мужчин и женщин — 1:3, а при коксартрозе — 1:7). ОА поражает в первую очередь «нагрузочные» суставы, что значительно ухудшает качество жизни больных. ОА представляет серьезную социально-экономическую проблему и является одной из основных причин стойкой потери трудоспособности [3]. По данным EULAR (2003), риск нетрудоспособности вследствие ОА коленных суставов равен риску, связанному с заболеваниями сердца, и находится на четвертом месте среди основных причин нетрудоспособности у женщин и на восьмом — у мужчин.

Патогенез первичного ОА, в частности молекулярные механизмы его развития, во многом расшифрован. Решающее значение придается хронической перегрузке суставов, включая их микро- и макротравматизацию. Это приводит к нарушению активности хондробластов и хондроцитов, что в свою очередь способствует недостаточному синтезу протеогликанов хондроцитами, а также количественному и качественному нарушению образования гликозаминогликанов и протеогликановых агрегатов. В то же время развивается склероз субхондральной кости, что еще больше увеличивает нагрузку на пораженный сустав. Важное значение имеют активация матричных протеиназ (коллагеназы,

фосфолипазы А2), гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов (ИЛ 1 и ФНОα), дефицит противовоспалительных цитокинов, например, трансформирующего фактора роста и ингибитора плазминогена 1, которые тормозят анаболические процессы в пораженном хряще. Определенная роль в патогенезе ОА принадлежит супероксидным радикалам, уменьшению синтеза синовиоцитами гиалуроновой кислоты, а также гиперпродукции простагландина (ПГ) E2, что наряду с другими факторами способствует воспалению в тканях сустава, стимулирует активность остеобластов и индуцирует фибропластическую дегенерацию хряща.

Основными клиническими проявлениями ОА являются боль механического типа и ограничение подвижности суставов. Наблюдается деформация суставов, незначительная (не более 30 мин) утренняя ригидность, так называемые стартовые боли, нестабильность суставных поверхностей, периапартулярный хруст (крепитация) и реж — экссудативные явления в пораженных суставах. При ОА боль связана с поражением различных структур сустава, в частности синовиальной оболочки (воспаление и растяжение капсулы сустава при вторичном синовите), субхондральной кости (повышение внутрикостного давления, субхондральные переломы, периоститы), энтезов (воспаление, надрывы связок), периапартулярных тканей (мышечный спазм). Имеет значение и травматизация чувствительных нервных окончаний остеоцитами.

Эффективность симптоматической и структурно-модифицирующей терапии ОА оставляет желать лучшего. Особое место в лечении заболевания занимают НПВП. Хорошо известно, что при ОА наблюдается персистенция воспалительного процесса в тканях сустава с развитием хондрита, остеоита и синовита. Воспаление не только приводит к возникновению боли, ригидности и ограничению подвижности пораженного сустава, но и способствует хроническому прогрессирующему течению. Поэтому целесообразно применение противовоспалительной терапии не вызывает сомнений. НПВП — основное звено симптомомодифицирующей терапии ОА и неотъемлемая часть комплексного лечения. Их действие направлено на купирование воспалительного процесса не только в тканях сустава, но и в периапартулярных мягких тканях, что нередко наблюдается при ОА. Что касается других наиболее применяемых симптомомодифицирующих средств (простые и опиоидные анальгетики), то они имеют второстепенное значение и используются преимущественно на начальном этапе развития ОА или для потенцирования анальгетических свойств НПВП.

Большинство стандартных НПВП считаются препаратами, усиливающими дегенерацию хряща посредством торможения метаболической активности хондробластов и угнетения синтеза протеогликанов хондроцитами, а также других макромолекул, обеспечивающих нормальное функционирование гиалинового хряща. Вопрос

о негативном влиянии НПВП на прогрессирование ОА широко обсуждается [1, 4, 5]. В исследовании *in vitro* показано, что некоторые НПВП (например, салицилаты, индометацин) ингибируют синтез компонентов матрикса хряща и способствуют прогрессированию заболевания. Индометацин оказывает прямое негативное действие, снижая содержание протеогликанов в гиалиновом хряще и повышая потерю вновь образованных протеогликанов. Он также влияет на синтез полисахаридных цепей протеогликанов и воздействует на скорость инкорпорирования сульфатов [6]. Это в равной степени относится к напроксену и ибупрофену. В то же время некоторые НПВП повышают синтез компонентов матрикса хряща и тормозят апоптоз хондроцитов (например, ацеклофенак и нимесулид), тогда как другие (например, пироксикам) не обладают такими свойствами. Изучение на экспериментальных моделях показало, что НПВП действуют по-разному на метаболизм гиалинового хряща в зависимости от стадии развития ОА и длительности лечения. Известно, что индометацин негативно влияет на суставной хрящ как в начальной, так и в развернутой стадии заболевания, а диклофенак и напроксен — преимущественно в продвинутой. Отрицательное действие НПВП на суставной хрящ дало основание рекомендовать лишь краткосрочное применение НПВП при ОА и только при обострении заболевания или выраженных болях в суставах и неэффективности простых анальгетиков. В то же время накоплены клинические и экспериментальные доказательства того, что некоторые НПВП способны сдерживать апоптоз хондробластов и хондроцитов, а также стимулировать продукцию ими протеогликанов [7, 8]. К таким препаратам относится ацеклофенак.

Хотя ацеклофенак (Аэртал, «Геден Рихтер») является относительно новым препаратом, он уже занял прочное место в лечении заболеваний суставов и позвоночника [9]. В России он применяется с 2002 г. и зарекомендовал себя как препарат с высокой противовоспалительной активностью и хорошей переносимостью. Основными показаниями к его применению являются ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит и ОА, но он используется и при других воспалительных и дегенеративных заболеваниях суставов и позвоночника.

Ацеклофенак (Аэртал) — производное фенилуксусной кислоты, по структуре близок к диклофенаку [2], обладает высокой степенью связывания с белком (99%). При пероральном применении препарат быстро и полностью адсорбируется и спустя 1,5-2 ч достигается его максимальная концентрация в крови. Ацеклофенак проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация достигает 57% от уровня концентрации в плазме, и этим объясняется его хороший эффект при воспалительных заболеваниях суставов. В синовиальной жидкости максимальная концентрация определяется на 2-4 ч позже, чем в плазме. Прием пищи не влияет на уровень

его абсорбции. Ацеклофенак не обладает кумулятивной активностью даже при длительном применении. Его фармакокинетика не зависит от возраста, что имеет большое значение для пожилых пациентов.

Ацеклофенак метаболизируется преимущественно в печени в 4-гидроксиацеклофенак, а также в другие метаболиты, включая диклофенак. Период полувыведения колеблется от 3,6 до 6,2 ч. Препарат выделяется из организма преимущественно с мочой, не взаимодействует с такими лекарствами, как метотрексат, циклоспорин, дигоксин, антикоагулянты, диуретики, антибиотики. Лечебная доза составляет 200 мг/сут, поддерживающая — 100 мг/сут [7].

В эксперименте на модели острого и хронического артрита у собак, индуцированного внутрисуставным введением кристаллов урата натрия, ацеклофенак продемонстрировал такую же противовоспалительную и анальгетическую активность, как у диклофенака, немного меньшую, чем у индометацина, и большую, чем у напроксена и фенилбутазона. Интересно, что при этом ацеклофенак оказывает не только яркое терапевтическое действие, но и превентивное, предотвращая развитие острого артрита у животных [10]. Терапевтическая активность Аэртала (ацеклофенак), как и других НПВП, связана с подавлением синтеза ПГ, прежде всего ПГ E2 (табл. 1). Он ингибирует концентрацию ПГ E2 в синовиальной жидкости и

**Таблица 1. Основные фармакологические эффекты Аэртала**

Угнетает синтез простагландинов, включая ПГ E2
Селективно подавляет экспрессию ЦОГ 2
Ингибирует ИЛ 1β, ИЛ 6, ФНОα
Снижает экспрессию молекул адгезии (L-селектин, VCAM 1)
Подавляет продукцию оксида азота
Стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты
Устраняет торможение синтеза гликозаминогликанов ИЛ 1
Угнетает экспрессию металлопротеиназ (ММП 1, ММП 3)
Демонстрирует свойства антиоксидантов, воздействуя на свободные радикалы
Тормозит пролиферацию синовиоцитов

снижает экспрессию и синтез синовиальной ЦОГ 2 в большей степени, чем диклофенак [11]. Лечебный эффект ацеклофенака реализуется также посредством ингибирования ИЛ 1β, ИЛ 6 и ФНОα, снижения экспрессии молекул адгезии, подавления продукции оксида азота и воздействия на свободные радикалы. Особенностью фармакологической активности ацеклофенака и его основного метаболита (4-гидроксиацеклофенака) является преимущественно подавление ЦОГ 2 и в меньшей степени ЦОГ 1 [12]. Другой его метаболит (диклофенак) угнетает как ЦОГ 1, так и ЦОГ 2. Это и объясняет не только выраженный противовоспалительный потенциал, но и высокую безопасность ацеклофенака. При приеме ацеклофенака соотношение ЦОГ 2 к ЦОГ 1 выше, чем при приеме таких стандартных НПВП, как пироксикам, индометацин, теноксикам и кетопрофен. Преимущественное ингибирование ЦОГ 2 показано, в частности, в культуре нормальных и пораженных ОА хондроцитов [13].

Рациональность использования Аэртала (ацеклофенак) у больных ОА объясняется не только его противовоспалительными и анальгетическими свойствами, но и особенностями влияния на метаболизм основного вещества гиалинового хряща [1, 7, 11, 14] (табл. 2). Ацеклофенак способствует экспрессии протеогликанов и гиалуроновой кислоты как в преclinical, так и в поздней стадии ОА.

Продолжение на стр. 35.

В.В. Бадокин, Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

# Нестероидные противовоспалительные препараты в терапии остеоартроза

Продолжение. Начало на стр. 33.

Он стимулирует синтез гликозаминогликанов в хряще у больных ОА по сравнению с диклофенаком и напроксеном, которые не обладают такими свойствами. В эксперименте ацеклофенек демонстрирует хондропротективные свойства, супрессируя ИЛ1-опосредованную продукцию металлопротеиназа.

**Таблица 2. Биологическое влияние ацеклофенана на метаболизм гиалинового хряща при ОА**

Селективно ингибирует ЦОГ 2 в культуре хондроцитов остеоартрозного хряща
Стимулирует синтез протеогликанов, гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты
Подавляет ИЛ 1-стимулированную продукцию металлопротеиназа
Индуктирует активность антагониста рецептора ИЛ 1, синтезируемого синовиоцитами и хондроцитами
Подавляет экспрессию ИЛ 6 хондроцитами
Снижает продукцию оксида азота хондроцитами остеоартрозного хряща
Ингибирует синтез ИЛ 1 $\beta$ и ФНО $\alpha$ в культуре синовиоцитов, выделенных из остеоартрозного сустава
Тормозит апоптоз хондроцитов

L. Blot и соавт. [14] изучали изменения в метаболизме протеогликанов и гиалуронана под влиянием ацеклофенана, диклофенана и мелоксикама в эксплантатах хряща, взятых от больных среднетяжелым и тяжелым гонартрозом. Метаболический баланс между содержанием протеогликанов и гиалуроновой кислоты в экстрацеллюлярном матриксе гиалинового хряща при лечении диклофенаком оставался без изменений. Напротив, ацеклофенек и мелоксикам обладали дозозависимым эффектом и повышали синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты при среднетяжелом и тяжелом ОА.

Эффективность ацеклофенана (Аэртала) в отношении подавления основных проявлений ОА — уменьшения интенсивности боли в суставах и нормализации их функциональной способности — существенно выше по сравнению с таковой плацебо и эквивалентна таковой диклофенана, пироксикама и напроксена. Симптомомодифицирующие его свойства при ОА были изучены в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Недавно была проведена сравнительная оценка эффективности и переносимости ацеклофенана 200 мг/сут и парацетамола 3000 мг/сут в двойном слепом мультицентровом исследовании у больных симптоматическим ОА [15]. Длительность терапии составила 6 нед. Первичным точками являлись интенсивность боли по ВАШ, индекс Лекена, глобальная оценка активности заболевания пациентом и врачом, индекс HAQ и SF 36. Ацеклофенек способствовал более существенному обратному развитию симптоматики ОА и улучшению функциональной способности пораженных суставов, чем парацетамол, при этом не было различий в их толерантности.

При сравнительной оценке ацеклофенана и диклофенана у 397 больных с гонартрозом достоверная положительная динамика была отмечена в 2 группах спустя 12 нед после начала лечения [16]. Достоверные позитивные изменения касались не только интенсивности боли или

функции суставов, но и глобальной активности болезни по оценке врача. Однако интенсивность боли в суставе, по мнению пациента, подверглась более яркой динамике у больных, лечившихся ацеклофенаком, чем диклофенаком (71 и 59% соответственно).

В мультицентровом двойном слепом исследовании в двух параллельных группах сравнивали эффективность ацеклофенана 200 мг/сут и диклофенана 150 мг/сут у 335 больных гонартрозом. Длительность терапии составила 6 мес [17]. После 15 дней терапии индекс тяжести ОА и счет боли достоверно уменьшились в обеих группах. При дальнейшем лечении исследуемые препараты показали достоверную и одинаковую эффективность по таким показателям, как индекс тяжести ОА, счет боли, а также функции коленного сустава.

Симптоматическое действие ацеклофенана (Аэртала) при ОА сравнивали с таковым других НПВП. В мультицентровом двойном слепом рандомизированном исследовании изучали эффективность ацеклофенана (200 мг/сут) и напроксена (1000 мг/сут) у 374 больных [18]. В обеих группах к концу 12 нед наблюдали достоверное снижение интенсивности боли в покое, боли при движении или пальпации сустава, а также разрешение экссудативных явлений в коленных суставах и улучшение их функции. Анализ динамики основных показателей ОА не выявил достоверного различия между группами больных, хотя положительная динамика быстрее развивалась у больных, которые лечились ацеклофенаком. В другом исследовании ацеклофенек сравнивали с пироксикамом у больных гонартрозом [19]. По суммарной оценке эффективность этих двух препаратов была практически одинаковой, но если ацеклофенек демонстрировал существенное уменьшение боли и нормализацию функции коленного сустава спустя 2 нед после начала терапии, то пироксикам — только к концу первого месяца.

Целесообразность применения того или иного препарата в лечебной практике основывается на всестороннем изучении его переносимости. Спектр нежелательных явлений при лечении ацеклофенаком во многом близок к таковому при лечении другими НПВП, но существенно отличается частота их развития. Кроме проявлений желудочно-кишечной токсичности, возможны головноекружение, головная боль, депрессия, дерматит, кожный зуд. Однако эти осложнения встречаются редко и в целом переносимость Аэртала примерно такая же, как и плацебо [20]. Возможно повышение уровня сывороточных аминотрансфераз, но это встречается не чаще, чем при лечении диклофенаком, индометацином, напроксеном, пироксикамом и теноксикамом.

В открытом проспективном исследовании изучалась переносимость ацеклофенана у 519 больных гонартрозом, которые получали препарат по 100 мг 2 раза в день в течение 3 мес [21]. Тяжелых нежелательных явлений не наблюдалось. У 3,4% больных препарат был отменен в связи с развитием легких и среднетяжелых желудочно-кишечных осложнений. Эти явления быстро проходили после отмены препарата без дополнительного лечения. У 6,4% больных симптомы желудочно-кишечной токсичности были слабо выраженными и не требовали отмены препарата и у 1,1% наблюдались нежелательные явления, не связанные с желудочно-кишечным трактом.

О хорошей переносимости Аэртала свидетельствуют результаты большого

12-месячного проспективного открытого многоцентрового исследования SAMM (Safety Assessment of Marketed Medicines), в котором оценивалась безопасность ацеклофенана (Аэртала) и диклофенана у больных с ревматическими заболеваниями [22]. В работе приняли участие 1078 врачей общей практики. В это исследование было включено 10 142 больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и ОА, причем у преобладающего большинства пациентов (91,4%) был ОА. Больные 1-й группы (7890 человек) принимали 200 мг/сут ацеклофенана и 2-й (2252) — 150 мг/сут диклофенана. Группы были рандомизированы по возрасту, полу, нозологическим формам, длительности заболевания и гастроэнтерологическому анамнезу, включая язвенную болезнь, желудочную или кишечную диспепсию и боли в эпигастрии. Выборка больных была репрезентативной и соответствовала популяции пациентов в обычной клинической практике. Средняя продолжительность приема лекарств в обеих группах была примерно одинаковой и составила для Аэртала 168,1 дня и для диклофенана 170 дней. Общее число нежелательных явлений было достоверно ниже у больных, принимающих ацеклофенек, по сравнению с пациентами, которые лечились диклофенаком ( $p < 0,001$ ), что в равной степени относится и к числу больных, прекративших прием препарата из-за его непереносимости. У больных 1-й группы было меньше желудочно-кишечных реакций, чем у больных 2-й группы, причем частота развития тошноты, боли в животе и диареи, приведших к прекращению лечения, была соответственно на 46, 65 и 41% ниже в группе ацеклофенана. При приеме диклофенана чаще встречались и такие нежелательные явления, как аллергические реакции, застойная сердечная недостаточность, стоматит, экхимозы и др.

Метаанализ безопасности Аэртала (ацеклофенек), основанный на 13 двойных слепых рандомизированных исследованиях, в которых приняли участие 3574 больных ОА, ревматоидным артритом или анкилозирующим спондилитом, продемонстрировал лучший профиль безопасности этого препарата по сравнению с таковым классических НПВП, включая диклофенек, индометацин, напроксен, пироксикам и теноксикам [21]. При лечении ацеклофенаком нежелательные явления встречались в 1,38 раза реже, чем у больных, лечившихся традиционными НПВП ( $p < 0,001$ ), при этом число случаев отмены терапии в связи с его токсичностью было также достоверно меньше, чем в группе сравнения.

Хорошая переносимость наряду с высокой противовоспалительной и анальгетической активностью повышает удовлетворенность пациентов и врачей результатами терапии ацеклофенаком. Эти данные основаны на результатах Европейского обсервационного когортного исследования, в котором проанализированы результаты лечения этим препаратом 23 407 больных с воспалительными и дегенеративными ревматическими заболеваниями в 4 странах [22]. На фоне лечения ацеклофенаком пациенты оценивали динамику боли, эффективность лечения и общую удовлетворенность терапией, а также приверженность лечению. Суммарная оценка лечения показала, что 90% пациентов были удовлетворены терапией ацеклофенаком. Его высокая эффективность и безопасность способствовали хорошей приверженности лечению,

при этом 94% пациентов регулярно принимали рекомендуемую дозу.

Таким образом, Аэртала (ацеклофенек) по эффективности не уступает стандартным НПВП. Его целесообразно применять при ОА, что обусловлено способностью препарата стимулировать хондробласты и хондроциты к выработке полноценных протеогликанов, гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты. Это позволяет рассматривать ацеклофенек как препарат, обладающий хондропротективной активностью. Преимущественное влияние на ЦОГ 2 обеспечивает хорошую переносимость и высокую безопасность лечения. Число нежелательных явлений при длительном приеме ацеклофенана достоверно меньше, чем при лечении классическими НПВП и примерно такое же, как при лечении селективными ингибиторами ЦОГ 2. Высокая противовоспалительная и анальгезирующая активность Аэртала, а также его хорошая переносимость значительно повышают уровень завершенности лечения по сравнению со стандартными НПВП.

## Литература

- Mastbergen S.C., Jansen N.W.D., Bijlsma J.W.J. et al. Differential direct effects of cyclooxygenase-1/2 inhibition on proteoglycan turnover of human osteoarthritic cartilage: an in vitro study. *Arthritis Research & Therapy* 2006; 8: R2doi: 10.1186/ar1846.
- Brandt K.D. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. *Professional communications* 2000; 304 p.
- Насонов Е.Л. Современные направления в фармакотерапии остеоартроза. *Consilium medicus* 2001; 3: 408-15.
- Ding C. Do NSAIDs affect the progression of osteoarthritis? *Inflammation* 2002; 26: 139-42.
- Dingle J.T. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on human articular cartilage glycosaminoglycan synthesis. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7: 313-4.
- Bort R., Ponsoda X., Carrasco E. et al. Comparative metabolism of the nonsteroidal antiinflammatory drug, aceclofenac, in the rat, monkey, and human. *Drug Metab Dispos* 1996; 24: 969-75.
- Aceclofenac. *Almirall Prodespharma S.A. Barcelona*, 2003; 120 p.
- Murherjee P., Rachita C., Aisen P.S. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (Suppl. 22): 7-11.
- Насонова В.А. Ацеклофенек (аэртала) в практике ревматолога. *Тер архив* 2005; 5: 87-90.
- Grau M., Guash J., Montero J.I. et al. Pharmacology of the potent new nonsteroidal inflammatory agent aceclofenac. *Arzneimittelforschung* 1991; 41: 1265-76.
- Alvarez-Soria M.A., Largo R., Santillana J. et al. 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* 2006; 65: 998-1005.
- Henrotin Y., De Leval X., Mathy-Hartet M. et al. In vitro effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators. *Inflamm Res* 2001; 50: 391-9.
- Blanco F.J., Maneiro E., de Toro F.J. et al. Effect of NSAIDs on synthesis of IL-1 receptor by human articular chondrocytes. *Lab Invest Rheumatol* 2000; THO17.
- Blot L., Marcellis A., Devogelaer J.-P. et al. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 1413-21.
- Battle-Gualda E., Roman Ivorra J., Martin-Mola E. et al. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6-week randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15: 900-8.
- Ward D.E., Veys E.M., Bowdler J.M. et al. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 656-62.
- Diaz C., Rodriguez A., Geli C. et al. Efficacy and tolerability of aceclofenac versus diclofenac in the treatment of knee osteoarthritis. A multicenter study. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1996; 16: 17-22.
- Korsanoff D., Frerick H., Bowdler J. et al. Aceclofenac is well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 32-8.
- Perez Busquer M., Calero E., Rodriguez M. et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 154-9.
- Calin A., Murrey F.E. Aceclofenac: side effects and safety. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1996; 16: 13-6.
- Zabala Gamarra M. Efficacy and tolerability of aceclofenac in a 3-month open trial in the treatment of gonarthrosis. *Dolor Inflammacion* 1993; 1: 3-7.
- Huskisson E., Irani M., Murray F. A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheumatol Inflamm* 2000; 7: 1-7.
- Peris F., Bird H.A., Semi U. et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus NSAIDs in patients with common arthritis disorders: a metaanalysis. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1996; 16: 37-45.
- Lemmel E.-M., Leeb B., De Bast J. et al. Patient and Physician Satisfaction with Aceclofenac: Results of the European Observational Cohort Study (Experience with Aceclofenac for Inflammatory Pain in Daily Practice). *Curr Med Research Opin* 2002; 18: 146-53.

«Современная ревматология», № 1, 2009 г.

37