



## Современная инновационная технология использования ацеклофенака в клинической практике

**Василевский И.В.,**

доктор медицинских наук,  
профессор кафедры клинической фармакологии  
Белорусского государственного медицинского университета

**Резюме.** В статье на основании многочисленных литературных данных представлено клиничко-фармакологическое обоснование использования лекарственного средства ацеклофенак как современного нестероидного противовоспалительного препарата с целью купирования болевого синдрома различной этиологии с акцентом на заболевания опорно-двигательного аппарата. Ацеклофенак занимает промежуточное положение между традиционными и селективными НПВС по эффективности и безопасности, широко используется в ревматологии. Представлена клиничко-фармакологическая характеристика современной инновационной формы ацеклофенака в виде крема для местного применения с целью симптоматического лечения суставной и мышечной боли. Лечебное действие препарата может быть усилено физическими факторами, обладающими активным противовоспалительным, противоотечным и противоболевым действиями, обеспечивающими чрескожное введение препарата.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные средства, ацеклофенак, клиничко-фармакологическая характеристика, инновационная технология использования ацеклофенака, ревматические заболевания.

Медицинские новости. – 2016. – №7. – С. 24–28.

**К**остно-мышечная патология давно привлекает все большее внимание мировой общественности в связи с ее широкой распространенностью. ВОЗ сообщает, что боль в суставах отмечают у 30% населения. По распространенности заболевания суставов и позвоночника занимают 4-е место, пропустив вперед патологию кровообращения, дыхания и пищеварения. **Болевой синдром является ведущим клиническим проявлением многих заболеваний, связанных с поражением опорно-двигательного аппарата. Проблема боли остается одним из фундаментальных вопросов медицины** [1, 2]. Боль сопровождает около 70% всех известных заболеваний. Каждый 5-й трудоспособный человек страдает от боли. Распространенность хронической боли в популяции колеблется от 2 до 49%. По данным ВОЗ, болевые синдромы составляют одну из ведущих причин (11,3–40%) обращений к врачу. Установлено, что распространенность хронической боли выше среди женщин, увеличивается с возрастом, зависит от эмоционального состояния, имеет культурные и этнические особенности [3].

Болевой синдром может быть острым при травмах, инфекционном поражении, микрокристаллических артропатиях. Но чаще всего боль при артрологических заболеваниях имеет хронический характер различного генеза: воспалительного, механического, сосудистого, нейрогенного, психосоматического, что требует непрерывной многомесячной и многолетней терапии для улучшения качества жизни больных [4]. **Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) относятся к числу наиболее важных лекарственных средств (ЛС), особенно при лечении ревматических заболеваний и поражений опорно-двигательного аппарата.** Это определяется уникальным сочетанием противовоспалительных, анальгетических, жаропонижающих и антитромботических свойств, перекрывающих почти весь спектр основных симптомов наиболее характерных для заболеваний ревматической природы. Такого одновременного сочетания положительных эффектов не наблюдается ни у одного из известных в медицине ЛС [5–7]. Как установлено, ключевым элементом механизма фармакологических эффектов НПВС является

угнетение синтеза простагландинов (ПГ), обусловленное ингибированием фермента ЦОГ, основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты (АК) [8, 9].

Большинство препаратов этой группы являются неселективными ингибиторами фермента циклооксигеназы, подавляя действие обоих его разновидностей ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Циклооксигеназа отвечает за выработку ПГ и тромбоксана из АК, которая в свою очередь образуется из фосфолипидов клеточной стенки за счет фермента фосфолипазы А2. Простагландины среди прочих функций являются посредниками и регуляторами в развитии воспаления.

**На основании литературных данных схематично по определенным свойствам НПВС можно расположить следующим образом** [5, 10–12]:

– по убыванию противовоспалительного действия в порядке ранжирования: индометацин → флурбипрофен → диклофенак (ацеклофенак) → пироксикам → кетопрофен → напроксен → фенилбутазон → ибупрофен → кеторолак → лорноксикам → ацетилсалициловая кислота;

– по убыванию анальгетической активности: лорноксикам → кеторолак →

диклофенак (ацеклофенак) → индометацин → ибупрофен → ацетилсалициловая кислота → кетопрофен;

– по риску кумуляции и нежелательному лекарственному взаимодействию: пироксикам → ацеклофенак → мелоксикам → кеторолак → ибупрофен → диклофенак → лорноксикам.

Одним из побочных эффектов НПВС является их возможное неблагоприятное воздействие на суставной хрящ, что особенно актуально при лечении больных с суставным синдромом (ревматоидный артрит, остеоартроз (ОА) и др.). ОА является основной нозологической формой дегенеративных заболеваний суставов и наиболее распространенной патологией из группы ревматических болезней. При различных локализациях ОА НПВС выступают в качестве обязательной составляющей программы комплексного лечения пациентов. При этом в разных руководствах подчеркивается необходимость коротких курсов назначения НПВС. Дело в том, что в основе ОА лежит нарушение между анаболическими и катаболическими процессами в тканях сустава, прежде всего – в гиалиновом хряще, где происходят главные патологические изменения. Патогномичным признаком ОА является дегенерация суставного (гиалинового) хряща, в основе которой лежат недостаточный синтез хондроцитами протеогликанов и фрагментация протеогликановых агрегатов – важнейших компонентов патологических нарушений при данном заболевании. Несмотря на тот факт, что ОА рассматривается прежде всего как дегенеративный процесс в последнее время появляются убедительные данные о важной роли при указанном заболевании персистирующего воспаления в тканях суставов [13].

**НПВС оказывают различное действие на гиалиновый хрящ, но в основном угнетают его метаболизм. Многочисленные исследования, полученные в основном в эксперименте на модели культуры тканей суставного хряща [14–16], указывают на различные механизмы воздействия НПВС на метаболизм гиалинового хряща, основными из которых являются:**

- торможение метаболической активности хондробластов;
- снижение синтеза протеогликанов, коллагена 2 типа и гиалуроновой кислоты;
- способность к усилению преждевременной гибели хондроцитов;
- усиление дегенерации хряща;
- тенденция к усилению прогрессирования остеоартрита.

Считается доказанным также различное влияние НПВС на синтез протеогликанов хондроцитами. В частности, J.T. Dingle и M. Parker [17] все НПВС подразделили на 3 группы в зависимости от их влияния

на синтез компонентов матрикса хряща *in vitro*: ингибирующие (индометацин, напроксен, ибупрофен), нейтральные (пироксикам, набуметон) и стимулирующие (ацеклофенак, тенадап).

**Значительным событием при лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата и ряда других патологических состояний с синдромом болей является использование ацеклофенака [18, 19].** По химической структуре данное ЛС, как и диклофенак, является производным фенилуксусной кислоты. Отличие ацеклофенака от диклофенака заключается в наличии 2,6-дихлорфениламинной группы, что значительно изменяет фармакологические свойства препарата. Ацеклофенак ингибирует экспрессию как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, преимущественный эффект показан в отношении ЦОГ-2, что позволяет препарату приблизиться к селективному ингибитору ЦОГ-2. **Соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-2/ЦОГ-1 для ацеклофенака составляет 0,26**, в то время как для целекоксиба (эталонного селективного ингибитора ЦОГ-2) это соотношение равно 0,7 [20].

**Многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения показали, что в отличие от ряда широко применяемых в клинической практике НПВС ацеклофенак обладает хондропротективным действием, которое складывается из множества его биологических эффектов на метаболизм гиалинового хряща. При ОА ацеклофенак способствует [14]:**

- селективному ингибированию ЦОГ-2 в культуре хондроцитов остеоартрозного хряща;
- стимуляции синтеза протеогликанов, гликозаминогликанов (ГАГ) и гиалуроновой кислоты;

- подавлению ИЛ-1-стимулированной продукции MMPs;

- индукции активности антагониста рецептора ИЛ-1, синтезируемого синовиоцитами и хондроцитами;

- угнетению продукции ИЛ-6 в изолированной ткани хондроцитов, стимулированных ИЛ-1;

- активировании выработки ИЛ-1Ra хондроцитами суставной ткани;

- снижению продукции NO хондроцитами остеоартрозного хряща;

- ингибировании синтеза ИЛ-1β и ФНО-α в культуре синовиоцитов, выделенных из остеоартрозного сустава;

- торможению апоптоза хондроцитов.

**Таким образом, ацеклофенак (Аэртал) подавляет синтез важнейших провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО), снижает активность металлопротеиназы, подавляет катаболизм хрящевой ткани, активирует анаболическую активность в хрящевой ткани,**

стимулирует синтез протеогликанов суставного хряща.

На основании многочисленных исследований и собственного практического опыта академик В.А. Насонова и соавт. заключают: «Ацеклофенак вполне может претендовать на место лидера среди традиционных НПВС» [14]. В Республике Беларусь оригинальный ацеклофенак известен под торговой маркой «Аэртал» (ОАО «Гедон Рихтер», Венгрия) [21]. Ацеклофенак (Аэртал) включен в клинические протоколы лечения пациентов с ревматическими заболеваниями и в протоколы акушерско-гинекологической службы (Приказ МЗ РБ №522 от 10.05.2012). Входит в Республиканский формуляр ЛС. Отпускается из аптек без рецепта врача (постановление МЗ РБ №55 от 05.06.2012).

**Ведущий специалист России, профессор А.Е. Каратеев в обзорной статье по ацеклофенаку указывает: «...можно констатировать, что ацеклофенак является качественным препаратом, обладающим сбалансированным сочетанием анальгетического, противовоспалительного потенциала, а также хорошей переносимости. Это универсальный анальгетик, который можно применять как для быстрого обезболивания в urgentных ситуациях, так и для длительного контроля боли при хронических ревматических заболеваниях. По фармакологическим свойствам он занимает удачную позицию «золотой середины» между коксибами и неселективными НПВП, что делает его использование целесообразным у подавляющего большинства ревматологических больных» [22].**

На современном этапе, учитывая масштабы распространения суставной и мышечной боли, возникает необходимость в эффективной и безопасной фармакотерапии. НПВС давно и прочно заняли почетное место в лечении различной патологии, сопровождающейся болью разной степени выраженности, что обусловлено спектром их фармакодинамических эффектов. По частоте применения НПВС занимают одно из первых мест в мире, являясь самыми популярными ЛС среди населения, принимающего их для лечения боли, воспаления и гипертермии [23].

Создание инновационных технологий с целью получения высокоэффективных ЛС нового поколения, обладающих избирательным или пролонгированным действием с минимальными побочными эффектами, – это стратегическое направление современной фармацевтики. Среди существующих различных лекарственных форм, применяемых в медицине, издавна используются мягкие лекарственные формы местного применения для профилактики и лечения различных заболеваний, включая поражения опорно-двигательного аппарата.

**Преимущества использования лекарственных форм для местного применения при симптоматическом лечении суставной и мышечной боли следующие [24]:**

- относительная простота и безопасность применения;
- возможность использования как местного, так и резорбтивного действия;
- слабо выраженное системное действие и, как следствие, – значительно меньшая выраженность нежелательных эффектов, в первую очередь, со стороны желудочно-кишечного тракта;
- обеспечение высокой концентрации действующих веществ в месте нанесения препарата;
- возможность сочетания в одном препарате нескольких веществ, различных по механизму и направленности лечебного воздействия;
- возможность пролонгированного действия.

Общепринятым является деление мягких лекарственных форм в зависимости от их физико-химических свойств (консистенции, степени вязкости и упругости и др.) на следующие виды: мази (Ointments); кремы (Creams); гели (Gels); пасты (Pastes); линименты (Liniments); суппозитории (Suppositorium); мягкие желатиновые капсулы (Capsulis); пластыри (Emplastra). Среди многочисленных видов мягких лекарственных форм наибольшей популярностью у врачей и населения пользуются кремы [25].

Кремы – это мягкая лекарственная форма для местного применения, которая представляет собой двух- или многофазные дисперсные системы. По сути дела, кремы физически являются эмульсиями. Их дисперсионная среда при заданных температурах хранения имеет, как правило, ньютоновский тип течения и низкие значения реологических параметров. Кремы в отличие от мазей имеют менее вязкую консистенцию, хотя так же, как и мази, содержат в своем составе лекарственные вещества, масла, жиры и другие компоненты. Известны 2 типа эмульсий (галенических форм): 1) жировая (масло в воде – Oil in Water) – это крем; 2) водная (вода в масле – Water in Oil) – это мазь. Эмульсия вода в масле (мазь) формирует жировую пленку на поверхности рогового слоя кожи. Эта защитная пленка помогает роговому слою удерживать влагу (при сухости кожных покровов) и уменьшает воздействие на кожу многочисленных раздражающих факторов. Эмульсия масло в воде (крем) характеризуется тем, что увлажняющий эффект крема быстрый, но более короткий. Однако из-за того, что частицы масла взвешены в воде (Oil in Water), крем оказывает выраженный охлаждающий и болеутоляющий эффект [26].

Кремы изначально создавались для оказания лечебного или другого эффекта. Далее по мере развития косметологии и фармацевтики они разделились на косметические – декоративные, эффект которых основывался на маскировании дефектов, и лечебные – их эффект основывался на том или ином лечебном воздействии: снятии воспаления, болевых ощущений, заживлении, увлажнении кожи или создании защитного слоя. На сегодняшний день существует три типа кремов с условным разделением: 1) косметические (маскирующие); 2) лечебные; 3) смешанные (восстанавливающие) [27].

Следует подчеркнуть тот факт, что вода является основным компонентом для всех кремов независимо от их действия и назначения. Определенные виды кремов готовятся с использованием смягченной воды, из которой удалены примеси солей, которые делают воду жесткой, и различные возбудители микрофлоры. Вид водоподготовки определяет ее классификацию по типам: кипяченая, дистиллированная, апирированная и деионизированная, стерилизованная. Также в производстве кремов используются масла как природного, так и искусственного происхождения. Благодаря им образуется пленка, защитный слой которой снижает уровень испарения жидкости с поверхности кожи. Также они влияют на степень проникновения в более глубокие слои кожи других компонентов крема и остальных веществ, которые контактируют с кожей. Третьим важным компонентом любого крема является эмульгатор. Их существует большое разнообразие, и они также по своему происхождению могут делиться на натуральные и искусственные. Таким образом, активные компоненты, которые входят в состав крема, в совокупности характеризуют его косметические или лечебные свойства [25, 26].

Мягкие ЛС (МЛС), включая кремы, являются сложными гетерогенными дисперсными системами и имеют специфические реологические свойства. Качество, эффективность и безопасность этих ЛС зависят от типа и состава основы-носителя, дисперсного состояния лекарственных веществ, эффективности консервантов, условий производства, хранения и т.п. Поэтому очень важными являются общие требования к качеству МЛС, которые регламентируются в общих фармакопейных статьях. МЛС обычно содержат лекарственные и вспомогательные вещества, которые должны быть равномерно распределены в лекарственной форме. Вспомогательные вещества образуют простую или сложную основу, которая производится отдельно или получается в процессе изготовления МЛС. Основа в зависимости от ее состава может оказывать

влияние на биодоступность и терапевтическое действие лекарственного вещества.

МЛС для местного применения (Unguenta) должны быть однородными по внешнему виду и обладать специфическими реологическими свойствами при установленной температуре хранения. Они предназначены для нанесения на кожу, раны и определенные слизистые оболочки и оказывают либо местное терапевтическое, смягчающее или защитное действие, либо общее лечебное действие при проникновении лекарственных веществ через кожу или слизистые оболочки. МЛС для местного применения имеют ньютоновский тип течения и могут характеризоваться определенной структурной вязкостью, псевдопластическими, пластическими и тиксотропными свойствами [25, 26].

**Микронизация – это уменьшение размера частиц, осуществляемое для увеличения степени растворимости лекарственного вещества и площади всасывания.** Микронизированная форма ЛС обеспечивает оптимальную биодоступность последнего, которая зависит от размера его частиц в суспензии, характера масел, входящих в состав в качестве вспомогательных веществ. **Микронизация частиц лекарства позволяет увеличить площадь всасывания, степень проникновения препарата в десятки раз, при одновременном уменьшении дозы препарата (при этом, что очень важно с позиций клинической фармакологии, уменьшается риск развития нежелательных эффектов ЛС).**

Что собой представляет процесс микронизации? В результате физического воздействия на лекарственную субстанцию в условиях сохранения активности при оптимальной температуре и других параметрах проводится процедура измельчения продукта. Количество частиц с заданным размером становится больше, уменьшается число частиц малого или чрезмерного диаметра. При этом следует отметить, что производство высокотехнологичных продуктов, к числу которых относятся микронизированные формы, в обязательном порядке соответствуют общепринятым требованиям GMP.

**Фармакокинетическое моделирование свидетельствует о том, что при использовании форм с дополнительными преимуществами во всасывании, в т.ч. микронизированных, не только возрастает во время достижения насыщения препарата, накопления в зоне всасывания, но и существенно уменьшается время наступления эффекта.**

Выше было убедительно показано, что НПВС являются основой медикаментозного лечения при большинстве заболеваний опорно-двигательного аппарата. Они позволяют достаточно быстро остановить

воспалительный процесс и снять отек, благодаря чему отступает боль. Согласно современной стратегии лечения боли врач должен помнить об основных принципах назначения НПВС [10–12, 28]. Они могут быть суммированы следующим образом:

1) индивидуализированный принцип: дозу, способ введения, лекарственную форму определяют строго индивидуально (особенно у детей!) с учетом интенсивности боли и на основании постоянного мониторинга клинико-лабораторных критериев;

2) «лестничный принцип»: ступенчатое обезболивание при соблюдении унифицированных диагностических подходов;

3) принцип своевременности введения: интервал между введениями определяют по степени тяжести боли и фармакокинетическим особенностям действия ЛС и их формы. Возможно использование ЛС длительного действия, которые при необходимости можно дополнять препаратами быстрого действия;

4) принцип адекватности способа введения: предпочтение отдают оральному введению препарата. Это наиболее простой, эффективный и наименее болезненный (психотравмирующий) способ введения [1, 29, 30].

**В Республике Беларусь зарегистрирована инновационная форма ЛС ацеклофенак в виде крема под названием «Аэртал крем» (ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия). Форма выпуска: крем для наружного применения, 1,5%, белый однородный. Состав на 100 г крема: 1,5 г микронизированного ацеклофенака. Вспомогательные вещества: воск эмульсионный 10 г, парафин жидкий 4 г, метилпарагидроксибензоат 0,2 г, пропилпарагидроксибензоат 0,05 г, вода 84,25 г. Благодаря водной основе не оставляет следов и быстро впитывается [31].**

#### Фармакокинетика:

– всасывается из зоны нанесения, быстро достигая насыщения;

– накапливается в области всасывания, что способствует увеличению его противовоспалительной активности;

– постепенно поступает в системный кровоток в небольших концентрациях, в связи с чем риск нежелательных эффектов, в том числе со стороны ЖКТ, минимизируется;

– после нанесения крем остается на коже в течение 8 часов;

– в верхних слоях кожи концентрация действующего вещества сохраняется более 16 часов, что обеспечивает постоянное поступление ЛС в очаг воспаления;

– в системном кровотоке и биологических жидкостях метаболиты ацеклофенака не определяются, что свидетельствует об отсутствии системного действия, а следовательно, высокой безопасности препарата.

**Показания к применению:** 1) лечение всех типов локальной боли и воспаления

вследствие любых повреждений опорно-двигательного аппарата, в том числе спортивные травмы; 2) уменьшение воспаления и боли при тендинитах, миозитах, люмбаго, кривошее, тендосиновитах, периартритах, ушибах, вывихах. **Режим дозирования:** 1,5–2 г крема размером примерно с горошину (5–7 см<sup>2</sup> поверхности кожи) наносить 3 раза в день легкими втирающими движениями.

**Какие же преимущества имеет указанная лекарственная форма ацеклофенака? Благодаря микронизации субстанции ацеклофенака, Аэртал крем глубоко и быстро проникает в подлежащие ткани, создавая терапевтическую концентрацию в очаге воспаления и обеспечивая быстрое наступление противовоспалительной активности ЛС. Ацеклофенак – липофильная молекула, поэтому хорошо проникает через все слои кожного покрова. Отсутствие системного действия делает применение Аэртал крема безопасным. Благодаря водной основе он не оставляет следов, быстро впитывается, легко наносится на кожу и не оставляет жирного блеска. Совместное применение Аэртал крема и Аэртал таблетки, благодаря аналогичной молекуле, позволяет усилить эффективность и повысить безопасность терапии.**

В отношении Аэртал крема 1,5% для наружного применения ведущий ревматолог России профессор Н.В. Чичасова особо выделяет преимущество именно кремовой, а не гелевой формы: ведь гели довольно быстро наращивают концентрацию, которая в какой-то момент становится уже стабильной, а крем Аэртал не наращивает эту концентрацию, лучше проникает и дольше задерживается в области воспаленного сустава.

Весьма ценное исследование для практического здравоохранения проведено в Белорусской медицинской академии последипломного образования. Как известно, среди заболеваний костно-мышечной системы ОА является одной из наиболее распространенных форм патологии суставов. ОА признан ВОЗ возраст-ассоциированной социально значимой патологией не только для каждого государства, но и для всего человечества в целом. **Предложенный физиотерапевтический комплекс (фотомагнитотерапия и ультрафонофорез 1,5% Аэртал крема на область пораженных суставов) способствует повышению эффективности лечения, характеризуется хорошей переносимостью и может быть рекомендован для включения в схемы лечения пациентов с ОА (гонартрозом), в том числе и у пациентов пожилого возраста.** Как правило, для пациентов пожилого возраста с хроническим болевым суставным синдромом с целью уменьшения риска развития нежелательных (побочных) эффектов предпочтительнее использование НПВС в виде

геля, крема, мази. **В связи с этим интерес представляет новая лекарственная форма микронизированного ацеклофенака в виде крема (1,5% Аэртал крем), которая может использоваться для местного применения в области пораженных суставов как отдельно, так и совместно с воздействием на суставы лечебными физическими факторами.** Обоснованием для введения Аэртал крема послужили исследования, подтверждающие, что лечебное действие препарата может быть усилено физическими факторами, обладающими активным противовоспалительным, противоотечным и противоболевым действием, обеспечивающими чрескожное введение препарата [32].

В заключение следует напомнить том, что в повседневной медицинской практике необходимо придерживаться основных принципов фармацевтической опеки при использовании МЛС для местного применения с целью симптоматического лечения суставной и мышечной боли. Эти принципы следующие [24]:

– мази, гели, кремы, содержащие НПВС, следует наносить только на неповрежденные участки кожи, тщательно избегая попадания на поврежденные участки или раневую поверхность;

– мази, гели, кремы с НПВС не следует наносить под воздухо непроницаемые повязки; – при применении мазей, кремов, содержащих НПВС, следует избегать их попадания на слизистую оболочку глаз и другие слизистые оболочки;

– не сочетать мази, гели и кремы, оказывающие согревающее действие, с использованием грелок, воздухо непроницаемых повязок и эластичных бинтов во избежание ожогов;

– при нанесении мазей, кремов, содержащих НПВС, на обширные участки кожи и при длительном применении возможно возникновение нежелательных явлений, характерных для перорального приема соответствующих препаратов;

– при развитии явлений непереносимости (повышенной чувствительности) или симптомов передозировки следует немедленно смыть мазь, гель, крем теплой водой;

– НПВС для перорального применения назначаются при недостаточно выраженном эффекте от местных препаратов.

Говоря о синдроме боли хочется привести слова Ю. Цезаря о том, что «легче находятся люди, которые добровольно идут на смерть, чем те, что терпеливо переносят боль». Так сделаем же все от нас зависящее для того, чтобы уменьшить страдания многих людей, испытывающих хроническую боль при заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

*Список литературы и статья размещены на сайте [www.mednovosti.by](http://www.mednovosti.by) (Архив МН) и может быть скопирована в формате Word.*