

Головач И.Ю.

Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев, Украина

Стратегические решения в отношении безопасности и возможности длительной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами при остеоартрите

Резюме. Боль является наиболее частым симптомом в общей медицинской практике. Болевой синдром при остеоартрите характеризуется сочетанием боли механического, воспалительного, а также нейропатического характера, что вызывает упорное хроническое ее течение. В то же время достоверно установлено, что боль является одним из факторов риска и прогрессирования остеоартрита. Согласно последним рекомендациям по лечению остеоартрита, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) необходимо применять в качестве обезболивающего и противовоспалительного средства длительными (постоянными или прерывистыми) циклами. На сегодняшний день вопросы анальгетического потенциала НПВП уступают вопросам их клинической безопасности. Проблема контроля безопасности является кардинальным аспектом рационального использования НПВП. Проанализированы последние исследования, подтверждающие гастроинтестинальную и кардиоваскулярную безопасность лорноксикама при длительном применении. Лорноксикам сочетает оптимальный профиль анальгетического потенциала и безопасности в аспекте длительного, перманентного применения, что делает его препаратом выбора для лечения остеоартрита. Благоприятный профиль безопасности лорноксикама является следствием того, что препарат представляет собой сбалансированный ингибитор циклооксигеназы-1/-2 и имеет относительно короткий период полувыведения по сравнению с другими НПВП, что снижает риск его аккумуляции.

Ключевые слова: остеоартрит; боль; нестероидные противовоспалительные препараты; лорноксикам; безопасность; длительное применение

Боль является неотъемлемой спутницей остеоартрита (ОА). Она отрицательно влияет на качество жизни, приводит к снижению или потере трудоспособности, связана со значительными затратами для системы здравоохранения [9]. Боль — первый симптом, побуждающий пациента обратиться к врачу. Важно подчеркнуть, что боль — не только неприятный для пациента симптом и клинический ориентир для оценки эффективности лечения, но и фактор, в значительной мере определяющий отдаленные результаты патологического процесса [20]. Болевой синдром при ОА характеризуется гетерогенностью и мультимодальностью, поскольку источником боле-

вых ощущений могут быть различные околоуставные структуры — субхондральная кость, синовиальная оболочка, сухожилия, связки, мышцы, а также сочетанием боли механического, воспалительного и нейропатического характера, что вызывает упорное хроническое ее течение [7]. Боль приводит к формированию порочного круга, так как способствует появлению мышечного спазма, обострения ощущения боли, что, в свою очередь, усиливает мышечное сокращение. С другой стороны, боль обуславливает снижение двигательной активности, способствует обездвиженности пациента, мышечной слабости, в дальнейшем приводит к атрофии мышц. Третья со-

ставляющая этого порочного круга — депрессия, возникающая и прогрессирующая вследствие снижения социальной и личной активности пациентов.

Выраженность болевого синдрома при ОА зависит: от рентгенологической стадии, пола (у женщин болевые ощущения, как правило, выражены более сильно), возраста, локализации (боль более выражена при поражении суставов нижних конечностей — тазобедренных и коленных), психологических факторов (депрессия, тревога) [17]. Структурные изменения суставов не всегда ассоциируются с болью. Это подтверждается исследованиями, в которых проводилось сравнение рентгенологических и клинических проявлений при ОА. В то же время достоверно установлено, что боль является одним из факторов риска и прогрессирования ОА [7, 14].

Поэтому купирование боли — важнейший компонент комплексной терапии ОА. Признание значительной роли воспаления в развитии и прогрессировании ОА постулирует необходимость активного применения противовоспалительных препаратов (НПВП) как основного метода патогенетического воздействия [3], значение которых в купировании болевого синдрома при ОА трудно переоценить [5].

В последние годы прослеживается четкая тенденция рассматривать НПВП как достаточно эффективное, но весьма небезопасное симптоматическое обезболивающее средство. Такая позиция определялась в первую очередь опасениями развития гастроинтестинальных и кардиоваскулярных осложнений. Ведь большинство пациентов с ОА — это люди пожилого возраста с весомой коморбидной патологией. Поэтому использование НПВП при ОА базировалось на принципе «минимальные дозы в течение минимального периода времени». Предлагался прием НПВП по требованию, но только в периоды усиления болевого синдрома. А в качестве анальгетического препарата первой линии многочисленными рекомендациями предлагалось назначение парацетамола.

В новой редакции (2016) рекомендаций по лечению ОА коленных суставов, разработанных группой ведущих международных экспертов ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis), изменены подходы к назначению НПВП. Так, второй шаг алгоритма терапии ОА при неэффективности медленно действующих симптоммодифицирующих средств (SYSADOAs), парацетамола и средств локальной терапии предполагает назначение НПВП, причем не короткими курсами, а прерывисто или постоянно длительными циклами (Intermittent or continuous (longercycles) oral NSAID) [16].

Это ключевое положение, которое указывает на осознание роли НПВП в качестве принципиально важного средства для фармакотерапии ОА [5], подчеркивается в недавнем обзоре J.P. Pelletier с соавт. (2016) [25], посвященном использованию НПВП, где идет речь о том, что НПВП являются краеугольным камнем в лечении ОА.

Во многих рекомендациях при незначительно выраженном болевом синдроме как препарат первой линии рассматривают парацетамол (ацетаминофен) в дозе до 3 г/сут, несмотря на минимальное влияние на симптомы ($ES < 0,2$), впрочем, основываясь на приемлемой безопасности и доступной цене. Однако последние исследования пошатнули позиции парацетамола как эффективного обезболивающего средства при ОА [12]: возникли сомнения в его долгосрочной эффективности. В то же время накоплены данные по возрастанию гастроинтестинального риска и повышенной активности печеночных ферментов при использовании парацетамола. Доказано, что пероральные неселективные или ЦОГ (циклооксигеназа)-2-селективные НПВП обеспечивают более выраженное и стойкое облегчение болевых симптомов, чем парацетамол [31], при этом выраженность эффекта по отношению к боли составляет 0,29 (0,22–0,35) [15], что в 2 раза выше влияния парацетамола [31]. Одновременно сами пациенты отдают большее предпочтение применению НПВП по сравнению с парацетамолом.

Еще одним доказательством преимуществ НПВП стала работа S.R. Smith и соавт. [29], которые сопоставили эффективность НПВП, трамадола и более сильных опиоидных анальгетиков (гидроксиморфон, оксикодон) при ОА. Метаанализ 17 рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировал, что НПВП несколько не уступали опиоидам по обезболивающему действию: среднее снижение интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале 100 мм составило 18, 18 и 19 мм соответственно.

Выбор лекарственного средства среди доступных НПВП диктуется прежде всего профилем безопасности с учетом различных факторов риска, сопутствующих заболеваний пациента и медицинских условий. С этой точки зрения возникает вопрос индивидуальной оценки риска развития побочных эффектов у пациентов, которым назначаются НПВП, а также выбора препарата с наименьшим индексом кардио-, гастро- и нефротоксичности. Широкий спектр представителей этой лекарственной группы на фармакологическом рынке позволяет практикующему врачу принять правильное решение.

Лорноксикам отличается выраженным анальгезирующим и противовоспалительным эффектами, что позволило препарату занять центральное место в лечении болевых синдромов при различных нозологических формах, патологических состояниях, а также в лечении послеоперационной боли [1, 5]. По обезболивающей активности 8 мг лорноксикама (Ксефокам) можно сравнить с 40 мг кеторолака, 100 мг трамадола и 20 мг морфина [23, 28, 30]. При этом он не имеет опиатоподобного действия на центральную нервную систему и не вызывает лекарственную зависимость [11]. Эти свойства препарата связаны с уникальным механизмом действия: кроме ингибирования синтеза простагландинов за счет угнетения ЦОГ, лорноксикам тормозит высвобождение свобод-

ных радикалов кислорода из активированных лейкоцитов, что усиливает его противовоспалительную и анальгезирующую активность [14]. Существуют убедительные доказательства того, что лорноксикам ингибирует цитокининдуцибельную синтетазу оксида азота, при этом уровень ингибирования является дозозависимым. В то же время пироксикам, диклофенак, ибупрофен, кеторолак и напроксен в значительно меньшей степени влияют на образование NO-соединений. Кроме того, на стимулированных моноцитарных клетках лорноксикам демонстрирует сильное угнетение образования интерлейкина (ИЛ)-6 и умеренное — фактора некроза опухоли α , ИЛ-1 β и -8, что обуславливает более сильную анальгезию при его применении в сравнении с некоторыми другими НПВП [1, 15]. Лорноксикам также активно стимулирует выработку эндогенного динорфина и эндорфина, что является дополнительным физиологическим механизмом купирования болевых синдромов любой интенсивности и локализации [22]. В то же время в отличие от некоторых НПВП лорноксикам не угнетает активность 5-липоксигеназы и, таким образом, не подавляет синтез лейкотриенов, шунтируя метаболизм арахидоновой кислоты на 5-липоксигеназный путь [4]. Исследования *in vitro* демонстрируют лучший показатель сбалансированной ингибиции изоферментов ЦОГ у лорноксикама [26], что, безусловно, отображается на приемлемом профиле безопасности препарата.

Эффективность лорноксикама изучена во многих клинических испытаниях у пациентов с хронической болью различного генеза [22, 27]. Главным образом речь идет о применении этого препарата у пациентов с ОА, ревматоидным артритом при необходимости проведения послеоперационной анальгезии. В клинических испытаниях лорноксикам продемонстрировал высокую эффективность по сравнению как с плацебо, так и с другими препаратами.

В одной из работ сравнивалась долговременная эффективность лорноксикама с таковой признанного эталонного препарата в лечении ОА — диклофенака [21]. В исследовании приняли участие 135 больных ОА, курс лечения составил 12 нед. Пациентов распределили на группы с применением лорноксикама в дозе 4 мг 3 раза в сутки или 8 мг 2 раза в сутки либо диклофенака в дозе 50 мг 3 раза в сутки. Отмечено улучшение функционального индекса у пациентов всех групп в среднем на 1,5–1,9 пункта. Доля улучшения в отношении активности заболевания составила около 46 %, интенсивности боли — 42–48 % без существенной межгрупповой разницы. Дальнейшая терапия лорноксикамом на протяжении последующих 40 нед. также была успешной. Небольшое повышение функционального индекса (0,3–1,1 пункта) расценено как следствие отображения естественного прогрессирования заболевания, а не недостаточной эффективности терапии. Таким образом, лорноксикам 4 мг трижды в сутки и 8 мг дважды в сутки был столь же эффективен, как и диклофенак 50 мг 3 раза

в сутки, для лечения ОА. Не было существенной разницы в переносимости этих схем. Таким образом, лорноксикам представляет собой полезную терапевтическую альтернативу диклофенаку у пациентов с болевым синдромом на фоне ОА.

Еще одно 12-недельное исследование продемонстрировало обезболивающие и противовоспалительные преимущества лорноксикама по сравнению с рофекоксибом у 2520 пациентов с ОА [27]. Оценивали интенсивность боли во время движения, в покое и в течение ночи, а также утреннюю скованность в пораженном суставе. Результаты показали статистически более значимое улучшение по каждому пункту в группе лорноксикама в сравнении с рофекоксибом. В группе лорноксикама интенсивность боли при ходьбе и в покое снизилась на 55,8 %, ночью — на 59,9 %, в то время как при применении рофекоксиба эти изменения составили 45,3; 42,0 и 42,5 % соответственно. Кроме того, количество пациентов, прекративших терапию в связи с недостаточной эффективностью при приеме рофекоксиба в сравнении с лорноксикамом, было почти в 3 раза больше (8,9 и 3,4 % соответственно). На протяжении экспериментального периода не выявлено ни одного случая возникновения серьезных побочных эффектов. Если говорить о незначительных побочных эффектах, процентное соотношение случаев их возникновения в группах лорноксикама и рофекоксиба составило 5,4 и 12,0 % от общего числа пациентов соответственно.

Традиционно считается, что прием неселективных НПВП ассоциируется с большим риском желудочно-кишечных осложнений, а применение селективных ЦОГ-2-ингибиторов — с повышенным риском сердечно-сосудистых событий [19]. Обсервационные исследования и метаанализы показали, что применение НПВП, особенно при назначении в больших дозах в течение длительного времени, потенциально может увеличить риск сердечно-сосудистых катастроф. Повышенный риск тромбоза, связанный с использованием НПВП, обусловлен главным образом их селективностью к ЦОГ-2 [18]. Вопрос гастробезопасности является ключевой проблемой при применении неселективных НПВП, прием которых устойчиво ассоциируется с развитием НПВП-гастропатии, повышенным риском кровотечений и перфораций желудочно-кишечного тракта.

На сегодняшний день вопросы анальгетического потенциала НПВП уступают вопросам их клинической безопасности [2]. Поэтому проблема контроля безопасности должна считаться кардинальным аспектом рационального применения НПВП. В связи с этим принципиально важен правильный выбор препарата с учетом возможного риска и наличия коморбидной патологии. Несмотря на базовый сердечно-сосудистый и желудочно-кишечный риск каждого пациента, рекомендуется стратификация возможных рисков и нежелательных эффектов НПВП, а также мониторинг пациентов для оценки повышения артериального давления (АД), развития отеков, ухуд-

шения функции почек или желудочно-кишечного кровотечения при длительном лечении НПВП [8]. В табл. 1 представлена модель стратификации нежелательных побочных эффектов при длительном применении НПВП.

Стратификация рисков заболеваний, предупреждение клинических дебютов и особые требования к стратегическому планированию лекарственной терапии становятся основными в сфере рутинной медицинской практики [2, 9].

Гастроинтестинальная безопасность лорноксикама продемонстрирована в большом сравнительном исследовании, результаты которого опубликованы в 2016 году [24]. Были объединены и проанализированы данные 60 клинических исследований лорноксикама: 34 исследования по облегчению легкой и средней интенсивности боли и 26 — по симптоматическому лечению ревматической боли. В общей сложности 6420 пациентов получали лорноксикам, 1192 — плацебо и 3770 — НПВП сравнения. Нежелательные побочные эффекты были зарегистрированы у 21 % пациентов, получавших лечение лорноксикамом (против 14 % с плацебо и 24 % с другими НПВП), причем наиболее часто отмечались случаи гастроинтестинальной токсичности (14 % против 8 % с плацебо). Тошнота (4,7 %), боли в животе (3,7 %), диспепсия (3,6 %), диарея (1,9 %) и рвота (1,4 %) были наиболее распространенными побочными реакциями. Однако в 15 исследованиях, сравнивающих лорноксикам (n = 1287) с другими НПВП (n = 1010), риск развития нежелательных гастроинтестинальных побочных эффектов был на 22 % ниже именно при приеме лорноксикама (0,78 (95% ДИ 0,64–0,96), p = 0,017). Частота развития нежелательных эффек-

тов была достоверно связана с длительностью приема препарата и более высокой дозой. Интересно, что у женщин отмечался более высокий риск развития гастротоксичности — на 27 % выше, чем у мужчин; однако у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) повышение риска гастроинтестинальных событий не отмечено. Перфорация, язва и кровотечение наблюдались у 30 пациентов, получавших лорноксикам (0,5 %), что соответствует частоте развития событий 2,7 %/год, тогда как у больных, принимавших НПВП сравнения, эта частота достигала 3,3 % [24].

Проблема кардиоваскулярной безопасности НПВП у больных с ревматическими заболеваниями, в частности с ОА, является сложной и неоднозначной [9]. Конечно, эти препараты могут вызывать нежелательные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе повышая вероятность развития опасных тромботических осложнений. Однако боль и воспаление как основные проявления ревматической патологии уже сами по себе являются серьезным фактором риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому регулярный прием НПВП, позволяющий существенно уменьшить выраженность болевых ощущений и интенсивность системной воспалительной реакции, может оказывать парадоксальное влияние на развитие кардиоваскулярных осложнений, не только не повышая, но даже снижая их частоту [5].

В прошлом году было опубликовано масштабное исследование по изучению кардиоваскулярной безопасности НПВП. В ретроспективном исследовании A. Arfe и соавт. [11] проанализирована взаимосвязь приема НПВП с повышением риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) на осно-

Таблица 1. Стратификация нежелательных эффектов при длительном применении НПВП

Факторы риска	Необходимые исследования	Дополнительные назначения для купирования рисков
Возраст старше 65 лет	–	Мониторинг терапии и побочных эффектов
Гастротоксичность	Оценка факторов риска развития НПВП-гастропатии	Назначение ингибиторов протонной помпы. Мониторинг терапии и побочных эффектов. Отказ от курения
Кардиотоксичность	Наличие сердечно-сосудистого заболевания	Назначение ацетилсалициловой кислоты. Мониторинг терапии и побочных эффектов. Отказ от курения
Хондротоксичность	Наличие остеоартрита или факторов риска его развития, наличие ожирения	Снижение массы тела и устранение других факторов риска остеоартрита. Выбор НПВП, не влияющих на метаболизм протеогликанов
Нефротоксичность	Креатинин, мочевины, скорость клубочковой фильтрации, наличие хронической болезни почек в анамнезе	Мониторинг терапии и побочных эффектов
Гепатотоксичность	Общий, прямой, непрямой билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатамино-трансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза	Мониторинг терапии и побочных эффектов
Кожные реакции	Выяснение аллергоанамнеза и переносимости НПВП	Мониторинг терапии и побочных эффектов

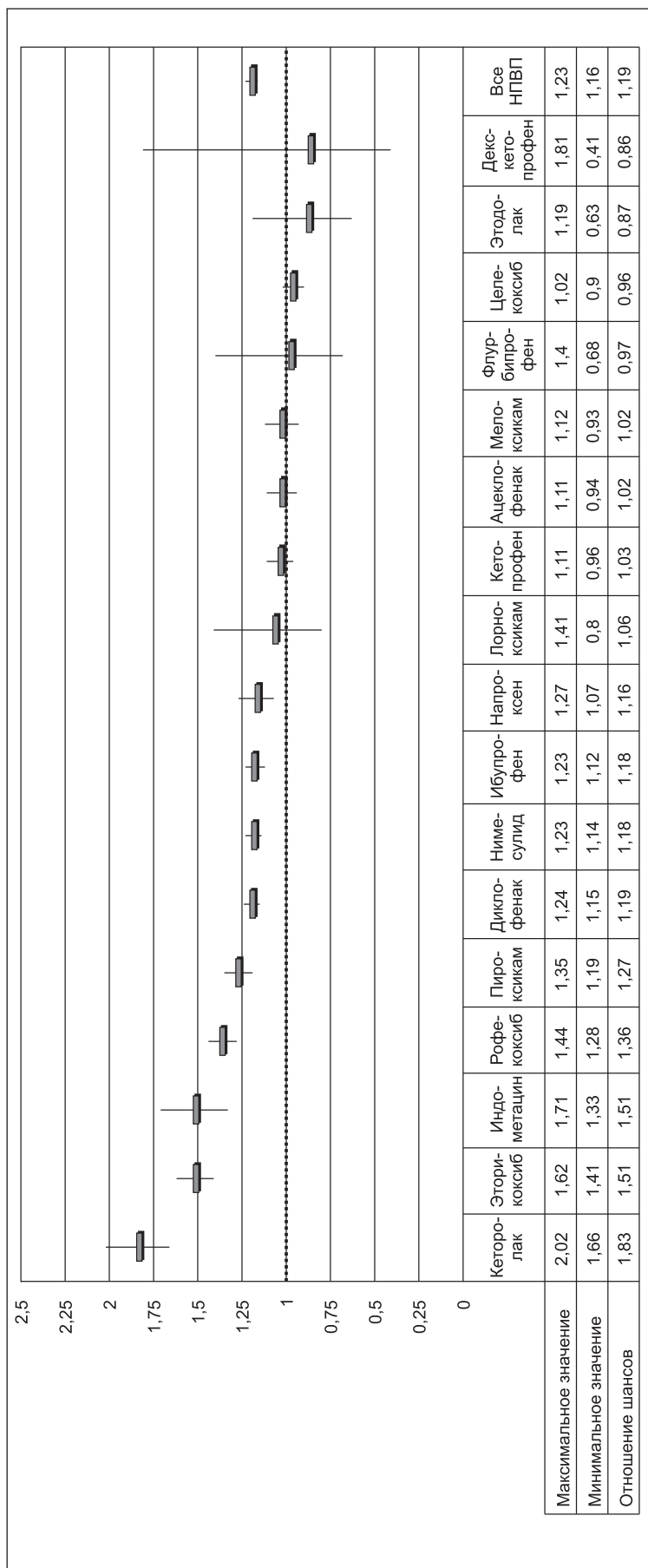


Рисунок 1. Текущее использование отдельных НПВП и риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности с учетом применения в прошлом любого НПВП. Адаптировано по A. Arfè с соавт. (2016) [11]

вании данных пациентов, которые принимали НПВП с 2000 по 2010 г. в Нидерландах, Германии, Великобритании и Италии. Всего было идентифицировано 92 163 больных, госпитализированных по поводу СН. Соответствующий по полу и возрасту контроль составили 8 246 403 лица без СН. В среднем прием НПВП ассоциировался с 19% увеличением риска госпитализации по поводу СН: относительный риск (ОР) составил 1,19 (95% ДИ 1,17–1,22). Из 27 НПВП риск госпитализации повышался при приеме 7 традиционных (неселективных) НПВП (диклофенак, ибупрофен, индометацин, кеторолак, напроксен, нимесулид и пироксикам) и 2 ЦОГ-2-селективных ингибиторов (эторикокиб и рофекоксиб). Наибольший риск был установлен для кеторолака (ОР 1,83; 95% ДИ 1,66–2,02), эторикокиба (ОР 1,51; 95% ДИ 1,41–1,62) и индометацина (ОР 1,51; 95% ДИ 1,33–1,71). Важно отметить, что риск госпитализации по поводу СН при использовании в высоких дозах удваивался для некоторых НПВП (диклофенак, эторикокиб, индометацин, пироксикам и рофекоксиб). Интересно отметить, что в данной работе был проведен анализ риска СН при приеме лорноксикама, сердечно-сосудистая безопасность которого относительно редко оценивается в крупных эпидемиологических исследованиях; по результатам данного анализа риск госпитализаций по поводу СН при использовании лорноксикама не увеличивался (ОР 1,06; 95% ДИ 0,80–1,41). Результаты исследования схематически представлены на рис. 1.

Достаточно благоприятный профиль безопасности лорноксикама при длительном применении (12 мес.) был продемонстрирован еще в одном сравнительном исследовании у пациентов с ОА [2]. В исследование специально были включены больные (87 чел.) хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (различные формы ишемической болезни сердца, артериальная гипертония или их сочетание) и хроническим болевым синдромом на фоне ОА. Пациенты были разделены на 2 группы, одна из которых получала лорноксикам в дозе 32 г/сут [согласно инструкции

по медицинскому применению препарата Ксефокам, зарегистрированного в Украине, максимальная суточная доза препарата составляет 16 мг. — *Прим. ред.*], другая — диклофенак 100 мг/сут. Было установлено, что применение лорноксикама сокращало число и длительность рецидивов хронического болевого синдрома при ОА у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в течение 12 мес., оказывало более выраженное анальгетическое действие в сравнении с диклофенаком натрия. Явления диспепсии также были менее выражены в группе лорноксикама. В течение 12 мес. у пациентов, принимавших лорноксикам, частота развития НПВП-гастропатии была в два раза ниже по сравнению с пациентами, получавшими диклофенак натрия. Между исходным уровнем АД и АД через 12 мес. у пациентов, принимавших лорноксикам, значимая динамика отсутствует, тогда как у пациентов, получавших диклофенак натрия, отмечено увеличение систолического АД на 16,8 мм рт.ст., диастолического АД — на 9,6 мм рт.ст. ($p < 0,05$), а также увеличение толщины задней стенки левого желудочка. Отеки и пастозность голеней чаще отмечались у пациентов, принимавших диклофенак натрия. При применении лорноксикама в течение 12 мес. у пациентов не изменилась толщина хряща в коленном суставе (МРТ-контроль), тогда как при использовании диклофенака натрия отмечено недостоверное ее уменьшение на всех поверхностях коленного сустава [2].

Таким образом, анализ исследований лорноксикама позволяет выявить ряд дополнительных преимуществ этой молекулы НПВП для назначения при ОА: возможность длительного применения при относительно низком риске побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Так, отмечены низкий процент эрозивных язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта в спектре гастроэнтерологических побочных эффектов в сравнении с другими НПВП, отсутствие значимого влияния на АД, негативного влияния на течение сопутствующей ишемической болезни сердца, частоту госпитализации по поводу СН, а также на суставной хрящ. Низкое количество побочных эффектов лорноксикама даже при длительном применении (12 мес.), возможно, обусловлено его сбалансированным ингибированием ЦОГ-1 и ЦОГ-2, поэтому существуют предположения, что баланс простагландинов, продуцируемых обеими изоформами фермента, не будет нарушен.

Анализируя современные литературные данные, можно сказать, что лорноксикам сочетает оптимальный профиль безопасности с выраженным анальгетическим и противовоспалительным потенциалом и при этом может применяться длительно, что позволяет рассматривать его в качестве препарата выбора для лечения ОА. Благоприятный профиль безопасности лорноксикама (Ксефокам) является следствием того, что препарат представляет собой сбалансированный

ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2 и обладает относительно коротким периодом полувыведения по сравнению с другими НПВП.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. Безшейко В.Г. Новые подходы к терапии при болевом синдроме: лорноксикам с позиций доказательной медицины // *Укр. мед. часопис.* — 2013. — 1(93). — С. 81-84.
2. Верткин А.Л., Наумов А.В., Семенов П.А., Шарина Н.П., Шамуилова М.М. Оценка безопасности применения лорноксикама и диклофенака натрия в общемедицинской практике // *Клиническая геронтология.* — 2009. — 15(2). — С. 21-26.
3. Головач И.Ю. Остеоартрит: современные фундаментальные и прикладные аспекты патогенеза заболевания // *Боль. Суставы. Позвоночник.* — 2014. — 3(15). — С. 54-58.
4. Головач И.Ю. Ефективність і безпечність лорноксикаму (Ксефокаму) у лікуванні ревматичних захворювань суглобів // *Травма.* — 2013. — 14(2). — С. 90-94.
5. Каратеев А.Е. Что нового? Обзор международных публикаций за 2016 г., посвященных проблемам эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов // *Современная ревматология.* — 2017. — 11(1). — С. 38-45. — doi: 10.14412/1996-7012-2017-1-38-45.
6. Кашеварова Н.Г., Зайцева Е.М., Смирнов А.В., Алексеева Л.И. Боль как один из факторов риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов // *Научно-практическая ревматология.* — 2013. — (51)4. — С. 387-390. — doi: 10.14412/1995-4484-2013-1249.
7. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз і біль: стан проблеми // *Боль. Суставы. Позвоночник.* — 2011. — 1. — С. 10-14.
8. Наумов А.В., Верткин А.Л., Шамуилова М.М., Семенов П.А., Мендель О.И., Шарина Н.П. Стратификация риска и стратегические решения фармакотерапии остеоартроза в терапевтической практике // *Справочник поликлинического врача.* — 2009. — 5. — С. 38-45.
9. Яременко О.Б., Микитенко А.М. Мультимодальный подход к лечению болевого синдрома при остеоартрозе // *Укр. мед. часопис.* — 2016. — 4(114). — С. 38-44.
10. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксефокам.
11. Arfè A., Scotti L., Varas-Lorenzo C. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study // *BMJ.* — 2016. — 354. — i4857. — doi: 10.1136/bmj.i4857.
12. Bannuru R.R., Schmid Ch.H., Kent D.M. et al. Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* — 2015. — 162(1). — P. 46-54. — doi: 10.7326/M14-1231.
13. Bastick A.N., Runhaar J., Belo J.N., Bierma-Zeinstra S.M. Prognostic factors for progression of clinical osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies // *Arthritis Res. Ther.* — 2015. — 17. — P. 152-162. — doi: 10.1186/s13075-015-0670-x.

14. Berg J., Fellier H., Christoph T., Grarup J., Stimmer D. The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/-2, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 in vitro // *Inflamm. Res.* — 1999. — 48(7). — P. 369-379.
15. Bjordal J.M., Klovning A., Ljunggren A.E. et al. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials // *Eur. J. Pain.* — 2007. — 11. — P. 125-138. — doi: 10.1016/j.ejpain.2006.02.013.
16. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis — From evidence-based medicine to the real-life setting // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2016 Feb. — 45(4 Suppl.). — P. 3-11. — doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.
17. Dieppe P. Recommended methodology for assessing the progression of osteoarthritis of the hip and knee joints // *Osteoarthritis Cartilage.* — 1995. — 3. — P. 73-77.
18. Fanella A., Ghisi D., Aprile P.L., Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications // *Ther. Adv. Drug. Saf.* — 2017. — 8(6). — P. 173-182. — doi: 10.1177/2042098617690485.
19. Funk C.D., Fitzgerald G.A. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2007. — 50(5). — P. 470-479. — doi: 10.1097/FJC.0b013e318157f72d.
20. Hunter D.J., Guermazi A., Roemer F. et al. Structural correlates of pain in joints with osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2013. — 21(9). — P. 1170-1178. — doi: 10.1016/j.joca.2013.05.017.
21. Kidd B., Frenzel W. A multicenter, randomized, double blind study comparing lornoxicam with diclofenac in osteoarthritis // *J. Rheumatol.* — 1996. — 23(9). — P. 1605-1611.
22. Kullich W., Klein G. Influence of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lornoxicam. v. on the secretion of the endogenous opiate peptides dynorphin and β -endorphin // *Aktuel. Rheumatol.* — 1992. — 17(4). — P. 128-132.
23. Norholt S.E., Sindet-Pedersen S., Bugge C., Branebjerg P.E., Ersboll B.K., Bastian H.L. A randomized double-blind placebo-controlled, dose-response study of the analgesic effect of lornoxicam after surgical removal of mandibular third molars // *J. Clin. Pharmacol.* — 1995. — 35(6). — P. 606-614.
24. Parada L., Marstein J.P., Danilov A. Tolerability of the COX-1/COX-2 inhibitor lornoxicam in the treatment of acute and rheumatic pain // *Pain Manag.* — 2016. — 6(5). — P. 445-454. — doi: 10.2217/pmt.16.7.
25. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Rannou F., Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2016. — 45(4 Suppl.). — P. 22-27. — doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.009.
26. Radhofer-Welte S., Rabasseda X. Lornoxicam, a new potent NSAID with an improved tolerability profile // *Drugs Today (Barc.)*. — 2000. — 36(1). — P. 55-76.
27. Rose P., Steinhauser C. Comparison of Lornoxicam and Rofecoxib in Patients with Activated Osteoarthritis (COLOR Study) // *Clin. Drug. Inves.* — 2004. — 24(4). — P. 227-236.
28. Rosenow D.E., Albrechtsen M., Stolke D. A comparison of patient-controlled analgesia with lornoxicam versus morphine in patients undergoing lumbar disk surgery // *Anesth. Analg.* — 1998. — 86(5). — P. 1045-50.
29. Smith S.R., Deshpande B.R., Collins J.E. et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2016. — 24(6). — P. 962-72. — doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135.
30. Staunstrup H., Ovesen J., Larsen U.T., Elbaek K., Larsen U., Kroner K. Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain // *J. Clin. Pharmacol.* — 1999. — 39(8). — P. 834-41.
31. Zhang W., Jones A., Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — 63. — P. 901-907. — doi: 10.1136/ard.2003.018531.

UA/XEF/0817/0054

При содействии ООО «Такеда Україна»

Получено 15.08.2017 ■

Головач І.Ю.

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

Стратегічні рішення щодо безпеки та можливості тривалої терапії нестероїдними протизапальними препаратами при остеоартриті

Резюме. Біль є найчастішим симптомом у загальній медичній практиці. Больовий синдром при остеоартриті характеризується поєднанням болю механічного, запального, а також нейропатичного характеру, що викликає стійкий хронічний його перебіг. Водночас вірогідно встановлено, що біль є одним із факторів ризику і прогресування остеоартриту. Згідно з останніми рекомендаціями з лікування остеоартриту, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) потрібно застосовувати як знеболюючий і протизапальний засіб тривалими (постійними або переривчастими) циклами. На сьогодні питання анальгетичного потенціалу НПЗП поступаються питанням їх клінічної безпеки. Проблема контролю безпеки є кардинальним аспектом раціонального

використання НПЗП. Проаналізовано останні дослідження, що підтверджують гастроінтестинальну і кардіоваскулярну безпеку лорноксикаму при тривалому застосуванні. Лорноксикам поєднує оптимальний профіль анальгетичного потенціалу та безпеки в аспекті тривалого, перманентного застосування, що робить його препаратом вибору для лікування остеоартриту. Сприятливий профіль безпеки лорноксикаму є наслідком того, що препарат є збалансованим інгібітором циклооксигенази-1/-2 і має відносно короткий період напіввиведення порівняно з іншими НПЗП, що знижує ризик його акумуляції.

Ключові слова: остеоартрит; біль; нестероїдні протизапальні препарати; лорноксикам; безпека; тривале застосування

I. Yu. Golovach

Clinical Hospital "Feofaniya" of State General Affairs Department, Kyiv, Ukraine

Strategic decisions for safe and potential long-term therapy of osteoarthritis with NSAIDs

Abstract. Pain is the most common symptom in general medical practice. Pain syndrome in osteoarthritis is characterized by a combination of pain mechanical, inflammatory, and also neuropathic origin, which gives it a persistent chronic course. Pain is also determined to be one of the risk factors and progression of osteoarthritis. The latest recommendations for osteoarthritis treatment recommend the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as an anesthetic and anti-inflammatory agents with long (constant or intermittent) cycles. Today, the issues of the analgesic potential of NSAIDs are inferior to their clinical safety. The problem of safety monitoring is a key aspect of the

rational use of NSAIDs. The latest studies confirming gastrointestinal and cardiovascular safety of lornoxicam with long-term use are analyzed. Lornoxicam combines the optimal profile of analgesic potential and safety as regards long-term, permanent use, which makes it the drug of choice for the treatment of osteoarthritis. The favorable safety profile of lornoxicam is due to the fact that the drug is a balanced inhibitor of COX-1/COX-2 and has a relatively short half-life in comparison with other NSAIDs, which reduces the risk of its accumulation.

Keywords: osteoarthritis; pain; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; lornoxicam; safety; long-term use