

УДК 616.5-004 (575.2) (04)
DOI 10.53473/16946324_2024_2

СЕЛЕКТИВДҮҮ СТЕРОИДДИК ЭМЕС СЕЗГЕНҮҮГӨ КАРШЫ ПРЕПАРАТТАР МЕНЕН ОСТЕОАРТРИТТИН ЖЕРГИЛИКТҮҮ ТЕРАПИЯСЫ

Сакибаев К.Ш.¹, Исаков У.К.¹, Абдыллаев Ж.Ж.¹, Кыязбекова А.К.²

¹Ош облустар аралык бириккен клиникалык ооруканасы.

Кыргыз Республикасы, 723500, Ош шаары, Увамская көчөсү, 12Е.

²И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз Мамлекеттик медициналык академиясы.

Кыргыз Республикасы, 720020, Бишкек, Ахунбаева көчөсү, 92.

Электрондук почта: kssh_78@list.ru.

Кыскача мазмун

Остеоартритти (ОА) патогенетикалык дарылоонун бир нече багыттары бар. Бул патологияны дарылоонун максаты – сезгенүүнү азайтуу, ооруну басандатуу жана структуралык бузулуулардын алдын алуу (кемирчектин деградиацияланышы, сүктүүнү ремоделдешүүсү, остеофиттердин пайда болушу ж.б.). ОА заманбап дарылоо фармакологиялык жана фармакологиялык эмес ыкмалардан туруп, ал бир эле ооруу синдромун азайтуу жана муундардын функционалдык абалын жакшыртуу эмес, анда бейтаптын жашоо сапатын жакшыртууга алып келген оорунун орчүүсүн токтоотуга багытталган дарылоо эсептелет.

Стероиддик эмес сезгенүүгө каршы дарылар (ССКД) сезгенүү жана оору менен коштолгон ОА дарылоодо кеири колдонулат. Учурда ар кандай класстагы жүзгө жакын ССКДлер белгилүү болсо да, бул топтун жаңы дары-дармектерин издөө улантылууда. Бул ооруну басуучу жана сезгенүүгө каршы эффекттердин оптималдуу балансына жана коопсуздуктун жогорку деңгээлине ээ болгон дары-дармектерге болгон муктаждык менен шартталган. Алардын бири болуп лорноксикам саналат.

Корутунду

Лорноксикам жетишерлик жакшы сезгенүүгө каршы жана ооруну басуучу таасирге ээ, күчү боюнча башка ССКДлерден кем эмес жана ОА үчүн симптоматикалык терапия катары колдонулушу мүмкүн.

Негизги сөздөр: остеоартрит, ооруу, сезгенүү, стероиддик эмес сезгенүүгө каршы

LOCAL THERAPY OF OSTEOARTHRITIS WITH SELECTIVE NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

SAKIBAEV K. SH.¹, ISAKOV U. K.¹, ABDYLLAEV J.J.¹, KIYAZBEKOVA I.A.²

¹ Osh Interregional United clinical hospital. 12E Uvamskaya street, 723500, Osh, Kyrgyz Republic.

² I.A.Akhunbaev Kyrgyz state medical university. 92, Akhunbayeva street, 720020, Bishkek, Kyrgyz Republic.

E-mail: kssh_78@list.ru.

Abstract

The goal of treatment of osteoarthritis (OA) is to reduce inflammation and relieve the pain, and to prevent deformation and destruction of the bone. Prompt treatment of the disease can improve the function to stop joint damage and prevent a possible disability.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in the treatment of conditions involving inflammation and pain. Although it is now known about a hundred different classes of NSAIDs, the search for new drugs in this group continues. This is due to the need for drugs having analgesic as an optimum value and anti-inflammatory action and high safety. In this context, great interest to physicians led to the emergence of the pharmaceutical market the drug lornoxicam.

Conclusion

Lornoxicam has a fairly good anti-inflammatory and analgesic effect, not inferior in strength to other NSAIDs, and can be used as symptomatic therapy for OA.

Key words: osteoarthritis, pain, inflammation, non-steroidal anti-inflammatory drugs, lornoxicam.

ЛОКАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТЕОАРТРИТА СЕЛЕКТИВНЫМИ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Сакибаев К.Ш.¹, Исаков У.К.¹, Абдыллаев Ж.Ж.¹, Кыязбекова А.К.²

¹Ошская межобластная объединенная клиническая больница.

Кыргызская Республика, 723500, г.Ош, ул.Увамская 12Е.

²Кыргызская Государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева.

Кыргызская Республика, 720020, г.Бишкек, ул. Ахунбаева, 92.

Электронная почта: kssh_78@list.ru.

Резюме

Для остеоартрита (ОА) существуют несколько направлений патогенетической терапии. Основной целью лечения ОА является – уменьшение воспаления, устранение боли и предотвращение структурных изменений (деградация хряща, костное ремоделирование, образование остеофитов и др.) в периферических суставах. Современное лечение ОА включает комбинацию фармакологических и нефармакологических методов и направлено не только на уменьшение болевого синдрома и улучшение функционального состояния суставов, но и на предотвращение прогрессирования заболевания, что способствует улучшению качества жизни больных.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в терапии пациентов с ОА в первую очередь связано с воспалительным процессом и реактивной болью. В лечении ОА, практикующие ревматологи используют разный спектр НПВП. Однако поиск новых безопасных препаратов этой группы все еще продолжается. Это связано с потребностью в препаратах этой группы, имеющих как оптимальное соотношение обезболивающего и противовоспалительного действия, так и высокую степень безопасности, одним из которых является Лорноксикам.

Заключение

Лорноксикам обладает достаточно хорошим противовоспалительным и обезболивающим эффектом, не уступающий по силе своего действия другим НПВП, и может использоваться в качестве симптоматической терапии ОА.

Ключевые слова: остеоартрит, боль, воспаление, нестероидные противовоспалительные препараты, лорноксикам.

Введение

Остеоартрит – это заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро-или микроповреждениях, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая про-воспалительные пути иммунной системы [1]. Изменения, происходящие первоначально на молекулярном уровне, приводят затем к анатомическим и физиологическим нарушениям, в последующем к манифестации клинической картины заболевания [2]. При развитии ОА в патологический процесс вовлекаются все компоненты сустава (хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка, связки, капсула, мышцы).

На современном этапе, ОА рассматривается как гетерогенное заболевание, на развитие которого влияет множество факторов. Среди которых выделяют: системные (пол, раса, гормональный статус, генетические причины, низкая минеральная плотность костной ткани), локальные (травмы, слабость мышц опорных суставов, нарушение оси сустава, аномалии развития костно-мышечной системы, в частности гипермобильность и дисплазия суставов) и внешние (ожирение, длительная спортивная и другие профессиональные нагрузки) [3]. Известно, что в прогрессировании ОА любых локализаций принимают участие как общие, так и специфические факторы.

Выбор оптимальной лекарственной фармакотерапии раннего ОА требует серьезного и взвешенного подхода. Ведь на этой стадии заболевания активное терапевтическое вмешательство позволяет не только уменьшить боль (основная цель терапии на поздних стадиях), но и добиться замедления прогрессирования или даже обратного развития структурных изменений в пораженных суставах [4]. В первую очередь это применение симптоматических средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), которая рассматривается как базисная терапия ОА. Данная группа лекарственных средств включает компоненты хондроитина и глюкозамина сульфата и их комбинации, диацереин, неомыляемые соединения авокадо и сои, которые обладают не

только обезболивающим и противовоспалительным действием, но и способны замедлять прогрессирование структурных изменений. Принимать SYSADOA, в отличие НПВП, необходимо длительно (не менее 6 месяцев в год), так как эффект терапии развивается в среднем через 6–12 недель, и после прекращения лечения лечебное действие препаратов этой группы сохраняется в течение 4–8 недель и более. Кроме того, еще одним преимуществом SYSADOA является возможность снижения дозы или полной отмены НПВП на фоне их приема, что приводит к уменьшению частоты неблагоприятных явлений, связанных с использованием НПВП.

Учитывая важную роль воспаления в патогенезе ОА, одним из основных элементов проводимого лечения, особенно на ранних стадиях его развития, следует считать противовоспалительную терапию [5–7]. Во многих случаях с этой целью используются НПВП [11]. Имеются данные, что длительный непрерывный прием НПВП позволяет лучше контролировать клинические проявления ОА, чем использование этих препаратов короткими курсами при обострении в режиме «по требованию» [8]. Наиболее важный механизм, определяющий эффективность НПВП, связан с подавлением циклооксигеназы-2, участвующего в выработке алгических простагландинов. Все используемые НПВП различаются по степени выраженности противовоспалительного, анальгетического и антипиретического эффекта, а также по индивидуальной чувствительности и переносимости, что определяет их выбор для каждого конкретного больного [9,10].

Одним из препаратов этой группы, обладающих выраженным обезболивающим эффектом, является **Лорноксикам**. Его анальгетические свойства обусловлены ингибцией ЦОГ-2, торможением образования интерлейкина-6 и синтеза индуцибельного оксида азота. Кроме того, за счет стимуляции выработки эндогенного динофина и эндорфина под влиянием **Лорноксикама** активизируется антиноцицептивная система, что также обеспечивает уменьшение интенсивности болевого синдрома. В ряде случаев анальгетическая активность препарата сопоставима с опиоидными анальгетиками, в связи, с чем препарат может быть использован как при лечении умеренной, так и выраженной боли [11].

При пероральном и парентеральном **применении** отмечается быстрая абсорбция препарата. Абсолютная биодоступность препарата составляет 97%, максимальная концентрация его в плазме крови достигается через 15 минут при внутримышечном введении. Связывание с белками плазмы составляет 97–99%. В отличие от других оксикамов **Лорноксикам** обладает коротким периодом полувыведения (3–5 ч.), что объясняет крайне низкую вероятность кумуляции препарата и снижает риск его передозировки, а также обеспечивает возможность восстановления уровня простагландинов, необходимых для защиты слизистой оболочки желудка и поддержания нормального кровотока в почках. Длительное (10 и более часов) сохранение противовоспалительного эффекта препарата в полости сустава и в других воспаленных тканях обеспечивается применением препарата 2 раза в сутки. **Лорноксикам** полностью метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, примерно одна треть которых выводится почками, а две трети – печенью и кишечником. Учитывая двойной путь выведения препарата при легкой и умеренной степени печеночной и/или почечной недостаточности коррекции его дозы, не требуется. Фармакокинетические процессы у лиц пожилого возраста и молодых людей при использовании **Лорноксикама** протекают примерно одинаково, поэтому какой-либо коррекции дозы препарата у пожилых пациентов не требуется.

Было показано, что по сравнению с неселективными НПВП лорноксикам обладает одним из самых высоких опиоидсберегающих эффектов [14]. Согласно полученным результатам, использование опиоидов было снижено при применении диклофенака на 17–50%, кеторолака – на 9–66%, ибупрофена – на 22–46%, кетопрофена – на 34–66%, декс-кетопрофена – на 36–50%, теноксикама – на 38–41% и **Лорноксикама** – на 36–54%. В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), включавшем 220 пациентов, была изучена эффективность рапидных форм **Лорноксикама** и диклофенака калия при лечении острой люмбагии. Было выявлено, что **Лорноксикам** по скорости наступления противовоспалительного действия не уступает диклофенаку (30 и 36 мин соответственно) и обладает более выраженным и стойким анальгетическим эффектом [11]. В другом РКИ, длившемся около 4-х недель, была изучена эффективность **Лорноксикама** 8 мг и диклофенака 50 мг у 273 пациентов с ОА [12]. Как оказалось, оба препарата успешно контролировали симптомы ОА (индекс WOMAC снизился на 90,6%, в группе пациентов получавших **Лорноксикам** и на 88,9% в группе диклофенака). Полученные результаты подтвердили ранее опубликованные сведения о преимуществе **Лорноксикама** в суточной дозе 16 мг по сравнению с диклофенаком 150 мг/сутки при лечении ОА [13,14].

Цель исследования

Оценка клинической эффективности анальгетического и противовоспалительного эффекта

Лорноксикама в терапии больных с ОА.

Материалы и методы

В исследование включено 52 пациента с достоверным диагнозом первичного ОА, согласно классификационным критериям ACR (1991) [15], пролеченных в отделение ревматологии Ошской Межобластной клинической больницы.

Критерии включения в исследование:

- 1) подписание информированного согласия на участие в исследовании;
- 2) боль в коленном суставе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- 3) пациенты, имеющих относительные противопоказания к локальной терапии глюкокортикоидами (ГК)

Критерии исключения из исследования:

- 1) применение препаратов из группы SYSADOA более 3 месяцев и за 6 месяцев до начала исследования;
- 2) внутрисуставные введения ГК или производных гиалуроновой кислоты в течение 6 недель до включения пациентов в исследование;
- 3) наличие стандартных противопоказаний для применения любых НПВП

При сборе данных больных с ОА учитывались клинические, демографические, рентгенологические и лабораторные показатели, данные анамнеза. Общее состояние здоровья и уровень боли оценивались по ВАШ (в мм), выраженность боли и скованности, ограничения функции в суставах – по опроснику WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) [16] на момент включения в исследование, в последующем через 2 недели, затем через 4 и 6 недель.

При наличии показаний (синовита) пациентам с ОА проводилась локальная (внутрисуставная) терапия Лорноксикамом в дозе 8 мг разведённого в 20 мл 0,9% хлорида натрия в коленные и тазобедренные суставы, с частотой 1 раз в неделю, максимально до 3-х инъекций в один и тот же сустав в течение 6-ти недельного лечения. Среднее количество инъекций препарата в сустав на одного больного составило – $2,36 \pm 0,71$. Во время каждого визита определяли необходимость в приеме анальгетиков или НПВП и вероятность возникновения нежелательных явлений (НЯ).

Всем пациентам проводилось общепринятое клиническое и лабораторное обследование, включающее клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) и креатинина. Обязательные инструментальные исследования включали проведение рентгенографии и ультразвукового исследования коленных и тазобедренных суставов, в ряде случаев – мелких суставов кистей и стоп.

Для определения рентгенологической стадии ОА применялась классификация Kellgren–Lawrence (1957):

1. изменения отсутствуют
2. сомнительные рентгенологические признаки
3. минимальные изменения (небольшое сужение суставной щели, единичные остеофиты)
4. умеренные проявления (умеренное сужение суставной щели, множественные остеофиты).
5. выраженные изменения (суставная щель не прослеживается, выявляются грубые остеофиты)

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программного обеспечения Statistica 8 (StatSoft Inc., USA), с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Для анализа парных выборок применялся t-критерий. Различия считали статистически значимыми при $p > 0,05$.

Результаты исследования

Преобладающее большинство больных это были женщины – 41 (78,8%), в возрасте от 45 до 65 лет, с длительностью заболевания в среднем около 7 лет ($7,2 \pm 2,3$).

Как показано в табл. 1, поражение крупных суставов (коленных и тазобедренных) наблюдалось в основном у пациентов женского пола (у 22 или 73,3%). Так, артроз коленных суставов диагностирован у 14 (73,7%) женщин, а тазобедренных суставов – у 8 (72,7%). С узелковой формой ОА было чуть больше больных (у 22 или 42,4%). С большей частотой данная форма ОА также встречалась у женщин (у 19 или 86,4%).

Таблица 1. Характеристика пациентов с ОА (n=52)

Показатель	Локализация поражения		
	Мелкие суставы ВК (n=22)	Коленные суставы (n=19)	Тазобедренные суставы (n=11)
женщины/мужчины (п/%)	19 (86,4)/3(13,6)	14 (73,7)/5 (26,3)	8 (72,7)/3 (27,3)
Пациенты в возрастном диапазоне (от 45 до 65 лет), п/%	22/42,3	19/36,5	11/21,1

Примечание: ВК – верхние конечности.

Исходно уровень боли по ВАШ составил 75 ± 21 мм, а общее среднее значение индекса WOMAC – $85 \pm 25,5$ баллов. Среди основных клинических компонентов опросника WOMAC более выраженной была боль – $11,8 \pm 5,3$ баллов, несколько меньше скованность – $5,5 \pm 2,5$. Средние значения физической функции составляли – $45,5 \pm 15,6$ баллов, боли при движении (ходьбе) – $8,0 \pm 2,2$, общей оценки состояния здоровья – $7,7 \pm 2,4$ баллов.

В табл. 2, представлена динамика клинических показателей суставного синдрома пациентов на фоне локальной (внутрисуставной) терапии Лорноксикамом. Через 6 недель терапии наблюдалось достоверное снижение ($p < 0,05$) интенсивности болевого синдрома по ВАШ (до 25 ± 17 мм) и общего показателя по индексу WOMAC (до $35 \pm 16,5$ мм) баллов. Кроме того, отмечена положительная динамика компонентов WOMAC (общее состояние здоровья, выраженность боли при ходьбе, скованность и ограничение функции в суставах) более чем у половины наблюдавшихся больных (у 30 или 58%). За период наблюдения серьезных НЯ не выявлено.

Таблица 2. Динамика клинических показателей суставного синдрома (боли по ВАШ, индекса WOMAC) на фоне локального лечения Лорноксикама (n=30)

Показатель		Значение		
		Исходно	Через 6 недель	p
1.	Интенсивность боли по ВАШ (мм)	75 ± 21	25 ± 17	$p > 0,05$
2.	Индекс WOMAC:			
	▪ общий показатель (баллы)	$85 \pm 25,5$	$35 \pm 16,5$	$p > 0,05$
	▪ выраженность боли (баллы)	$11,8 \pm 5,3$	$2,5 \pm 1,7$	
	▪ скованность (баллы)	$5,5 \pm 2,5$	$2,4 \pm 1,5$	$p > 0,05$
	▪ ограничение функции	$45,5 \pm 15,6$	$19,5 \pm 9,3$	
	▪ боли при ходьбе	$8,0 \pm 2,2$	$4,2 \pm 1,1$	$p > 0,05$
	▪ общая оценка состояния здоровья	$7,7 \pm 2,4$	$3,3 \pm 0,8$	$p > 0,05$

Примечание: ВАШ – визуальная аналоговая шкала, p – достоверность различий, WOMAC – Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index.

Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют о возможности успешного применения Лорноксикама для купирования синовита у пациентов, имеющих противопоказания для других противовоспалительных препаратов, в том числе для локальной терапии ГК.

Заключение:

Лорноксикам обладает достаточно хорошим противовоспалительным и обезболивающим эффектом, не уступающий по силе своего действия другим НПВП, и может использоваться в качестве симптоматической терапии ОА.

Список литературы:

1. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9–21
 2. Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И., Аникин С.Г. и др. Остеоартроз коленных суставов: факторы риска прогрессирования заболевания суставов при пятилетнем проспективном заболевании. Материалы III Евразийского конгресса ревматологов, (Минск, Республика Беларусь, 26-27 мая 2016 г.). Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2016; Прил:144-9.
 3. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 1):1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya. 2018; 56(Suppl. 1):1-29. (In Russ.)].
 4. Masclee GMC, Straatman H, Arfe 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 Nov 1;13(11):0204746. doi: 10.1371/journal.pone.0204746.
 5. Scanzello CR. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2017 Jan;29(1):79-85.
 6. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2016 Oct;12(10):580-92.
 7. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. Arthritis Res Ther. 2017 Feb 2;19(1):18. doi: 10.1186/s13075
 8. Strand V, Simon L, Dougados M, et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. J Rheumatol. 2011;38(12):2625-34. doi: 10.3899/jrheum.110636.
 9. Кукушкин М.Л., Табеева Г.Р., Подчуфарова Е.В. Болевой синдром: патогенез, клиника, лечение. Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Н.Н. Яхно. М.: ИМА-пресс, 2011;79. Kukushkin ML, Tabeeva GR, Podchufarova EV. Pain syndrome: pathogenesis, clinic, treatment. Clinical recommendations. Ed. Acad. RAMS NN Yahno. M.: IMA-press, 2011;79. (In Russ.).
 10. Гильдеева Г.Н., Белостоцкий А.В., Андреева Д.М., Юрков В.И. Фармакология как основа междисциплинарного подхода в комплексной оценке лекарственных средств. Фармация. 2019;68(2):5-10. Gildeeva GN, Belostotsky AV, Andreeva DM, Yurkov VI. Pharmacology as the basis of an interdisciplinary approach in the complex evaluation of medicines. Pharmacy. 2019;68(2):5-10. (In Russ.).
 11. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б., Кукушкин М.Л., Дроздов В.Н., Исаков В.А., Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Издательство «ИМА-ПРЕСС», Москва, 2009, 167 стр
 12. Martinez L, Ekman E, Nakhla N. Perioperative Opioid-sparing Strategies: Utility of Conventional NSAIDs in Adults. Clin Ther. 2019 Dec;41(12): 2612-28. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.10.002. Epub 2019 Nov 14.
 13. Yakhno N, Guekht A, Skoromets A, et al. Analgesic efficacy and safety of lornoxicam quick-release formulation compared with dic-lofenac potassium: randomised, double-blind trial in acute low back pain. Clin Drug Investig. 2006;26(5):267-77. doi: 10.2165/00044011-200626050-00004.
 14. Goregaonkar A, Mathiazhagan KJ, Shah RR, et al. Comparative assessment of the effectiveness and tolerability of lornoxi-cam 8 mg BID and diclofenac 50 mg TID in adult indian patients with osteoarthritis of the hip or knee: A 4-week, double-blind, rando-mized, comparative, multicenter study. Curr Ther Res Clin Exp. 2009 Feb;70(1):56-68. doi: 10.1016/j.curtheres.2009.02.006.
 15. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum. 1991 May;34(5):505-14.
 16. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. N. Bellamy, W.W. Buchanan, et al. (1988).
-