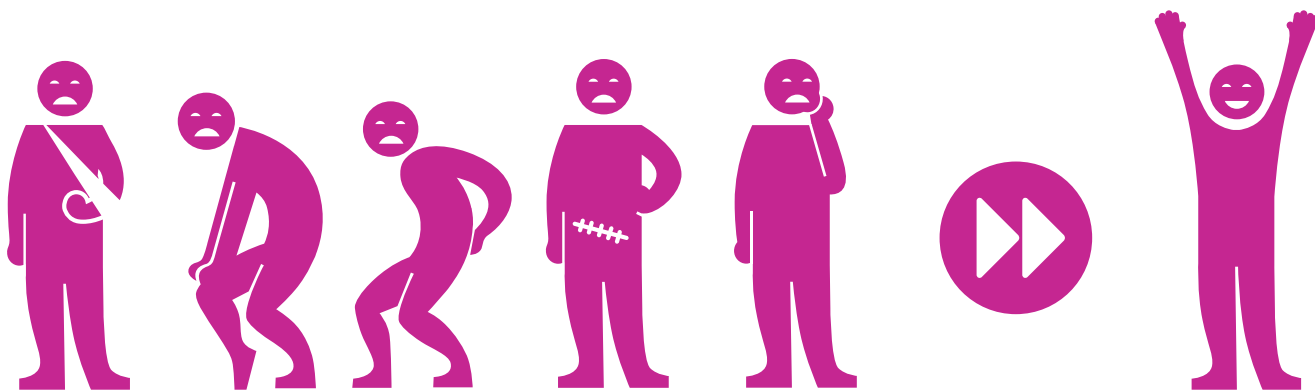


Ксефокам

лорноксикам



Оригінальний¹ НПЗП європейської якості
для купірування болю і зняття запалення²



Швидке керування болем³⁻⁵

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Ксефокам. Діюча речовина. Lornoxicam. Лікарська форма. Ксефокам, порошок для розчину для ін'єкцій по 8 мг; Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг; Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг; Ксефокам* Репід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Оксиками. Код АТХ M01A C05. **Показання.** Ксефокам, порошок для розчину для ін'єкцій по 8 мг: короткочасне лікування гострого болю легкого та помірного ступеня; Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг або по 8 мг: короткочасне лікування гострого болю легкого та помірного ступеня, симптоматичне полегшення болю і запалення при остеоартриті, симптоматичне полегшення болю і запалення при ревматоїдному артриті; Ксефокам* Репід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг: короткочасне лікування гострого болю легкого та помірного ступеня. **Протипоказання.** Гіперчутливість до лорноксикаму або до компонентів препарату, тромбозитопенія, гіперчутливість до інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), включаючи ацетилсаліцилову кислоту, тяжка форма серцевої недостатності, шлунково-кишкові кровотечі, церебрально-судинні або інші кровотечі, шлунково-кишкова кровотеча або перфорація виразки в анамнезі, пов'язані з попередньою терапією НПЗП, активна рецидивна виразка шлунка/кишечника або рецидивуюча виразка шлунка/кишечника в анамнезі, тяжка форма печінкової і ниркової недостатності, III триместр вагітності. **Фармакологічні властивості.** Лорноксикам є нестероїдним протизапальним засобом з анальгезивними та протизапальними властивостями, належить до класу оксикамів. Механізм дії лорноксикаму в основному пов'язаний з інгібуванням синтезу простагландинів (інгібування циклооксигенази), що призводить до десенсибілізації периферичних ноцицепторів та інгібування запалення. **Побічні реакції.** Нудота, диспепсія, розлад травлення, біль у животі, блювання, діарея, легкий короткотривалий головний біль, запаморочення. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Ксефокам, порошок для розчину для ін'єкцій по 8 мг: Такеда Австрія ГмБХ, Австрія. Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг або по 8 мг, Ксефокам* Репід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг: Такеда ГмБХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина. **Р. п. МОЗ України:** № UA/2593/03/01, № UA/2593/02/01, № UA/10245/01/01, № UA/10245/01/02. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390-09-09.

1. Rx index* — Довідник еквівалентності лікарських засобів. Спеціалізоване медичне видання для фахівців / за ред. І.А. Зупанця, В.П. Черниха. 2-ге вид. доп. та перероб. Київ: Фармацевт Практик, 2017. [848] с. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Ксефокам. 3. Norholt S.E. et al. Pain. 1996; 67:335-43. 4. Arslan M. et al. Agri 2006; 18(2):27-33. 5. Yakuno N. et al. Clin Drug Invest. 2006; 26:266-77. НПЗП — нестероїдний протизапальний препарат.

UA/XEF/0618/0024a

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 81 Київ 103124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

 **acino**

Сучасні можливості тривалої терапії больового синдрому у пацієнтів із остеоартритом

А.Р. Хиць

Редакція журналу «Український медичний часопис»

Анотація. Больовий синдром займає одне з провідних місць серед скарг пацієнтів із остеоартритом. Відповідно, вибір ефективного і безпечного препарату для анальгезії є актуальним завданням для фахівців різних спеціальностей. Провідне місце у лікуванні больового синдрому займають нестероїдні протизапальні препарати, серед яких доцільно звернути увагу на лорноксикам, який поєднує вдалий профіль анальгезивного потенціалу та безпеки в аспекті тривалої терапії больового синдрому у пацієнтів при різних нозологічних формах хвороб і патологічних станах.

Ключові слова: остеоартрит, остеоартроз, больовий синдром, біль, суглоби, хронічний больовий синдром, нестероїдні протизапальні препарати, лорноксикам, Ксефокам®.

Остеоартрит та коморбідна патологія

Неспецифічний больовий синдром при захворюваннях опорно-рухового апарату — одна з найчастіших причин звернення пацієнтів за медичною допомогою та призначення медикаментозної терапії у сучасному світі. Від болю, пов'язаного з ураженням опорно-рухового апарату, страждають близько 23,7 млн осіб в усьому світі, частіше жінки та особи старших вікових груп, при цьому близько 40% з них стають неактивними та не можуть повернутися до звичного життя. Сучасні дані свідчать, що кожен 7-й пацієнт віком >40 років, який звертається за амбулаторною допомогою, скаржиться на біль у суглобах. Статистика ж серед осіб похилого та старечого віку ще більш невтішна. Так, близько 50% осіб похилого віку відчують труднощі при ходьбі і підйомі по сходах, асоційовані з болем у суглобах, понад 15% — страждають від явного обмеження рухливості, а серед осіб старшої вікової групи (≥75 років) ця цифра збільшується до 30% [1].

Найчастішою причиною болю, пов'язаного з опорно-руховим апаратом, є наявність прогресуючих дегенеративно-дистрофічних уражень хрящової структури суглобів — остеоартриту (ОА). Відповідно до визначення Американського коледжу ревматологів (American College of Rheumatology — ACR) ОА — патологія суглобів в цілому, що включає деградацію хрящової тканини, ремоделювання і склероз кісткової тканини, дисфункцію сухожильно-зв'язкового апарату, гіпертрофію та запалення синовіальної оболонки, формування остеофітів та пошкодження м'якого, що призводить до розвитку хронічного больового синдрому, скутості та набряку суглоба й порушення його функції [2]. За даними Міжнародної асоціації з вивчення болю (International Association for the Study of Pain — IASP), ОА — найбільш поширене захворювання суглобів і провідна причина інвалідності в осіб похилого віку. Біль при ОА характеризується гетерогенністю та мультимодальністю, оскільки джерелом больових відчуттів можуть бути різні навколосуглобові структури:

- кістка: внаслідок субхондральних мікропереломів, підвищення внутрішньокісткового тиску, подразнення прилеглих тканин остеофітами;
- періартикулярні тканини: м'язовий спазм, дегенеративно-дистрофічні зміни в прилеглих ентезах, ураження сухожиль і зв'язок — бурсит, тендиніт, тендовагініт;
- синовіальна оболонка: внаслідок запалення — синовіт.

Хронічний больовий синдром призводить до формування хибного кола, оскільки викликає м'язовий спазм, що загострює відчуття болю, як наслідок, посилюється м'язове скорочення. З іншого боку, біль зумовлює зниження рухової активності, призводить до знерухомленості пацієнта, м'язової слабкості та в подальшому — до атрофії м'язів. Третя складова цього хибного кола включає депресію, яка виникає та прогресує внаслідок зниження соціальної та особистої активності хворих (рис. 1). Недарма в рейтингу захворю-

вань кісток та суглобів, що мають важливе медико-соціальне значення, ОА поряд з остеопорозом та ревматоїдним артритом займає одне з провідних місць.

Рисунок 1 Хибне коло при больовому синдромі



На сьогодні ОА разом з ішемічною хворобою серця (ІХС) та артеріальною гіпертензією (АГ) становлять триаду найпоширеніших захворювань серед населення середнього та старшого віку. В останні роки з'являються нові дані щодо частоти виявлення супутньої патології у пацієнтів із захворюваннями опорно-рухового апарату, насамперед із ОА. Останнім часом проблема коморбідності в контексті терапії ОА знайшла широкий розвиток. Зокрема, проведено кілька досліджень, що дозволяють всебічно оцінити поширеність супутніх захворювань та їх структуру в групі пацієнтів із захворюваннями опорно-рухового апарату, в тому числі з ОА. Так, при обстеженні >9 тис. жителів Сербії, які отримували терапію протизапальними препаратами, у 60% виявляли різну коморбідну патологію, зокрема АГ, цукровий діабет (ЦД), ІХС, серцеву недостатність, інфаркт міокарда та інсульт [3]. Результати дослідження R. Caporali та співавторів (2005) продемонстрували, що у 52% пацієнтів із ОА наявна також супутня АГ, у 21% — остеопороз, у 15% — ЦД 2-го типу, у 12% — хронічна обструктивна хвороба легень, у 9% — ІХС, у 6% — пептична виразка [4]. P.S. Wang та співавтори (2005) у дослідженні за участю 13 577 пацієнтів із ОА показали, що 80% обстежуваних застосовують антигіпертензивні препарати [5]. Таким чином, дані літератури свідчать, що у пацієнта з ОА часто наявна значна кількість супутніх захворювань, загострення яких, разом з ураженням окремих суглобових тканин, на певному етапі перебігу ОА можуть домінувати, перетинатися, поєднуватися, створюючи індивідуальний фенотипічний варіант перебігу ОА в конкретного хворого, що також ускладнює менеджмент пацієнтів та потребує персоналізованої терапії (рис. 2) [6].

Окрім того, встановлено, що сам по собі больовий синдром, навіть не пов'язаний із прогресуванням соматичного захворювання,

може бути додатковим фактором ризику передчасної смерті серед пацієнтів старших вікових груп з коморбідною патологією. Так, результати одного дослідження за участю 821 жінки з ОА колінних суглобів та 808 жінок з ОА кистей рук продемонстрували, що хронічний больовий синдром є основним фактором ризику смерті [8]. Результати іншого дослідження показали, що серед пацієнтів із ОА колінних суглобів та артралгією відзначається підвищена летальність, особливо серед осіб із супутнім ожирінням [9]. Враховуючи асоціацію ОА з коморбідною патологією та підвищений ризик смерті, Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (U.S. Food and Drug Administration — FDA) віднесло ОА до серйозних захворювань, які потребують більш ретельного спостереження пацієнтів та якомога ранішого призначення терапії [10].

Місце НПЗП в купіруванні хронічного болю

Головним моментом під час вибору ефективного лікування ОА є визначення таких терапевтичних схем, які здатні допомогти, а не нашкодити пацієнту, спричинивши прогресування деградаційних процесів у суглобовому хрящі та навколишніх тканинах. На сьогодні ряд міжнародних організацій та професійних товариств постійно займаються вивченням і аналізом проблем менеджменту пацієнтів із ОА, періодично представляють лікарям гайдлайни з лікування цієї патології. Незважаючи на широку представленість рекомендацій, менеджмент пацієнтів із ОА досі залишається складним питанням. Існуючі рекомендації часто не враховують індивідуальні фактори пацієнта (наприклад наявність супутніх захворювань, генералізацію процесу) та містять суперечливі дані. Можливо, пояснення цьому міститься в гетерогенності ОА та потребі вивчення фенотипів захворювання (метаболічного, остеогенного, запального та ін.), що сприятиме проведенню персоналізованої терапії.

У кожного товариства свій погляд на проблему ОА, але всі вони єдині в одному — будь-який пацієнт із ОА має отримувати адекватну знеболювальну терапію, тоді як оперативне лікування ОА зазвичай визначається як останній крок лікування, що рекомендоване у разі, коли можливості фармакологічного лікування вичерпані. Так, Європейське товариство з вивчення клінічних і економічних аспектів остеопорозу і ОА (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases — ESCEO) **настійно рекомендує (сильна рекомендація)** проводити ендопротезування суглобів у пацієнтів із ОА на кінцевій стадії захворювання [11]. Окрім того, незважаючи на постійне удосконалення ендопротезування, великий досвід ортопедів-травматологів і реабілітологів, до сьогодні у деяких пацієнтів відмічають ускладнення після операції. Найбільш тяжке ускладнення — нагноєння, тобто розвиток різних форм парaproтезної інфекції суглоба. Статистичні дані свідчать, що 0,3–1% випадків первинного ендопротезування і до 40% випадків ревізійного ендопротезування завершуються парaproтезною інфекцією [12]. Обмеження в проведенні хірургічного лікування ОА також включають вартість операції, яка часто є «непідійнятною» для пацієнтів, та протипоказання до її проведення (серцево-судинні захворювання у стадії суб- і декомпенсації).

ції, декомпенсовані респіраторні та ендокринні захворювання, печінково-ниркова недостатність).

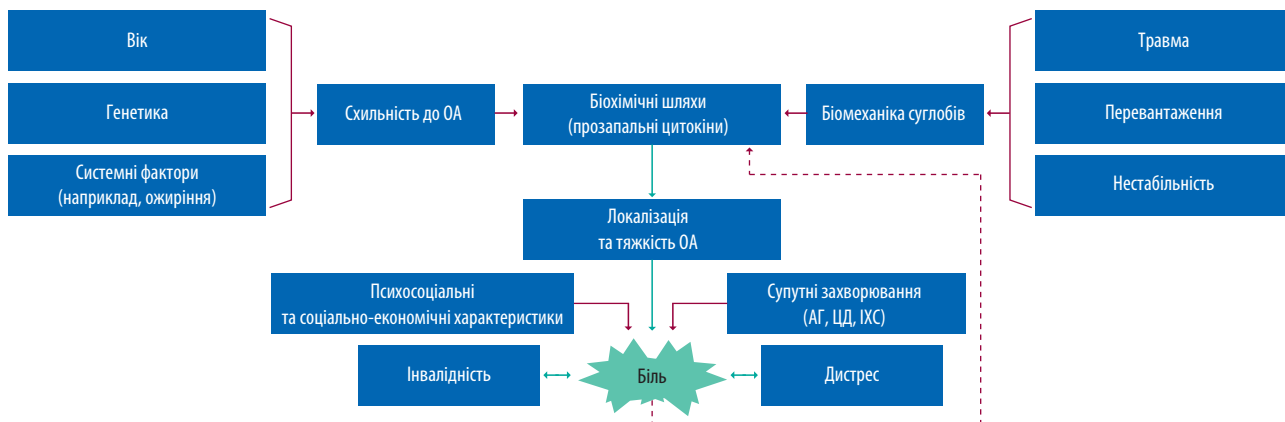
Враховуючи сучасні рекомендації, старт терапії ОА необхідно починати з призначення симптоматичного лікування і вже далі розглядати потребу в хірургічному втручанні. Ключова роль за палення у розвитку та прогресуванні ОА і хронічний характер болю визначають необхідність активного застосування симптомомодифікуючих засобів, до яких належать НПЗП, як основного методу патогенетичного впливу, значення яких у зменшенні вираженості хронічного больового синдрому при ОА важко переоцінити. І хоча в сучасних рекомендаціях 1-ше місце в лікуванні ОА відводиться парацетамолу, проте в аспекті ефективності він значно поступається НПЗП за анальгезивною активністю. Так, ESCO регламентують, якщо лікування на першому кроці недостатньо ефективне, у пацієнта зберігається больовий синдром, рекомендоване призначення НПЗП.

Безумовно, застосування НПЗП не є вичерпним підходом до фармакотерапії болю. Як симптоматичні лікарські засоби препарати цієї групи у багатьох випадках не впливають на фундаментальні патогенетичні механізми, що лежать в основі формування болю та запалення. Однак дані літератури повідомляють, що при деяких патологічних станах опорно-рухового апарату (насамперед запаленні навколосуглобових м'яких тканин) застосування НПЗП має характер патогенетичної терапії. Значна кількість рандомізованих контрольованих досліджень і відповідний метааналіз підтверджують здатність НПЗП значно зменшувати вираженість болю і пов'язані з ним функціональні порушення, які виникають при ОА [13]. При цьому їх активне застосування в монотерапії досить часто дозволяє досягти повного усунення клінічної симптоматики захворювання, включно зі зменшенням вираженості хронічного больового синдрому. Під час призначення НПЗП необхідно оцінювати, чи чинять препарати негативний вплив на суглобовий хрящ і чи достатньо ефективним є знеболення у пацієнтів. У коморбідних пацієнтів для кожного лікарського засобу особливо ретельно слід враховувати протипоказання до призначення, застереження, особливості застосування і взаємодію.

Раціональне застосування НПЗП: мінімізація ризику ускладнень

Враховуючи той факт, що у значної частини пацієнтів із ОА віком >50 років одночасно діагностують близько 5 захворювань, постає питання щодо безпеки фармакологічної терапії пацієнтів цієї групи. Наявність у пацієнта з ОА такої коморбідної патології, як АГ, ЦД, ожиріння та остеопороз, відносить його до групи підвищеного ризику розвитку побічних ефектів при застосуванні деяких НЗПЗ. Так, дані літератури свідчать, що терапія НЗПЗ асоційована з розвитком побічних ефектів, які є причиною погіршення перебігу АГ, зниження ефективності антигіпертензивної терапії, можуть негативно впливати на стан пацієнтів із застійною серцевою недостатністю [14]. Це визначає необхідність ретельного аналізу факторів ризику розвитку побічних реакцій та персоналізованого підходу при виборі НЗПЗ з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта та клінічної

Рисунок 2 Роль ОА, коморбідної патології та факторів ризику у розвитку больового синдрому [7]



ситуації. Основні положення щодо розвитку ускладнень, пов'язаних з прийомом НПЗП, сформульовані в рекомендаціях ESCO 2014 р. щодо раціонального застосування НПЗП у клінічній практиці [15].

Ускладнення, асоційовані з прийомом НПЗП:

- ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) — НПЗП-індуковані гастро-/ентеропатії;
- серцево-судинні ускладнення та кардіоваскулярний ризик;
- негативний вплив на функцію нирок і печінки (особливо за наявності захворювань останніх), а в ряді випадків — здатність викликати серйозні нефро- та гепатотоксичні реакції;
- підвищення ризику кровотечі після хірургічних втручань і травматичних медичних маніпуляцій;
- гематологічні ускладнення, шкірні алергічні реакції та бронхоспазм.

Традиційно вважають, що прийом неселективних НПЗП асоційований з вищим ризиком шлунково-кишкових ускладнень і розвитком НПЗП-гастропатії, а застосування селективних інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ)-2 — із підвищеним ризиком серцево-судинних подій. Так, тривале застосування неселективних НПЗП підвищує ризик розвитку гастро- та ентеропатій. Відомо, що НПЗП можуть уражувати будь-який відділ травного тракту — від стравоходу до прямої кишки. Спектр ураження стравоходу включає езофагіт, виразки і формування стриктур. Можливий також негативний вплив НПЗП на тонку кишку з розвитком ентеропатії, яка виявляється ерозіями, виразками, звуженням просвіту кишки, а в деяких випадках своєрідною ентеропатією з синдромом мальабсорбції. Статистичні дані свідчать, що близько 60% пацієнтів, госпіталізованих з приводу шлункової кровотечі, повідомляли про прийом НПЗП та не відмічали попередніх гастроінтестинальних симптомів. Результати інших досліджень повідомляли, що прийом НПЗП протягом 2 тиж у 68% пацієнтів асоціюється із суттєвими змінами в тонкому кишечнику. Ці побічні ефекти насамперед пов'язані з інгібуючим впливом НПЗП на ЦОГ.

Як відомо, механізм дії НПЗП тісно пов'язаний з блокадою ЦОГ. Залежно від селективності щодо ЦОГ усі НПЗП поділяються на три групи: неселективні інгібітори ЦОГ-1 та ЦОГ-2, селективні інгібітори ЦОГ-2 та високоселективні інгібітори ЦОГ-2 (коксиби). Завдяки селективності інгібування ЦОГ-2 вдається уникнути пригнічення активності ферменту ЦОГ-1, який, як відомо, чинить гастропротекторну дію. Відповідно, селективні інгібітори ЦОГ-2 характеризуються нижчим ризиком розвитку ускладнень з боку ШКТ порівняно з неселективними препаратами і не викликають ускладнень з боку серцево-судинної системи, а отже, можуть рекомендуватися при терапії хронічного больового синдрому, асоційованого з ОА, що забезпечує хороший анальгезивний ефект, знижує ризики розвитку гастро- та ентеропатій, а також підвищує якість життя пацієнтів, що підтверджено результатами численних досліджень.

Логічно було б вважати, що високоселективні інгібітори ЦОГ-2 (коксиби) повинні мати ще більш високий профіль безпеки, ніж селективні інгібітори ЦОГ-2. Однак сучасні дані свідчать, що терапія коксибами асоційована з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень. Асоціація між терапією коксибами і підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень є складним питанням, оскільки окрім прямого впливу НПЗП на дисбаланс простагландинів може існувати й непрямої вплив, пов'язаний із підвищенням артеріального тиску, серцевою недостатністю та нирковою дисфункцією. Дані літератури повідомляють, що коксиби пригнічують утворення простагландину I₂ — простацикліну, який продукується ЦОГ-2 в ендотелії та пригнічує агрегацію тромбоцитів, викликає розширення судин і запобігає проліферації клітин гладких м'язів судин *in vitro*. При цьому вони не впливають на синтез тромбосану A₂, утворення якого регулює ЦОГ-1. Як наслідок, співвідношення анти- та протромбогенних факторів суттєво зміщується у бік останніх. Відповідно, застосування коксибів підвищує ризик розвитку тромботичних ускладнень, викликаючи, зокрема, розвиток інсульту, інфаркту та інших захворювань серцево-судинної системи [16]. Окрім того, надмірний ризик серцево-судинних ускладнень при прийомі високоселективних НПЗП у будь-якому разі є вищим у пацієнтів із високим вихідним ризиком розвитку серйозних кардіоваскулярних подій, які отримують коксиби. У зв'язку з цим рекомендовано відмовитися від застосування високоселек-

тивних НПЗП у пацієнтів з ОА та коморбідною патологією, зокрема супутніми серцево-судинними захворюваннями.

Таким чином, враховуючи ризики асоційовані з прийомом НПЗП, вибір препарату повинен проводитися індивідуально для кожного пацієнта з урахуванням фенотипу ОА, перебігу захворювання, факторів ризику ускладнень, включно з супутніми захворюваннями. Для зниження частоти й інтенсивності побічних реакцій при застосуванні НПЗП важливо дотримуватися наступних принципів:

- персоналізований підхід до терапії з урахуванням:
 - віку пацієнта;
 - функції нирок;
 - гастроінтестинального ризику;
 - кардіоваскулярного ризику;
- призначення мінімально ефективних доз НПЗП;
- регулярний контроль ефективності терапії;
- не призначати одночасно два НПЗП;
- застосування препаратів з потенційно нижчим ризиком розвитку ускладнень — селективних НПЗП.

Основним методом профілактики НПЗП-індукованих ускладнень є застосування безпечніших представників цього терапевтичного класу. Як зазначалося вище, в контексті кардіоваскулярних та шлунково-кишкових ускладнень безпечнішими порівняно з іншими НПЗП для лікування ОА вважаються селективні НПЗП, оскільки вони мають високий профіль безпеки та є рекомендованими в тому числі особам віком >65 років із супутніми захворюваннями. Так, у дослідженні D. Layton та співавторів (2003) продемонстровано, що ризик кардіоваскулярних ускладнень, зокрема тромбоемболічних ускладнень, суттєво вищий на фоні прийому коксибів порівняно з селективними НПЗП [17]. Таким чином, виходячи з міркувань досягнення додаткової кардіоваскулярної безпеки, доцільно звернути увагу на лорноксикам, який поєднує вдалий профіль анальгезивного потенціалу та безпеки в аспекті тривалої терапії больового синдрому у пацієнтів із ОА. Сприятливий профіль безпеки лорноксикаму пов'язаний з тим, що препарат є збалансованим інгібітором ЦОГ-1/-2 і має відносно короткий період напіввиведення (3–4 год) порівняно з іншими НПЗП, що знижує ризик його акумуляції та, відповідно, розвитку побічних ефектів.

Лорноксикам: оптимальний профіль співвідношення ефективності та безпеки

Лорноксикам, діюча речовина препарату Ксефокам® («ACINO», Швейцарія) — синтетичний НПЗП, який чинить виражену протизапальну та анальгезивну дію, завдяки чому препарат зайняв центральне місце в лікуванні больових синдромів при різних нозологічних формах хвороб і патологічних станах. Протизапальний ефект препарату зумовлений пригніченням синтезу простагландинів за рахунок пригнічення ЦОГ. В основі знеболювального і протизапального механізмів дії лорноксикаму лежить потужне збалансоване пригнічення активності ізоферментів ЦОГ-2 у найвищому ступені, який стимулює активний викид медіаторів запалення та больову імпульсацію, і діє на фізіологічну ЦОГ-1. При цьому він не чинить опіатоподібної дії на центральну нервову систему, ефективно усуває больовий синдром будь-якої інтенсивності та локалізації і не викликає медикаментозної залежності.

Ще однією перевагою застосування лорноксикаму з позицій лікування супробої патології є його здатність швидко проникати в синовіальну рідину, яка є основним плацдармом аутоімунно-запального конфлікту при ОА. Результати дослідження концентрації лорноксикаму в плазмі крові та синовіальній рідині продемонстрували, що вона є максимальною через 4 год і становить 50% від концентрації в плазмі крові. Концентрація препарату в плазмі крові має 2 піки: через 30 хв і 4 год. Також лорноксикам, на відміну від інших оксикамів, має короткий період напіввиведення — близько 3–4 год, завдяки чому знижується ризик розвитку побічних ефектів, оскільки в період між введеннями доз можливі відновлення фізіологічного рівня простагландинів, необхідного для захисту слизової оболонки шлунка, та підтримка нормального кровотоку в нирках, при цьому відсутні кумуляція та ризик передозування [18].

Більшість НПЗП зазнають біотрансформації в печінці до неактивних (рідше до активних) метаболітів за участю ферментів системи цитохрому Р450 (переважно СYP 2С9). Лорноксикам метаболізується з утворенням фармакологічно неактивних метаболітів, близько 1/3 яких виділяється нирками із сечею, а 2/3 — печінкою та кишечником. Такий подвійний шлях екскреції знижує навантаження на ці органи і покращує переносимість лорноксикаму, тому його можна призначати пацієнтам з легкою/помірною печінковою та/або нирковою недостатністю та не виникає потреби у корекції дози. Він не індукує та не інгібує активності інших ферментів мікросом печінки, що передбачає низький потенційний рівень міжлікарської взаємодії [19]. Лорноксикам також за рахунок активної стимуляції вироблення ендорфіну та ендорфіну забезпечує додатковий фізіологічний механізм усунення больових синдромів будь-якої інтенсивності та локалізації [20].

Протизапальні й антиноцицептивні властивості лорноксикаму відзначені в клінічних дослідженнях при лікуванні ОА, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондилоартриту, болю у нижній частині спини [21]. Результати міжнародного дослідження Y. Garg та співавторів (2017), в якому брали участь 90 дорослих пацієнтів з ОА колінного суглоба, продемонстрували, що після 12 тиж терапія лорноксикамом була значно ефективнішою та безпечнішою стосовно зменшення вираженості больового синдрому, порівняно з терапією диклофенаком та ендолоаком [22]. Купірування післяопераційного болю лорноксикамом порівняно з іншими НПЗП вивчено при різних патологіях. Так, результати дослідження V.J. Galani та співавторів (2013), в якому порівнювали ефективність і переносимість лорноксикаму (n=20) та диклофенаку (n=20) у пацієнтів із гострим післяопераційним болем одразу (0 хв) та через 15; 30; 45; 60; 90; 120; 180; 240; 300 і 360 хв після операції за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), продемонстрували, що різниця (p<0,05) ефективності анальгезивної дії між групами була вищою на фоні застосування лорноксикаму порівняно з диклофенаком (таблиця) [23]. Результати цього дослідження свідчать, що терапія лорноксикамом для усунення післяопераційного болю є більш ефективною стратегією, порівняно із застосуванням диклофенаку.

Таблиця Порівняння інтенсивності післяопераційного болю за ВАШ між лорноксикамом і диклофенаком

Час оцінювання, хв	Лорноксикам (8 мг)		Диклофенак (75 мг)	
	ВАШ	Різниця інтенсивності болю	ВАШ	Різниця інтенсивності болю
0 (базовий показник)	9,8±0,14	0	9,7±0,16	0
14	8,65±0,23**	1,15±0,22*	9,15±0,21**	0,55±0,19*
30	6,9±0,29**	2,9±0,29***	7,9±0,16*	1,8±0,16**
45	6,2±0,3*	3,6±0,28**	6,75±0,23*	2,95±0,21**
60	5,15±0,28*	4,65±0,27**	5,9±0,22*	3,8±0,21**
90	4,45±0,24*	5,35±0,23**	4,65±0,21*	5,05±0,25**
120	3,95±0,21*	5,85±0,23**	4,2±0,16*	5,5±0,21**
180	3,35±0,15*	6,45±0,21**	3,8±0,12*	5,9±0,19**
240	2,9±0,14*	6,9±0,20**	3,2±0,12*	6,5±0,19**
300	2,4±0,15**	7,4±0,23**	2,75±0,10*	6,95±0,19**
360	2,25±0,16*	7,55±0,25**	2,5±0,12*	7,2±0,21**

Кожен показник визначений як середній, *p<0,001, **p<0,05 порівняно з вихідним рівнем; *p<0,05 порівняно з диклофенаком (група лорноксикаму порівняно з групою диклофенаку).

Резюмуючи вищенаведені дані, терапія лорноксикамом вирізняється вираженням анальгезивним та протизапальним ефектами, що дозволило препарату зайняти центральне місце у лікуванні больового синдрому при різних нозологічних формах, патологічних станах, а також у лікуванні післяопераційного болю. Аналіз попередніх досліджень лорноксикаму дозволяє виявити низку додаткових переваг цієї молекули НПЗП для призначення при ОА, включно з можливістю тривалого застосування при відносно низькому ризику розвитку побічних ефектів з боку ШКТ та серцево-судинної системи. Комбінація оптимального профілю безпеки з вираженням анальгезивним та протизапальним потенціалом дозволяє тривало застосовувати препарат, що дає можливість розглядати його як препарат вибору при лікуванні ОА [24].

Список використаної літератури

- Головач І.Ю. (2013) Ефективність і безпечність лорноксикаму (ксефокаму) у лікуванні ревматичних захворювань суглобів. Травма, 14(2).
- Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C. et al. (2019) 2019 American College of Rheumatology/ Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. Arthritis Care Res. (Hoboken), 72(2): 149–162. doi: 10.1002/acr.24131.
- Чичасова Н.В. (2011) Мелоксикам в лечении хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата. Леч. врач, 4: 26–32.
- Caporali R., Cimmino M.A., Sarzi-Puttini P. et al. (2005) Comorbid conditions in the AMICA study patients: effects on the quality of life and drug pre-scriptions by general practitioners and specialists. In Seminars in arthritis and rheumatism, 35(1): 31–37.
- Wang P.S., Avorn J., Brookhart M.A. et al. (2005) Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives. Hypertension, 46(2): 273–279.
- Головач І.Ю. (2014) Остеоартрит: современные фундаментальные и прикладные аспекты патогенеза заболевания. Журнал «Боль. Суставы. По-звоночник», 3(15): 2014.
- Dieppe P.A., Lohmander L.S. (2005) Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. Lancet, 365(9463): 965–973. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71086-2. PMID: 15766999.
- Kluzek S., Sanchez-Santos M.T., Leyland K.M. et al. (2016) Painful knee but not hand osteoarthritis is an independent predictor of mortality over 23 years follow-up of a population-based cohort of middle-aged women. Ann. Rheum. Dis., 75(10): 1749–1756. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208056.
- Cleveland R.J., Alvarez C., Schwartz T.A. et al. (2019) The impact of painful knee osteoarthritis on mortality: a community-based cohort study with over 24 years of follow-up. Osteoarthritis, 27(4): 593–602. doi: 10.1016/j.joca.2018.12.008.
- www.fda.gov/media/71132/download.
- Bruyere O., Honvo G., Veronesi N. et al. (2019) An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin. Arthritis Rheumatism, 49: 337–350.
- Wang S. (2011) Antibiotic-impregnated cement temporary spacer for surgical treatment of osteomyelitis and nonunion of bone caused by intramedullary nailing. Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 25(8): 972–975.
- Da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N. et al. (2016) Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. Lancet, 387(10033): 2093–2105. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2.
- Page J., Henry D. (2000) Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. Arch. Int. Med., 160: 777–784.
- Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.-P. et al. (2014) An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally. A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin. Arthritis Rheumatism, 44(3): 253–263.
- Яременко О.Б. (2020) Кардіоваскулярний ризик у хворих на остеоартроз: результати Всеукраїнського дослідження «Партнер». DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.80.15064.
- Layton D., Heeley E., Hughes K. et al. (2003) Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. Rheumatology (Oxford), 42(11): 1342–1353.
- Olkkola K.T., Brunetto A.V., Mattila M.J. (1994) Pharmacokinetics of oxican nonsteroidal anti-inflammatory agents. Clin. Pharmacokinetics, 26: 107–120.
- Kohl C., Steinkellner M. (2000) Prediction of pharmacokinetic drug/drug interactions from In vitro data: interactions of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lornoxicam with oral anticoagulants. Drug. Metab. Dispos., 28(2): 161–168.
- Kullich W., Klein G. (1992) Influence of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lornoxicam. v. on the secretion of the endogenous opiate peptides dynorphin and β -endorphin. Aktuel. Rheumatol., 17(4): 128–132.
- Frizziero L., Focherini M.C., Valentini M. et al. (2002) Long term study on the efficacy and safety of lornoxicam in rheumatoid arthritis. Minerva Med., 93(4): 315–320.
- Garg Y., Singh J., Sohal H.S. et al. (2017) Comparison of Clinical Effectiveness and Safety of Newer Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Patients of Osteoarthritis of Knee Joint: A Randomized, Prospective, Open-label Parallel-group Study. Indian J. Pharmacol., 49(5): 383–389. doi: 10.4103/ijp.IJP_245_16.
- Galani V.J., Patel N.A., Bharti R.D. et al. (2013) A Comparison of the Efficacy and Tolerability of Lornoxicam and Diclofenac Sodium in Patients with Acute Postoperative Pain after Spinal Surgery. AJPCT, 1: 507–515.
- Головач І.Ю. (2017) Стратегические решения в отношении безопасности и возможности длительной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами при остеоартрите. Травма, 18(4): 27–34.