

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОАРТРИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕГО ФЕНОТИПОВ

АБДУЛЛАЕВ А.Х., АЛИАХУНОВА М.Ю., АЛЯВИ Б.А., АБДУЛЛАЖАНОВА Ш.Ж.,
РАСУЛЕВ Ё.Э., ХОЛМУХАМЕДОВ Ж.А.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации»; Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан

ХУЛОСА

ОСТЕОАРТРИТНИ ФЕНОТИПЛАРИ АСОСИДА ДАВОЛАШГА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВ

Абдуллаев А.Х., Алиахунова М.Ю., Аляви Б.А., Абдуллажанова Ш.Ж., Расулев Ё.Э., Холмухамедов Ж.А.

«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ; Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Ўзбекистон

Мақолада остеоартрит (ОА) фенотиплари, клиник кўриниши ва оғриқ синдроми ҳақида замонавий маълумотлар берилган. ОА оғриқ синдроми ва спондилоартроздаги дорсалгияни даволаш асослари ёритилган. Бу беморларда ностероид яллиғланишга қарши препарат (Лорнадо) қўлланилгандаги изла-нишлари натижалари келтирилган.

Калит сўзлар: остеоартрит, фенотиплар, оғриқ синдроми, дорсалгия, спондилоартроз, Лорнадо.

SUMMARY

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS DEPENDING ON ITS PHENOTYPES

Abdullaev A.Kh., Aliakhunova M.Yu., Alyavi B.A., Abdullazhanova Sh.Zh., Rasulev Y.E., Kholmukhamedov Zh.A.

SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan

The article presents current data on phenotypes, clinical manifestations and pain syndrome in osteoarthritis (OA). The main principles of treatment of pain syndrome in OA and dorsalgia in spondylarthrosis are outlined. The results of our own studies on the treatment of these patients with the use of a non-steroidal anti-inflammatory drug (Lornado) are presented.

Key words: osteoarthritis, phenotypes, pain syndrome, dorsalgia, spondylarthrosis, Lornado.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОАРТРИТА НА ОСНОВЕ ФЕНОТИПИРОВАНИЯ

Абдуллаев А.Х., Алиахунова М.Ю., Аляви Б.А., Абдуллажанова Ш.Ж., Расулев Ё.Э., Холмухамедов Ж.А.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации»; Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан

В статье представлены современные данные о фенотипах, клинических проявлениях и болевом синдроме при остеоартрите (ОА). Изложены основные принципы лечения болевого синдрома при ОА и дорсалгиях при спондилоартрозе. Приводятся результаты собственных исследований по лечению этих больных с применением нестероидного противовоспалительного препарата (Лорнадо).

Ключевые слова: остеоартрит, фенотипы, болевой синдром, дорсалгия, спондилоартроз, Лорнадо.

Остеоартрит (ОА) является наиболее частой причиной болевого синдрома и функциональной недостаточности костно-мышечной системы, ухудшает качество жизни пациентов. ОА – это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондрального участка кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, периартикулярных мышц. ОА традиционно считался дегенеративным заболеванием суставов, но в настоящее время рассматривается в рамках воспалительно-дегене-

ративного молекулярного патогенеза. Есть предположение, что ОА – это синдром, состоящий из нескольких различных фенотипов, а не самостоятельное заболевание.

ОА страдает 10–12% населения и его старение в сочетании с малоподвижным образом жизни, снижением физической активности, пандемией ожирения способствуют увеличению заболеваемости ОА, который к 2050 г. будет самым распространенным поражением опорно-двигательной системы. Среди 60-летних распространенность симптоматического ОА коленного сустава 8% и выше у женщин. Распространенность симптоматического ОА тазобедренного, коленного суставов и

позвоночника составила 0,1%, 4,5% и 5,6% у мужчин и 0,2%, 19% и 16% у женщин соответственно. При этом 9% мужчин и почти 30% женщин отметили поражение ОА, по крайней мере, одного сустава, у 11% мужчин и 23% женщин выявили поражение как минимум двух суставов. Возраст, низкий уровень социально-экономического статуса и проживание в сельской местности чаще связаны с высокой распространенностью ОА. Около 7% взрослых лиц старше 25 лет имеют симптоматический ОА коленного сустава, у половины из них болезнь тяжелой степени выраженности. Высокая распространенность ОА выявлена у европеоидных женщин неиспаноязычного происхождения. Частота появления симптомов ОА тазобедренного сустава, ОА с рентгенологическим подтверждением, симптоматическим ОА I–II ст. была выше с увеличением индекса массы тела (ИМТ) при отсутствии четких корреляций с рентгенологической стадией ОА. У 2 млн лиц, наблюдавшихся более 4 лет, частота симптоматического ОА, особенно коленного сустава, увеличивается при повышении массы тела: частота возникновения ОА коленного, тазобедренного суставов и кисти у людей с нормальным весом 3,7; 1,7 и 2,6 на 1000 человеко-лет, но при ожирении II ст. достигала 19,5; 3,8 и 4,0 на 1000 человеко-лет. Риск тотального эндопротезирования коленного сустава пропорционален степени ожирения: люди с избыточной массой тела и с I, II и III ст. ожирения имели риски проведения тотального эндопротезирования коленного сустава 41%, 97%, 139% и 167% соответственно. Риск такового снижается на 31%, если пациенты переходят из категории лиц, страдающих ожирением, в категорию лиц с нормальной или избыточной массой тела.

Частота сердечнососудистых заболеваний (ССЗ) выше среди больных ОА по сравнению с лицами без ОА: 48% против 41%. За 8 лет зарегистрировано 5,4 случая острых коронарных событий на 1000 человек в год в группе пациентов с ОА по сравнению с 4,3 в группе пациентов без ОА. S. Kluzek et al. (2016 г.) изучили данные когортных исследований у пациенток, разделенных на четыре группы: 1) без рентгенологического подтверждения ОА и без боли, 2) ОА только с болью, 3) ОА с рентгенологическим подтверждением, 4) ОА с болью и рентгенологическим подтверждением, отдельно для суставов обеих кистей (n=808) и коленных суставов (n=821). У пациенток с ОА с болью и признаками ОА в коленном суставе отметили увеличение риска в 2 раза по всем причинам смертности и в 4 раза по смертности от ССЗ. Боль в коленных суставах сопровождалась более высокими показателями смертности. Поэтому очень важно четкое понимание сформулировать суть изменений, способствующих развитию различных фенотипов ОА.

Разделение больных на отдельные подгруппы или подтипы иногда называют стратификацией. Фенотипы ОА можно определить как подтипы ОА,

в основе которых лежат патобиологические механизмы и механизмы боли, и связанные с ними структурные и функциональные изменения в суставе. Пациенты могут быть классифицированы по одному или нескольким фенотипам ОА, что имеет прогностическое значение в отношении будущих структурных изменений и/или клинического течения болезни, а также определяет потенциально эффективные терапевтические цели у больных с высоким риском прогрессирования заболевания. ОА может появиться вследствие широкого круга факторов (посттравматических, генетических, метаболических, биомеханических), и несколько механизмов участвуют в формировании восприятия боли.

При ОА повторяющиеся и чрезмерные механические нагрузки на сустав, и постоянное воздействие воспаления в течение жизни пациента способствуют прогрессированию заболевания. Постепенное разрушение суставного хряща, изменение костной ткани, воспаление и синовит лежат в основе боли, анатомических изменений и отека, нарушения подвижности суставов и снижения качества жизни пациента. ОА кисти, в частности его эрозивная форма, относится к воспалительным фенотипам ОА. Синовит является признаком ОА коленного сустава у значительного числа больных и даже может предшествовать ОА. Также выделен фенотип пациентов с ОА коленного сустава с особым поражением субхондральной кости и влиянием этого поражения на выраженность боли. Больных, отнесенных к более чем одному фенотипу, выделили в группу со сложным ОА. Фенотип хронической боли включал больше женщин (81%).

Обсуждено существование четырех различных фенотипов, включая биомеханический, остеопоротический, метаболический и воспалительный. Прогностическое фенотипирование – это идентификация подгрупп пациентов, которые с большей вероятностью в течение определенного периода времени достигнут определенного интересующего результата (например, прогрессирования заболевания, определяемого ухудшением структурных особенностей суставов и усилением боли).

Структурные изменения, наблюдающиеся в суставном хряще, синовиальной оболочке, субхондральной кости и других околоуставных тканях, регистрируются с помощью рентгенографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ), молекулярными и клеточными изменениями, происходящими в течение многих лет. Молекулярная фаза болезни остается латентной десятилетиями.

Последнее определение ОА OARSI (Osteoarthritis Research Society International, Международным обществом по исследованию остеоартрита) – «болезнь, которая сначала проявляется как молекулярное расстройство (нарушение метаболизма суставных тканей) с последующими анатомическими и/или физиологическими наруше-

ниями, характеризующимися деградацией хряща, ремоделированием костей, образованием остеофитов, воспалением суставов и потерей нормальной функции сустава». Происходит ряд ранних молекулярных изменений в хондроцитах и окружающей их среде, которые составляют молекулярный эндотип ОА. Здесь упоминается роль провоспалительных путей в патогенезе ОА, контролируемых врожденным иммунитетом. Структурный эндотип, связан со старением или клеточным старением.

Воспаление является важным молекулярным эндотипом при ОА. Синовиальное воспаление (синовит) вносит основной вклад в патофизиологию и симптомы ОА за счет увеличения локального синтеза провоспалительных цитокинов, хемокинов и медиаторов воспаления суставных тканей. Воспаление синовиальной оболочки может возникать как на ранней, так и на поздней фазе ОА, и связано с ее инфильтрацией моноклеарными клетками, а также мембраны и прилегающей хрящевой ткани. Синовит в коленном суставе и образование остеофитов связаны с наличием боли в колене. МРТ и доплерография применяются для диагностики синовита и выявляют его наиболее агрессивные формы в коленном суставе. Одним из клинических признаков ОА, отражающих наличие синовита вследствие утолщения синовиальной оболочки или присутствия выпота, является отек суставов. У пациентов появляется ночная боль, утренняя скованность в суставах, выпот в параллельных суставах. Наличие синовита при артроскопии, МРТ или УЗИ, может быть суррогатным маркером тяжести ОА и ассоциироваться с увеличением риска рентгенологического подтверждения прогрессирования заболевания. Уровни С-реактивного белка (СРБ) отражают синовиальное воспаление и выраженность боли у пациентов с ОА. После разрушения фрагменты хряща попадают в сустав и контактируют с синовиальной оболочкой. Синовиальные клетки реагируют на этот процесс как на инородное тело и продуцируют медиаторы воспаления в синовиальную жидкость, активируют хондроциты, что приводит к синтезу матриксных металлопротеиназ (ММП) и усиливает деградацию хряща. Медиаторы воспаления также стимулируют синовиальный ангиогенез и увеличивают синтез провоспалительных цитокинов и ММП синовиальными клетками, замыкая порочный круг. Синовит стимулирует синовиальный ангиогенез, определяющий развитие боли при ОА через активацию макрофагов. Воспалительные процессы, происходящие в тканях суставов, вне сустава отражаются в плазме крови, уровне лейкоцитов и провоспалительных медиаторов в крови больных ОА.

Появление и прогрессирование ОА связано с наличием системного воспаления. ОА может быть самостоятельной причиной заболеваний, связанных с возрастом, посредством межмолекулярных взаимодействий медиаторов воспаления, высвобождаемых в кровоток.

Выполнены исследования по эндотипам боли. Лица с ОА коленного сустава или риском развития ОА, которые демонстрировали более выраженные признаки чувствительности к давлению, характеризовались худшими клиническими показателями. У них с большей вероятностью развивались эпизоды стойкой боли через 2 года, а тяжелое восприятие боли пациентом отрицательно влияет на исход боли.

Для выявления фенотипов ОА коленного сустава используется несколько подходов с учетом этиологических факторов, факторов риска развития заболевания (метаболический, травматический, воспалительный и обмен в субхондральной кости), генетических факторов или клинических характеристик. Определены пять фенотипов ОА коленного сустава: «фенотип с минимальным поражением суставов», «фенотип с высокой мышечной силой», «фенотип тяжелого ОА по Келлгрону–Лоуренсу», «фенотип ожирения» и «фенотип с депрессивным настроением». Воспалительный фенотип особенно ярко выражен в подгруппе больных с ОА коленного сустава и пациентов с выраженным воспалительным профилем, у которых с наибольшей вероятностью ожидается эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Современные методы для более точного определения воспалительного фенотипа, включают визуализацию (например, УЗИ или МРТ) для выявления синовита, уровни в крови высокочувствительного СРБ и ИЛ–6, маркеры растворимых макрофагов (CD14, CD163 в синовиальной жидкости и сыворотке) и данные транскриптома лейкоцитов периферической крови.

Лечение ОА направлено на уменьшение/купирование боли и локального воспаления, улучшение функциональной способности суставов и качества жизни пациента, снижение частоты обострений, замедление темпов прогрессирования заболевания, уменьшение вероятности развития инвалидизации и эндопротезирования суставов. Оно основано на немедикаментозных и фармакологических методах терапии, при этом хирургическое вмешательство показано больным с тяжелой инвалидизацией, состояние которых не улучшилось при нехирургических вмешательствах. К сожалению, исходы для пациентов с ОА обычно не являются оптимальными, и они остаются уязвимыми к последствиям заболевания, связанным с болью. Одной из причин неудач является то, что сегодня не разработаны принципы персонализированной терапии с учетом знаний о фенотипах и молекулярных эндотипах ОА.

Выявление одного из пяти фенотипов по четырем клиническим характеристикам, к которому относится больная, помогает в поиске оптимального персонализированного лечения ОА.

Воспаление и боль является особенными факторами риска и прогрессирования ОА, а выраженность боли может служить предиктором прогрессирования ОА.

Болевой синдром является одним из ведущих клинических проявлений и может значительно ухудшать качество жизни пациентов. В зависимости от интенсивности и характера выделяют несколько типов болей: – «механический тип» – характеризуется возникновением болей под влиянием дневной физической нагрузки и стиханием за период ночного отдыха, что связано со снижением амортизационных способностей хряща и костных подхрящевых структур; непрерывные тупые ночные боли (чаще – в первой половине ночи) связаны с венозным стазом в субхондральной спонгиозной части кости и повышением внутрикостного давления; «стартовые боли», кратковременные (15–20 мин), возникают после периодов покоя и проходят на фоне двигательной активности, обусловлены трением суставных поверхностей, на которых оседает детрит – фрагменты хрящевой и костной деструкции (при первых движениях в суставе детрит выталкивается в завороты суставной сумки («суставная мышь»); постоянные боли обусловлены рефлекторным спазмом близлежащих мышц, а также развитием реактивного синовита.

Купирование боли относится к числу первоочередных задач медицинской помощи и занимает особое место, является важнейшим компонентом комплексной терапии ОА.

Эффективное управление болью при ОА требует понимания патофизиологии, тщательной клинической оценки симптоматики и наряду с этим знания фармакологии, особенностей эффективности/безопасности лекарственных препаратов, применяемых для купирования болевых синдромов. К препаратам, модифицирующим симптомы ОА, относятся быстро действующие средства – анальгетики, НПВП, трамадол и медленно действующие – хондропротекторы.

Наиболее востребованными для анальгетической терапии являются НПВП. Их отличают ясный механизм действия, доказанная эффективность, удобство применения и доступность. При некоторых хронических ревматических заболеваниях НПВП играют роль важного патогенетического средства, не только устраняющего симптомы, но и влияющего на прогрессирование болезни. В настоящее время спектр применяемых в клинической практике НПВП настолько широк, что, с одной стороны, безусловно, предоставляет большие возможности для индивидуального подбора лекарственного средства, а с другой – не меньшие сложности в плане выбора «того самого» НПВП, позволяющего максимально эффективно управлять симптомами заболевания.

Ключевым вопросом при планировании обезболивающей терапии при ОА является прогноз эффективности, что в первую очередь связано с установлением факторов, способных влиять на результат лечения. Поэтому, планируя назначение НПВП, врач должен учитывать фармакологические особенности и преимущества препарата, но и вместе с тем понимать, что ответ на НПВП

может существенно отличаться от предыдущего опыта применения препарата и зависеть от конкретной клинической ситуации и особенностей самого пациента. Среди многочисленных НПВП большой интерес привлекают оксикамы – производные эноликовой кислоты, в структуре которых, в отличие от большинства других представителей НПВП, отсутствует карбоксильная группа. Из оксикамов выделяется лорноксикам – препарат, который широко используется во многих странах и завоевал доверие как надежный и весьма действенный анальгетик.

Цель исследования – оценка эффективности и переносимости нестероидного противовоспалительного препарата лорноксикама (Лорнадо) у больных с ОА и дорсалгией, обусловленной спондилоартрозом.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением были 26 пациентов (средний возраст $53,7 \pm 4,9$ года), с ОА коленных суставов и дорсалгиями на фоне спондилоартроза, получавшие Лорнадо («Доктор Сертус», произведено «Мефар Илач Санайии А.Ш.», Турция), активным веществом которого является лорноксикам, 8 мг 1 раз в сутки течение 3 дней (внутримышечно или внутривенно) и хондропротектор. Исходно и в динамике (3 дня, месяц и 3 месяца) проводили клинические и лабораторно-инструментальные исследования (общие и биохимические анализы крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), аланин – и аспартатаминотрансфераза (АЛТ, АСТ), общий билирубин, креатинин, СРБ, определяемый высокочувствительным методом (вСРБ), анализ мочи), рентген, при необходимости – МРТ или КТ. Эффективность лечения оценивали по интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 100 мм; объему движений; мышечно-тоническим проявлениям; выраженности корешкового синдрома; окружности коленного сустава; объему сгибания в коленном суставе и оценке пациентами болевых ощущений. В цели лечения входили обеспечить понимание больным своего заболевания и умение управлять им: изменение образа жизни, применение физических упражнений, поддерживающих функцию суставов, защита суставов; уменьшить боль; улучшить функциональное состояние суставов и предотвратить развитие инвалидизации больного; улучшить качество жизни больных; избежать побочных эффектов фармакотерапии и обострения сопутствующих заболеваний.

Результаты и обсуждение. Кроме боли в коленном суставе, у большинства пациентов наблюдался вертеброгенный болевой синдром в пояснично-крестцовой области с иррадиацией в нижние конечности, с ограничением движений в поясничном отделе позвоночника, напряжением и болезненностью околопозвоночных мышц и их остистых отростков, паравертебральных точек при пальпации. У 1 пациента наблюдали выпадение

ние соответствующих рефлексов, мышечную слабость и гипестезию в зоне пораженных нервных корешков. Интенсивность боли по ВАШ пациенты оценили как сильную (14) и умеренную (12), соответственно $80,2 \pm 4$ и $64,4 \pm 6$ мм. Боли характеризовались широким спектром разнообразных ощущений. На фоне проведенного лечения у всех пациентов уменьшилась боль в суставе и вертеброгенный болевой синдром, что выражалось улучшением самочувствия, повышением настроения, уменьшением раздражительности и нормализацией сна, прежде всего, за счет уменьшения ночных болей. Под влиянием Лорнадо клиническое состояние больных улучшилось, уменьшился показатель вСРБ, содержание лейкоцитов, показатель СОЭ. Интенсивность боли по ВАШ через 3 дня у 20 больных (80,8%) снизилась до $26,4 \pm 4$ мм и у 5 (19,2%) до $31,4 \pm 4$ мм. У большинства обследованных значительно увеличился/восстановился объем движений и купировались явления корешкового синдрома. Значительное улучшение отметили 23 пациента (88,4%), положительная динамика выявлена у всех пациентов. Средняя окружность больного коленного сустава уменьшилась с $46,7 \pm 2,9$ до $42,4 \pm 3,3$ см. Объем сгибания в коленном суставе в среднем увеличился с $94,3 \pm 7,3^\circ$ до $126,6 \pm 8,3^\circ$. Через 3 месяца отмечена благоприятная тенденция данных КТ, МРТ, рентген-денситометрии. Отрицательно влияния лечения на показатели общего анализа и биохимических констант крови не выявлено, они не менялись в процессе лечения. Также не отмечено существенных изменений показателей общего анализа мочи. Значимых отклонений по ЭКГ в процессе исследования выявлено не было, что свидетельствует о безопасности Лорнадо.

Таким образом, при лечении пациентов с ОА Лорнадо оказал симптом-модифицирующее действие, проявившееся в уменьшении/исчезновении болевого синдрома, уменьшении припухлости в суставе, увеличении объема движений. Отмечена хорошая переносимость препарата и его клиническая эффективность у больных синовитом коленного сустава при ОА. Побочных эффектов в ходе лечения зарегистрировано не было.

Клинические эффекты Лорнадо реализуются за счет угнетения активности циклооксигеназы (ЦОГ), ключевого фермента синтеза простагландинов (ПГ). Противоболевое и противовоспалительное действие препарата обусловлено подавлением активности ЦОГ-2, тогда как с ингибированием ЦОГ-1 связано повреждающее действие НПВП на слизистую желудка и кишечника. Он неселективно блокирует обе изоформы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), нарушает метаболизм арахидоновой кислоты. Противовоспалительный эффект обусловлен уменьшением проницаемости капилляров (ограничивает экссудацию), стабилизацией лизосомальных мембран (препятствует выходу ферментов лизосом, вызывающих повреждение тканей), торможением выработки ма-

кроэргов, в т.ч. АТФ, угнетением синтеза или инактивацией медиаторов воспаления (ПГ, гистамина, брадикинина, лимфокинов, факторов комплемента). Уменьшает количество свободных радикалов в очаге воспаления, угнетает хемотаксис и фагоцитоз. Тормозит пролиферативную фазу воспаления, уменьшает поствоспалительное склерозирование тканей. Снижает болевую чувствительность в очаге воспаления и действует на таламические центры боли. Ингибирует синтез ПГЕ₁, устраняет его активирующее влияние на образование циклического аденозинмонофосфата, что приводит к снижению теплообразования и увеличению теплоотдачи. Угнетает образование тромбоксана А₂, ингибирует агрегацию тромбоцитов. Оказывает десенсибилизирующее действие (при длительном применении).

Лорноксикам принадлежит к оксикамовому классу НПВП и является сильнодействующим сбалансированным ингибитором ЦОГ-1/ЦОГ-2, Лорноксикам в равной мере блокирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2, при этом по способности блокировать ЦОГ превосходит другие препараты из группы оксикамов. В отличие от других представителей класса оксикамов лорноксикам имеет короткий период полувыведения (приблизительно 4 ч), что уменьшает риск кумуляции при приеме нескольких доз. Лорнадо обладает мощным обезболивающим действием, сопоставимым с действием опиоидов. По силе анальгетической активности лорноксикам превосходит большинство НПВП, таких как диклофенак, кеторолак и многие другие. В той же степени он, в отличие от других анальгетиков, обладает и сильным противовоспалительным эффектом. Противоболевое действие препарата обусловлено как нарушением генерации болевых импульсов, так и ослаблением восприятия боли. Есть данные, что при парентеральном введении лорноксикам может увеличивать концентрацию эндогенных опиоидов, тем самым активируя антиноцицептивную систему. Кроме того, лорноксикам угнетает высвобождение свободных радикалов кислорода из активированных лейкоцитов. Препарат не влияет на опиоидные рецепторы, не обладает седативным и анксиолитическим действием. У пожилых пациентов с сохраненной функцией печени и почек не требуется корректировать дозу, что также удобно для врача, выписывающего препарат. Наличие парентеральной формы лорноксикама обеспечивает эффективное лечение послеоперационной боли и демонстрирует клиническую эффективность при абдоминальных, гинекологических и ортопедических операциях. При лечении послеоперационной боли после абдоминальных операций лорноксикам для инъекций (в/в) сокращаются потребление морфина и частота случаев рвоты. Хорошая переносимость вследствие безопасной фармакокинетики (короткий период полувыведения, неактивные метаболиты, отсутствие гепатотоксического действия и аккумуляции препарата в организме), а также «нарколо-гическая

безопасность» препарата позволяют широко и без осложнений использовать препарат для лечения пациентов из групп риска: пожилых, страдающих ожирением, имеющих нарушения функции печени (гепатит) и почек, ослабленных больных и т. д. Лорноксикам выгодно отличается выраженностью противовоспалительного и анальгетического эффекта и может широко применяться в практике врачей различных специальностей. Мощное сбалансированное подавление активности обоих изоферментов ЦОГ, а также стимуляция выработки эндогенного динорфина и эндорфина делают лорноксикам одним из наиболее эффективных и безопасных современных анальгетиков для купирования болевого синдрома. Обзор данных о клинической безопасности лорноксикама показывает, что его профиль безопасности сравним с таковым у других традиционных НПВП.

Хотя лорноксикам не повышал риск развития побочных эффектов у пациентов старше 65 лет, препарат, тем не менее, следует назначать с осторожностью, принимая во внимание факт, что в данной возрастной группе побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта переносятся особенно тяжело.

В ряде исследований показана эффективность внутрисуставных инъекций лорноксикама. Ценным свойством оксикамов представляется их способность влиять не только на активность ЦОГ-2, но и на матриксную ПГЕ2 синтетазу (м-ПГЕ2С), фермент, благодаря которому происходит конечный синтез основного медиатора воспаления – ПГЕ2, м-ПГЕ2С – очень перспективная «мишень» для противовоспалительной терапии, однако раз-

работать пригодный для клинического применения ингибитор этого фермента («суперНПВП») пока не удалось. В то же время оксикамы обладают структурным сходством с бензотиопиран S-диоксидами, а эти соединения могут связывать м-ПГЕ2С-1 и стали основой для создания экспериментального препарата PF-9184, показавшего свойство селективного ингибитора м-ПГЕ2С.

Облегчение страданий больного является приоритетной задачей, решение которой определяется, прежде всего, эффективным контролем боли – основного, наиболее тягостного проявления многих заболеваний. Признание значительной роли воспаления в развитии и прогрессировании ОА постулирует необходимость активного применения противовоспалительных средств как основного метода патогенетического воздействия. Именно таким эффектом обладает лорноксикам. НПВП обеспечивают достоверно большее уменьшение боли и улучшение функции, чем плацебо и парацетамол. Современная концепция терапии опирается, прежде всего, на целенаправленное использование патогенетических средств, замедляющих или останавливающих развитие болезни. Однако самые совершенные лекарства не всегда дают полный, а главное быстрый симптоматический эффект. Именно поэтому, несмотря на впе-

чатляющие достижения современной медицины, симптоматические обезболивающие средства остаются верным помощником врача. Эффективное подавление болевых ощущений в самом начале болезни позволяет предотвратить развитие синдрома хронической боли – самостоятельной патологии, существенно влияющей на состояние здоровья и продолжительность жизни пациента. К развитию болевого синдрома следует подходить с учетом жизнедеятельности целостного организма и рассматривать боль не как местный патологический процесс, а как общее расстройство, при котором играют роль факторы конституциональной неполноценности в системе соединительной ткани. Лорноксикам – надежное и безопасное средство для контроля боли и воспаления при ОА.

Целесообразность применения в лечении ОА Лорнадо основана на доказанном многофакторном воздействии на боль и воспаление при ОА. Препарат является эффективным средством в лечении широкого круга болевых и воспалительных нарушений, отличается хорошей переносимостью и доказанным профилем безопасности. Противоболевое действие препарата обусловлено как нарушением генерации болевых импульсов, так и ослаблением восприятия боли. Существуют данные о том, что при парентеральном введении лорноксикам может увеличивать концентрацию эндогенных опиоидов, тем самым активируя антиноцицептивную систему. Препарат не влияет на опиоидные рецепторы, не обладает седативным и анксиолитическим действием.

Безопасность применения лорноксикама оценивали также у пациентов с различными коморбидными состояниями. Так, на выборке лиц с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST лорноксикам, при применении в дополнение к стандартной терапии, достоверно снижал уровень СРБ и недостоверно – ИЛ-6 в сравнении с контролем после 15 дней терапии. При этом по результатам 6-месячного наблюдения, отмечено достоверное уменьшение количества сердечно-сосудистых осложнений (нефатального инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, внезапной коронарной смерти).

Обзор данных о клинической безопасности лорноксикама показывает, что его профиль безопасности сравним с таковым у других традиционных НПВП. В дополнение следует отметить, что в объединенном анализе лорноксикам переносился достоверно лучше прочих препаратов сравнения.

Таким образом, мы можем заключить, что лорноксикам НПВП, который можно применять как для купирования острой боли, так и для продолжительного лечения хронических ревматических заболеваний. Он удобен в использовании (однократно в сутки). Патогенетические события, развивающиеся в суставах при ОА, соответствуют воспалению; метаболическим нарушениям в хондроцитах, синовиоцитах, остеоцитах; апоптозу хондроцитов с последующей деструкцией

субхондральной области и деградацией экстрацеллюлярного матрикса хряща продуктами воспаления и апоптоза, что увеличивает воспаление и деструкцию в хрящевой ткани. Основные стратегические задачи фармакотерапии ОА: купирование болевого синдрома; восстановление и сохранение биомеханики суставов и позвоночника; профилактика прогрессирования основного заболевания или повторных травм. Лорноксикам показал свою эффективность и при внутрисуставных введениях при и реактивных артритах ревматоидном артрите, остеоартрите, подагре. На основании проведенных исследований сделан вывод, что при отсутствии четких показаний к локальной стероидной терапии внутрисуставное введение лорноксикама может с успехом использоваться для подавления умеренно выраженных воспалительных изменений в суставах. Кроме хорошей переносимости он оказывает минимальное повреждающее действие на хрящевую ткань даже при длительном применении. При этом он сочетает в себе терапевтический потенциал оксикамов с улучшенной желудочно-кишечной переносимостью.

По данным нашего исследования, Лорнадо оказывает выраженный обезболивающий и противовоспалительный эффект и может быть использован для купирования острых и хронических болей, улучшать функциональную активность и качество жизни пациентов с ОА и дорсалгиями. Его преимущества также показывает длительный опыт использования в реальной клинической практике, накопленный врачами разных стран мира.

Заключение. НПВП играют важную роль в лечении болевого синдрома. Выбор эффективного и безопасного препарата является актуальной задачей для специалистов. Лорнадо – НПВП с мощной анальгетической активностью. Его обезболивающий эффект превышает таковой многих других НПВП и сравним по силе с наркотическими анальгетиками. Безопасность препарата доказана клинически и подтверждена в исследованиях. Лорноксикам – современный анальгетик, обеспечивающий достаточный эффект при болях любой интенсивности, и его широкое применение как в амбулаторно-поликлинической, скоромошущей практике, так и в многопрофильных стационарах оправданно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. РМЖ. 2019. № 4. С. 2–6.
2. Дыдыкина И.С., Нурбаева К.С., Коваленко П.С. и др. От знания механизма действия – к принятию решения о выборе подхода к профилактике и лечению остеоартрита. РМЖ. 2020. № 7. С.14–18.
3. Драпкина О.М., Авдеев С.Н., Горелов А.В., Чуланов В.П., Алексеева Л.И., Данилов А.Б., Табеева Г.Р., Пчелинцев М. В. Возможности применения нестероидных противовоспалительных препаратов в период пандемии COVID19. Резолюция Экспертного совета Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21(2):95–99.
4. Егоров И.В. и др. Внутрисуставное введение нестероидных противовоспалительных препаратов: новый этап в современной ревматологии. Клин. геронтол. – 2009. – Т. 15, N 8–9. – С. 126–131.
5. Егоров И.В., Цурко В.В., Семенов П.А., Леоненко И.В. Новые возможности лечения синовита в хирургической практике. Хирургия. 2009 №2, Приложение Consilium medicum. С. 50–53.
6. Закирова Д.Р., Бурганов Э.Р., Гайнутдинов А.Р., Хузина Г.Р. Фенотипическая классификация остеоартрита и возможности патогенетической терапии. Современная медицина. Неврология/ Ревматология. Реабилитация. 2018. № 1(9). С. 188–191.
7. Зоткин Е.Г., Дыдыкина И.С., Лила А.М. Воспалительная теория старения, возраст-ассоциированные заболевания и остеоартрит. РМЖ. 2020. № 7. С. 33–38.
8. Каратеев А.Е. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов в реальной клинической практике: новые возможности. Consilium Medicum. 2018. № 20(9). С. 88–94.
9. 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). С. 1–29.
10. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит как междисциплинарная проблема: алгоритм лечения для терапевтов и врачей общей практики. Современная ревматология. 2021;15(5):68–75.
11. Олюнин Ю.А., Щендригин И.Н. Внутрисуставные инъекции в лечении остеоартрита. Современная ревматология. 2022; 16(1):97–102.
12. Пахомова И.Г., Кнорринг Г.Ю. Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов у коморбидных пациентов. Как минимизировать риски НПВП- индуцированных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта? Доктор. Ру. 2020. №19(7). С. 68–75.
13. Пилипович А.А., Данилов Ал.Б. Боль при остеоартрите: патогенез и современные возможности терапии. Терапия. 2020. №3. С. 117–127.
14. Стрижаков Л.А., Гуляев С.В., Бабанов С.А., Моисеев С.В. Остеоартроз в клинике внутренних и профессиональных болезней: дифференциально-диагностические аспекты. Терапевтический архив. 2020. № 92(6). С. 89–92,

15. Сарвилина И.В., Шавловская О.А., Громова О.А., Наумов А.В., Шаров М.Н., Прокофьева Ю.С. Современные достижения фармакотерапии остеоартроза на основе эндо- и фенотипирования. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021; 14(3):379–406.
16. Федина Т.П. и др. Динамика активности после внутрисуставного введения ксефокама у больных ревматоидным артритом // *Вестн. травматол. и ортопедии*. – 2002. – №2. – С. 78–80.
17. Филатова Е.С., Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И. Комплексная терапия хронического болевого синдрома у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Эффективная фармакотерапия*. 2018. № 19. С. 18–25.
18. Чичасова Н.В., Лила А.М. Современные подходы к лечению острых и хронических болей у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата: фокус на безопасность фармакотерапии. *ПМЖ*. 2020. № 9. С. 65–70.
19. Bruyere O., Honvo G., Veronese N. et al. 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 Rheum*. 2019; 49(3): 337–50.
20. Guedes V., Castro J.P., Brito I. Topical capsaicin for pain in osteoarthritis: a literature review. *Rheumatol Clin*. 2018; 14(1): 40–45.
21. Mathiessen A., Conaghan P.G. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19(1): 18.
22. Radnovich R., Scott D., Patel A.T. et al. Cryoneurolysis to treat the pain and symptoms of knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017; 25: 1247–56.
23. Honvo G., Reginster J.-Y., Rabenda V. et al. Safety of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2019; 36(Suppl 1): 65–99.
24. Pelletier J.P., MartelPelletier J. Diacereincontaining products: same risk of diarrhoea? *Aging Clin Exp Res*. 2018; 30(4): 411–412.
25. Honvo G., Leclercq V., Geerinck A. et al. Safety of topical non-steroidal antiinflammatory drugs in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and metaanalysis. *Drugs Aging*. 2019; 36(Suppl 1): 45–64.
26. Cooper C., Chapurlat R., Al-Daghri N. et al. Safety of oral non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: what does the literature say? *Drugs Aging*. 2019; 36(Suppl. 1):15–24.
27. Curtis E., Fuggle N., Shaw S. et al. Safety of cyclo-oxygenase–2 inhibitors in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and metaanalysis. *Drugs Aging*. 2019; 36(Suppl. 1):25–44.
28. Win Min Oo, Christopher Little, Vicky Duong, David J Hunter .The Development of Disease-Modifying Therapies for Osteoarthritis (DMOADs): The Evidence to DateDrug Design, Development and Therapy 2021:15. P.2921–2945.
29. Sharma, L. Osteoarthritis of the Knee. *N. Engl. J. Med*. **2021**, 384, 51–59.
30. Zhao, C. Identifying the hub gene and immune infiltration of osteoarthritis by bioinformatical methods. *Clin. Rheumatol*. **2021**, 40, 1027–1037.