

Лорноксикам в терапии болевого синдрома при остеоартрозе

Е.Ю.Погожева, В.Н.Амирджанова
ФГБУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой РАН, Москва

Остеоартроз (ОА) – одно из наиболее распространенных заболеваний суставов, сопровождающихся нарушением их функции, болевым синдромом (БС) и снижением качества жизни пациентов. Заболевание поражает преимущественно лиц среднего и пожилого возраста, имеющих широкий спектр сопутствующей патологии. В связи с этим помощь таким пациентам является сложной медицинской задачей. Несмотря на большой ассортимент обезболивающих и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), проблема рациональной терапии хронического БС остается до конца нерешенной.

Механизм действия НПВП

При БС, связанном с воспалением, нервная проводимость не нарушается, однако по мере увеличения повреждения тканей происходит выделение провоспалительных медиаторов, снижение порогов восприятия боли и сенситизация центральных ноцицептивных нейронов [1].

Именно поэтому в терапии БС, вызванного воспалением, наиболее целесообразным является применение НПВП, обладающих анальгетическим и противовоспалительным действием. Основным механизмом действия НПВП заключается в ингибировании фермента циклооксигеназы (ЦОГ), посредством которого осуществляется превращение арахидоновой кислоты в простагландины и тромбоксаны. Существует несколько изоферментов ЦОГ. ЦОГ-1 постоянно экспрессируется во многих тканях и участвует в регуляции защиты клеток желудка от действия повреждающих факторов, ауторегуляции почечного кровотока, агрегации тромбоцитов и сосудистого гомеостаза. ЦОГ-2 постоянно экспрессируется только в некоторых тканях, включая центральную нервную систему, кости и почки, однако действие этого изофермента проявляется преимущественно при воспалительных процессах. Третий изофермент, ЦОГ-3, является результатом перестройки РНК, кодирующей образование ЦОГ-1, и локализуется преимущественно в центральной нервной системе и сердце. Клиническое значение этого изофермента остается неизвестным.

НПВП препятствуют развитию боли при помощи двух механизмов. Во-первых, за счет снижения сенситизации периферических ноцицепторов (афферентных чувствительных нервных волокон, которые сигнализируют о появлении боли) вследствие торможения синтеза медиаторов воспаления. Например, при воспалении «молчащие» (неактивные) в норме периферические волокна типа С становятся чувствительными к действию повреждающих стимулов, что способствует усилению болевого ответа. В свою очередь, активированные ноцицепторы способствуют дополнительному высвобождению медиаторов воспаления и усиливают воспалительный процесс. Уменьшая воспаление, НПВП снижают периферическую сенситизацию и подавляют нейрональные процессы, подкрепляющие его. Во-вторых, ЦОГ присутствует в спинном мозге и участвует в процессах, способствующих формированию центральной сенситизации. Примером проявления центральной сенситизации в эксперименте служит феномен «взвинчивания» (windup): прогресси-

Таблица 1. Фармакокинетика разных форм препарата лорноксикам (Ксефокам®) [4–6]

| Показатели | |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Время достижения максимальной концентрации в плазме | Ксефокам® – 90 мин Ксефокам® для инъекций – 20 мин Ксефокам® Рапид – 30 мин |
| Биодоступность | 99–100% С приемом пищи ≥70% |
| Связывание протеинами плазмы | 99% |
| T _{1/2} из плазмы | 3–4 ч |
| Выведение | 1/3 с мочой 2/3 с калом |
| Метаболизм | CYP4502C9 в печени |

рующее усиление ответов ноцицептивных нейронов при повторной стимуляции периферических ноцицептивных афферентов, способствует развитию гипералгезии и аллодинии. Гипералгезия – это состояние, при котором усилено восприятие болевого раздражителя. Аллодинией называют состояние, при котором неболевые стимулы (например, слабое прикосновение) воспринимаются как боль. В условиях эксперимента было доказано, что НПВП предотвращают развитие центральной сенситизации и усиление боли.

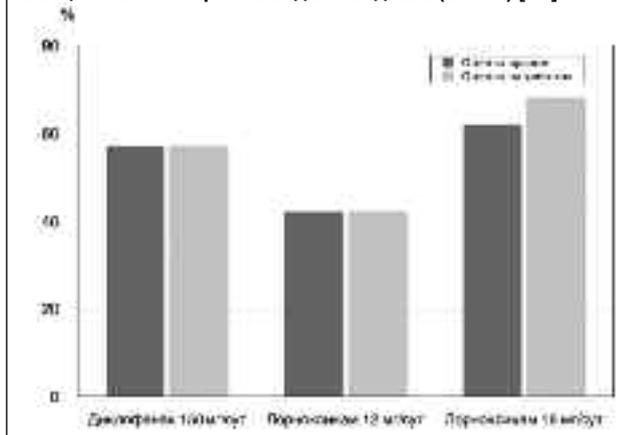
Наиболее распространенные побочные эффекты НПВП напрямую связаны с основным механизмом действия НПВП, а именно с подавлением ЦОГ-1-зависимого синтеза простагландинов, т.е. являются классическими [2]. К этим побочным эффектам относятся поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нарушение агрегации тромбоцитов, функции почек, негативное влияние на систему кровообращения. Другие побочные эффекты встречаются значительно реже и, вероятно, не связаны с ингибированием синтеза простагландинов.

Лорноксикам: фармакокинетика и фармакодинамика

Ксефокам® (лорноксикам) является НПВП и принадлежит классу оксикамов. Лорноксикам отличается от других оксикамов наличием хлорного заместителя в 6-й позиции [3]. Внедрение хлорного заместителя позволяет снизить время полувыведения (T_{1/2}) препарата из плазмы, типично продолжительного у оксикамов (например, у пироксикама T_{1/2}=24–50 ч; у теноксикама T_{1/2}=60–75 ч, а у лорноксикама – около 4 ч) [4].

Ксефокам® представлен в трех разных формах: Ксефокам® – таблетки, покрытые оболочкой (содержат 4 или 8 мг лорноксикама в 1 таблетке); Ксефокам® для инъекций – лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, предназначенный для введения как внутривенно, так и внутримышечно (в 1 флаконе содержится 8 мг лорноксикама) и Ксефокам® Рапид – быстровысвобождаемые таблетки, покрытые оболочкой (в 1 таблетке содержится 8 мг лорноксикама). В быстровысвобождаемой форме Ксефокам® Рапид лорноксикам заключен в гранулы, содержащие бикарбонат натрия, которые создают слабощелочное микроокружение в желудке, способствуя скорейшему растворению.

Оценка эффективности терапии лорноксикамом (Ксефокам®) 12 и 16 мг/сут и диклофенаком 150 мг по мнению врача и пациента с ОА через 12 нед наблюдения (n=135) [10].



Эта форма была разработана с целью обеспечения дополнительного преимущества в экстренных ситуациях для быстрого купирования боли.

Ксефокам® обладает относительно простой фармакокинетикой (табл. 1).

Большой интерес вызывает способность Ксефокама при хронической воспалительной артропатии быстро проникать в периваскулярное пространство, включая синовиальную жидкость, в то время как другие НПВП действуют главным образом в области воспаленной синовиальной оболочки. Как было сказано выше, $T_{1/2}$ Ксефокама из плазмы составляет 4 ч, что достоверно короче, чем у других представителей класса оксикамов [4–6]. Короткий период $T_{1/2}$ и быстрое выведение снижают риск аккумуляции [7], что играет положительную роль в переносимости препарата.

Как известно, время выведения из организма многих лекарственных средств с возрастом увеличивается, поэтому длительное применение препарата может приводить к увеличению его концентрации в плазме у пожилых людей. Фармакокинетика стандартных таблеток Ксефокама была изучена у 12 здоровых добровольцев в возрасте от 66 до 79 лет. Исследование проводили после введения однократной дозы 4 мг и после многократных ежедневных доз по 4 мг, вводимых в течение 9 сут. Значительных различий фармакокинетических параметров после 1 и 9 сут применения лорноксикама обнаружено не было, что свидетельствовало об отсутствии аккумуляции лорноксикама у пожилых людей [7].

Что касается фармакодинамики, Ксефокам® является сбалансированным ингибитором ЦОГ-1/ЦОГ-2. В серии исследований *in vitro*, изучавших ингибирующее действие разных классов НПВП на ЦОГ-1 и ЦОГ-2, было показано, что Ксефокам® – наиболее мощный ингибитор обоих изоферментов [8]. Сбалансированное ингибирование в отношении ЦОГ-1/ЦОГ-2, продемонстрированное Ксефокамом, дополняется заметным ингибированием интерлейкина-6 и оксида азота, которые, как известно, способствуют развитию воспаления.

В отличие от некоторых НПВП подавление лорноксикамом ЦОГ не приводит к переключению метаболизма арахидоновой кислоты на 5-липоксигеназный путь и повышению образования лейкотриенов, что минимизирует риск возникновения нежелательных явлений.

Результаты исследований

В нескольких зарубежных исследованиях была показана эффективность лорноксикама (Ксефокам®) в отношении БС у пациентов с ОА. Так, в 4-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании при участии 160 пациентов с ОА тазобедренного и коленного сустава [9] было показано,

Таблица 2. Характеристика исследований, включенных в метаанализ переносимости лорноксикама [12]

| Препарат | Число пациентов (n) | Число и продолжительность исследований (двойная слепая фаза) | | |
|---------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------|---------|---------|
| | | ≤1 мес | 1–2 мес | 3–4 мес |
| Ксефокам® | 5887 | 41 | 1 | 7 |
| Диклофенак | 584 | 6 | 1 | 4 |
| Напроксен | 438 | 4 | | 1 |
| Ибупрофен | 168 | 3 | | |
| Ацетилсалициловая кислота | 148 | 3 | | |
| Морфин | 134 | 4 | | |
| Индометацин | 103 | 2 | | 3 |
| Пироксикам | 71 | 1 | | |
| Трамадол | 66 | 3 | | |
| Рофекоксиб | 61 | 1 | | |
| Кеторолак | 56 | 2 | | |
| Петидин | 20 | 1 | | |
| Теноксикам | 8 | 1 | | |
| Пиритрамид | 3 | 1 | | |

Таблица 3. Относительный риск развития побочных эффектов при приеме лорноксикама в зависимости от возраста (<65 лет против ≥65) [12]

| Побочные эффекты | Относительный риск | 95% доверительный интервал | p |
|----------------------|--------------------|----------------------------|--------|
| Все выявленные | 0,961 | 0,826–1,118 | 0,6052 |
| Гастроинтестинальные | 1,039 | 0,855–1,261 | 0,7013 |

что лорноксикам в суточной дозе 8 и 12 мг достоверно уменьшал боль и улучшал суставную функцию по сравнению с плацебо (по 5-балльной шкале Ликерта) – доза 12 мг была значительно эффективнее, чем 8 мг.

В сравнительном исследовании эффективность лорноксикама в суточной дозе 12 и 16 мг и диклофенака в дозе 150 мг/сут через 12 нед оценивали у 135 пациентов, страдающих ОА тазобедренного или коленного сустава [10]. Во всех трех группах сравнения после проведения терапии функциональный статус пациентов с ОА достоверно улучшился ($p < 0,05$ при парной оценке эффективности). В целом 46% пациентов во всех терапевтических группах отметили улучшение течения заболевания, а степень облегчения боли составила 42–48%. После 12 нед применения лорноксикама в дозе 16 мг/сут достоверно большее число пациентов и врачей оценивали его действие как «хорошее», «очень хорошее» и «отличное» по сравнению с диклофенаком 150 мг/сут и лорноксикамом 12 мг/сут (см. рисунок).

В другом сравнительном исследовании оценивалась эффективность лорноксикама 16 мг/сут и рофекоксиба 25 мг/сут. Было проведено 25-дневное многоцентровое исследование 2520 пациентов с ОА [11]. На фоне терапии лорноксикамом отмечалось достоверное уменьшение боли в ночное время, при движении и в покое по сравнению с рофекоксибом ($p < 0,01$ во всех случаях). Хотя это было нерандомизированное двойное слепое клиническое исследование, его результаты вызывают высокий интерес благодаря большому числу пациентов, включенных в исследование. В целом 40,9% испытуемых оценили эффективность терапии лорноксикамом как «отличную», в то время как в группе рофекоксиба об отличном результате сообщили только 20,1% пациентов с ОА. Таким образом, терапия лорноксикамом была достоверно более эффективной в отношении БС у пациентов с ОА по сравнению с рофекоксибом.

Безопасность и профиль переносимости лорноксикама (Ксефокам®) были исследованы в метаанализе 50 рандомизированных клинических исследований, в ходе которых изучалось применение препарата для купирования острой и хронической боли при ревматических заболеваниях [12]. Данные о количестве клинических исследований, их продолжительности и числе включенных пациентов представлены в табл. 2.

Обзор всех форм препарата лорноксикама (Ксефокам®) проводился вместе, поскольку все они имели равную биодоступность [4]. Безопасность и переносимость лорноксикама сравнивались с обезболивающими препаратами, НПВП и плацебо как вместе, так и в отдельности между группами препаратов. Первичной целью метаанализа было определить относительный риск неблагоприятных явлений, особенно со стороны ЖКТ.

Данные статистического анализа показывают, что у пациентов, получавших лорноксикам (Ксефокам®), риск возникновения любого побочного эффекта был достоверно ниже, чем у пациентов из группы сравнения ($p < 0,01$). Риск развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) и ЖКТ также был достоверно ниже у пациентов, получавших лорноксикам, по отношению к таковым в группе всех активных препаратов сравнения ($p < 0,01$). Полученный результат мог явиться следствием включения в группу сравнения опиоидов, известных своими свойствами вызывать тошноту и рвоту. Этим может объясняться достоверно более низкий риск развития побочных эффектов при приеме лорноксикама по сравнению с группой остальных препаратов.

На фоне терапии лорноксикамом, в отличие от других НПВП, не было выявлено достоверных различий в риске возникновения побочных эффектов (сердечно-сосудистых, почечных, гастроинтестинальных). Это могло быть следствием того, что пациенты с высоким риском развития побочных эффектов при приеме НПВП не были включены в исследование. Кроме того, исследования главным образом проводились по показанию «острая боль» и, следовательно, предполагали краткосрочное лечение в минимальных дозах, таким образом снижая вероятность возникновения побочных эффектов, связанных с приемом НПВП.

Также необходимо отметить, что существенных различий в риске развития побочных эффектов (со стороны ССС, ЖКТ, мочевыделительной системы) в зависимости от возраста больных, получавших лорноксикам, выявлено не было (табл. 3)

В отечественных исследованиях также были выявлены эффективность и хорошая переносимость лорноксикама у пациентов с ОА. Так, Ш.А.Темиркуловой и соавт. [13] были обследованы 38 женщин с ОА (давность заболевания от 5 до 15 лет) и сопутствующей артериальной гипертензией стажем более 5 лет. Двадцать больных получали Ксефокам® 16 мг/сут в течение 30 дней, остальные 18 получали среднесуточные дозы диклофенака. Согласно полученным результатам, интенсивность БС по шкале ВАШ в покое у больных в 1-й группе снизилась с 4,3 до 3,7; во 2-й – с 4,5 до 3,8; индекс Лекена – в 1-й группе уменьшился с 12,9 до 11,2 балла; во 2-й – с 13,2 до 11,4 балла. Наряду с этим отмечалась положительная динамика показателей СОЭ и С-реактивного белка. В 1-й группе пациентов суточное мониторирование не выявило повышения уровня артериального давления, в то время как испытуемые 2-й группы нуждались в его дополнительной коррекции.

В работе И.Г.Хрипунова и соавт. [14] при 3-недельном наблюдении 30 пациентов с ОА (21 женщина и 9 мужчин) в возрасте от 40 до 70 лет, принимавших до поступления в стационар разные НПВП без особого эффекта, БС по визуальной аналоговой шкале – (ВАШ) превышал

60 мм; с признаками вторичного синовита (у 75% больных) назначался Ксефокам® в дозе 16 мг/сут. На фоне данной терапии 60% пациентов отметили уменьшение всех проявлений БС через 7 дней от начала лечения. У остальных пациентов улучшение самочувствия наблюдалось к концу периода наблюдения: сила боли в покое и при движении уменьшилась до 30–40 мм по ВАШ. Проявления синовита были купированы у всех больных. Нежелательных явлений, требующих отмены препарата, у испытуемых отмечено не было.

В исследовании А.Л.Верткина и соавт. [15] при сравнении эффективности и безопасности лорноксикама и диклофенака натрия в течение годичного наблюдения 60 пациентов пожилого возраста с гонартрозом и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями было показано, что лорноксикам оказывал более интенсивное анальгетическое действие по сравнению с диклофенаком и при этом реже вызывал диспепсию, артериальную гипертензию, отек и пастозность голеней, а также не оказывал влияния на толщину внутрисуставного хряща.

Таким образом, по данным отечественных и зарубежных исследований, лорноксикам (Ксефокам®) оказывает выраженный обезболивающий и противовоспалительный эффект, сопоставимый с таковым у классических НПВП и анальгетиков, и может быть использован для купирования острых и хронических БС, улучшать функциональную активность и качество жизни пациентов с ОА. При этом лорноксикам обладает лучшим профилем безопасности по сравнению со стандартными НПВП и анальгетиками. Хотя лорноксикам не повышает риск развития побочных эффектов у пациентов старше 65 лет, препарат тем не менее следует назначать с осторожностью, принимая во внимание тот факт, что в данной возрастной группе побочные эффекты со стороны ЖКТ переносятся особенно тяжело. Благоприятный профиль безопасности лорноксикама (Ксефокам®) является следствием того, что препарат представляет собой сбалансированный ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2 и обладает относительно коротким $T_{1/2}$ по сравнению с прочими НПВП, что снижает риск его аккумуляции.

Литература

1. Ван Роеи ДХ, Пэйс ДА, Преодед МИ. Диагностика и лечение боли. М: БИНОМ, 2012.
2. Насонов ЕЛ. Ревматология: Клин. рекомендации. М: ГЭОТАР, 2005; с. 264.
3. Pruss TP, Stroissnig H, Radhofer-Welte S et al. Overview of the pharmacological properties, pharmacokinetics and animal safety assessment of lornoxicam. *Postgrad Med J* 1990; 66 (Suppl. 4): 18–21.
4. Radhofer-Welte S, Dittrich P, Simin M, Branebjerg PE. Comparative bioavailability of lornoxicam as single doses of quick-release tablet, standard tablet and intramuscular injection: a randomized, open-label, crossover phase I study in healthy volunteers. *Clin Drug Investig* 2008; 28 (6): 345–51.
5. Skjold NM, Davies NM. Clinical pharmacokinetics of lornoxicam. A short half-life oxycam. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34 (6): 421–8.
6. Hiltzberger G, Radhofer-Welte S, Takacs F, Rosenow D. Pharmacokinetics of lornoxicam in man. *Postgrad Med J* 1990; 66 (Suppl. 4): 22–7.
7. Anker SI, Brimelow AE, Crome P et al. Chlortenoxicam pharmacokinetics in young and elderly human volunteers. *Postgrad Med J* 1988; 64 (756): 752–4.
8. Berg J, Fellner H, Christoph T et al. The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/-2, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 in vitro. *Inflamm Res* 1999; 48 (7): 369–79.
9. Berry H, Bird HA, Black C et al. A double-blind, multicenter, placebo controlled trial of lornoxicam in patients with osteoarthritis of the hip and knee. *Ann Rheum Dis* 1992; 51 (2): 238–42.
10. Kidd B, Frenzel W. A multicenter randomized double blind study comparing lornoxicam with diclofenac in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1996; 23 (9): 1605–11.
11. Rose P, Steinhauser C. Comparison of Lornoxicam and Rofecoxib in Patients with Activated Osteoarthritis (COLOR Study). *Clin Drug Investig* 2004; 24 (4): 227–36.
12. Pleiner J, Nell G, Branebjerg PE et al. Safety of lornoxicam: an interim meta-analysis of comparative clinical trials. *Eur J Pain* 2009; 13 (Suppl. 1): 191.
13. Темиркулова Ш.А., Имаева С.С., Жагмарова Л.К., Насырова Н.З. Опыт применения ксефокама при лечении остеоартроза у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). *Научно-практическая ревматология*. 2006; 2; 114.
14. Хрипунова И.Г., Хрипунова А.А., Мнацканян С.Г. Ксефокам при купировании болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом (ОА). *Научно-практическая ревматология*. 2006; 2; 119.
15. Верткин А.Л., Наумов А.В., Семенов П.А. и др. Оценка безопасности применения лорноксикама и диклофенака натрия в общепедиатрической практике. *Клин. геронтология*. 2009; 15 (2): 21–6.