Ларфікс

БІЛЬ *ЯК ВІТРОМ ЗДУЛО!*

На сходинку вище!

СИЛА ТА ШВИДКІСТЬ

СИМПТОМАТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ

при дегенеративно-запальних ураженнях опорно-рухового апарату

Покращений профіль безпеки [1]
Висока ефективність терапії [2]
Позитивний вплив на метаболізм хрящової тканини [3]

ДІКЛОТОЛ®

ЛАРФІКС (Лорноксикам 8 мг). Р.П. МОЗ UA/12330/01/02.
Таблетки № 10. **Спосіб застосування:** рекомендується доза 8–16 мг на добу, розділена на 2–3 прийоми.
Приймають перед їдою, запиваючи водою. **Протипоказання.** Гіперчутливість до лорноксикаму або до компонентів препарату; тромбоцитопенія; тяжка форма серцевої, ниркової або печінкової недостатності; шлунково-кишкові кровотечі або інші гематологічні порушення тощо. **Побічні реакції.** Вважається, що приблизно у 20% пацієнтів можуть виникати побічні явища. Найчастіші побічні реакції, які є загальними для всіх інших нестероїдних протизапальних засобів, пов'язані з порушеннями травного тракту.
ДІКЛОТОЛ® (Ацеклофенак 100 мг). Р.П. МОЗ UA/12364/01/01.
Таблетки № 30. **Спосіб застосування:** по 1 таблетці (100 мг) 2 рази на добу (вранці і ввечері). Запивати не менш ніж 1/2 склянки рідини, можна приймати з їжею. **Протипоказання.** Гіперчутливість до ацеклофенаку або до будь-якого з допоміжних компонентів препарату; наявність в анамнезі свідчень, що прийом ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних засобів спричиняв напади астми, бронхоспазм, напади гострого риніту або алергічні висипання; підвищена чутливість до подібних лікарських препаратів; наявна у фазі загострення або в анамнезі виразка шлунка або дванадцятипалої кишки або підозра на неї, кровотеча у шлунково-кишковому тракті або інші наявні кровотечі або порушення згортання крові; тяжка серцева недостатність або тяжкі порушення функції нирок і печінки. **Побічні реакції.** Запаморочення, диспепсія, біль у животі, нудота, діарея, підвищення рівня ферментів печінки, метеоризм, гастрит, запор, блювання, виразки у ротовій порожнині, свербіж, екзантема, дерматит, кропив'янка, підвищення рівня сечовини у крові, підвищення рівня креатину у крові.

1. Haskinsson E.C., Irani M., Murray F. A large prospective open–label, multi–centre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease // Eur.J.Rheumatol.Inflam. – 2000. – Vol. 17. – P. 1–7.
2. Dooley M., Spencer C.M., Dunn C.J. et al. Aceclofenac. A reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease // Drugs. – 2001. – Vol. 61, N 9. – P. 1351–1378.); Pasero G, Marcolongo R, Serni U et al. A multi–centre, double–blind comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis // Rev.Esp.Reumatol. – 1992. – Vol. 19. – P. 263–268.
3. Henrotin Y., De Leval X, Mathy–Hartet M et al. In vitro effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators // Inflamm.Res. – 2001. – Vol. 50. – P. 391–399.

Виробник:
Кусум Хелтхкер Пвт Лтд
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusumhealthcare.com

Офіційний дистриб'ютор:
ТОВ «Гледфарм ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.gladpharm.com

О.П. Борткевич, д.м.н., профессор, ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев

Рациональные подходы в лечении остеоартрита: акцент на ацеклофенак и лорноксикам

О.П. Борткевич

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенным хроническим ревматическим заболеванием. Предполагается, что количество больных ОА в ближайшие годы во много раз увеличится в связи с общей тенденцией старения населения и высокой частотой ожирения в популяции.

Остеоартрит – это группа патогенетически близких заболеваний, которые имеют различную этиологию, однако приводят к однотипным биохимическим и клиническим последствиям, характеризуются прогрессирующей потерей гиалинового хряща и патологическим ремоделированием субхондральной кости.

Доказано, что ОА необходимо рассматривать не как дегенеративный процесс, а как аномальное ремоделирование тканей сустава (костной, хрящевой, синовиальной, соединительной) в результате рецидивирующего воспалительного процесса в суставе – синовита, определяемого провоспалительными медиаторами, источником которых могут быть суставной хрящ, синовиальная оболочка и субхондральная кость.

Механизм последовательности воспаления при ОА предусматривает активацию тучных клеток, макрофагов, Т-лимфоцитов и эозинофилов с выделением провоспалительных медиаторов (гистамина, лейкотриенов и простагландинов, факторов роста, различных энзимов и т. п.). Иммунные клетки, привлеченные из кровяного русла в ходе воспалительного процесса, проникают в структуры сустава и выделяют специфические белки – цитокины. Цитокины способствуют поддержанию воспаления и запускают многие разрушительные процессы, в т. ч. определяют уровень воспалительной готовности, что приводит к обострению заболевания (активация циклооксигеназы (ЦОГ)-2 приводит к выбросу мощных факторов воспаления – простагландинов); различными путями ведут к распаду тканей и избирательной гибели клеток; проникают в сосудистое русло, увеличивая риск сосудистых катастроф; поддерживают воспаление на стабильно высоком уровне. Цитокины можно рассматривать как факторы воспалительной готовности, факторы тканевой деструкции и факторы эндотелиальной дисфункции.

Рассмотрев схему и механику хронического воспалительного процесса с учетом провоспалительных цитокинов, можно описать порочный круг (рис. 1).

Так, воспалительную готовность можно определить степенью деформации сустава (степенью запущенности / давности процесса), а также уровнями провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления, которые способствуют рецидивирующему течению заболевания. Сочетание повышенной нагрузки на суставы с воспалительной готовностью и наличием существующих деформацией – факторы, лежащие в основе обострений ОА в виде синовита.

Клинические признаки воспаления при ОА (боль, покраснение, отек) можно наблюдать, если процесс распространяется на суставную сумку и периартикулярные мягкие ткани. Однако даже при отсутствии этих признаков хронический воспалительный процесс активирует тканевые факторы деструкции и приводит к деформации сустава. В свою очередь, ОА в стадии ремиссии очень опасен из-за скрытого течения и сложности определения активного воспалительного процесса.

Первоочередной задачей врача при обострении синовита на фоне ОА является снятие боли и воспаления, восстановление функции сустава. Симптоматическое лечение острой фазы воспаления требует назначения простых анальгетиков или (что более характерно для Украины) нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – ингибиторов ЦОГ (фермента, регулирующего уровни простагландинов). Современные НПВП позволяют более качественно влиять на патогенез и динамику хронических рецидивирующих воспалительно-дегенеративных процессов и обладают приемлемым профилем переносимости для длительного и непрерывного приема. Тем не менее НПВП следует применять максимально коротким курсом, индивидуально подбирая минимальную дозу препарата, эффективную для конкретного пациента.

Следует помнить, что курсовое и профилактическое (с целью предупреждения обострений) назначение НПВП неприемлемо. Пациент должен использовать препараты данной группы в то время, когда имеются клинические признаки воспаления в суставе (артрит/синовит).

Кроме эффективности и безопасности, в клинической практике важно удобство режима приема для пациента. Оно определяется параметрами биоэквивалентности и биодоступности с учетом молекулярной структуры препарата. Важно также отсутствие хондротоксичности, т. е. негативного влияния на хрящ.

В данном обзоре мы более детально остановимся на молекулах ацеклофенака (Диклотол, «КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД») и лорноксикама (Ларфикс, «КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД»), некоторые характеристики которых представлены в таблице. 1.

Промежуточная селективность этих молекул наряду с коротким периодом полувыведения

Продолжение на стр. 58.

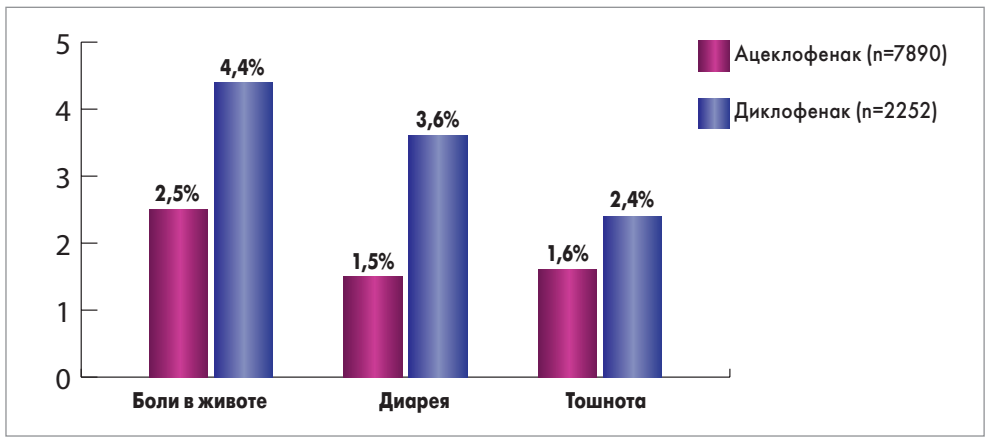

Рис. 2. Сравнение побочных эффектов ацеклофенака и диклофенака (Haskinsson E.C., Irani M., Murray F. A large prospective open-label, multi-centre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease // Eur.J.Rheumatol.Inflam. – 2000. – Vol. 17. – P. 1–7)

Таблица 2. **Фармакология ацеклофенака и лорноксикама**

Характеристика	Диклотол	Ларфикс
INN	Ацеклофенак	Лорноксикам
Группа	Группа диклофенака (производные фенилуксусной кислоты)	Оксикамы
Максимальная концентрация в плазме (Cmax)	1,25-3 часа после приема препарата	1-2 часа после приема препарата
Селективность (ЦОГ-1/ЦОГ-2)	Промежуточная селективность	Промежуточная селективность
Период полувыведения ($T^1/_2$)	4-4,3 часа	3-4 часа

Рис. 1. Хронический рецидивирующий воспалительный процесс при ОА (Mabey at al., 2014; 2015)

Таблица 1. **Возможности применения Диклотола и Ларфикса при ОА**

Характеристика	Диклотол	Ларфикс
ОА	**Обострение**	**Хронические боли, частые рецидивы**
Режим приема	По 100 мг 2 раза в сутки независимо от приема пищи	По 8 мг 1-2 раза в сутки независимо от приема пищи
Тканевая деструкция и обострение ОА	– мощный противовоспалительный и обезболивающий потенциал **сравнимый с диклофенаком** (при этом Диклотол вдвое лучше переносится: E.C. Haskinsson. и соавт., 2000, рис. 2); – **активный в отношении тканевой деструкции**: доказано, что ацеклофенак подавляет синтез ФНО-альфа и ИЛ-1 – важнейших провоспалительных цитокинов (факторов активации тканевой деструкции)	– отличный обезболивающий потенциал (**сравним с опиатами**) – противовоспалительный эффект сильнее ибупрофена (Balfour et al., 1996; Cooper et al., 1996; Staunstrup et al., 999; Rosenow et al., 1998, Верткин А.Л. и соавт., 2006); – **высокая антицитокиновая активность**: уровень воспалительной готовности нормализуется уже в первые 7 дней терапии (Yin J., Huang Z. et al., 2008)
Длительность применения*	Может рассматриваться возможность длительного приема	Может рассматриваться возможность длительного непрерывного приема

** Примечание: все НПВП применяют максимально коротким курсом; использование нескольких пероральных препаратов группы НПВП неприемлемо; необходим индивидуальный подбор минимальной эффективной дозы НПВП.*

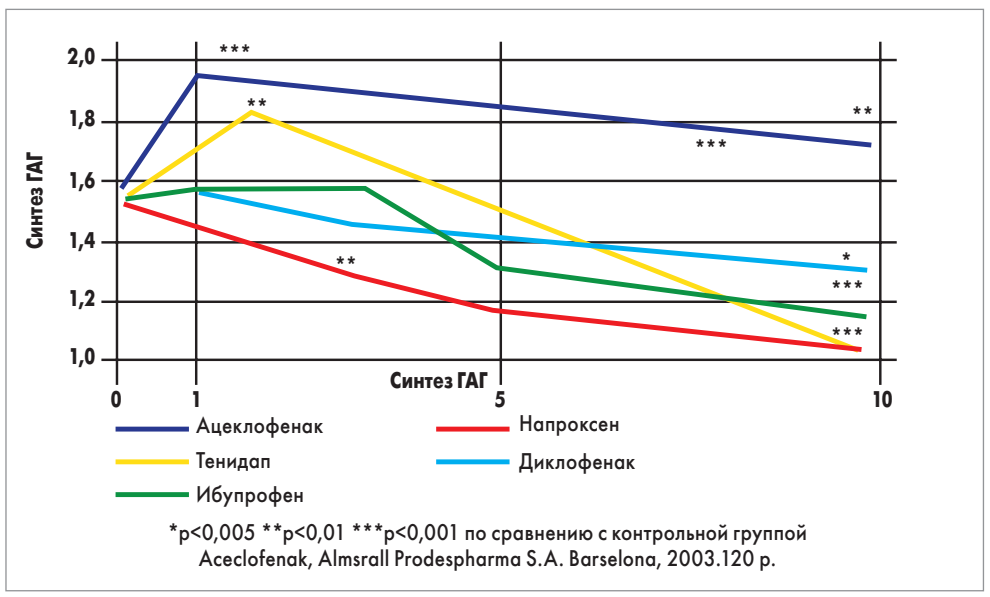

Рис. 3. НПВП и синтез гликозаминогликанов

О.П. Борткевич, д.м.н., профессор, ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев

Рациональные подходы в лечении остеоартрита: акцент на ацеклофенак и лорноксикам

Продолжение. Начало на стр. 57.

позволяет достигнуть баланса и минимизировать риски в отношении гастро- и кардиоосложнений терапии НПВП (табл. 2).

Ацеклофенак (Диклотол) – препарат с высокой противовоспалительной активностью и хорошей переносимостью. Он является производным фенилацетиловой кислоты и по своей структуре близок к диклофенаку. Препарат не обладает кумулятивной активностью, а его фармакокинетика не зависит от возраста пациента, что имеет значение при лечении больных ОА. Ацеклофенак быстро и полностью всасывается после перорального приема. Пиковая концентрация в плазме крови достигается относительно быстро (1,25-2 ч). При приеме в рекомендованных дозировках препарат не накапливается в организме. >99% ацеклофенака связывается с протеинами плазмы (Legrand E., 2004)

Противовоспалительное действие ацеклофенака, как и других НПВП, реализуется путем подавления синтеза медиаторов воспаления и прежде всего простагландина Е2 (PGE2). Показано, что у больных ОА ацеклофенак, по сравнению с диклофенаком, в большей степени снижает уровень PGE2 в синовиальной жидкости, селективно подавляя экспрессию ЦОГ-2. Терапевтическое действие ацеклофенака также связано с ингибированием провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-1, фактор некроза опухолей α).

Противовоспалительный и обезболивающий эффект ацеклофенака сравним с диклофенаком, при этом первый в два раза лучше переносится (Haskinsson E.C. et al., 2000). Также доказано подавляющее действие ацеклофенака на факторы тканевой деструкции и позитивное влияние на хрящ. Диклотол влияет не только на реактивное воспаление (ЦОГ-2 / простагландиновая фаза), но и на более глубокие звенья патогенеза ОА – провоспалительные медиаторы, ответственные за тканевую деструкцию, неизбежно возникающую при хроническом течении болезни с развитием рецидивов.

Ацеклофенак повышает уровень синтеза протеогликанов – основных компонентов суставного хряща (Dingle J., 1999). Данный эффект является главным достоинством этого НПВП и дополнительным аргументом в пользу применения Диклотола при ОА. Подтверждением хондропротекторных свойств ацеклофенака стало исследование J. Dingle (1999): проанализировано влияние 13 различных НПВП на состояние хряща (650 проб, взятых у больных ОА и 180 проб, взятых в качестве контроля у 180 лиц без патологии суставов). Согласно полученным результатам, ацеклофенак был отнесен к препаратам, активно подавляющим разрушение хрящевой ткани. Это особенно важно, поскольку для многих других неселективных НПВП, в частности индометацина, ибупрофена и диклофенака, in vitro показано отсутствие благоприятного воздействия или даже негативное влияние на состояние суставного хряща (рис. 3).

При назначении медленно действующих препаратов для лечения ОА с потенциально структурно-модифицирующим действием на хрящ (SYSADOA), получивших условное название хондропротекторов, важно нормализовать активность цитокинов, потому что последние запускают процессы гибели зрелых хондроцитов, отвечающих за синтез полноценных протеогликанов хрящевой ткани. Т. е. при наличии повышенных концентраций провоспалительных цитокинов прием хондропротекторов может не принести желаемого результата, но, вероятнее всего, простимулирует аутоиммунный ответ.

Нужно помнить, что суставной хрящ – потенциально способная к регенерации ткань.

Формирование протеогликановой недостаточности является важнейшим моментом патогенеза ОА. В процессе восстановления и выработки необходимых для хряща веществ участвуют хондроциты, среди которых есть молодые, зрелые и состарившиеся клетки. Главную роль играют, несомненно, зрелые хондроциты, в то время как юные клетки синтезируют менее стабильные протеогликаны, которые легко покидают хрящ, что ведет к утрате физиологических свойств хрящевой ткани даже на фоне назначения популярных хондропротекторов (глюкозамина и хондроитинсульфата).

Процесс происходит на фоне повышенного уровня провоспалительных цитокинов, которые активирует апоптоз зрелых хондроцитов, тем самым угнетая восстановление хрящевой ткани (Потапнев М.В., 2002; Elliott S.F. et al., 2002; Grishko V. et al., 2009).

Ацеклофенак влияет на активность ферментов, разрушающих хрящ при ОА. Снижение ИЛ-1 – один из важнейших механизмов, которым определяется позитивное влияние ацеклофенака на синтез протеогликанов суставного хряща. ИЛ-1 активирует металлопротеиназы, разрушающие хрящ. Чем больше концентрация ИЛ-1, тем выше активность этих ферментов и быстрее деструкция хрящевого компонента сустава (Grau M. et al., 1991; Murherjee P. et al., 2001) (рис. 4).

Итак, каким пациентам с ОА необходим ацеклофенак?

В первую очередь больным с активным воспалительным процессом, которым необходимо снять отек/пастозность и другие проявления воспаления.

Также ацеклофенак эффективен у лиц, длительно принимающих различные диклофенаки.

В свою очередь лорноксикам (Ларфикс) оказывает выраженное противовоспалительное действие, превышающее по силе ибупрофен, и обезболивает наравне с опиатами. Доказано угнетение лорноксикамом факторов воспалительной готовности и отсутствие негативного воздействия этого вещества на хрящ.

При ОА могут возникать боли разнообразной природы и происхождения (рис. 5), а также формируется своеобразный порочный круг боли, в котором напряжение и воспаление в мышечной ткани взаимосвязаны со снижением двигательной активности и нарушениями микроциркуляции (рис. 6).

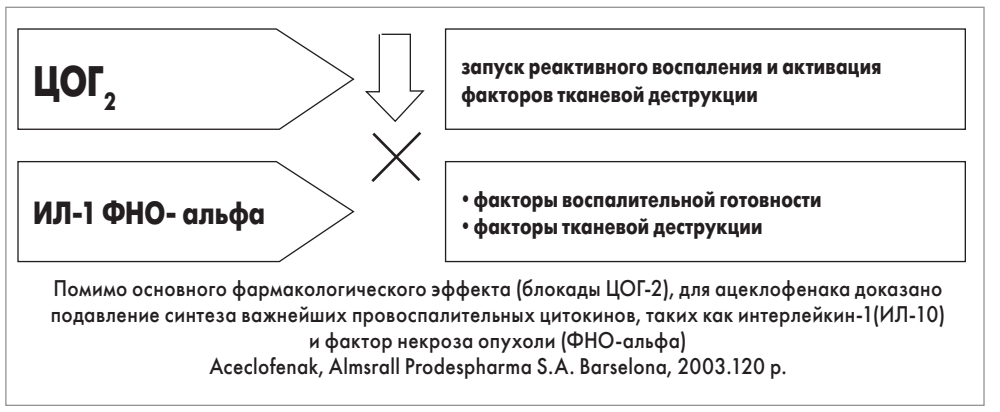

Рис. 4. Диклотол активен в отношении реактивной фазы воспаления и подавляет факторы тканевой деструкции

Рис. 5. Источники боли при ОА

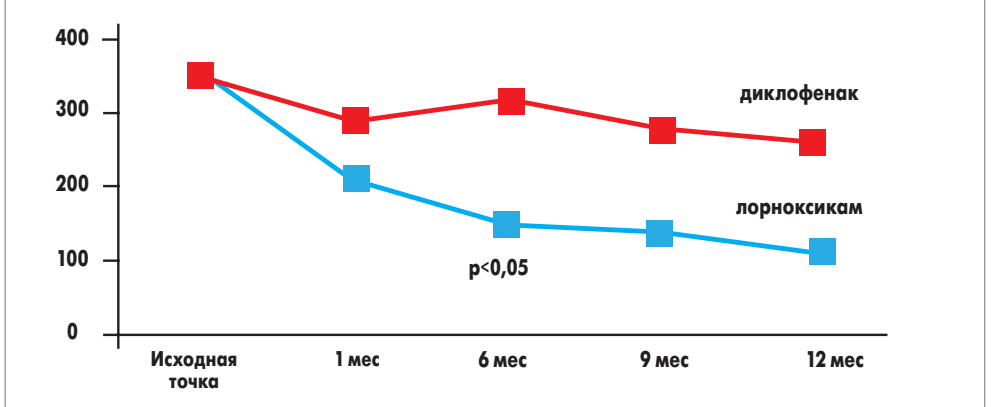

Рис. 7. Оценка эффективности фармакотерапии хронического болевого синдрома у больных ОА

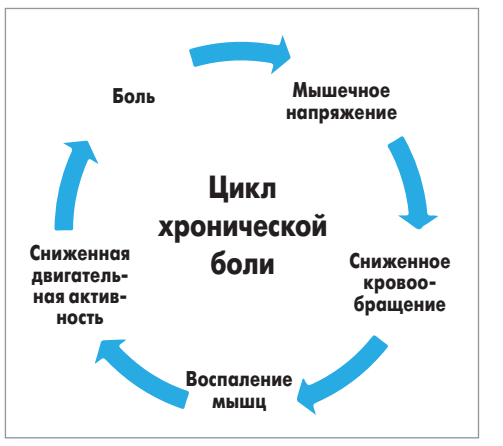

Рис. 6

Оценка эффективности фармакотерапии хронического болевого синдрома у больных ОА показала преимущество лорноксикама перед диклофенаком (рис. 7).

Ларфикс проявляет высокую антицитокиновую активность: уровень воспалительной готовности нормализуется в течение первых 7 дней терапии этим НПВП. В то же время диклофенак натрия практически не влияет на уровень воспалительных медиаторов (целевые уровни не достигаются и к 14-му дню лечения) (Yin J. et al., 2008). Лорноксикам может снижать боль, уменьшая воспаление и влияя на баланс цитокинов (Gorsky V.A. et al., 2015).

Итак, какому пациенту необходим лорноксикам? Этот препарат оптимален для пациента с хроническими, рецидивирующими болями при ОА, у которого нет необходимости снимать отек/пастозность и активное воспаление. Также лорноксикам успешно применяется в случаях, когда наиболее выраженный болевой синдром возникает в первой половине дня, а при достаточном объеме движения боль проходит. Ларфикс может рассматриваться как приоритетный НПВП для ведения пациентов с тяжелыми деформациями в суставе, которые сопровождаются хроническим болевым синдромом и частыми рецидивами ОА. Возможная тактика выбора между Диклотолом и Ларфиксом представлена в таблице 3.

Адекватная противовоспалительная и обезболивающая терапия является первоочередной задачей врача при лечении воспалительно-дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата, в первую очередь ОА.

При выборе НПВП следует обращать внимание не только на выраженность основных эффектов (обезболивание, снижение уровня воспаления), но и на сопутствующую цитокиновую активность (нормализация воспалительной готовности, активация синтеза протеогликанов), защитные свойства в отношении суставного хряща, т. е. замедление его деструкции), а также на профиль гастроинтестинальных и кардиоваскулярных побочных действий. Немаловажно и удобство приема НПВП. ОА в большинстве случаев – типичная коморбидная патология, когда при лечении серьезных сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, метаболический синдром и др.) пациенту сложно соблюдать режим приема лекарственных средств.

Препараты Диклотол (ацеклофенак) и Ларфикс (лорноксикам) производства компании «КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД» занимают достойное место среди НПВП для ведения пациентов с ОА.

Таблица 3. **Возможная тактика выбора между Диклотолом и Ларфиксом**

VS	Остеоартроз (ОА)
Хронические боли Ларфикс	• отличный обезболивающий потенциал – противовоспалительный эффект сильнее, чем у ибупрофена; высокая атицитокиновая активность: уровень воспалительной готовности нормализуется уже в первые 7 дней терапии
Рецидивы ОА Диклотол	• мощный противовоспалительный эффект – обезболивающий потенциал сравним с диклофенаком – активный в отношении тканевой деструкции: доказано, что ацеклофенак подавляет синтез ФНО-альфа и ИЛ-1 – важнейших провоспалительных цитокинов (факторов активации тканевой деструкции)