

Использование нестероидных противовоспалительных препаратов в реальной клинической практике: новые возможности

A.E. Каратеев 

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой». 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34А

 aekarat@yandex.ru

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – удобный и надежный инструмент анальгетической терапии. Они эффективно купируют боль и подавляют локальное воспаление, но, к сожалению, могут вызывать широкий спектр нежелательных реакций. И хотя сегодня в арсенале российского врача находится 28 различных наименований НПВП (многие из которых имеют десятки генериков), ни один из этих препаратов не может считаться идеальным по соотношению эффективности и безопасности. Это оправдывает появление новых представителей этой лекарственной группы. Так, в реальную клиническую практику нашей страны вновь входит теноксикам – препарат, хорошо известный врачам всего мира. Эффективность и безопасность теноксикама были подтверждены в ходе большого числа исследований. Но главным испытанием, которое препарат с успехом выдержал, стало его многолетнее применение в реальной медицинской практике. Терапевтические возможности теноксикама были показаны при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите и подагре. Он успешно контролирует боль при наиболее распространенных ревматических заболеваниях – остеоартрите и неспецифической боли в спине. Теноксикам зарекомендовал себя в качестве эффективного компонента мультимодального периоперационного обезболивания в хирургической практике. Он также действенен при купировании боли в urgentных ситуациях: при острых травмах, зубной боли, почечной и желчной коликах. Теноксикам принимается один раз в сутки, имеет разные фармакологические формы и обладает благоприятным профилем безопасности. Несомненно, применение теноксикама расширяет возможности анальгетической терапии в практике врачей самых разных медицинских специальностей.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, теноксикам, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Каратеев А.Е. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов в реальной клинической практике: новые возможности. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 88–94. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.88-94

Review

Non-steroidal anti-inflammatory drugs use in clinical practice: new opportunities

A.E. Karateev 

V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34A

 aekarat@yandex.ru

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are considered safe and effective analgesics. These medications effectively reduce pain syndrome and suppress local inflammation but unfortunately may cause a wide range of adverse effects. Although there are 28 different NSAIDs registered in Russia (and many of them have dozens of generics), none of them can be considered ideal in terms of effectiveness and safety. It explains development of new drugs in this group. Nowadays tenoxicam is again included in clinical use in Russia. This medication is well known all over the world. Tenoxicam effectiveness and safety were acknowledged in many clinical trials. And its use in clinical practice for many years is the main test that the drug has successfully passed. Opportunities of tenoxicam therapeutic use were shown in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and gout. It allows to successfully reduce pain in patients with most common rheumatic disorders such as osteoarthritis and non-specific back pain. Tenoxicam proved to be an effective component of combined perioperative anesthesia in surgical practice. It is also effective for pain relief in urgent situations such as acute injuries, toothache, renal or gallstone colic. Tenoxicam is administered once a day, it has different pharmacological forms and a favorable safety profile. Undoubtedly, tenoxicam inclusion in clinical practice increases opportunities of analgesic therapy in practical use for various medical professionals.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, tenoxicam, effectiveness, safety.

For citation: Karateev A.E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs use in clinical practice: new opportunities. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 88–94. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.88-94

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – проверенный временем, надежный помощник врача в том случае, когда возникает необходимость купировать боль при самых разных заболеваниях и патологических состояниях. Области активного применения НПВП являются ревматические заболевания, боль после острой травмы и хирургических операций, головная боль напряжения и приступ мигрени, интенсивная висцеральная боль (почечная, желчная и кишечные колики), боль на терминальных стадиях онкологических заболеваний и т.д. [1–3]. Из-за широкой востребованности НПВП стали одной из самых больших групп лекарственных средств. На сегодняшний день в арсенале российского доктора насчитывается 28 международных непатентованных наименований НПВП. Общее количество коммерческих препаратов НПВП, представленных на фармакологиче-

ском рынке нашей страны, за счет множества генериков составляет более 300. Такое разнообразие препаратов, конечно, существенно расширяет возможности врача, но ставит при этом перед ним непростую задачу выбора наиболее подходящего средства для конкретного больного.

С точки зрения доказательной медицины, оперирующей данными хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), все представители группы НПВП имеют близкий терапевтический потенциал. Естественно, это правило соответствует действительности, когда НПВП используются достаточно долго и в адекватных противовоспалительных дозах [1, 2]. Но в реальной практике на эффективность препаратов оказывает влияние много различных моментов: особенности болезни или патологического состояния, характерологические свойства больного и его приверженность лечению, комор-

бидные заболевания и др. Существенную роль также играет химическое строение формулы лекарства, с которым связаны его биодоступность, скорость наступления лечебного действия, длительность эффекта и вероятность появления нежелательных реакций (НР) [3].

Среди многочисленных биохимических групп НПВП большой интерес привлекают оксикамы – производные эноликовой кислоты, в структуре которых, в отличие от большинства других представителей НПВП, отсутствует карбоксильная группа [4].

Независимо от биохимического строения, основной «мишенью» всех НПВП считается индуцируемая форма фермента циклооксигеназы (ЦОГ)-2. Экспрессия ЦОГ-2 происходит под влиянием провоспалительных цитокинов и приводит к локальной гиперпродукции простагландина (ПГ) H_2 – предшественника ПГЕ $_2$, важнейшего медиатора боли и воспаления [5, 6]. Белковая структура ЦОГ представляет две взаимосвязанные зеркальные макромолекулы, формирующие извитой тонкий гидрофобный канал. Здесь проходит перемещение и биохимическая трансформация субстрата – полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Обе «половинки» ЦОГ включают N-терминальную зону, фактор роста-подобную зону, 4-спиральную область и активный каталитический участок. Ферментный участок имеет циклооксигеназную область, где происходит окисление ПНЖК и формирование характерного для ПГ циклопентанового кольца, и область пероксидазы, где к субстрату присоединяется ОН-группа. Все НПВП блокируют циклооксигеназный участок каталитической области ЦОГ, препятствуя его взаимодействию с ПНЖК. При этом пероксидазная активность ЦОГ сохраняется [6, 7].

Хотя принцип работы всех НПВП одинаков, их взаимодействие с ЦОГ-2 за счет отличий в биохимической структуре может иметь свои нюансы. Это определяет продолжительность действия разных препаратов и наличие у них ЦОГ-2-селективности. Последнее очень важно, поскольку с блокадой ЦОГ-2 связан обезболивающий, противовоспалительный и жаропонижающий эффект НПВП. При этом подавление биохимического «двойника» этого фермента – ЦОГ-1, постоянно присутствующего в органах и тканях и отвечающего за образование цитопротективных ПГ, – вызывает появление класс-специфических НР, в частности повреждение слизистой оболочки (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4].

Такие особенности имеют у оксикамов: фиксируясь в энзимной зоне ЦОГ, они образуют множественные гидрофобные связи и непосредственную водородную связь между 4-гидроксильной группой молекулы препарата и аминокислотой Ser-530 ЦОГ. Это усиливает контакт между препаратом и структурами ЦОГ в каталитической области и месте сужения канала, образованного «половинками» фермента. При взаимодействии оксикама и ЦОГ-2 возникает особая пространственная конформация комплекса с появлением гидрофобного «кармана», представленного 8 аминокислотными остатками. Это, согласно компьютерной модели контакта оксикамов и ЦОГ, определяет более высокую ЦОГ-2-селективность и длительное терапевтическое действие [4].

Важным достоинством оксикамов считается их способность влиять не только на ЦОГ-2, но и на матриксную ПГЕ $_2$ -синтазу (м-ПГЕ $_2$ C). Последняя отвечает за синтез важнейшего медиатора воспаления – ПГЕ $_2$. Поэтому данный фермент представляется чрезвычайно интересной целью противовоспалительной терапии. К сожалению, создать устойчивый и безопасный ингибитор м-ПГЕ $_2$ C пока не удалось. Перспективной молекулярной группой здесь являются производные бензотиопиран-S-диоксида, способные связывать м-ПГЕ $_2$ C. Любопытно, что оксикамы имеют структурное сходство с бензотиопиранами, а значит, способны в определенной степени влиять на м-ПГЕ $_2$ C [4].

Среди представителей группы оксикамов выделяется теноксикам – препарат, который широко используется во многих странах и завоевал доверие как надежный и весьма действенный анальгетик [8]. Достоинства теноксикама проверены временем: он вошел в клиническую практику в 1982 г. во Франции под названием Тилкотил. На сегодняшний день, согласно данным сайта www.drugs.com, кроме оригинального лекарства в мире имеются еще 83 генерика теноксикама [9]. Теноксикам зарегистрирован и применяется в 14 странах Евросоюза: Бельгии, Болгарии, Великобритании, Греции, Дании, Исландии, Испании, Италии, на Кипре, в Люксембурге, Португалии, Румынии, Франции и Швеции [10].

Хотя теноксикам относится к неселективным ингибиторам ЦОГ-2, соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-2/ЦОГ-1 для него составляет всего 1,34 (для примера, для индометацина – более 10) [11]. При этом теноксикам способен блокировать образование реактивных форм кислорода, супероксид-анионов (т.е. проявлять антиоксидантные свойства), а также подавлять синтез окиси азота [12–14].

Теноксикам практически полностью всасывается из ЖКТ, биодоступность его составляет 99%, причем в плазме он определяется уже через полчаса после приема внутрь. Для достижения пиковой концентрации теноксикама в крови (2,7 мг/л; 2,3–3,0 мг/л) обычно требуется около 2 ч. Препарат почти полностью, на 99%, связывается с альбумином. Низкая липофильность и значительная гидрофобность делают поступление теноксикама в тканевые среды постепенным и плавным. Максимальная концентрация препарата в синовиальной жидкости достигает 1/3 от концентрации в крови примерно через 20 ч после приема. Метаболизм препарата происходит в печени путем образования 5'-гидроксид- и 6-О-глюкоронированных молекул, экскретирующихся мочой и желчью. Теноксикам отличается длительным периодом полужизни – 67 ч (49–81 ч), что определяет стойкий пролонгированный эффект препарата [8].

Использование теноксикама при ревматических заболеваниях

В начале своего использования теноксикам рассматривался прежде всего как удобное средство для лечения хронических заболеваний суставов и позвоночника, таких как остеоартрит (ОА), ревматоидный артрит (РА) и спондилоартриты (в частности, анкилозирующий спондилит). В этой области была выполнена серия масштабных РКИ, оценивающих лечебный потенциал и переносимость этого препарата.

Например, J.Simpson и соавт. в ходе 12-недельного РКИ сравнили теноксикам 20 мг/сут и пироксикам 20 мг/сут у 1328 больных ОА и РА [15]. Одновременно U.Moser и соавт. оценивали результат использования теноксикама 20 мг/сут, пироксикама 20 мг/сут и диклофенака 100 мг/сут у больных ОА с воспалительным поражением окосуставных мягких тканей [16]. Еще одним РКИ, выполненным по сходному дизайну, стало 12-недельное РКИ L.Ejstrup и соавт., сравнивших действие теноксикама 20 мг/сут и кетопрофена 200 мг/сут у 307 пациентов с ОА [17]. Все три работы продемонстрировали близкие результаты. Теноксикам по обезболивающему и противовоспалительному эффекту соответствовал или превосходил контрольные препараты, однако общее число НР оказалось значимо ниже. Так, у пациентов, принимавших теноксикам и кетопрофен, общее число НР было, соответственно, 29,0 и 47,3% ($p < 0,05$). Близкие результаты были получены в ходе 12-недельного сравнения теноксикама 20 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут у 98 пациентов с ОА. Эффективность препаратов не различалась, но при этом общее количество НР составило 43,8 и 66,0% соответственно ($p < 0,05$) [18].

R.Riedemann и соавт. провели метаанализ 18 РКИ, в которых изучались сравнительная эффективность и безопас-

ность теноксикама, пироксикама, диклофенака и индометацина. Анализ показал, что теноксикам превосходил по анальгетическому действию и реже вызывал НР, чем пироксикам; его эффект был аналогичен индометацину и диклофенаку, но число НР было значительно меньше, чем при использовании последних [19].

Ценную информацию дает серия национальных наблюдательных работ, в которых теноксикам проходил испытания в условиях реальной клинической практики. Британские ученые С.Langdon и соавт. применяли теноксикам у 2963 пациентов с ОА и РА в течение до 12 нед. Эта терапия успешно купировала основные симптомы артрита у большинства больных (рис. 1). По окончании 12-недельного срока большинство (60%) больных продолжали его прием более 3 мес, а 31% использовали его 12 мес и более [20].

Исследователи из Канады G.Kraag и соавт. опубликовали данные наблюдательного исследования, в котором участвовали 1809 пациентов с ревматическими заболеваниями (84,3% – с ОА). Всем больным был назначен теноксикам на 4 нед. Согласно полученным результатам, 81,1% больных отметили значительное улучшение, а НР были зафиксированы лишь у 12,6% [21].

В Италии R.Marcolongo и A.Fioravanti сравнили действие теноксикама 20 мг/сут, диклофенака 100 мг/сут и пироксикама 20 мг/сут у 625 больных с ОА и воспалительным поражением околосуставных мягких тканей. Эффективность теноксикама оказалась равной или превышала лечебное действие препаратов контроля, а количество НР при его использовании составило лишь 7,4% – ниже, чем при использовании других НПВП [22].

К.Ibrahima и соавт. использовали теноксикам 20 мг/сут у 736 африканских больных с ревматическими заболеваниями. Через 2–4 нед терапии более 90% пациентов дали хорошую или отличную оценку новому препарату [23].

Возможность длительного успешного контроля основных симптомов хронических ревматических заболеваний при использовании теноксикама подтверждается рядом исследований, в которых он назначался на период от 6 мес и более. Так, O.Nived и соавт. сравнивали теноксикам с напроксеном в течение 6 мес [24], а B.Lund и соавт. – с пироксикамом в течение 12 мес [25]. «Рекордсменом» по длительности стала работа J.Lalos и соавт., в которой теноксикам с успехом использовался у 20 больных РА в течении 4 лет [26].

Большой интерес для оценки частоты НР при использовании теноксикама имеют исследования, в которых он сравнивался с ацеклофенаком – препаратом, который многие эксперты считают одним из наиболее удачных представителей НПВП в плане переносимости. Так, F.Perez-Ruiz и соавт. использовали теноксикам 20 мг/сут и ацеклофенак 200 мг/сут в течение 3 мес у 292 больных РА. Оценка обезболивающего действия обоих препаратов через 2 и 12 нед показала сходный результат. При этом число осложнений также практически не различалось – они были отмечены у 6,2 и 4,1% больных соответственно [27]. L.Villa Alcázar и соавт. использовали эти два препарата у 273 больных анкилозирующим спондилитом в течение 3 мес. К моменту завершения лечебного курса эффект препаратов в отношении снижения уровня боли и улучшения функции позвоночника не различался. Однако общее количество НР оказалось несколько выше на ацеклофенаке, чем на теноксикаме – у 30,9 и 27,0% больных соответственно. Терапия была прервана из-за НР у 2,2 и 1,4% пациентов. Таким образом, результаты обоих РКИ показывают, что теноксикам не уступал ацеклофенаку по своей переносимости [28].

Успешное применение теноксикама для купирования острой боли

Как видно из представленного материала, теноксикам прекрасно подходит для длительного лечения хрониче-

Рис. 1. Изменение интенсивности боли при использовании теноксикама 20 мг/сут у 2963 пациентов с ОА и РА (наблюдение в течение года) [20].

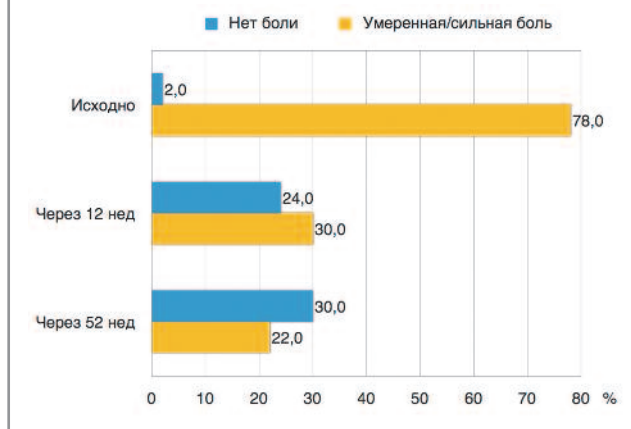


Рис. 2. Купирование острого приступа подагры: теноксикам vs плацебо (по данным из обзора Кокрановского общества, 2014 г.) [31].

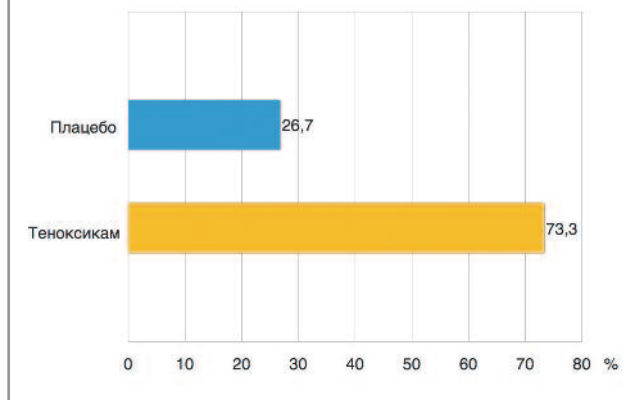
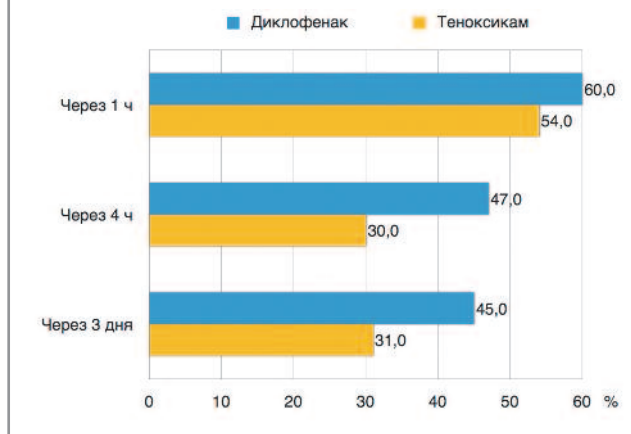


Рис. 3. Оценка анальгетического действия теноксикама и диклофенака после удаления зуба (динамика боли, 100 мм ВАШ) [38].



ских ревматических заболеваний. Но при этом он может с успехом использоваться и для контроля интенсивных болевых ощущений в urgentных ситуациях.

Теноксикам эффективно купирует острый приступ подагры [29, 30]. Необходимо заметить, что, по данным Кокрановского общества, теноксикам оказался единственным представителем НПВП, для оценки эффекта которого при остром подагрическом артрите использовалось плацебо. В работах G.dela Torre пациентам с приступом подагры

был назначен теноксикам 40 мг/сут или плацебо. Применение теноксикама оказалось однозначно более действенным (рис. 2). При этом у получавших теноксикам не возникло ни одной НР, а в группе плацебо осложнения были отмечены у 2 больных [31].

Теноксикам хорошо действует при неспецифической боли в спине – одной из наиболее частых причин появления острой/подострой боли в современной популяции. Так, M.Szpaliski и J.Hayez провели 14-дневный курс лечения теноксикамом 20 мг у 78 больных с неспецифической болью в спине. Были отмечены значительное снижение интенсивности боли и улучшение функции позвоночного столба [32].

Серьезной проверкой терапевтического потенциала любого НПВП является их применение при острой зубной боли или боли, связанной со стоматологическими операциями. Теноксикам активно изучался при этой патологии, продемонстрировав качества эффективного анальгетика [33–35]. Теноксикам успешно прошел сравнение с высокими дозами глюкокортикоидов [36] и «слабыми» опиоидными препаратами, такими как комбинация кодеина 8 мг и парацетамола 500 мг [37].

Имеется большое количество РКИ, в которых проводилось сравнение теноксикама и других НПВП после стоматологических операций. Так, J.Roelofse и соавт. оценили действие теноксикама и диклофенака у 35 больных, перенесших экстракцию зуба. Оба НПВП вводились непосредственно перед манипуляцией: теноксикам 40 мг внутривенно, диклофенак 75 мг внутримышечно. Впоследствии больные переводились на пероральный прием теноксикама 20 мг 1 раз и диклофенака 50 мг 3 раза в день на 7 дней. Обезболивающий эффект теноксикама был достоверно выше как в первые послеоперационные часы, так и спустя 72 ч после операции (рис. 3) [38].

Аналогичное исследование провели недавно A.Çebi и соавт. Они оценили эффект предоперационного приема теноксикама или диклофенака калия у 50 пациентов, которым выполнили удаление третьего моляра. Боль была достоверно меньше в группе теноксикама через 8, 12, 24 и 48 ч после экстракции зуба, а также на 3, 5 и 7-й день после манипуляции ($p < 0,05$, $p < 0,01$) [39].

V.Karlan и соавт. сравнили результаты применения теноксикама 20 мг, флурбипрофена 200 мг и диклофенака 100 мг у 90 пациентов, перенесших удаление зуба мудрости. Первая доза одного из трех НПВП назначалась за 2 ч до экстракции зуба, а затем еще на 6 дней. Было показано, что анальгетическое действие теноксикама выше, чем у препаратов контроля. При этом отличие в эффективности отмечалось начиная с первых часов после операции и сохранялось в последующие сутки [40].

Важной областью применения НПВП является терапия острой почечной и печеночной колики. В ходе серии РКИ было показано, что теноксикам при внутривенном или внутримышечном введении эффективно снижает боль и уменьшает частоту осложнений, связанных с обструкцией конкрементом мочеточника или желчных протоков [41–45].

Теноксикам зарекомендовал себя как эффективное средство при комплексном обезболивании «больших» хирургических операций. Например, W.Chang и соавт. показали, что внутримышечное введение этого препарата снижает необходимость в использовании наркотических анальгетиков у больных, которым проводились хирургические вмешательства на позвоночнике [46]. Весьма показательны результаты работы I.Gunusen и соавт., оценивших интенсивность боли и необходимость в морфине у 120 женщин, перенесших гистерэктомию, которым был назначен теноксикам 20 мг, парацетамол 1 г или плацебо (все препараты и плацебо вводились внутривенно). У получавших теноксикам болевые ощущения оказались до-

стоверно менее интенсивными. При этом суммарная доза морфина, которую получили больные, была $44,8 \pm 17,4$, $64,6 \pm 19,6$ и $69,2 \pm 22,1$ мг соответственно ($p < 0,05$) [47]. Аналогичный результат в плане уменьшения дозы морфина после холецистэктомии на фоне применения теноксикама продемонстрировала работа F.Munro и соавт. [48].

T.Aкса и соавт. сопоставили действие 20 мг теноксикама или физиологического раствора у 80 больных, которым была проведена лапароскопическая холецистэктомия или пластика паховой грыжи. Препарат и плацебо вводились внутривенно за 1 ч до операции. У больных, получивших теноксикам, интенсивность болевых ощущений и необходимость в дополнительных анальгетиках спустя 4 и 8 ч после операции были достоверно ниже, чем у лиц, получивших плацебо [49].

A.Merry и соавт. сравнили действие внутривенного введения теноксикама 20 и 40 мг и плацебо на интенсивность болевых ощущений боли у 45 больных, которым была выполнена торакотомия. Боль в значительно большей степени уменьшалась после применения обеих доз теноксикама, чем плацебо, – ее уровень составил, соответственно, $17,4 \pm 14,8$, $16,5 \pm 13,3$ и $25,8 \pm 12,5$ мм Визуальной аналоговой шкалы – ВАШ ($p < 0,05$) [50].

Мы не относимся к сторонникам довольно распространенной практики внутри- и околоуставного введения НПВП при заболеваниях суставов или околоуставных мягких тканей. Это применение НПВП относится к понятию незарегистрированных показаний (off-label согласно англоязычной терминологии). Но нельзя не отметить, что такое использование теноксикама, которое оправдывается его медленной элиминацией из области введения, широко практикуется во многих странах мира [51].

Например, Z.Unlu и соавт. оценили эффект внутрисуставного введения теноксикама 20 мг (три еженедельные инъекции) и перорального приема теноксикама 20 мг/сут в течение 21 дня у 69 пациентов с ОА коленного сустава. Оказалось, что оба метода применения теноксикама существенно улучшили состояние больных. Снижение интенсивности боли в обеих исследуемых группах через 1, 3 и 6 мес наблюдения статистически не различалось [52].

Аналогичная работа была проведена M.Erbas и соавт. В этом исследовании также изучалось действие 3 внутрисуставных инъекций теноксикама и его перорального приема у 60 пациентов с ОА. И в этой работе различия в результатах применения двух методов использования теноксикама не было [53].

H.Şift и соавт. сравнили действие однократной внутрисуставной инъекции метилпреднизолона 40 мг и теноксикама 20 мг (3 инъекции еженедельно) у 40 больных с тендинитом ротаторов плеча и/или субакромиальным бурситом. Результаты лечения не различались – через 6 нед в группе метилпреднизолона интенсивность боли (10 см ВАШ) уменьшилась с 6,2 до 3,6 см, в группе теноксикама – с 7,8 до 2,6 см [54].

В работе S.Guner и соавт. исследовался результат локального введения теноксикама 20 мг и метилпреднизолона 40 мг в комбинации с 2% лидокаином у 61 больного плантарным фасциитом («пяточная шпора»). Оба метода лечения показали сходное терапевтическое действие: не было отмечено статистически значимого различия по снижению боли через 6 и 12 мес после инъекции [55].

Ряд хирургов-ортопедов используют внутрисуставное введение теноксикама в комбинации с опиоидами и местными анестетиками для обезболивания при артроскопических операциях на суставах. Есть данные, подтвержденные серией РКИ, что такое применение теноксикама приводит к значительному снижению послеоперационной боли [56–58].

Так, R.Jawish и соавт. описали выраженное снижение воспалительного отека и боли у 134 больных, которым вы-

полнялась артроскопия коленного сустава и которым при завершении хирургического вмешательства было проведено внутрисуставное введение теноксикама 20 мг [59].

В ходе РКИ, проведенного S.Sanel и соавт., оценивался результат внутрисуставной инъекции теноксикама 20 мг + 0,5% бупивакаин и морфин 2 мг + 0,5% бупивакаин у 240 больных, перенесших артроскопические операции на коленном суставе. Оказалось, что использование теноксикама позволило добиться более значимого снижения послеоперационной боли и необходимости в дополнительных анальгетиках по сравнению с внутрисуставным введением морфина [60].

Оценка частоты осложнений при использовании теноксикама

Теноксикам относится к неселективным ЦОГ-2-ингибиторам («традиционным» НПВП), поэтому при использовании этого препарата могут возникать класс-специфические НР, характерные для всех представителей НПВП [61].

Однако, по данным серии РКИ и наблюдательных исследований, представленных нами, общий профиль безопасности теноксикама представляется более благоприятным в сравнении со многими другими популярными НПВП [19].

Большой интерес представляет исследование P.Müller и соавт., которые сравнили частоту изменений СО верхних отделов ЖКТ после 2 нед использования теноксикама 20 мг и диклофенака 100 мг/сут у 36 здоровых добровольцев. По данным эндоскопического исследования, теноксикам в значительно меньшей степени вызывал изменения СО: их выраженность по счету Lanza составила $1,3 \pm 0,7$ и $2,2 \pm 1,1$ ($p = 0,014$) [62].

A.Al-Quorain и соавт. оценили динамику состояния СО желудка у 36 больных, принимавших теноксикам 20 мг и диклофенак 100 мг в течение 28 дней. Видимые повреждения СО были зафиксированы у 21 и 41% пациентов. При этом множественные геморрагии и эрозии обнаружались у 5% пациентов, принимавших теноксикам, и 18% пациентов, использовавших препарат контроля [63].

В работе G.Perpignano и соавт. проводилась оценка частоты и характера эндоскопических изменений ЖКТ у 60 больных ОА, в течение 8 нед принимавших теноксикам 20 мг/сут или этодолак 600 мг/сут – умеренно селективный НПВП с хорошей переносимостью. Оказалось, что частота развития серьезной патологии ЖКТ – язв желудка (по 2 случая) – была одинакова в обеих лечебных группах [64].

Ценную информацию по количеству лекарственных осложнений на фоне приема теноксикама в реальной медицинской практике дает анализ системы фармакологического надзора Франции. Эта работа была проведена M.Laureyre-Mestre и соавт., оценившими 42 389 сообщений врачей о тех или иных НР, возникших на фоне приема НПВП с 2002 по 2006 г. В итоге для теноксикама была показана достаточно низкая частота НР – 0,42 случая на 1 млн назначенных доз препарата. По данному значению теноксикам не превышал мелоксикам и оказался значительно лучше, чем диклофенак и кетопрофен: 0,41, 0,58 и 0,78 случая на 1 млн назначенных доз соответственно [65].

Имеются лишь весьма ограниченные данные по частоте кардиоваскулярных осложнений при использовании теноксикама. Следует отметить, однако, что другие препараты из группы оксикамов (мелоксикам, пироксикам и лорноксикам) не показывают существенного повышения риска НР со стороны сердечно-сосудистой системы [66–68].

Данные о влиянии теноксикама на сердечно-сосудистую систему можно найти в результатах крупного исследования, в котором изучалось негативное воздействие НПВП на развитие сердечной недостаточности (СН). Исследуемую группу составили 92 163 пациентов с СН, наблюдавшихся в Нидерландах, Германии, Великобритании и Италии в 2000–2010 гг. Контроль, соответствующий по полу и

возрасту, был представлен 8 246 403 жителями этих стран, не имевшими патологии сердечно-сосудистой системы. В целом использование НПВП ассоциировалось с относительно небольшим ростом риска развития СН – относительный риск составил 1,19 (95% доверительный интервал – ДИ 1,17–1,22). Теноксикам вероятность развития СН практически не повышал: относительный риск 1,06 (95% ДИ 0,80–1,41). К примеру, данный показатель для диклофенака составил 1,19 (95% ДИ 1,15–1,24) [69].

Таким образом, мы можем заключить, что теноксикам представляет собой универсальный НПВП, который можно применять как для купирования острой боли, так и для продолжительного лечения хронических ревматических заболеваний [70]. Он удобен в использовании (однократный прием в сутки) и имеет разные лекарственные формы, в том числе для внутримышечного и внутривенного введения. Эффективность теноксикама в разных клинических ситуациях подтверждена множеством исследований, выполненных с соблюдением высоких стандартов доказательной медицины. Его преимущества также показывает длительный опыт использования в реальной клинической практике, накопленный врачами разных стран мира. В настоящее время в клиническую практику нашей страны входит новый генерик теноксикама – Тексаред®. Предлагается, что появление этого перспективного представителя группы НПВП существенно расширит возможности российских врачей в лечении острой и хронической боли.

Литература/References

- Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56: 1–29. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29> / Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. Nauchno-prakticheskaia revmatologia. 2018; 56: 1–29. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29> [in Russian]
- Makris UE, Abrams RC, Gurland B, Reid MC. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. JAMA 2014; 312 (8): 825–36. DOI: 10.1001/jama.2014.9405
- Hunter TS, Robison C, Gerbino PP. Emerging evidence in NSAID pharmacology: important considerations for product selection. Am J Manag Care 2015; 21 (Suppl. 7): S139–47.
- Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. IUBMB Life 2014; 66 (12): 803–11. DOI: 10.1002/iub.1334
- Díaz-González F, Sánchez-Madrid F. NSAIDs: learning new tricks from old drugs. Eur J Immunol 2015; 45 (3): 679–86. DOI: 10.1002/eji.201445222
- Vecchio AJ, Malkowski MG. The structural basis of endocannabinoid oxygenation by cyclooxygenase-2. J Biol Chem 2011; 286 (23): 20736–45. DOI: 10.1074/jbc.M111.230367
- Vecchio AJ, Simmons DM, Malkowski MG. Structural basis of fatty acid substrate binding to cyclooxygenase-2. J Biol Chem 2010; 285 (29): 22152–63. DOI: 10.1074/jbc.M110.119867
- Nilsen OG. Clinical pharmacokinetics of tenoxicam. Clin Pharmacokinet 1994; 26 (1): 16–43. <https://www.drugs.com/international/tenoxicam.html>
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Periodic_safety_update_single_assessment/2016/10/WC500214741.pdf
- Lora M, Morisset S, Ménard HA et al. Expression of recombinant human cyclooxygenase isoenzymes in transfected COS-7 cells in vitro and inhibition by tenoxicam, indomethacin and aspirin. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1997; 56 (5): 361–7.
- Van Antwerpen P, Nève J. In vitro comparative assessment of the scavenging activity against three reactive oxygen species of non-steroidal anti-inflammatory drugs from the oxamic and sulfoanilide families. Eur J Pharmacol 2004; 496 (1–3): 55–61.
- Ferrari GV, Natera J, Paulina Montaña M. Scavenging of photogenerated ROS by Oxycams. Possible biological and environmental implications. J Photochem Photobiol B 2015; 153: 233–9. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2015.09.024
- Ozogocmen S, Ardicoglu O, Erdogan H et al. In vivo effect of celecoxib and tenoxicam on oxidant/anti-oxidant status of patients with knee osteoarthritis. Ann Clin Lab Sci 2005; 35 (2): 137–43.
- Simpson J, Golding DN, Freeman AM et al. A large multicentre, parallel group, double-blind study comparing tenoxicam and piroxicam in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Br J Clin Pract 1989; 43 (9): 328–33.
- Moser U, Waldburger H, Schwarz HA, Gobelet CA. A double-blind randomised multicentre study with tenoxicam, piroxicam and diclofenac sodium retard in the treatment of ambulant patients with osteoarthritis and extra-articular rheumatism. Scand J Rheumatol Suppl 1989; 80: 71–80.
- Ejstrup L, Knudsen JV, Petersen L. A randomised double-blind multicentre trial comparing tenoxicam and ketoprofen in osteoarthritis. Scand J Rheumatol Suppl 1989; 80: 48–53.
- Bellamy N, Buchanan WW, Chalmers A et al. A multicenter study of tenoxicam and diclofenac in patients with osteoarthritis of the knee. J Rheumatol 1993; 20 (6): 999–1004.
- Riedemann PJ, Bersinic S, Cuddy LJ et al. A study to determine the efficacy and safety of tenoxicam versus piroxicam, diclofenac and indomethacin in patients with osteoarthritis: a meta-analysis. J Rheumatol 1993; 20 (12): 2095–103.
- Langdon CG, Moran DG, Jamieson V et al. A multicentre study of tenoxicam for the treatment of osteo-arthritis and rheumatoid arthritis in general practice. J Int Med Res 1990; 18 (6): 489–96.
- Kraag GR, Gordon DA, Ménard HA et al. Patient compliance with tenoxicam in family practice. Clin Ther 1994; 16 (3): 581–93.
- Marcolongo R, Fioravanti A. Clinical experiences with tenoxicam. Preliminary results of a multicenter study. Recent Prog Med 1991; 82 (4): 242–9.
- Ibrahima K, Kodjo G, Issa S et al. Clinical efficacy and tolerability of tenoxicam in African patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, tendinitis and/or bursitis: an open study. Curr Med Res Opin 1991; 12 (7): 471–8.
- Nived O, Sturfelt G, Eckernäs SA, Singer P. A comparison of 6 months' compliance of patients with rheumatoid arthritis treated with tenoxicam and naproxen. Use of patient computer data to assess response to treatment. J Rheumatol 1994; 21 (8): 1537–41.
- Lund B, Andersen RB, Fossgreen J et al. A long-term randomised trial on tenoxicam and piroxicam in osteoarthritis of the hip or knee: a 24-month interim report focusing on the 12–24 month interval. Eur J Rheumatol Inflamm 1987; 9 (2): 58–67.
- Lalos J, Tsalchos P, Gallis L. Long-term (four year) clinical trial with tenoxicam and basis therapy in patients suffering from rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol Suppl 1989; 80: 67–70.
- Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Ansoleaga JJ. Comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and tenoxicam in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 1996; 15 (5): 473–7.
- Villa Alcázar LF, de Buergo M, Rico Lenza H, Montull Fruitós E. Aceclofenac is as safe and effective as tenoxicam in the treatment of ankylosing spondylitis: a 3 month multicenter comparative trial. Spanish Study Group on Aceclofenac in Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol 1996; 23 (7): 1194–9.
- Valdés EF. Use of tenoxicam in patients with acute gouty arthritis. Eur J Rheumatol Inflamm 1987; 9 (2): 133–6.
- Waterworth RF, Waterworth SM. An open assessment of tenoxicam (Tilcotil) in the treatment of acute gout in general practice. N Z Med J 1987; 100 (837): 744–5.
- Van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. Cochrane Database Syst Rev 2014; 9: CD010120. DOI: 10.1002/14651858.CD010120.pub2
- Szpalski M, Hayez JP. Objective functional assessment of the efficacy of tenoxicam in the treatment of acute low back pain. A double-blind placebo-controlled study. Br J Rheumatol 1994; 33 (1): 74–8.
- Cheung LK, Rodrigo C. Tenoxicam for pain relief following third molar surgery. Anesth Pain Control Dent 1992; 1 (4): 229–33.
- Zacharias M, De Silva RK, Herbison P, Templer P. A randomized crossover trial of tenoxicam compared with rofecoxib for postoperative dental pain control. Anaesth Intensive Care 2004; 32 (6): 770–4.
- Arslan H, Topcuoglu HS, Aladag H. Effectiveness of tenoxicam and ibuprofen for pain prevention following endodontic therapy in comparison to placebo: a randomized double-blind clinical trial. J Oral Sci 2011; 53 (2): 157–61.
- Ilhan O, Agacayak KS, Gulsun B et al. A comparison of the effects of methylprednisolone and tenoxicam on pain, edema, and trismus after impacted lower third molar extraction. Med Sci Monit 2014; 20: 147–52. DOI: 10.12659/MSM.890239
- Merry AF, Swinburn PF, Middleton NG et al. Tenoxicam and paracetamol-codeine combination after oral surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Br J Anaesth 1998; 81 (6): 875–80.
- Roelofse JA, Van der Bijl P, Joubert JJ. Analgesic and anti-inflammatory efficacy of tenoxicam and diclofenac sodium after third molar surgery. Anesth Prog 1996; 43 (4): 103–7.
- Çebi AT, Kasapoğlu MB, Eren S, Kasapoğlu Ç. Comparison of the effects of diclofenac potassium and tenoxicam on postoperative pain, swelling, and trismus following third molar surgery. Turk J Med Sci 2018; 48 (2): 271–8. DOI: 10.3906/sag-1702-100
- Kaplan V, Eroğlu CN. Comparison of the Effects of Daily Single-Dose Use of Flurbiprofen, Diclofenac Sodium, and Tenoxicam on Postoperative Pain, Swelling, and Trismus: A Randomized Double-Blind Study. J Oral Maxillofac Surg 2016; 74 (10): 1946.e1–6. DOI: 10.1016/j.joms.2016.05.015
- Cevik E, Cinar O, Salman N et al. Comparing the efficacy of intravenous tenoxicam, lornoxicam, and dexketoprofen trometamol for the treatment of renal colic. Am J Emerg Med 2012; 30 (8): 1486–90. DOI: 10.1016/j.ajem.2011.12.010

42. Kekeç Z, Yılmaz U, Sözüer E. The effectiveness of tenoxicam vs isosorbide dinitrate plus tenoxicam in the treatment of acute renal colic. *BJU Int* 2000; 85 (7): 783–5.
43. Al-Waili NS, Saloom KY. Intravenous tenoxicam to treat acute renal colic: comparison with buscopancompositum. *J Pak Med Assoc* 1998; 48 (12): 370–2.
44. Al-Waili NS. Intramuscular tenoxicam to treat acute renal colic. *Br J Urol* 1996; 77 (1): 15–6.
45. Masudi T, Capitelli-McMahon H, Anwar S. Acute pain management in symptomatic cholelithiasis. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8 (10): 713–8.
46. Chang WK, Wu HL, Yang CS et al. Effect on pain relief and inflammatory response following addition of tenoxicam to intravenous patient-controlled morphine analgesia: a double-blind, randomized, controlled study in patients undergoing spine fusion surgery. *Pain Med* 2013; 14 (5): 736–48. DOI: 10.1111/pme.12067
47. Gunusen I, Karaman S, Acar A et al. The efficacy of paracetamol versus tenoxicam on postoperative pain and morphine consumption after abdominal hysterectomy: a placebo-controlled, randomized study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012; 39 (1): 49–52.
48. Munro FJ, Young SJ, Broome IJ et al. Intravenous tenoxicam for analgesia following laparoscopic cholecystectomy. *Anaesth Intensive Care* 1998; 26 (1): 56–60.
49. Akca T, Colak T, Kanik A et al. The effect of preoperative intravenous use of tenoxicam: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. *J Invest Surg* 2004; 17 (6): 333–8.
50. Merry AF, Sidebotham DA, Middleton NG et al. Tenoxicam 20 mg or 40 mg after thoracotomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anaesth Intensive Care* 2002; 30 (2): 160–6.
51. Papathanassiou NP. Intra-articular use of tenoxicam in degenerative osteoarthritis of the knee joint. *J Int Med Res* 1994; 22 (6): 332–7.
52. Unlu Z, Ay K, Tuzun C. Comparison of intra-articular tenoxicam and oral tenoxicam for pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol* 2006; 25 (1): 54–61.
53. Erbas M, Simsek T, Kiraz HA et al. Comparison of the effectivity of oral and intra-articular administration of tenoxicam in patients with knee osteoarthritis. *Braz J Anesthesiol* 2015; 65 (5): 333–7. DOI: 10.1016/j.bjane.2013.12.003
54. Çift H, Özkan FÜ, Tolu S et al. Comparison of subacromial tenoxicam and steroid injections in the treatment of impingement syndrome. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi* 2015; 26 (1): 16–20. DOI: 10.5606/ehc.2015.05
55. Guner S, Onder H, Guner SI et al. Effectiveness of local tenoxicam versus corticosteroid injection for plantar fasciitis treatment. *Orthopedics* 2013; 36 (10): e1322–6. DOI: 10.3928/01477447-20130920-27
56. Cook TM, Tuckey JP, Nolan JP. Analgesia after day-case knee arthroscopy: double-blind study of intra-articular tenoxicam, intra-articular bupivacaine and placebo. *Br J Anaesth* 1997; 78 (2): 163–8.
57. Talu GK, Ozyalçın S, Koltka K et al. Comparison of efficacy of intraarticular application of tenoxicam, bupivacaine and tenoxicam: bupivacaine combination in arthroscopic knee surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2002; 10 (6): 355–60.
58. Oral EG, Hanci A, Ulufer Sivrikaya G et al. The Analgesic Effects of Morphine and Tramadol Added to Intra-articular Levobupivacaine-Tenoxicam Combination for Arthroscopic Knee Surgery on Postoperative Pain; a Randomized Clinical Trial. *Anesth Pain Med* 2015; 5 (3): e24047. DOI: 10.5812/aapm.5(3)2015.24047
59. Jawish R, Najdi H, Abi Safi C, Chameseddine A. The effect of intra-articular Tenoxicam on knee effusion after arthroscopy. *Int Orthop* 2015; 39 (7): 1423–6. DOI: 10.1007/s00264-014-2640-3
60. Sanel S, Arpaz O, Unay K et al. Comparison of intra-articular bupivacaine-morphine with bupivacaine-tenoxicam combinations on post-operative analgesia in patients with arthroscopic meniscectomy: a prospective, randomised study. *Int Orthop* 2016; 40 (3): 601–5. DOI: 10.1007/s00264-015-2990-5
61. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012; 35 (12): 1127–46. DOI: 10.2165/11633470-000000000-00000
62. Müller P, Dammann HG, Marinis E, Simon B. Gastrointestinal tolerance of tenoxicam versus diclofenac-Na: an endoscopy double-blind controlled study in healthy probands. *Z Rheumatol* 1989; 48 (5): 243–5.
63. Al-Quorain AA, Satti MB, Marwah S et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy: a comparative endoscopic and histopathological evaluation of the effects of tenoxicam and diclofenac. *J Int Med Res* 1993; 21 (2): 89–97.
64. Perpignano G, Bogliolo A, Puccetti L. Double-blind comparison of the efficacy and safety of etodolac SR 600 mg u.i.d. and of tenoxicam 20 mg u.i.d. in elderly patients with osteoarthritis of the hip and of the knee. *Int J Clin Pharmacol Res* 1994; 14 (5–6): 203–16.
65. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL. Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002–2006. *Fundam Clin Pharmacol* 2013; 27 (2): 223–30. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2011.00991.x
66. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296 (13): 1633–44.
67. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoeconomics Drug Safety* 2013; 22: 559–70.
68. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology* 2015; 23 (1): 1–16.
69. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016; 354: i4857. DOI: 10.1136/bmj.i4857
70. Каратеєв А.Е. Теноксикам. Клини. фармакология и терапия. 2017; 26 (5): 44–50. / Karateev A.E. Tenoksikam. Klin. farmakologija i terapija. 2017; 26 (5): 44–50. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Каратеєв Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, зав. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой».
E-mail: aekarat@yandex.ru