Здоров'я України
XXI століття
МЕДИЧНА ГАЗЕТА
№ 4 (473) 2020 р.
Передплатний індекс – 35272

Застосування теноксикаму в лікуванні остеоартриту й інших больових синдромів різної етіології

Остеоартрит (ОА) є найпоширенішою формою суглобової патології, на яку страждають близько 302 млн людей у світі (Cisternas M.G. et al., 2016; GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators, 2016; Murphy L. et al., 2010; Qin J. et al., 2017). Найчастіше уражаються колінні та кульшові суглоби, а також суглоби рук.

До патологічного процесу при ОА залучаються всі структури суглоба, зокрема відбувається дегенерація хряща, ремоделювання субхондральної кістки й утворення остеофітів, розвивається синовіальне запалення. Наслідками цих розладів є біль, скутість, набряк і втрата нормальної функції суглоба (Kolasinski S.L. et al., 2020). Проблему ОА ми обговорили з **доктором медичних наук, професором Дмитром Геннадійовичем Рекаловим (м. Запоріжжя)**.

? Які основні принципи лікування ОА в наш час?

– Сучасна фармакотерапія ОА передусім спрямована на покращення якості життя шляхом відновлення рухової функції суглоба та зниження інтенсивності запально-деструктивного процесу (Гафаров И.Р. и соавт., 2018; Василевский И.В., 2015). Слід зауважити, що більша частка пацієнтів із цим діагнозом – це особи похилого віку, котрі характеризуються високим показником коморбідності. Це утруднює підбір оптимального лікування та збільшує ризик шлунково-кишкових кровотеч і ускладнень із боку серцево-судинної системи (Алексеева Л.И. и соавт., 2018; Балабанцева А.П., Каратеев А.Е., 2018; Лучихина Л.В. и соавт., 2017).

Основними лікарськими засобами в терапії ОА були й залишаються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), що інгібують фермент циклооксигеназу (ЦОГ), порушуючи метаболізм арахідонової кислоти та блокуючи синтез прозапальних простагландинів (Каратеев А.Е. и соавт., 2018; Зонова Е.В., Каратеев А.Е., 2018). Патогенетичний вплив цих препаратів сприяє зменшенню прогресування ОА, покращенню функціонального стану суглоба та зниженню вираженості болю.

? Якими є особливості НПЗП теноксикаму?

– В основі механізму дії теноксикаму лежить пригнічення активності ізоферментів ЦОГ-1 та -2, що забезпечує зменшення синтезу простагландинів у вогнищі запалення й інших тканинах організму (Балабанцева А.П., Каратеев А.Е., 2018). Важливо, що теноксикам здатен проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр, реалізуючи центральну аналгетичну дію та блокуючи больові імпульси на рівні таламуса (Гафаров И.Р. и соавт., 2019).

Препарат належить до родини оксикамів – похідних енолікової кислоти, котрі, на відміну від більшості інших НПЗП, не містять у своїй структурі карбоксильної групи (Xu S. et al., 2014). Оксикам зв'язуються з активною зоною ферментативного каналу ЦОГ, утворюючи численні гідрофобні й один водневий зв'язок. Формування цих структур визначає тривалішу протизапальну дію оксикамів і більшу селективність до ЦОГ-2 порівняно зі стандартними неселективними НПЗП (Xu S. et al., 2014). Важливо, що оксикам здатні впливати не лише на активність ЦОГ-2, а й на активність матриксної простагландин-E_2-синтетази, котра є основним ферментом синтезу головного медіатора запалення – простагландину E_2.

Теноксикам являє собою неселективний інгібітор ЦОГ-2, проте співвідношення інгібувальних концентрацій ЦОГ-2/ЦОГ-1 для цього препарату становить 1,34 (наприклад, для індометацину – понад 10) (Lora M. et al., 1997). Додатковою сприятливою властивістю теноксикаму є антиоксидантна дія (Van Antwerpen P., Nève J., 2004; Ferrari G.V. et al., 2015; Ozgocmen S. et al., 2005).

? Охарактеризуйте, будь ласка, фармакокінетику та фармакодинаміку теноксикаму.

– Цей лікарський засіб практично повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Біодоступність теноксикаму становить 99%. Для досягнення пікової концентрації теноксикаму в крові зазвичай потрібно близько 2 год, однак уже через 30 хв після перорального прийому цю речовину можна визначити в крові. У зв'язку з низькою ліпофільністю та високою гідрофобністю теноксикам надходить у тканини організму поступово. Тривалий період напіврозпаду препарату забезпечує стійкий тривалий ефект (Nilsen O.G., 1994).

? Чи давно використовується теноксикам і в яких країнах він представлений?

– Теноксикам є ефективним, надійним і перевіреним часом НПЗП, що застосовується у світовій медичній практиці близько 40 років (Nilsen O.G., 1994). За час свого існування він пройшов випробування як науковими дослідженнями, так і реальною клінічною практикою. Станом на 2016 р. теноксикам зареєстрований та активно використовується в 14 країнах Євросоюзу – Бельгії, Болгарії, Великій Британії, Греції, Данії, Ісландії, Іспанії, Італії, Кіпру, Люксембургу, Португалії, Румунії, Франції, Швеції (European Medicine Agency, 2016).

? Чи має теноксикам хондропротекторний ефект?

– Питання щодо хондропротекторного чи, навпаки, хондродеструктивного ефекту надзвичайно важливе у виборі НПЗП. Теноксикам не лише сприяє зменшенню накопичення лейкоцитів у вогнищі запалення, а й знижує активність протеогліканази та колагенази в хрящі людини, таким чином реалізуючи хондропротекторну дію (Гафаров И.Р. и соавт., 2019). Дослідження зразків людського хряща показало, що теноксикам чинить сприятливий вплив на баланс гіалуронової кислоти при ОА, запобігаючи втраті хрящової тканини (Manicourt D.H. et al., 1994).

? Які дослідження вивчали ефективність теноксикаму при ревматичних захворюваннях суглобів?

– Препарат відмінно вивчений у низці клінічних досліджень. Численні порівняння теноксикаму з іншими лікарськими засобами (піроксикамом, диклофенаком, кетопрофеном) у пацієнтів з ОА виявили, що за знеболювальним і протизапальним ефектом він відповідав або перевищував контрольні препарати, проте характеризувався меншою кількістю небажаних побічних реакцій (Simpson J. et al., 1989; Moser U. et al., 1989; Ejstrup L. et al., 1989; Bellamy N. et al., 1993).

У дослідженні І.Р. Гафарова та співавт. (2018) оцінювали ефективність і безпеку застосування локальної періартикулярної (п/а) терапії теноксикамом (Артоксан, World Medicine) ОА колінного суглоба в період гострої фази запалення. Учасницями дослідження стали 43 пацієнтки віком 50-55 років з ОА колінного суглоба II стадії за класифікацією Kellgren – Lawrence, яких було розподілено на групи внутрішньом'язового (в/м) та п/а введення теноксикаму. Стан пацієнток оцінювали за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), індексом функціональної активності та скутості (WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteorthritis Index). Хоча покращення було зафіксовано в обох групах, автори відзначили дещо кращий результат у групі локальної терапії: позитивна відповідь на лікування за критеріями Міжнародного товариства з вивчення ОА (OARSI) спостерігалася

у 85% пацієнток групи в/м уведення та в 91% учасниць групи п/а введення. Найчастішими побічними явищами були геморагії на місці ін'єкцій (у 2 пацієнток кожної групи); в одної хворої 1-ї групи відзначалася гастралгія. Було зроблено висновок щодо ефективності застосування як в/м, так і п/а терапії ОА за допомогою теноксикаму. Крім того, отримано дані про доцільність в/м уведення теноксикаму задля достовірного покращення якості життя, зменшення вираженості больового синдрому та відновлення функціональної активності. Отже, застосування місцевої п/а терапії теноксикамом є доцільним, оскільки саме зазначений вид лікування дав змогу забезпечити зниження активності запалення, підтверджене даними ВАШ, WOMAC і артросонографії колінного суглоба.

Чи дієвий теноксикам при болю в спині?

– Є дані стосовно двотижневого курсу лікування теноксикамом зазначеної категорії хворих. Під час спостереження відзначали істотне зменшення болю та покращення функції хребта у хворих із гострим неспецифічним болем у спині (Szpalski M., Hayez J., 1994).

При яких іще видах болю може застосовуватися теноксикам?

– Ми можемо впевнено казати, що теноксикам ефективний при ОА, доцільний у застосуванні при ревматоїдному артриті, анкілозивному спондиліті, подагрі, неспецифічному болю в нижній частині спини. Крім того, ефективність при вираженому больовому синдромі дає можливість пропонувати застосування теноксикаму як компонента мультимодальної періопераційної аналгезії та в разі післяопераційного болю (Каратеев А.Е., 2017). I. Gunusen і співавт. (2012) показали, що застосування теноксикаму достовірно зменшувало інтенсивність болю та потребу в морфіні в жінок після гістеректомії. Сумарна середня доза морфіну, котру отримували пацієнтки групи теноксикаму, становила 44,8±17,4 мг, групи парацетамолу – 64,6±19,6 мг, групи плацебо – 69,2±22,1 мг ($p<0,05$). Завдяки теноксикаму зменшилася потреба в морфіні в пацієнтів після холецистектомії (Munro F. et al., 1998).

Цікаво також, що в жінок після кесаревого розтину на тлі спінальної анестезії теноксикам давав змогу зменшити частоту та ступінь вираженості таких симптомів, як брадикардія, нудота, блювання, відчуття стискання в грудній клітці, дискомфорт у спині та животі. На думку авторів, причиною цього є здатність теноксикаму блокувати парасимпатичні шляхи вагусного нерва, зменшуючи вісцеральний біль і симптоми, спричинені ваготонією (Chen S.-H. et al., 2017).

Теноксикам може використовуватися для усунення гострого болю після видалення зуба (Cheung L.K., Rodrigo C., 1992; Zacharias M. et al., 2004; Arslan H. et al., 2011; Roelofse J.A. et al., 1996). Зокрема, в дослідженні V. Kaplan і C.N. Eroglu (2016) теноксикам (20 мг) продемонстрував вираженішу знеболювальну дію в пацієнтів після видалення третього моляра, ніж флурбіпрофен (200 мг) і диклофенак (100 мг), причому як у перші післяопераційні години, так і в подальші дні спостереження.

За умови ін'єкційного введення теноксикам швидко усуває больові відчуття при нирковій і біліарній кольці (Cevik E. et al., 2012; Kekeç Z. et al., 2000; Al-Waili N.S., Saloom K.Y., 1998; Masudi T. et al., 2016).

Питання безпеки НПЗП є надзвичайно важливим. Які є дані стосовно безпеки теноксикаму?

– Порівняння теноксикаму (20 мг/добу) та диклофенаку (100 мг/добу) в здорових добровольців продемонструвало достовірно меншу частоту пошкоджень слизової оболонки шлунково-кишкового тракту на тлі прийому теноксикаму (Müller P. et al., 1989). Подібні результати отримали й A. Al-Quorain і співавт. (1993), у дослідженні яких пошкодження слизової оболонки травної системи було відзначено у 21% пацієнтів групи теноксикаму та 41% учасників групи диклофенаку. Множинні геморагії й ерозії були зафіксовані в 5 та 18% представників цих груп відповідно.

Аналіз французької системи фармаконагляду виявив, що при лікуванні теноксикамом частота небажаних побічних явищ була низькою (0,42 випадки на 1 млн прийнятих доз). Цей показник виявився аналогічним мелоксикаму (0,41) та достовірно нижчим за аналогічні ефекти диклофенаку (0,58) та кетопрофену (0,78) (Lapeyre-Mestre M. et al., 2013).

Що стосується кардіоваскулярної безпеки теноксикаму, то масштабний аналіз A. Arfe та співавт. (2016) за участю 92 163 хворих на серцеву недостатність і понад 8 млн осіб контрольної групи виявив, що теноксикам майже не підвищував ризик розвитку серцевої недостатності (відносний ризик 1,06; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,80-1,41). Натомість для диклофенаку цей показник становив 1,19 (95% ДІ 1,15-1,24).

Із метою оцінки безпеки теноксикам порівнювали з ацеклофенаком, якому властиві хороша переносимість і низький ризик тяжких побічних ефектів. Так, у дослідженні F. Perez-Ruiz і співавт. (1996) при зіставленні профілю небажаних побічних реакцій теноксикаму (20 мг/добу) й ацеклофенаку (200 мг/добу) в пацієнтів із ревматоїдним артритом протягом 3 міс терапії було продемонстровано, що ефективність препаратів через 2 тиж та наприкінці дослідження була однаковою. Ба більше, частота побічних ефектів також практично не відрізнялася та становила 4,1% у групі ацеклофенаку й 6,2% у групі теноксикаму. Достовірних відмінностей у кількості ускладнень із боку шлунково-кишкового тракту зафіксовано не було. L. Villa Alcazar і співавт. (1996) провели аналогічне дослідження за участю хворих на анкілозивний спондиліт. Через 3 міс лікування ефект препаратів за рівнем болю та функції хребта був однаковим, а частота побічних ефектів у групі ацеклофенаку була навіть дещо вища, ніж серед хворих, які приймали теноксикам.

Отже, якими є переваги препарату Артоксан?

– Теноксикам (Артоксан, World Medicine) вигідно відрізняють від інших НПЗП швидкий початок потужного аналгетичного ефекту, тривала дія (період напіввиведення препарату становить 49-81 год), зручність застосування (1 р/добу) та хороша переносимість. Окрім того, наявність двох форм випуску (ін'єкційної й таблетованої) дає змогу застосовувати ступеневу терапію, починаючи з ін'єкційних форм і продовжуючи більш тривалий прийом препарату в таблетках (Гафаров И.Р. и соавт., 2019; Каратеев А.Е., 2017).

Підготувала ***Лариса Стрільчук***