DOI

Ключові слова: *теноксикам, НПЗП, остеоартрит, ревматоїдний артрит, анкілозивний спондиліт, бурсит, гострий біль.*

ТЕНОКСИКАМ: ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

У статті розглянуто особливості фармакокінетики та фармакодинаміки препарату теноксикам. Наведено результати досліджень щодо ефективності та профілю безпеки (у тому числі в умовах рутинної клінічної практики) теноксикаму при лікуванні пацієнтів із різними ревматологічними патологіями, зокрема остеоартритом, ревматоїдним артритом та анкілозивним спондилітом. Крім того, продемонстровано, переваги застосування теноксикаму при гострому больовому синдромі, наприклад, при нирковій та біліарній коліках. Детально розглянуто особливості профілю безпеки препарату.

АКТУАЛЬНІСТЬ

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) належать до поширеної у клінічній практиці групи лікарських засобів. Велика популярність НПЗП зумовлена їх широким спектром ефектів — протизапальним, анальгезивним та жарознижувальним — актуальним при великій кількості патологій. Препарати включені у протоколи і стандарти лікування ревматичних захворювань, патогенетичні механізми розвитку яких пов'язані із процесами запалення [1].

Сьогодні НПЗП — одна з найбільших фармакологічних груп: наразі спектр НПЗП, доступних лікарю, налічує понад 20 міжнародних непатентованих найменувань. Така різноманітність ставить лікаря перед непростим вибором — який препарат призначити конкретному пацієнту в тій чи іншій клінічній ситуації? Відомо, що у клінічній практиці на результат застосування лікарських засобів впливає безліч факторів, пов'язаних з характером захворювання, індивідуальною чутливістю пацієнта і наявністю коморбідних патологій. Також велике значення мають фармакологічні особливості препарату, що визначають швидкість його дії, тривалість ефекту і ризик розвитку побічних реакцій [2].

Серед численних груп НПЗП великий інтерес становлять оксиками (мелоксикам, піроксикам, теноксикам, лорноксикам), що належать до НПЗП із проміжною селективністю [3]. Важливою перевагою оксикамів вважається їх здатність впливати не лише на циклооксигеназу (ЦОГ)-2, а й на матриксну простагландин (ПГ) E_2-синтетазу, яка відповідає за синтез найважливішого медіатора запалення — $ПГE_2$. Серед представників групи оксикамів виділяється теноксикам — препарат, який широко застосовується в багатьох країнах і завоював довіру лікарів та пацієнтів як дієвий анальгетик із хондропротекторними властивостями [4].

Переваги теноксикаму перевірені часом, адже він широко застосовується у клінічній практиці із 1982 р. Наразі теноксикам зареєстрований і успішно застосовується у 14 країнах Європейського Союзу, таких як Бельгія, Болгарія, Великобританія, Греція, Данія, Ісландія, Іспанія, Італія, Кіпр, Люксембург, Португалія, Румунія, Франція та Швеція [5]. Також він доступний у різних лікарських формах (пероральних, ін'єкційних та у формі супозиторіїв) у країнах Азії, Північної та Південної Америки, включно з Японією та США [6].

Теноксикам належить до традиційних НПЗП — неселективних інгібіторів ЦОГ-2, що зумовлюють анальгезивну, протизапальну, жарознижувальну дію. В основі механізму дії лежить неселективне блокування активності ізоферментів ЦОГ-1 та ЦОГ-2, що призводить до порушення синтезу ПГ та тромбоксанів. Співвідношення інгібуючих концентрацій ЦОГ-2/ЦОГ-1 для нього становить 1,34 (наприклад для індометацину — >10) [7]. Крім основного фармакологічного ефекту (блокади ЦОГ-2), теноксикам виявляє антиоксидантні властивості, пригнічуючи утворення активних форм кисню, зокрема супероксид-аніонів, а також інгібує синтез окису азоту [8–10].

Крім того, теноксикам має хондропротекторні властивості, що дуже важливо у його застосуванні при терапії ревматологічних патологій. Так, результати досліджень *in vitro* також свідчать, що теноксикам може виступати акцептором активного кисню у ділянці запалення та має здатність пригнічувати металопротеїнази (стромелізин та колагеназу), що спричиняють руйнування хряща. Аналогічні результати отримані в експерименті на тваринах, які підтвердили наявність хондропротекторного ефекту теноксикаму при остеоартриті (ОА) [11].

Теноксикам має збалансовані фармакодинамічні характеристики. Після перорального застосування теноксикам швидко і повністю всмоктується у травному тракті (біодоступність становить 99%) і виявляється у крові вже через 30 хв після перорального прийому [2]. Його максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 2 год після прийому.

Теноксикам добре проникає у синовіальну рідину у концентрації, приблизно вдвічі меншій, ніж у плазмі крові. Теноксикам практично повністю (на 99%) зв'язується з білками плазми крові, при цьому за ра-

хунок низької ліпофільності та високої іонізації його проникнення у тканини відбувається плавно і поступово: пікова концентрація в синовіальній рідині становить ⅓ від вмісту в плазмі крові та досягається приблизно через 20 год [2].

Теноксикам майже повністю виводиться з організму у вигляді метаболітів. Приблизно ⅔ введеної дози виділяється нирками, решта — із жовчю. Середній період напіввиведення теноксикаму становить 72 год.

Змін фармакокінетики теноксикаму залежно від віку пацієнта не виявлено. Результати досліджень за участю пацієнтів літнього віку з нирковою недостатністю або цирозом печінки дають змогу припустити, що немає необхідності у корекції дози для досягнення концентрації теноксикаму у плазмі крові, аналогічної такій у здорових добровольців. Дослідження фармакокінетики теноксикаму продемонстрували, що немає необхідності коригувати його дозу у пацієнтів із порушеннями роботи нирок, у тому числі з нирковою недостатністю [12]. В іншому дослідженні встановлено, що пацієнти з помірним порушенням функції нирок та ревматоїдним артритом (РА) можуть застосовувати теноксикам як мінімум упродовж 3 міс без ризику ускладнень з боку нирок [13].

Фармакокінетичний профіль у пацієнтів літнього віку та з ревматичними захворюваннями зіставний із таким у здорових добровольців.

Так, в ході клінічних досліджень було показано, що кінетика теноксикаму у осіб літнього віку (середній вік — 81 рік) є аналогічною такій у здорових молодих добровольців [14].

Таким чином, основними показаннями для застосування теноксикаму є зменшення вираженості болю та запалення при ОА та РА, а також короткочасне лікування у разі гострих захворювань опорно-рухового апарату, включаючи розтягнення, вивихи та інші ушкодження м'яких тканин. При неможливості перорального застосування теноксикам також доступний в ін'єкційній формі для внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕНОКСИКАМУ ПРИ ТЕРАПІЇ РЕВМАТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Теноксикам вже давно й успішно застосовується при різних патологіях ревматологічного спектра, за ці роки накопичено великий обсяг даних щодо ефективності та профілю безпеки препарату при застосуванні пацієнтами з такими хронічними ревматичними захворюваннями, як ОА, РА і анкілозивний спондиліт (АС).

Остеоартрит та ревматоїдний артрит

З метою вивчення ефективності та безпеки теноксикаму проведено серію масштабних рандомізованих клінічних досліджень. Так, відповідно до результатів 12-тижневого подвійного сліпого паралельного клінічного дослідження, метою якого було порівняти ефективність та профіль безпеки теноксикаму 20 мг/добу та піроксикаму 20 мг/добу у 1328 пацієнтів з ОА і РА, встановлено, що застосування обох препаратів дозволило зменшити вираженість больового синдрому та покращити рухливість [15]. Ранкова рухова обмеженість зменшилась як у пацієнтів з ОА, так і в пацієнтів з РА, але у пацієнтів з РА ефект був більш виражений. Також виявлено дещо вищу ефективність теноксикаму при лікуванні пацієнтів з ОА. При цьому обидва препарати добре переносилися. Поряд з цим у пацієнтів, які приймали теноксикам, спостерігалася менша кількість серйозних побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) порівняно з групою піроксикаму.

Ще одне велике рандомізоване клінічне дослідження ефективності теноксикаму за участю >1,5 тис. пацієнтів було проведене у Швейцарії. В ході дослідження оцінювали ефективність теноксикаму 20 мг/добу, піроксикаму 20 мг/добу і диклофенаку 100 мг/добу у пацієнтів з ОА і ревматичною патологією навколосуглобових м'яких тканин [16]. Встановлено, що теноксикам був таким же ефективним, як і піроксикам та диклофенак, при цьому теноксикам зумовив меншу кількість побічних подій, вони були менш вираженими, а також спостерігалася менша кількість відміни препарату. Зокрема, доведено, що теноксикам має сприятливіший профіль безпеки щодо ШКТ та центральної нервової системи. Таким чином, теноксикам має сприятливе співвідношення ризик/користь і може бути рекомендований для лікування пацієнтів із хронічним болем, спричиненим запаленням внаслідок дегенеративних захворювань опорно-рухового апарату та ревматичних патологій навколосуглобових м'яких тканин. Аналогічні результати отримані датськими вченими при порівнянні ефективності теноксикаму 20 мг/добу та кетопрофену 200 мг/добу у 307 пацієнтів з ОА [17]. Теноксикам також виявився таким же ефективним, як і кетопрофен, натомість при порівнянні сумарна частота побічних подій становила 29,0 і 47,3% відповідно ($p<0,05$). Сприятливий профіль безпеки теноксикаму підтверджують результати іншого дослідження, проведеного за участю 98 пацієнтів з ОА, яке тривало 12 тиж [18]. Так, показано, що при однаковій ефективності (за індексом WOMAC) теноксикам 20 мг/добу має сприятливіший профіль безпеки порівняно з диклофенаком 150 мг/добу, зокрема, переносимість теноксикаму була достовірно кращою за таку диклофенаку: сумарна частота побічних реакцій становила 43,8 і 66,0% відповідно ($p<0,05$). Теноксикам 20 мг/добу також продемонстрував аналогічну ефективність, як і ацеклофенак 200 мг/добу, у пацієнтів з РА протягом 3 міс. Профіль безпеки обох препаратів був також практично зіставним, а кількість побічних ефектів з боку ШКТ достовірно не відрізнялася [19].

Наведені дані підтверджують і результати метааналізу 18 рандомізованих клінічних досліджень, у 12 з яких теноксикам порівнювали з піроксикамом, у 3 — з диклофенаком і у 2 — з індометацином. Згідно з отриманими даними, теноксикам був ефективнішим і краще переносився, ніж піроксикам; теноксикам не поступався індометацину та диклофенаку в ефективності і був пов'язаний із меншою кількістю побічних реакцій [20].

Рутинна клінічна практика

Оскільки теноксикам давно застосовується у клінічній практиці, у розпорядженні спеціалістів є широкий спектр даних, накопичених у процесі обсервацій-

них та ретроспективних клінічних досліджень. Безумовно, результати застосування у рутинній клінічній практиці мають велике значення для оцінки ефективності та профілю безпеки препарату при застосуванні у різних категорій пацієнтів із різними супутніми патологіями. Для оцінки клінічних переваг теноксикаму проведена серія обсерваційних досліджень, в яких цей препарат вивчали в реальній клінічній практиці.

Результати масштабного 4-тижневого обсерваційного клінічного дослідження, в якому взяли участь близько 2 тис. амбулаторних пацієнтів із захворюваннями опорно-рухового апарату, більшість з яких (84,3%) хворіли на ОА, продемонстрували, що у 81,1% пацієнтів відбулося істотне поліпшення стану після курсу терапії теноксикамом [21].

В іншому великому 12-тижневому клінічному дослідженні, в якому взяли участь майже 3 тис. пацієнтів з ОА та РА, встановлено, що теноксикам дозволяє успішно контролювати основні симптоми захворювання. При цьому близько 60% пацієнтів продовжували застосовувати теноксикам понад 3 міс, а 31% — продовжили його прийом до 1 року [22].

При порівнянні ефективності та профілю безпеки теноксикаму та індометацину при ОА в умовах рутинної клінічної практики також показана аналогічна ефективність цих двох НПЗП, при цьому теноксикам продемонстрував статистично достовірно кращу переносимість та меншу кількість побічних ефектів порівняно з індометацином [23]. Аналогічні результати отримані при порівнянні ефективності застосування у рутинній медичній практиці теноксикаму 20 мг/добу, диклофенаку 100 мг/добу і піроксикаму 20 мг/добу у 625 пацієнтів з ОА і ревматичною патологією навколосуглобових м'яких тканин. Так, теноксикам не поступався за ефективністю іншим НПЗП, демонструючи переваги щодо профілю безпеки у розрізі частоти побічних реакцій [24].

Тривале застосування теноксикаму

Висока ефективність, хороша переносимість та зручність застосування зробили теноксикам обґрунтованим вибором в разі необхідності тривалого лікування пацієнтів із ревматичною патологією. На користь цього свідчать дані довготривалих досліджень застосування теноксикаму. Зокрема, теноксикам успішно застосовувався у пацієнтів з ОА протягом 6 міс [25], 12 міс [26], а у пацієнтів з РА — навіть протягом 4 років [27].

Анкілозивний спондиліт

У ході клінічних досліджень за участю майже 300 пацієнтів з АС порівнювали ефективність теноксикаму та ацеклофенаку [28]. Так, встановлено, що через 3 міс лікування ефективність препаратів стосовно зменшення вираженості болю та поліпшення функції хребта не відрізнялася. При цьому частота побічних реакцій при застосуванні ацеклофенаку була дещо вищою порівняно із такою при прийомі теноксикаму. Відповідно, частота відміни ацеклофенаку через розвиток побічних реакцій була вищою.

В іншому клінічному 52-тижневому дослідженні, в якому взяли участь 40 пацієнтів з АС, вивчали ефективність регулярного прийому теноксикаму 20 мг/добу порівняно із прийомом НПЗП на вимогу [29]. Показано, що застосування теноксикаму в регулярному режимі сприяло зменшенню початково підвищених показників активності АС — індексів BASDAI та ASDAS, на відміну від прийому НПЗП на вимогу. Заміна неефективного тривалого прийому НПЗП у режимі на вимогу на постійний прийом теноксикаму асоціюється зі швидким (протягом 4 тиж) зменшенням вираженості клінічної активності АС.

ТЕНОКСИКАМ ПРИ ЛІКУВАННІ У РАЗІ ГОСТРОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ

Теноксикам також ефективний у разі гострого больового синдрому при широкому спектрі захворювань. Так, теноксикам успішно застосовується для усунення больового синдрому у разі гострої ниркової та біліарної коліки. Внутрішньовенне або внутрішньом'язове введення препарату швидко і значно знижує вираженість больових відчуттів і частоту ускладнень, пов'язаних із цією патологією [30–34]. При цьому встановлено, що теноксикам виражено купірує біль за шкалою ВАШ та є ефективним лікуванням у разі ниркової коліки [30].

Цікавим, є те, що в ряді країн теноксикам застосовується шляхом локального внутрішньо- і навколосуглобового введення при патології суглобів або навколосуглобових м'яких тканин, що дозволяє досягти істотного поліпшення стану пацієнтів, зокрема хворих на ОА колінного суглоба [35, 36]. Слід зазначити, що ефективність теноксикаму для перорального застосування та внутрішньосуглобового введення препарату, згідно із результатами досліджень, достовірно не відрізняється у пацієнтів з ОА [37]. Тому внутрішньосуглобове введення теноксикаму може бути альтернативним методом терапії для тих пацієнтів, яким з тих чи інших причин не показане пероральне лікування.

Менеджмент больового синдрому в плечовому суглобі

При імпінджмент-синдромі з ознаками тендиніту ротаторної манжети і субакроміального бурситу за даними МРТ у близько 40 пацієнтів порівнювали ефективність локального введення теноксикаму (по 20 мг тричі з інтервалом в 1 тиж) та метилпреднізолону ацетату (40 мг одноразово) [38]. Оцінювали динаміку болю за ВАШ. Згідно з результатами дослідження встановлено, що через 6 тиж у групі метилпреднізолону інтенсивність болю знизилася з 6,2 до 3,6 см, у групі теноксикаму — з 7,8 до 2,6 см. Таким чином, субакроміальне введення теноксикаму можна успішно застосовувати в лікуванні пацієнтів з імпінджмент-синдромом. Аналогічне дослідження з метою порівняння теноксикаму 20 мг і метилпреднізолону 40 мг проведене за участю пацієнтів із плантарним фасцитом. Згідно з отриманими результатами, обидва препарати були ефективними і викликали зіставне зменшення вираженості болю через 6 і 12 год після ін'єкції [39].

В іншому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні показано, що навколосуглобові ін'єкції теноксикаму статистично достовірно ефективніше за плацебо усувають біль за шкалою ВАШ під час активних рухів та у стані спокою, покращують рух-

ливість та загальний стан за оцінкою пацієнта та лікаря [40]. При цьому показники профілю безпеки у групі, в якій застосовували теноксикам, та в групі плацебо статистично не відрізнялись. Отримані результати свідчать про те, що теноксикам 20 мг, що вводиться місцево, є ефективним засобом для зменшення вираженості болю та покращення рухливості в ділянці плеча у пацієнтів із болем у плечовому суглобі, який має сприятливий профіль безпеки та добре переноситься. Місцеве введення теноксикаму є перспективним новим методом лікування у разі гострих, болісних, локальних запальних процесів у ревматології, ортопедії, фізичній та спортивній медицині.

ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ ТЕНОКСИКАМУ ПОРІВНЯНО З ІНШИМИ ПРЕДСТАВНИКАМИ КЛАСУ НПЗП

Виходячи із вищенаведеного, можна підсумувати, що хоча для теноксикаму характерні класспецифічні для НПЗП побічні ефекти, порівняно з рядом інших НПЗП теноксикам має сприятливіший профіль безпеки, зокрема щодо побічних реакцій з боку ЖКТ [2].

Вивченню профілю безпеки теноксикаму було присвячено ряд окремих досліджень. Зокрема, вивчали дію теноксикаму на слизову оболонку верхніх відділів ШКТ. У дослідженні, в якому порівнювали частоту змін слизової оболонки шлунка у 36 пацієнтів, які отримували теноксикам 20 мг або диклофенак 100 мг протягом 4 тиж, встановлено, що пошкодження слизової оболонки мало місце у 21 і 41% хворих відповідно. При цьому множинні геморагії та ерозії (>10) виявлені лише у 5% пацієнтів, які отримували теноксикам, і 18% пацієнтів, що приймали диклофенак [41]. Аналогічні дані були отримані в іншому дослідженні, в якому порівнювали частоту ендоскопічних змін після 14-денного прийому теноксикаму 20 мг/добу і диклофенаку 100 мг/добу у здорових добровольців, зокрема, теноксикам рідше викликав пошкодження слизової оболонки [42]. Також показано, що прийом теноксикаму пов'язаний з меншою кількістю побічних реакцій, ніж застосування піроксикаму [6].

Теноксикам має переваги і щодо серцево-судинної безпеки. Так, аналіз взаємозв'язку між прийомом НПЗП і розвитком серцевої недостатності у майже 100 тис. пацієнітів, госпіталізованих у зв'язку з цією патологією в Нідерландах, Німеччині, Великобританії та Італії у 2000–2010 рр., показав, що теноксикам практично не підвищував ризик розвитку серцевої недостатності (відносний ризик (ВР) 1,06, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,80–1,41) [43]. Для порівняння для диклофенаку цей показник становив: ВР 1,19, 95% ДІ 1,15–1,24.

Дані системи фармаконагляду Франції також підтверджують сприятливіший профіль безпеки теноксикаму порівняно з деякими іншими популярними НПЗП [44]. Так, після аналізу більше ніж 40 тис. спонтанних повідомлень про серйозні побічні реакції, зареєстрованих у 2002–2006 рр., зроблено висновок, що при лікуванні теноксикамом частота побічних реакцій була низькою (0,42 випадку на 1 млн прийнятих доз). Для порівняння аналогічний показник для диклофенаку становив 0,58, а для кетопрофену — 0,78.

ВИСНОВКИ

Теноксикам — неселективний НПЗП, який широко застосовується в ревматологічній практиці, зокрема при ОА, РА та АС, а також може застосовуватися для зменшення вираженості гострого больового синдрому при захворюваннях опорно-рухового апарату різної природи. За десятиліття успішного застосування теноксикаму накопичено велику доказову базу щодо високої ефективності та хорошої переносимості препарату як у вигляді результатів рандомізованих клінічних досліджень, так і обсерваційних випробувань в умовах рутинної клінічної практики. Важливо підкреслити, що при застосуванні теноксикаму відзначалася менша кількість побічних ефектів порівняно із багатьма іншими популярними НПЗП, зокрема щодо ШКТ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Enthoven W.T., Roelofs P.D., Koes B.W.** (2017) NSAIDs for chronic low back pain. Jama, 317(22): 2327–2328.
2. **Каратеев А.Е.** (2017) Теноксикам. Клин. фармакол. терап., 26(5): 44–50.
3. **Борткевич О.П.** (2017) Перспективи індивідуалізації лікування нестероїдними протизапальними препаратами в ревматології. Ревматологія, 2: 66–68.
4. **Nilsen O.G.** (1994) Clinical pharmacokinetics of tenoxicam. Clin. Pharmacokinet., 26 (1): 16–43.
5. **http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Periodic_safety_update_single_assessment/2016/10/WC500214741.pdf**
6. **Moore O.A., McIntyre M., Moore R.A. et al.** (2009) Single dose oral tenoxicam for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews, 3.
7. **Lora M., Morisset S., Menard H.A. et al.** (1999) 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, 56(5): 361–367.
8. **van Antwerpen P., Nève J.** (2004) In vitro comparative assessment of the scavenging activity against three reactive oxygen species of nonsteroidal anti-inflammatory drugs from the oxicam and sulfoanilide families. Eur. J. Pharmacol., 496(1–3): 55–61.
9. **Ferrari G.V., Natera J., Montaña P.** (2015) Scavenging of photogenerated ROS by Oxicams. Possible biological and environmental implications. J. Photochem. Photobiol. B., 153: 233–239.
10. **Ozgocmen S., Ardicoglu O., Erdogan H. et al.** (2005) In vivo effect of celecoxib and tenoxicam on oxidant/ anti-oxidant status of patients with knee osteoarthritis. Ann. Clin. Lab. Sci., 35(2): 137–143.
11. **Ozkan F. U., Uzer G., Türkmen I. et al.** (2015) Intra-articular hyaluronate, tenoxicam and vitamin E in a rat model of osteoarthritis: evaluation and comparison of chondroprotective efficacy. Int. J. Clin. Exper. Med., 8(1): 1018–1026.
12. **Horber F.F., Guentert T.W., Weidekamm E. et al.** (1986) Pharmacokinetics of tenoxicam in patients with impaired renal function. Eur. J. Clin. Pharmacol., 29(6): 697–701.
13. **Bird H.A., Clarke A.K., Fowler P.D. et al.** (1989) An assessment of tenoxicam, a nonsteroidal anti-inflammatory drug of long half-life, in patients with impaired renal function suffering from osteoarthritis or rheumatoid arthritis. Clin. Rheumatol., 8(4): 453–460.
14. **Nilsen O.G., Walstad R.A., Eckert M. et al.** (1988) Single and multiple dose pharmacokinetics of tenoxicam in the elderly. Eur. J. Clin. Pharmacol., 35(5): 563–566.
15. **Simpson J., Golding D.N., Freeman A.M. et al.** (1989) A large multicentre, parallel group, double-blind study comparing tenoxicam and piroxicam in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Br. J. Clin. Pract., 43(9): 328–333.
16. **Moser U., Waldburger H., Schwarz H.A., Gobelet C.A.** (1989) 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., 80: 71–80.

17. **Ejstrup L., Knudsen J.V., Petersen L.** (1989) A randomised double-blind multicentre trial comparing tenoxicam and ketoprofen in osteoarthritis. Scand. J. Rheumatol., 80: 48–53.

18. **Bellamy N., Buchanan W.W., Chalmers A. et al.** (1993) A multicenter study of tenoxicam and diclofenac in patients with osteoarthritis of the knee. J. Rheumatol., 20(6): 999–1004.

19. **Perez-Ruiz F., Alonso-Ruiz A., Ansoleaga J.J.** (1996) Comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and tenoxicam in rheumatoid arthritis. Clin. Rheumatol., 15(5): 473–477.

20. **Riedemann P.J., Bersinic S., Cuddy L.J. et al.** (1993) A study to determine the efficacy and safety of tenoxicam versus piroxicam, diclofenac and indomethacin in patients with osteoarthritis: a meta-analysis. J. Rheumatol., 20(12): 2095–2103.

21. **Kraag G.R., Gordon D.A., Ménard H.A. et al.** (1994) Patient compliance with tenoxicam in family practice. Clin. Ther., 16(3): 581–593.

22. **Langdon C.G., Moran D.G., Jamieson V. et al.** (1990) A multicentre study of tenoxicam review for the treatment of osteo-arthritis and rheumatoid arthritis in general practice. J. Int. Med. Res., 18(6): 489–496.

23. **Hooper P. A., O'Brien K., Spence S.** (1989) A randomized, double-blind study to compare tenoxicam with sustained release indomethacin in osteoarthritic patients treated in general practice. J. Int. Med. Res., 17(1): 17–23.

24. **Marcolongo R., Fioravanti A.** (1991) Clinical experiences with tenoxicam. Preliminary results of a multicenter study. Recenti. Prog. Med., 82(4): 242–249.

25. **Nived O., Sturfelt G., Eckernäs S.A., Singer P.** (1994) 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., 21(8): 1537–1541.

26. **Lund B., Andersen R.B., Fossgreen J. et al.** (1987) 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., 9(2): 58–67.

27. **Lalos J., Tsachalos P., Gallis L.** (1989) Long-term (four year) clinical trial with tenoxicam and basis therapy in patients suffering from rheumatoid arthritis. Scand. J. Rheumatol. Suppl, 80: 67–70.

28. **Villa Alcázar L.F., de Buergo M., Rico Lenza H., Montull Fruitós E.** (1996) 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., 23(7): 1194–1199.

29. **Гайдукова И.З., Апаркина А.В., Хондкарян Э.В., Ребров А.П.** (2018) Эффективность теноксикама у больных с анкилозирующим спондилитом. Журн. неврол. и псих. им. С.С. Корсакова, 118(2): 35–39.

30. **Cevik E., Cinar O., Salman N. et al.** (2012) Comparing the efficacy of intravenous tenoxicam, lornoxicam, and dexketoprofen trometamol for the treatment of renal colic. Am. J. Emerg. Med., 30(8): 1486–1490.

31. **Kekeç Z., Yilmaz U., Sözüer E.** (2000) The effectiveness of tenoxicam vs isosorbide dinitrate plus tenoxicam in the treatment of acute renal colic. BJU Int., 85(7): 783–785.

32. **al-Waili N.S., Saloom K.Y.** (1998) Intravenous tenoxicam to treat acute renal colic: comparison with buscopan compositum. J. Pak. Med. Assoc., 48(12): 370–372.

33. **Al-Waili N.S.** (1996) Intramuscular tenoxicam to treat acute renal colic. Br. J. Urol., 77(1): 15–16.

34. **Masudi T., Capitelli-McMahon H., Anwar S.** (2016) Acute pain management in symptomatic cholelithiasis. World J. Gastrointest. Surg., 8(10): 713–718.

35. **Papathanassiou N.P.** (1994) Intra-articular use of tenoxicam in degenerative osteoarthritis of the knee joint. J. Int. Med. Res., 22(6): 332–337.

36. **Unlu Z., Ay K., Tuzun C.** (2006) Comparison of intra-articular tenoxicam and oral tenoxicam for pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee. Clin. Rheumatol., 25(1): 54–61.

37. **Erbas M., Simsek T., Kiraz H.A. et al.** (2015) Comparison of the effectivity of oral and intra-articular administration of tenoxicam in patients with knee osteoarthritis. Braz. J. Anesthesiol., 65(5): 333–337.

38. **Çift H., Özkan F.Ü., Tolu S. et al.** (2015) Comparison of subacromial tenoxicam and steroid injections in the treatment of impingement syndrome. Eklem. Hastalik Cerrahisi, 26(1): 16–20.

39. **Guner S., Onder H., Guner S.I. et al.** (2013) Effectiveness of local tenoxicam versus corticosteroid injection for plantar fasciitis treatment. Orthopedics, 36: e1322–e1326.

40. **Itzkowitch D., Ginsberg F., Leon M. et al.** (1996) Peri-articular injection of tenoxicam for painful shoulders: a double-blind, placebo controlled trial. Clin. Rheumatol., 15(6): 604–609.

41. **al-Quorain A.A., Satti M.B., Marwah S. et al.** (1993) Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy: a comparative endoscopic and histopathological evaluation of the effects of tenoxicam and diclofenac. J. Int. Med. Res., 21(2): 89–97.

42. **Müller P., Dammann H.G., Marinis E., Simon B.** (1989) Gastroduodenal tolerance of tenoxicam versus diclofenac-Na: an endoscopy double-blind controlled study in healthy probands. Z. Rheumatol., 48(5): 243–245.

43. **Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al.** (2013) Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. Pharmacoepidemiol. Drug Saf., 22: 559–570.

44. **Lapeyre-Mestre M., Grolleau S., Montastruc J.L.** (2013) 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., 27(2): 223–230.

ТЕНОКСИКАМ: ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Резюме. *В статье рассмотрены особенности фармакокинетики и фармакодинамики препарата теноксикам. Приведены результаты исследований эффективности и профиля безопасности (в том числе в условиях рутинной клинической практики) теноксикама при лечении пациентов с различной ревматологической патологией, в том числе остеоартритом, ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом. Кроме того, показаны преимущества применения теноксикама при остром болевом синдроме, например, при почечной и билиарной коликах. Подробно рассмотрены особенности профиля безопасности препарата.*

Ключевые слова: теноксикам, НПЗП, остеоартрит, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, бурсит, острая боль.

TENOXICAM: FEATURES OF CLINICAL PRACTICE

Abstract. *There are data on tenoxicam pharmacokinetics and pharmacodynamics in the article. The efficacy and safety of tenoxicam was established in the numerous randomized and observational clinical trials in patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis. Tenoxicam can be used for relief of acute pain, for example, in patients with renal and biliary colic. There are wide variety data on the tenoxicam safety profile in the article.*

Key words: tenoxicam, NSAIDs, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, bursitis, acute pain.

Підготовлено редакцією «Українського ревматологічного журналу»