

Нестероидные противовоспалительные препараты при остеоартрите и неспецифической боли в спине: основные положения по эффективному и безопасному применению (междисциплинарный консенсус)

**Лиля А.М.^{1,2}, Загородний Н.В.³, Алексеева Л.И.^{1,2}, Афанасьев В.В.⁴,
Бутранова О.И.³, Гурьева И.В.^{2,5}, Искра Д.А.⁶, Каратеев А.Е.¹, Минасов Т.Б.⁷,
Рачин А.П.⁸, Таскина Е.А.¹**

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁵ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Минтруда России, Москва;

⁶ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁷ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ⁸Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ⁴Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁵Россия, 127486, Москва, ул. Ивана Сусанина, 3; ⁶Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

⁷Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; ⁸Россия, 119361, Москва, ул. Большая Очаковская, 12

Междисциплинарным советом ведущих специалистов представлены рекомендации для эффективного и безопасного применения в общей амбулаторной практике нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрите и неспецифической боли в спине.

Ключевые слова: междисциплинарный консенсус; нестероидные противовоспалительные препараты; рекомендации по безопасному и эффективному применению.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Лиля АМ, Загородний НВ, Алексеева ЛИ, Афанасьев ВВ, Бутранова ОИ, Гурьева ИВ, Искра ДА, Каратеев АЕ, Минасов ТБ, Рачин АП, Таскина ЕА. Нестероидные противовоспалительные препараты при остеоартрите и неспецифической боли в спине: основные положения по эффективному и безопасному применению (междисциплинарный консенсус). Современная ревматология. 2024;18(6):114–123. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-114-123

Non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and non-specific back pain: basic provisions for effective and safe use (Interdisciplinary consensus)

**Lila A.M.^{1,2}, Zagorodniy N.V.³, Alekseeva L.I.^{1,2}, Afanasyev V.V.⁴, Butranova O.I.³,
Guryeva I.V.^{2,5}, Iskra D.A.⁶, Karateyev A.E.¹, Minasov T.B.⁷, Rachin A.P.⁸, Taskina E.A.¹**

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow; ⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg; ⁵Federal Bureau of Medical and Social Expertise of the Ministry of Labor of Russia, Moscow; ⁶Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁷Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa;

⁸National Association of Comorbid Neurology Experts, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia;

³6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow 117198, Russia; ⁴41, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia;

⁵3, Ivan Susanin Street, Moscow 127486, Russia; ⁶2, Litovskaya Street, Saint-Petersburg 194100, Russia;

⁷3, Lenin Street, Ufa 450008, Russia; ⁸12, Bolshaya Ochakovskaya Street, Moscow 119361, Russia

The interdisciplinary council of leading experts has presented recommendations for the effective and safe use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis and non-specific back pain in general outpatient practice.

Keywords: interdisciplinary consensus; non-steroidal anti-inflammatory drugs; recommendations for safe and effective use.

Contact: Andrey Evgenievich Karateyev; aekarat@yandex.ru

For reference: Lila AM, Zagorodniy NV, Alekseeva LI, Afanasyev VV, Butranova OI, Guryeva IV, Iskra DA, Karateyev AE, Minasov TB, Rachin AP, Taskina EA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and non-specific back pain: basic provisions for effective and safe use (Interdisciplinary consensus). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):114–123. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-114-123

Основные положения

1. Эффективный контроль боли следует рассматривать как первоочередное направление терапии болезней костно-мышечной системы (БКМС), таких как остеоартрит (ОА) и неспецифическая боль в спине (НБС).

2. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются основным классом медикаментов, которые используются для лечения острой и контроля хронической боли при ОА и НБС.

3. Инъекционные формы НПВП целесообразно применять для купирования острой выраженной боли при ОА и НБС.

4. Локальные формы НПВП (ЛФН) эффективны и безопасны, их можно рекомендовать пациентам с ОА и НБС, в том числе имеющим серьезную коморбидную патологию.

5. При назначении НПВП для лечения ОА и НБС обязательно следует учитывать риск развития неблагоприятных реакций (НР). Вероятность их возникновения увеличивается при использовании высоких доз НПВП или при увеличении длительности лечения.

6. Повышение эффективности и безопасности терапии НПВП возможно путем комбинации инъекционных или таблетированных форм с топическими формами препарата, при этом целесообразно комбинировать системные и локальные формы одного и того же действующего вещества.

7. Теноксикам — неселективный НПВП (нНПВП) с высоким анальгетическим и противовоспалительным потенциалом и благоприятным профилем безопасности, что обуславливает его применение при ОА и НБС.

8. Отличительной чертой теноксикама, обеспечивающей выраженность его анальгетического и противовоспалительного эффекта, является возможность воздействия не только на циклооксигеназу (ЦОГ) 2, как у других НПВП, но и непосредственно на синтез основного медиатора боли — простагландина (ПГ) E₂ — за счет подавления активности матриксной ПГЕ₂-синтазы.

9. Преимущество теноксикама заключается в возможности комплексного использования локальной и системных форм, а также перехода от парентерального применения к пероральному в зависимости от динамики интенсивности боли.

БКМС — основная причина развития хронической боли, источник страданий, ухудшения качества жизни и утраты трудоспособности миллионов людей. Согласно данным Росстата, на 2022 г. общее число пациентов с БКМС достигло 18 млн 864 тыс. [1]. К наиболее частым нозологическим формам БКМС относятся ОА коленного (КС) и тазобедренного (ТБС) суставов, острая и хроническая неспецифическая боль в спине (НБС), а также патология околосуставных мягких тканей (ПОМТ) [2–4].

Распространенность ОА в мире составляет около 7%, что, по данным исследования глобального бремени болезней за 2019 г., соответствует 527 млн случаев ОА различной локализации, из которых 60,5% представлены ОА КС [5]. Частота хронической НБС достигает 6,97 случаев на 100 пациентов, а абсолютное число лиц с данным заболеванием — 568 млн [6]. Самое частое проявление ПОМТ — хроническая боль в плече, которая отмечается у 1,3% жителей Земли и по частоте занимает 3-е место после НБС и ОА КС [7].

По современным представлениям, лечение БКМС должно носить комплексный, мультимодальный характер и включать применение анальгетических препаратов (НПВП, опиоидов, парацетамола), миорелаксантов, антидепрессантов и антиконвульсантов; локальную инъекционную терапию (с применением глюкокортикоидов, препаратов гиалуроновой кислоты, обогащенной тромбоцитами плазмы и др.); симптоматические средства замедленного действия; нефармакологические методы, физическую и социальную реабилитацию [2, 8–10].

Эффективный контроль боли следует рассматривать как первоочередное направление терапии БКМС.

Комментарий

Боль — основное проявление БКМС. Ее развитие связано с комплексом патологических процессов — повреждением и некролизом клеток скелетно-мышечной системы, воспалением, мышечным гипертонусом, дегенеративными изменениями (фиброз, неоваскуляризация, гетеротопическая ossification), нарушениями биомеханики, дисфункцией ноцицептивной системы и психоэмоциональными проблемами [2, 10–12].

Выраженность боли коррелирует с нарушениями функции, сна и снижением качества жизни. Важно помнить, что хроническая боль представляет серьезную угрозу не только для здоровья, но и для жизни пациента. Она способствует развитию нейроэндокринных и психоэмоциональных нарушений, тем самым повышая риск прогрессирования коморбидных заболеваний, прежде всего болезней сердечно-сосудистой системы (ССС) [2, 10–13].

Это определяет увеличение частоты угрожающих жизни кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ОА и НБС. Так, по данным метаанализа 25 исследований, хроническая боль ассоциировалась со статистически значимым повышением риска гибели пациентов от кардиоваскулярных причин: отношение шансов (ОШ) — 1,20 (95% доверительный интервал, ДИ 1,05–1,36). Особенно явной была связь с заболеваниями сердца: ОШ — 1,73 (95% ДИ 1,42–2,04) и цереброваскулярной патологией: ОШ — 1,81 (95% ДИ 1,51–2,10) [14]. Метаанализ

7 исследований продемонстрировал увеличение вероятности летального исхода у пациентов с ОА: ОШ — 1,18 (95% ДИ 1,08–1,28). При этом отмечалось существенное повышение риска смерти вследствие заболеваний ССС: ОШ — 1,21 (95% ДИ 1,10–1,34) [15]. Важные данные были представлены в метаанализе 6 когортных исследований (n=10 723), выполненном К.М. Leyland и соавт. [16]. Было показано, что у лиц, имеющих только рентгенологические признаки ОА, риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений не изменялся: ОШ — 1,03 (95% ДИ 0,83–1,28), однако он был существенно выше при сочетании рентгенологических признаков ОА и суставной боли: ОШ — 1,37 (95% ДИ 1,22–1,54).

По данным Национального опроса о состоянии здоровья, проведенного в 2016–2018 г. в США (n=26 926), частота патологии ССС у лиц с хронической НБС оказалась на 58% выше, чем в популяции [17].

Эти данные служат серьезным основанием для проведения активной обезболивающей терапии при БКМС. Следует также учитывать, что эффективный контроль боли существенно снижает выраженность функциональных нарушений и улучшает качество жизни, что показано, в частности, для ОА кистей и крупных суставов, НБС, а также постгерпетической невралгии [18–22].

НПВП являются основным классом препаратов, которые используются для лечения острой и контроля хронической боли при ОА и НБС.

Комментарий

НПВП представляют собой класс лекарственных препаратов, основной механизм действия которых связан с блокадой ЦОГ и подавлением синтеза ПГН₂ — метаболита предшественника ПГН₂, важнейшего медиатора боли и воспаления. НПВП оказывают обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие, что позволяет эффективно устранять основные симптомы БКМС [23].

Снижение синтеза ПГН₂ в области патологического процесса не только уменьшает интенсивность боли, но и способно влиять на ряд других патологических процессов, определяющих прогрессирование БКМС. Так, НПВП замедляют развитие неоангиогенеза (за счет снижения эффекта сосудистого эндотелиального фактора роста), гетеротопической оссификации (за счет влияния на костные морфогенетические пептиды) и нейропластических процессов (за счет подавления периферической и центральной сенситизации) [24–26].

Обезболивающее и противовоспалительное действие НПВП при ОА доказано в метаанализе 192 рандомизированных контролируемых исследований — РКИ (n=102 829). Как показали результаты данной работы, НПВП оказались эффективнее плацебо, опиоидов и высоких доз парацетамола [27].

Результаты применения НПВП при острой и хронической НБС представлены в масштабном исследовании Кохрановского общества, в котором обобщаются данные 7 метаанализов, посвященных оценке эффективности консервативной терапии при этой патологии. Общее число оцениваемых РКИ составило 103 (n=22 238). НПВП лидировали по степени доказанности эффективности: так, при острой НБС среднее отличие от плацебо составило 7,29 (95% ДИ 3,61–10,98) мм, при хронической — 6,97 (95% ДИ 3,19–10,74) мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 0–100 мм [28].

Показательно исследование S.R. Smith и соавт. [29], представляющее собой анализ 17 РКИ, в которых сравнивалось действие НПВП и опиоидов при ОА. Было продемонстрировано, что снижение интенсивности боли при наблюдении в течение 4–12 нед практически не различалось и составило (индекс WOMAC боль от 0 до 100 мм) в среднем 18 мм для НПВП, 18 мм — для «слабого» опиоида трамадола и 19 мм — для более сильных опиоидных анальгетиков оксикодона и гидроморфона.

Подтверждением преимущества НПВП перед трамаолом при хронической НБС могут служить и результаты двух 6-недельных РКИ (n=1598). В этих исследованиях НПВП показали лучший анальгетический эффект, чем трамадол в дозе 200 мг/сут: число больных с улучшением >30% по сравнению с исходным уровнем составило в первой работе 63,2 и 49,9%, во второй — 64,1 и 55,1% соответственно (в обоих случаях p<0,001) [30].

В российских и международных рекомендациях по лечению ОА и НБС предлагается применять НПВП в качестве основного средства для симптоматической терапии этих заболеваний [9, 31–34].

Инъекционные формы НПВП целесообразно использовать для купирования острой боли при ОА и НБС.

Комментарий

НПВП могут применяться при острой интенсивной боли в виде внутривенных (в/в) и внутримышечных (в/м) инъекций. Этот фармакологический путь обладает преимуществами в ургентной ситуации (например, при травмах и хирургических операциях), когда необходимо получить максимально быстрый анальгетический эффект [35–37]. В реальной практике инъекционные формы НПВП достаточно часто назначают для купирования острой НБС [37]. В серии российских и зарубежных клинических исследований подтверждается хороший терапевтический результат в/м инъекций НПВП при данной патологии [38–42].

ЛФН эффективны и безопасны и могут применяться у пациентов с ОА и НБС, имеющих серьезную коморбидную патологию.

Комментарий

Мази и гели с НПВП широко используются для лечения ОА, НБС и ПОМТ. Эффективность ЛФН хорошо доказана в многочисленных РКИ. Так, в 2018 г. С. Zeng и соавт. [43] представили метаанализ 36 РКИ (n=7090), в которых эффект ЛФН сравнивался с плацебо, и 7 наблюдательных исследований, оценивавших результаты применения ЛФН (n=218 074). В 26 РКИ ЛФН использовались при ОА КС. Еще в 7 работах эффект этих препаратов изучался при множественной локализации поражения, в 2 — при ОА КС и ТБС, в 1 — при ОА КС и суставов кистей. Было показано, что ЛФН статистически значимо превосходили по эффективности плацебо: размер эффекта в отношении уменьшения боли составил -0,30 (95% ДИ от -0,40 до -0,20), улучшения функции — -0,35 (95% ДИ от -0,45 до -0,24).

Эти данные подтверждаются метаанализом Кохрановского общества, включающим данные 39 РКИ (n=10 631), в которых локальные средства использовались при различных заболеваниях и состояниях, сопровождающихся скелетно-мышечной

болью. В том числе был представлен анализ длительного (6–12 нед) применения ЛФН при ОА (13 РКИ, $n=5648$). Улучшение $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем было зафиксировано у 43–63% больных, получавших ЛФН, и у 23–50% больных, которым назначали плацебо. Индекс NNT (number need to treat – число больных, которых надо пролечить для получения заданного отличия от плацебо), который характеризует относительную эффективность активной терапии, составлял 5,0–9,8 [44].

Эффективность ЛФН при НБС была доказана в серии клинических исследований [45–47].

Принципиальным преимуществом ЛФН является низкий риск развития системных «класс-специфических» НР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ССС и почек. Это демонстрируют результаты метаанализа 19 РКИ, в котором оценивалась частота НР на фоне терапии ЛФН. Было показано, что риск каких-либо НР и отмены лечения ЛФН из-за осложнений был статистически значимо выше по сравнению с плацебо: ОШ – 1,16 (95% ДИ 1,04–1,29) и 1,49 (95% ДИ 1,15–1,92) соответственно. Но подавляющее большинство НР были представлены местными реакциями: ОШ – 1,12 (95% ДИ 0,93–1,34). При этом частота осложнений со стороны ЖКТ и ССС при использовании ЛФН и плацебо не различалась: ОШ – 0,96 (95% ДИ 0,73–1,27) и 1,21 (95% ДИ 0,72–2,03) соответственно. Частота серьезных НР при назначении ЛФН оказалась ниже, чем при использовании плацебо: ОШ – 0,79 (95% ДИ 0,37–1,71) [48].

Ярким примером относительной безопасности ЛФН у пациентов с коморбидными заболеваниями является исследование J.H. Peniston и соавт. [49], в котором 947 больных ОА в течение 3–9 мес применяли ЛФН. Согласно полученным данным, за время терапии число НР не различалось в подгруппах пациентов, имевших и не имевших артериальную гипертензию (65,5 и 69,7%), сахарный диабет (64,0 и 68,2%), кардиоваскулярные или цереброваскулярные заболевания (61,9 и 68,5% соответственно). Частота НР при сочетании всех трех коморбидных патологий составила 53,3%, при их отсутствии – 68,0%.

При назначении НПВП для лечения ОА и НБС обязательно следует учитывать риск развития НР.

Их вероятность повышается при использовании высоких доз НПВП или при увеличении длительности лечения.

Комментарий

НПВП могут вызывать широкий спектр НР со стороны ЖКТ, ССС и почек. Их возникновение связано с вмешательством НПВП в работу системы ЦОГ. Обе изоформы данного фермента, как ЦОГ1 (постоянная, конститутивная форма), так и ЦОГ2 (индуцируемая форма, синтез которой активируют провоспалительные цитокины), принимают важное участие в регуляции гомеостатических функций организма – контроле тонуса сосудов, тромбообразования и репаративных процессов. Так, ЦОГ1, обеспечивая синтез цитопротективного ПГЕ₂, поддерживает устойчивость слизистой оболочки ЖКТ к агрессивному воздействию внешних факторов – кислоты и пепсина в верхних отделах пищеварительного тракта, ферментов, компонентов пищи, бактерий в тонком и толстом кишечнике. Поэтому блокада ЦОГ1, которая в наибольшей степени возникает при использовании нНПВП, может приводить к поражению ЖКТ. Помимо участия в воспалительном

процессе, ЦОГ2 регулирует синтез простаглицина (ПГ_{I2}), оказывающего выраженный антитромботический эффект. Соответственно, блокада ЦОГ2 и подавление синтеза ПГ_{I2}, которое происходит при использовании как нНПВП, так и селективных НПВП – сНПВП (коксибов), способны повышать риск тромбозов и тромбоэмболических осложнений [23, 50–52].

Недавно С. Zeng и соавт. [53] представили метаанализ 122 РКИ ($n=47\,113$), в которых оценивались эффективность и безопасность ЛФН и системных форм НПВП при ОА КС. Было показано, что частота летальных исходов при использовании пероральных НПВП составила 29,5, ЛФН – 17,3 на 1000 пациенто-лет. Пероральный прием НПВП статистически значимо повышал риск кардиоваскулярных и тромбоэмболических событий, а также ЖКТ-кровотечения.

Все НПВП потенциально могут вызывать дестабилизацию артериальной гипертензии. В метаанализе 19 РКИ ($n=45\,451$), проведенном Т.А. Aw и соавт. [54], было установлено, что нНПВП повышали систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) в среднем на 2,81 и 1,34 мм рт. ст., а сНПВП – на 3,85 и 1,06 мм рт. ст. соответственно. НПВП значительно снижают эффективность всех классов антигипертензивных препаратов, за исключением блокаторов кальциевых каналов. Оценка данных 50 исследований, выполненных J. Villa и соавт. [55], позволила заключить, что прием НПВП у пациентов, получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, повышает АД в среднем на 6,6 мм рт. ст., бета-адреноблокаторы – на 7,8 мм рт. ст., диуретики – на 6,6 мм рт. ст. и сартаны – на 3,3 мм рт. ст.

НПВП могут способствовать прогрессированию сердечной недостаточности (СН). По данным метаанализа 6 исследований, представленного Р. Ungprasert и соавт. [56], нНПВП увеличивали риск декомпенсации СН в 1,39 раза (относительный риск, ОР – 1,39), целекоксиб – в 1,34 раза.

Одним из наиболее масштабных исследований риска развития НР при использовании НПВП можно считать выполненный N. Bhala и соавт. [57] метаанализ 280 РКИ, в котором препараты этой группы сравнивались с плацебо ($n=124\,513$), и 474 РКИ, в которых их сравнивали с другими НПВП ($n=229\,296$). Согласно полученным данным, все популярные НПВП могут повышать риск возникновения кровотечений из ЖКТ, а также кардиоваскулярных осложнений (за исключением напроксена). Так, коэффициент риска (КР) для этих НР при использовании коксибов составил 1,81 и 1,37, диклофенака – 1,89 и 1,41, ибупрофена – 3,97 и 1,44, напроксена – 4,22 и 0,93 соответственно. Следовательно, напроксен имел преимущество перед другими НПВП в отношении кардиоваскулярной безопасности, но одновременно и наиболее высокий риск НР со стороны ЖКТ.

Подавляющее большинство НР при терапии НПВП возникает у пациентов, имеющих соответствующие факторы риска. Для ЖКТ – это язвенный анамнез, прием антитромботических средств (риск примерно одинаково повышают все препараты этого класса – низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, клопидогрел, варфарин и новые оральные антикоагулянты), инфекция *Helicobacter pylori* и др., для кардиоваскулярной патологии – хронические заболевания ССС (прежде всего, ишемическая болезнь сердца и тромбоэмболические осложнения в анамнезе) и высокий расчетный кардиоваскулярный риск [23, 52].

Повышение эффективности и безопасности терапии НПВП возможно путем комбинации их инъекционных или таблетированных форм с топическими формами, при этом следует комбинировать системные и локальные формы одного действующего вещества.

Комментарий

При лечении ОА и НБС местные и системные формы НПВП могут использоваться в комбинации для повышения эффективности анальгетической терапии при том же уровне безопасности. Этот подход применяется как при недостаточной эффективности ЛФН, так и у пациентов с коморбидными заболеваниями для снижения дозы и уменьшения длительности терапии системными НПВП. Повышение эффективности лечения при подобных комбинациях достигается благодаря более быстрому началу анальгезии при назначении ЛФН и сохранению длительности обезболивания за счет использования системных НПВП. Очевидно, что создание достаточной концентрации НПВП в очаге поражения, даже при снижении дозы системного препарата, возможно только при условии использования той же молекулы в ЛФН. С учетом особенностей технологий, применяемых компаниями при производстве препаратов, желательно одновременное использование разных лекарственных форм НПВП одного производителя [58–63].

Теноксикам — неселективный НПВП с высоким анальгетическим и противовоспалительным потенциалом и благоприятным профилем безопасности, что определяет целесообразность его использования при ОА и НБС.

Комментарий

Теноксикам — популярный в России и за рубежом НПВП, который с успехом назначается при острой и хронической боли в разных областях медицины. Он относится к группе оксикамов (производных эноликовой кислоты), фармакологической особенностью которых является формирование устойчивой связи с ЦОГ2, обеспечивающей длительный анальгетический и противовоспалительный эффект [64, 65]. Это неселективный ингибитор ЦОГ2, однако соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ2/ЦОГ1 у теноксикама составляет всего 1,34 (у индометацина >10), что определяет его меньшее негативное действие на ЖКТ по сравнению с большинством других нНПВП. Теноксикам характеризуется рядом ЦОГ2-независимых фармакологических эффектов, в частности способностью подавлять образование реактивных форм кислорода, супероксид-анионов и оксида азота [66–70].

Теноксикам практически полностью всасывается из ЖКТ, его биодоступность достигает 99%, причем в плазме он определяется уже через 30 мин после перорального приема. Для достижения пиковой концентрации препарата в крови (2,7 мг/л; 2,3–3,0 мг/л) обычно требуется около 2 ч. Он почти полностью (на 99%) связывается с альбумином. Низкая липофильность и высокая гидрофобность обеспечивают плавное поступление теноксикама в ткани. Максимальная концентрация препарата в синовиальной жидкости достигает 1/3 его концентрации в крови примерно через 20 ч после приема. Метаболизм препарата происходит в печени путем образования 5'-гидрокси- и 6-О-глюкуронированных молекул, экскретирующихся с мочой и желчью. Теноксикам характе-

ризуется самым длительным среди всех НПВП периодом «полужизни» — 67 ч (49–81 ч), что определяет его стойкий пролонгированный эффект [64, 66].

Возможность в/в и в/м введения делают теноксикам удобным инструментом для ургентного обезболивания. Препарат имеет обширную доказательную базу эффективности при острой боли, в частности после стоматологических операций. Согласно данным серии РКИ, теноксикам демонстрировал более высокий анальгетический потенциал после экстракции 3-го моляра, или зуба мудрости, по сравнению с плацебо и многими популярными НПВП, и не уступал «слабым» опиоидам и глюкокортикоидам [71–78]. Весомым подтверждением эффективности теноксикама при острой боли стал ряд исследований, в которых он применялся в виде в/в и в/м инъекций для максимально быстрого купирования почечной колики [78–81].

В то же время теноксикам прекрасно зарекомендовал себя при лечении хронической боли, в том числе при ОА. Так, в метаанализе 18 РКИ, в которых изучались сравнительная эффективность и безопасность теноксикама, пироксикама, диклофенака и индометацина, вероятность достижения улучшения на 50% при использовании теноксикама была выше: ОШ — 1,1 (95% ДИ 1,0–1,1), а риск НР ниже: ОШ — 0,86 (95% ДИ 0,76 – 0,97), чем у препаратов контроля [82].

Ценную информацию об этом препарате дают наблюдательные исследования. Так, С. G. Langdon и соавт. [83] использовали теноксикам у 2963 больных ОА или РА в течение 12 нед. Такая терапия успешно купировала основные симптомы артрита у большинства пациентов: если исходно умеренная/выраженная боль отмечалась у 78%, то через 12 нед — лишь у 30%. После окончания 12-недельного срока большинство (60%) больных продолжили его прием более 3 мес, а 31% — 12 мес и более. Через год число пациентов с умеренной/сильной болью снизилось до 22%, а с отсутствием боли увеличилось до 30%.

Теноксикам, хотя и относится к нНПВП, тем не менее характеризуется благоприятным профилем безопасности. Число НР при его использовании ниже, чем при применении многих других НПВП. Это наглядно иллюстрируют два исследования, в которых сравнивалась частота эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка у лиц, принимавших теноксикам и диклофенак. Изменения слизистой оболочки ЖКТ при использовании теноксикама отмечались в 2 раза реже [84, 85].

Важные данные о частоте НР на фоне приема теноксикама в реальной клинической практике дает анализ 42 389 спонтанных сообщений врачей Франции об НР НПВП за 2002–2006 гг. Теноксикам демонстрировал относительно низкую частоту НР — 0,42 случая на 1 млн назначенных доз. По этому показателю теноксикам не отличался от мелоксикама и оказался более безопасен, чем диклофенак и кетопрофен. Для этих препаратов число НР составило 0,41, 0,58 и 0,78 эпизодов на 1 млн назначенных доз соответственно [86].

Кардиоваскулярную безопасность теноксикама демонстрирует анализ влияния НПВП на развитие СН. Исследуемую когорту составили 92 163 пациента с СН, наблюдавшихся в Нидерландах, Германии, Великобритании и Италии в 2000–2010 гг. Контрольной группой, соответствовавшей по полу и возрасту, служили 8,2 млн жителей этих стран, не имевших патологии ССС. Прием НПВП ассоциировался со значимым повышением опасности развития СН: ОР — 1,19 (95% ДИ

1,17–1,22). При использовании теноксикама вероятность возникновения СН не возрастала: ОР – 1,06 (95% ДИ 0,80–1,41). Для диклофенака ОР составил 1,19 (95% ДИ 1,15–1,24) [87].

Отличительной чертой теноксикама, обеспечивающей выраженность его анальгетического и противовоспалительного эффекта, является возможность воздействия не только на ЦОГ2, как у других НПВП, но и непосредственно на синтез основного медиатора боли – ПГЕ₂ – за счет подавления активности матриксной ПГЕ₂-синтетазы.

Комментарий

Оксикамы вообще и теноксикам в частности обладают общими свойствами класса НПВП, но в то же время, в силу структурных отличий от остальных представителей этого класса препаратов, характеризуются рядом уникальных клинико-фармакологических параметров. Важнейшей особенностью теноксикама является его способность не только подавлять синтез ПГН₂ за счет блокады ЦОГ2 (что присуще всем НПВП), но и возможность влиять на матриксную ПГЕ₂-синтетазу. Этот фермент необходим для синтеза основного медиатора воспаления – ПГЕ₂. Теноксикам может связывать матриксную ПГЕ₂-синтетазу, что создает дополнительные возможности для проявления его анальгетического и противовоспалительного потенциала [88–90].

Преимуществом теноксикама является возможность комплексного назначения локальной и системных форм, как и переход от парентерального применения к пероральному в зависимости от динамики интенсивности боли.

Комментарий

Наличие нескольких лекарственных форм теноксикама (представлены в линейке форм препарата Артоксан®) позволяет дифференцированно подходить к назначению НПВП при ОА и НБС для достижения максимально быстрого терапевтического результата. Так, при высокой интенсивности

боли может быть использована хорошо зарекомендовавшая себя схема, когда в первые 1–3 дня используется парентеральная форма в/в или в/м в зависимости от выраженности боли, а затем пациента переводят на пероральный прием препарата [41, 91–94].

Усилить эффективность лечения системными формами теноксикама позволяет их комбинация с его локальной формой. Совместное использование пероральных и топических форм НПВП при ОА рассматривалось в серии РКИ [95, 96].

Эффективность парентеральной формы теноксикама (Артоксан®) при острой НБС была продемонстрирована в исследовании А.П. Рачина и соавт. [96]. В этой работе 70 пациентов с НБС в течение 3 дней получали по 1 в/м инъекции теноксикама 20 мг, мелоксикама 15 мг или диклофенака 75 мг. Все пациенты также проходили курс комплексной немедикаментозной терапии. Через 2 нед снижение боли по ВАШ в группе теноксикама оказалось более выраженным, чем в группах препаратов сравнения: на 55,7; 40,6 и 44,4% относительно исходного уровня соответственно. НР в группе Артоксана® не зарегистрировано.

Хороший лечебный эффект топической формы теноксикама (1% гель Артоксан®) был показан в работе Н.Г. Кашеваровой и соавт. [97], в которой локальная форма теноксикама сравнивалась с 1% гелем диклофенака у 60 больных ОА. После 2 нед терапии в обеих группах отмечалось значительное снижение интенсивности боли (по WOMAC): ее медиана уменьшилась с 278 [196; 295] до 173,5 [113; 221] мм и с 248 [193; 306] до 164,5 [77; 260] мм соответственно. Медиана времени до появления клинического эффекта составила 4 [2,5; 6,5] дня в группе теноксикама и 6 [4,0; 7,0] дней в группе диклофенака. При использовании теноксикама прослеживалась отчетливая тенденция к достижению более быстрого и выраженного обезболивающего эффекта.

Успешный опыт лечения гелем Артоксан® при скелетно-мышечной боли показан также в работе А.Н. Барнинова и соавт. [98], в которой этот препарат применялся в сочетании с электрофорезом и ударно-волновой терапией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Александрова ГА, Ахметзянова РР, Голубев НА и др. Здравоохранение в России. 2023: Статистический сборник. Москва: Росстат; 2023. 179 с. [Aleksandrova GA, Akhmetzyanova RR, Golubev NA, et al. Healthcare in Russia. 2023: *Statistical Collection*. Moscow: Rosstat; 2023. 179 p.]
2. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247–265. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General Principles of Treatment for Musculoskeletal Pain: Interdisciplinary Consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(3):247–265 (In Russ.).]
3. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):4–11. [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11.
4. Лиля АМ, Алексеева ЛИ. Современные подходы к ведению больных остеоартритом в реальной клинической практике. Клиническая медицина. 2023;(2-3):141–146. [Lila AM, Alekseeva LI. Modern approaches to the management of osteoarthritis patients in real clinical practice. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;(2-3):141–146. (In Russ.).]
5. Scheuing WJ, Reginato AM, Deeb M, Acer Kasman S. The burden of osteoarthritis: Is it a rising problem? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023 Jun;37(2):101836. doi: 10.1016/j.berh.2023.101836. Epub 2023 Aug 24.
6. Chen S, Chen M, Wu X, et al. Global, regional and national burden of low back pain 1990–2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2019. *J Orthop Translat*. 2021 Sep 10;32:49–58. doi: 10.1016/j.jot.2021.07.005. eCollection 2022 Jan.
7. Crookes T, Wall C, Byrnes J, et al. Chronic shoulder pain. *Aust J Gen Pract*. 2023 Nov; 52(11):753–758. doi: 10.31128/AJGP-04-23-6790.
8. Veronese N, Cooper C, Bruyere O, et al. Multimodal Multidisciplinary Management of Patients with Moderate to Severe Pain in Knee Osteoarthritis: A Need to Meet Patient Expectations. *Drugs*. 2022 Sep;82(13):1347–1355. doi: 10.1007/s40265-022-01773-5. Epub 2022 Sep 16.
9. Nicol V, Verdaguer C, Daste C, et al. Chronic Low Back Pain: A Narrative Review

- of Recent International Guidelines for Diagnosis and Conservative Treatment. *J Clin Med*. 2023 Feb 20;12(4):1685. doi: 10.3390/jcm12041685.
10. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2082–2097. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7.
11. Wood MJ, Miller RE, Malfait AM. The Genesis of Pain in Osteoarthritis: Inflammation as a Mediator of Osteoarthritis Pain. *Clin Geriatr Med*. 2022 May;38(2):221–238. doi: 10.1016/j.cger.2021.11.013.
12. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, et al. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2098–2110. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00392-5.
13. Cohen SP, Mora J. Chronic pain, disease and mortality: Will we follow the path of Noah or Pharaoh? *Reg Anesth Pain Med*. 2021 Sep;46(9):743–744. doi: 10.1136/rapm-2021-102949. Epub 2021 Jun 24.
14. Fayaz A, Ayis S, Panesar SS, et al. Assessing the relationship between chronic pain and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Pain*. 2016 Oct;13:76–90. doi: 10.1016/j.sjpain.2016.06.005. Epub 2016 Aug 3.
15. Veronese N, Cereda E, Maggi S, et al. Osteoarthritis and mortality: A prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Oct;46(2):160–167. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.002. Epub 2016 Apr 13.
16. Leyland KM, Gates LS, Sanchez-Santos MT, et al. Knee osteoarthritis and time-to all-cause mortality in six community-based cohorts: an international meta-analysis of individual participant-level data. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Mar;33(3):529–45. doi: 10.1007/s40520-020-01762-2. Epub 2021 Feb 15.
17. de Luca K, Tavares P, Yang H, et al. Spinal pain, chronic health conditions and health behaviors: Data from the 2016–2018 national health interview survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Apr 3;20(7):5369. doi: 10.3390/ijerph20075369.
18. Freeman R, Wallace MS, Sweeney M, Backonja MM. Relationships Among Pain Quality, Pain Impact, and Overall Improvement in Patients with Postherpetic Neuralgia Treated with Gastroretentive Gabapentin. *Pain Med*. 2015 Oct;16(10):2000–11. doi: 10.1111/pme.12791. Epub 2015 Jun 25.
19. Barthel HR, Peniston JH, Clark MB, et al. Correlation of pain relief with physical function in hand osteoarthritis: randomized controlled trial post hoc analysis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(1):R7. doi: 10.1186/ar2906. Epub 2010 Jan 11.
20. Pavelka K, Peliskova Z, Stehlikova H, et al. Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clin Drug Investig*. 1998;16(6):421–9. doi: 10.2165/00044011-199816060-00002.
21. Alfuth M, Welsink DW. Pain and functional outcomes after outpatient physiotherapy in patients with low back pain. *Orthopade*. 2017 Jun;46(6):522–529. doi: 10.1007/s00132-017-3390-x.
22. Peloso PM, Moore RA, Chen WJ, et al. Osteoarthritis patients with pain improvement are highly likely to also have improved quality of life and functioning. A post hoc analysis of a clinical trial. *Scand J Pain*. 2016 Oct;13:175–181. doi: 10.1016/j.sjpain.2016.07.002. Epub 2016 Aug 10.
23. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(51):1–29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(51):1–29 (In Russ.)].
24. Gerard B, Bailly F, Trouvin AP. How to treat chronic pain in rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) – A pharmacological review. *Joint Bone Spine*. 2024 Jan;91(1):105624. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105624. Epub 2023 Jul 24.
25. Nadeau SE, Lawhern RA. Management of chronic non-cancer pain: A framework. *Pain Manag*. 2022 Sep;12(6):751–777. doi: 10.2217/pmt-2022-0017. Epub 2022 Jun 1.
26. Ribeiro H, Rodrigues I, Napolero L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: Adjusting prescription to patient features. *Biomed Pharmacother*. 2022 Jun;150:112958. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112958. Epub 2022 Apr 19.
27. da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ*. 2021 Oct 12;375:n2321. doi: 10.1136/bmj.n2321.
28. Cashin AG, Wand BM, O'Connell NE, et al. Pharmacological treatments for low back pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Apr 4;4(4):CD013815. doi: 10.1002/14651858.CD013815.pub2.
29. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Jun;24(6):962–72. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135.
30. O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res*. 2009 Nov-Dec;37(6):1789–802. doi: 10.1177/147323000903700615.
31. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/778_1
32. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1
33. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.
34. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
35. Atkinson TJ, Fudin J. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Acute and Chronic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2020 May;31(2):219–231. doi: 10.1016/j.pmr.2020.01.002. Epub 2020 Mar 10.
36. Gupta A, Bah M. NSAIDs in the Treatment of Postoperative Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2016 Nov;20(11):62. doi: 10.1007/s11916-016-0591-7.
37. Shatsky M. Evidence for the use of intramuscular injections in outpatient practice. *Fam Physician*. 2009 Feb 15;79(4):297–300.
38. Sproviero E, Albamonte E, Costantino C, et al. Efficacy and safety of a fixed combination of intramuscular diclofenac 75 mg + thiocolchicoside 4 mg in the treatment of acute low back pain: a phase III, randomized, double blind, controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018 Oct;54(5):654–662. doi: 10.23736/S1973-9087.17.04923-1. Epub 2017 Dec 21.
39. Zippel H, Wagenitz A. A multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexametopfen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain. *Clin Drug Investig*. 2007;27(8):533–43. doi: 10.2165/00044011-200727080-00002.
40. Babej-Dölle R, Freytag S, Eckmeyer J, et al. Parenteral dipyron versus diclofenac and placebo in patients with acute lumbago or sciatic pain: randomized observer-blind multicenter study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1994 Apr;32(4):204–9.
41. Алексеев ВВ, Подчуфарова ЕВ. Применение мелоксикама (мовалиса) в лечении люмбаго и люмбагоидного синдрома. *Боль*. 2004;(4):49–53. [Alekseev VV, Podchufarova EV. The use of meloxicam (movalis) in the treatment of lumbago and lumbago-like syndrome. *Bol*. 2004;(4):49–53. (In Russ.)].
42. Каратеев АЕ, Лиля АМ, Погожева ЕЮ и др. Факторы, влияющие на эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при острой боли в нижней части спины. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования.

- дования «КАРАМБОЛЬ» (Клинический Анализ Результатов Анальгезии Мелоксикамом и его Безопасности при Острой Лумбалгии). Современная ревматология. 2019;13(2):31-37.
- [Karateev AE, Lila AM, Pogozheva EYu, et al. Factors affecting the effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in acute lower back pain. The results of the multicenter observational study "KARAMBOL" (Clinical Analysis of the Results of Meloxicam Analgesia and its Safety in Acute Lumbalgia). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):31-37. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-31-37
43. Zeng C, Wei J, Persson MSM, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med*. 2018 May;52(10):642-650. doi: 10.1136/bjsports-2017-098043. Epub 2018 Feb 7.
44. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 12;5:CD008609. doi: 10.1002/14651858.CD008609.pub2.
45. Khankhel N, Friedman BW, Baer J, et al. Topical Diclofenac Versus Oral Ibuprofen Versus Diclofenac + Ibuprofen for Emergency Department Patients With Acute Low Back Pain: A Randomized Study. *Ann Emerg Med*. 2024 Jun;83(6):542-551. doi: 10.1016/j.annemergmed.2024.01.037.
46. Serinken M, Eken C, Tunay K, Golcuk Y. Ketoprofen gel improves low back pain in addition to IV dextketoprofen: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Emerg Med*. 2016 Aug;34(8):1458-61. doi: 10.1016/j.ajem.2016.04.028. Epub 2016 Apr 22.
47. Allegrini A, Nuzzo L, Pavone D, et al. Efficacy and safety of piroxicam patch versus piroxicam cream in patients with lumbar osteoarthritis. A randomized, placebo-controlled study. *Arzneimittelforschung*. 2009;59(8):403-9. doi: 10.1055/s-0031-1296415.
48. Honvo G, Leclercq V, Geerinck A, et al. Safety of Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):45-64. doi: 10.1007/s40266-019-00661-0.
49. Peniston JH, Gold MS, Wieman MS, Alwine LK. Long-term tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. *Clin Interv Aging*. 2012;7:517-23. doi: 10.2147/CIA.S35416. Epub 2012 Nov 20.
50. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020 Oct;180:114147. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147. Epub 2020 Jul 10.
51. LaForge JM, Urso K, Day JM, et al. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Clinical Implications, Renal Impairment Risks, and AKI. *Adv Ther*. 2023 May;40(5):2082-2096. doi: 10.1007/s12325-023-02481-6. Epub 2023 Mar 22.
52. Новикова ДС, Удачкина ЕВ, Попкова ТВ, Ли́ла АМ. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов у больных ревматоидным артритом с точки зрения сердечно-сосудистой безопасности. ПМЖ. Медицинское обозрение. 2019;11(II):64-70. [Novikova DS, Udachkina EV, Popkova TV, Lila AM. Non-steroidal anti-inflammatory drug rational use in patients with rheumatoid arthritis in terms of cardiovascular safety. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2019;11(II):64-70. (In Russ.)].
53. Zeng C, Doherty M, Persson MSM, et al. Comparative efficacy and safety of acetaminophen, topical and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for knee osteoarthritis: Evidence from a network meta-analysis of randomized controlled trials and real-world data. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Sep;29(9):1242-1251. doi: 10.1016/j.joca.2021.06.004. Epub 2021 Jun 24.
54. Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med*. 2005 Mar 14;165(5):490-6. doi: 10.1001/archinte.165.5.IO150013. Epub 2005 Feb 14.
55. Villa J, Cano A, Franco D, et al. Clinical relevance of drug interactions between non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and antihypertensives. *Aten Primaria*. 2014 Nov;46(9):464-74. doi: 10.1016/j.aprim.2013.11.010. Epub 2014 Mar 22.
56. Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure exacerbation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2015 Nov;26(9):685-90. doi: 10.1016/j.ejim.2015.09.012. Epub 2015 Oct 1.
57. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
58. Shi C, Ye Z, Shao Z, et al. Multidisciplinary Guidelines for the Rational Use of Topical Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Musculoskeletal Pain (2022). *Clin Med*. 2023 Feb 15;12(4):1544. doi: 10.3390/jcm12041544.
59. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSIS guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.
60. Brophy RH, Fillingham YA. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. *J Am Acad Orthop Surg*. 2022 May 1;30(9):e721-e729. doi: 10.5435/JAAOS-D-21-01233.
61. Lee JK, Abbas AA, Cheah TE, et al. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for management of osteoarthritis pain: A consensus recommendation. *J Orthop Res*. 2023 Sep;41(9):1916-1924. doi: 10.1002/jor.25549. Epub 2023 Mar 26.
62. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
63. Nilsen OG. Clinical pharmacokinetics of tenoxicam. *Clin Pharmacokinet*. 1994 Jan;26(1):16-43. doi: 10.2165/00003088-199426010-00003.
64. Каратеев АЕ, Алейникова ТЛ. Эйкозаноиды и воспаление. Современная ревматология. 2016;10(4):73-86. [Karateev AE, Aleinikova TL. Eicosanoids and inflammation. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):73-86. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-73-86
65. Каратеев АЕ. Теноксикам. Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(5):44-50. [Karateev AE. Tenoxicam. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017;26(5):44-50. (In Russ.)].
66. Van Antwerpen P, Neve 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 Aug 2;496(1-3):55-61.
67. Ferrari GV, Natera J, Paulina Montaca M. Scavenging of photogenerated ROS by Oxidants. Possible biological and environmental implications. *J Photochem Photobiol B*. 2015 Dec;153:233-9. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2015.09.024. Epub 2015 Sep 28.
68. Ozgocmen 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 Spring;35(2):137-43.
69. Бутранова ОИ, Зырянов СК. выбор нестероидных противовоспалительных препаратов для рациональной фармакотерапии хронической скелетно-мышечной боли: взгляд клинического фармаколога. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(2):87-94. [Butranova OI, Zyryanov SK. Selection of NSAIDs for rational pharmacotherapy of chronic musculoskeletal pain: a clinical pharmacologist's perspective. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):87-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2024-270.
70. Cheung LK, Rodrigo C. Tenoxicam for

- pain relief following third molar surgery. *Anesth Pain Control Dent.* 1992 Fall;1(4): 229-33.
71. 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 Fall;43(4): 103-7.
72. Zacharias M, De Silva RK, Herbison P, Templer P. A randomized crossover trial of tenoxicam compared with rofecoxib for post-operative dental pain control. *Anaesth Intensive Care.* 2004 Dec;32(6):770-4.
73. 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 Jun; 53(2):157-61.
74. Cebi AT, Kasapoglu MB, Eren S, Kasapoglu C. Comparison of the effects of diclofenac potassium and tenoxicam on postoperative pain, swelling, and trismus following third molar surgery. *Turk J Med Sci.* 2018 Apr 30;48(2):271-278. doi: 10.3906/sag-1702-100.
75. Kaplan V, Eroglu 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 Oct;74(10):1946.e1-6. doi: 10.1016/j.joms.2016.05.015. Epub 2016 May 24.
76. 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 Jan 29;20:147-52. doi: 10.12659/MSM.890239.
77. 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 Dec;81(6): 875-80.
78. 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 Oct;30(8):1486-90. doi: 10.1016/j.ajem.2011.12.010. Epub 2012 Feb 4.
79. Kecek Z, Yilmaz U, Sözüer E. The effectiveness of tenoxicam vs isosorbide dinitrate plus tenoxicam in the treatment of acute renal colic. *BJU Int.* 2000 May;85(7):783-5.
80. Al-Waili NS, Saloom KY. Intravenous tenoxicam to treat acute renal colic: comparison with buscopan compositum. *J Pak Med Assoc.* 1998 Dec;48(12):370-2.
81. Al-Waili NS. Intramuscular tenoxicam to treat acute renal colic. *Br J Urol.* 1996 Jan; 77(1):15-6.
82. 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 Dec;20(12):2095-103.
83. 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 Nov-Dec;18(6):489-96.
84. 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 Sep-Oct;48(5):243-5.
85. Al-Quorain AA1, 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 Mar-Apr;21(2):89-97.
86. 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 Apr; 27(2):223-30. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00991.x
87. Arfe 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 Sep 28;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857.
88. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB Life.* 2014 Dec; 66(12):803-11. doi: 10.1002/iub.1334. Epub 2014 Dec 23.
89. Wang J, Limburg D, Carter J, et al. Selective inducible microsomal prostaglandin E(2) synthase-1 (mPGES-1) inhibitors derived from an oxycam template. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010 Mar 1;20(5):1604-9. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.01.060. Epub 2010 Jan 25.
90. Korotkova M, Jakobsson PJ. Characterization of microsomal prostaglandin E synthase 1 inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014 Jan;114(1):64-9. doi: 10.1111/bcpt.12162. Epub 2013 Nov 11.
91. Kocak AO, Ahiskalioglu A, Sengun E, et al. Comparison of intravenous NSAIDs and trigger point injection for low back pain in ED: A prospective randomized study. *Am J Emerg Med.* 2019 Oct;37(10):1927-1931. doi: 10.1016/j.ajem.2019.01.015. Epub 2019 Jan 15.
92. Dogan C, Yilmaz A, Ozen M, et al. Comparative evaluation of the effectiveness of intravenous paracetamol, dexketoprofen and ibuprofen in acute low back pain. *Am J Emerg Med.* 2022 Jun; 56:223-227. doi: 10.1016/j.ajem.2022.04.017. Epub 2022 Apr 14.
93. Colberg K, Hettich M, Sigmund R, Degner FL. The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago. German Meloxicam Ampoule Study Group. *Curr Med Res Opin.* 1996;13(7):363-77. doi: 10.1185/03007999609111556.
94. Browning RC, Johnson K. Reducing the dose of oral NSAIDs by use of Feldene Gel: an open study in elderly patients with osteoarthritis. *Adv Ther.* 1994 Jul-Aug;11(4): 198-207.
95. Bohl D, Gausmann H, Vorberg G, et al. A clinical trial comparing a new NSAID (droxicam) and piroxicam in spinal osteoarthritis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1990 Oct;28(10):416-9.
96. Рачин АП, Выговская СН, Нувахова МБ и др. Наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности теноксикама при дорсалгии в сравнении с мелоксикамом и диклофенаком натрия. Русский медицинский журнал. 2018; 4(11):43-46.
- [Rachin AP, Vygovskaya SN, Nuvakhova MB, et al. An observational study evaluating the efficacy and safety of tenoxicam in dorsalgia compared with meloxicam and diclofenac sodium. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2018; 4(11):43-46. (In Russ.)].
97. Кашеварова НГ, Таскина ЕА, Стребкова ЕА и др. Проспективное сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности топических форм теноксикама и диклофенака у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2023;17(3):51-59.
- [Kashevarova NG, Taskina EA, Strebkova EA, et al. A prospective comparative randomized trial of the efficacy and safety of topical tenoxicam and diclofenac in knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(3):51-59. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-3
98. Баринов АН, Леонтьева МС, Телышева ЮБ и др. Современные подходы к диагностике и лечению первичной скелетно-мышечной ноцицептивной боли. Медицинский алфавит. 2023;(2):12-8.
- [Barinov AN, Leont'eva MS, Telysheva YuB, et al. Modern approaches to the diagnosis and treatment of primary musculoskeletal nociceptive pain. *Meditsinskii alfavit.* 2023;(2): 12-8. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.10.2024/27.11.2024/01.12.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Загородний Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Афанасьев В.В. <https://orcid.org/0000-0001-6504-8169>

Бутранова О.И. <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>

Гурьева И.В. <https://orcid.org/0000-0003-2284-2893>

Искра Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-4947-4779>

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Минасов Т.Б. <https://orcid.org/0000-0003-1916-3830>

Рачин А.П. <https://orcid.org/0000-0003-4266-0050>

Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>