

Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов для рациональной фармакотерапии хронической скелетно-мышечной боли: взгляд клинического фармаколога



Бутранова О.И.¹, Зырянов С.К.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва;

²ГБУ г. Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

¹Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ²Россия, 127015, Москва, ул. Писцовая, 10

Хроническая скелетно-мышечная боль (ХСМБ) — одно из наиболее распространенных патологических состояний, ограничивающих физическую активность пациентов и снижающих качество жизни. Обезболивающее и противовоспалительное действие нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) делает их основой фармакотерапии пациентов с хроническими заболеваниями, вовлекающими различные отделы опорно-двигательного аппарата. Основная мишень НПВП — циклооксигеназа (ЦОГ) — существует в виде двух основных изоформ, ЦОГ-1 и ЦОГ-2, ингибирование каждой из которых приводит к каскаду реакций на уровне клеток и тканей, ведущих к развитию как целевых фармакологических эффектов, так и побочных. Разнообразие химических структур представителей НПВП опосредует различия их фармакодинамических и фармакокинетических параметров и, соответственно, различия в профилях эффективности и безопасности. Селективные ингибиторы ЦОГ-2, коксибы, продемонстрировали повышенный риск развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, что привело к значимому ограничению их использования. Неселективные ингибиторы ЦОГ не имеют столь выраженных проявлений кардиотоксичности, однако спектр их побочных эффектов чрезвычайно широк. Они имеют дозозависимый характер и свойственны, в первую очередь, системным НПВП. Комбинация системных и топических НПВП позволяет снизить дозу первых и повысить профиль безопасности противовоспалительной терапии. Среди неселективных ингибиторов ЦОГ с удовлетворительным профилем безопасности и высокой противовоспалительной активностью следует отметить группу оксикамов и, в частности, теносикам, характеризующийся максимальной длительностью действия, что является преимуществом при ведении пациентов с ХСМБ. Данный обзор посвящен вопросам рационального выбора НПВП на основе сравнительных данных фармакодинамики, фармакокинетики и результатов клинических исследований.

Ключевые слова: хроническая скелетно-мышечная боль; фармакотерапия; нестероидные противовоспалительные препараты; фармакодинамика; фармакокинетика; эффективность; безопасность.

Контакты: Ольга Игоревна Бутранова; butranova-oi@rudn.ru

Для ссылки: 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. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-87-94

Selection of NSAIDs for rational pharmacotherapy of chronic musculoskeletal pain: a clinical pharmacologist's perspective

Butranova O.I.¹, Zyryanov S.K.^{1,2}

¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow;

²City Clinical Hospital No. 24, Moscow City Healthcare Department, Moscow

¹6, Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia; ²10, Pistsovaya St., Moscow 127015, Russia

Chronic musculoskeletal pain (CMSP) is one of the most common pathological conditions that limits patients' physical activity and reduces their quality of life. The analgesic and anti-inflammatory effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) make them the basis of pharmacotherapy for patients with chronic conditions affecting various parts of the musculoskeletal system. The main target of NSAIDs, cyclooxygenase (COX), exists in the form of two main isoforms, COX-1 and COX-2, the inhibition of each of which leads to a cascade of reactions at the cellular and tissue level that can cause both targeted pharmacological effects and side effects. The diversity of the chemical structures of NSAIDs leads to differences in their pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters and correspondingly to differences in their efficacy and safety profile. Selective COX-2 inhibitors, coxibs, have shown an increased risk of cardiovascular side effects, which has led to significant restrictions on their use. Cardiotoxicity is not as pronounced with the non-selective COX inhibitors, but the range of their side effects is extremely wide. These side effects are dose-dependent and are characteristic, first of all, of systemic NSAIDs. The combination of systemic and topical NSAIDs makes it possible to reduce the dose of the former and improve the safety profile of anti-inflammatory therapy. Among the non-selective COX inhibitors with a satisfactory safety profile and high anti-inflammatory activity, the group of oxicams and especially tenoxicam should be emphasised, which are characterised by a maximum duration of action, which is an advantage in the treatment of patients with CMSP. This review addresses the issues of rational selection of NSAIDs based on comparative data on pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical trial results.

Keywords: chronic musculoskeletal pain; pharmacotherapy; non-steroidal anti-inflammatory drugs; pharmacodynamics; pharmacokinetics; efficacy; safety.

Contact: Olga Igorevna Butranova; butranova-oi@rudn.ru

For reference: Butranova OI, Zyryanov SK. Selection of NSAIDs for rational pharmacotherapy of chronic musculoskeletal pain: a clinical pharmacologist's perspective. *Nevrologiya, neuropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):87–94. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-87-94

Боль – сигнал организма о развитии патологического процесса – подразделяется на острую и хроническую (ХБ), последняя сохраняется более 3 мес и может становиться самостоятельным патологическим состоянием [1]. ХБ – одна из приоритетных проблем современного здравоохранения [2]. Средний уровень распространенности ХБ в мировой популяции составляет около 30% [3], в России ХБ зарегистрирована у 32% [4]. В структуре ХБ значимую долю занимают пациенты с хронической скелетно-мышечной болью (ХСМБ). В 2019 г. ХСМБ отмечалась у 1,71 млрд человек во всем мире [5], сопровождая абсолютное большинство заболеваний опорно-двигательного аппарата [6]. Устранение ХСМБ является достаточно сложной задачей: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и опиоиды могут уменьшить ее интенсивность, но долгосрочные перспективы терапии с учетом побочных эффектов указанных групп препаратов остаются предметом дискуссии. Сравнение эффективности селективных в отношении циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективных ингибиторов не продемонстрировало превосходства первых, при этом опубликованные данные свидетельствуют о недостатках дизайна исследований, в которых оценивалась сравнительная безопасность этих двух групп препаратов [7]. Широкое использование ингибиторов ЦОГ-2 обнаружило существенный рост риска сердечно-сосудистых осложнений, что привело к отзыву с фармацевтического рынка ряда коксибов (в частности, рофекоксиба и вальдекоксиба) [8]. Рациональный выбор группы НПВП и препарата, его оптимальной дозы, частоты и способа применения является актуальным вопросом для практикующего врача, ответ на который можно получить, изучив современные аспекты фармакодинамики и фармакокинетики данной группы, а также результаты релевантных клинических исследований [9, 10].

Фармакодинамические и фармакокинетические характеристики НПВП как основа эффективности и безопасности противовоспалительной терапии
Фармакодинамика

Простагландины (ПГ) – продукты метаболизма арахидоновой кислоты, образующиеся под действием ферментов ЦОГ, – обладают множественными физиологическими и патологическими эффектами. Существуют две изоформы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), определяющие скорость и тип образования различных ПГ. Среди всех ПГ наибольшее значение в возникновении чувства боли и усугублении воспалительных реакций имеет простагландин E_2 (ПГЕ₂) [11], образование которого происходит при участии трех ферментов: мембраносвязанных синтаз ПГЕ₂ типа 1 (мПГЕС-1) и типа 2 (мПГЕС-2) и цитозольной синтазы ПГЕ₂ (цПГЕС). Основной фермент, отвечающий за избыток ПГЕ₂ во время воспаления, – мПГЕС-1 [12]. ЦОГ-2 и мПГЕС-1 – главные мишени для НПВП [13].

Строение НПВП определяет характер их взаимодействия с ЦОГ [14]. Активный центр ЦОГ – гидрофобный перевернутый L-образный канал (полость), присоединяясь к которому, молекула НПВП блокирует доступ для арахидоновой кислоты [15]. В канале ЦОГ есть так называемые «карманы связывания», каждый из которых способен взаимодействовать с различными частями арахидоновой кислоты. Эти карманы также служат сайтами связывания с различными представителями НПВП [15, 16] и различаются между ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [17]. Связывание с проксимальным, центральным и специальным карманами ЦОГ в случае оксикамов происходит нетипичным для остальных НПВП образом: они используют молекулы воды с водородными связями для установления полярных контактов, а также могут связываться с особым дополнительным каналом [17]. Все современные оксикамы содержат ароматический гетероциклический заместитель в 3-карбоксамидном положении, что обуславливает большее сродство к сайтам связывания ЦОГ и усиливает противовоспалительную активность [13].

Ингибирование мПГЕС-1 – особое свойство оксикамов [18], сулиндака и ряда новых молекул, часть которых разрабатываются именно на основе типичной для оксикамов структуры [13, 19]. Механизм действия НПВП и сайты их связывания с ЦОГ представлены на рис. 1.

Эффективность подавления ЦОГ-1 и/или ЦОГ-2 под действием НПВП оценивают *in vitro*, используя значения PK_{50} (концентрация НПВП, ингибирующая 50% активности фермента), на основе чего традиционно выделяют ЦОГ-2 селективные и неселективные препараты. Коэффициент ингибирования – отношение PK_{50} ЦОГ-1 к PK_{50} ЦОГ-2; при величине, близкой к 1, препарат расценивается как неселективный, значительно превосходящей 1 – как ЦОГ-2 селективный [14]. Рис. 2 демонстрирует сравнительные величины PK_{50} ЦОГ-1 / PK_{50} ЦОГ-2 для основных НПВП.

Оценка степени селективности в отношении ЦОГ-2 сегодня уже не является единственным критерием риска возникновения типичных для НПВП побочных эффектов; многие авторы указывают на способность препаратов повреждать митохондрии и вызывать перекисное окисление липидов [14, 20], а также на дозу как на наиболее значимые факторы риска токсичности НПВП. Селективность к ЦОГ-2 обычно оценивают исходя из величины PK_{50} , при этом реальные дозы НПВП подавляют продукцию ПГ более чем на 60–80% [14]. Рофекоксиб в дозе 12,5 мг один раз в сутки ингибирует ЦОГ-2 на 65–70%, а ЦОГ-1 на 10–15%; дикофенак (50 мг/сут) – на 90–100 и 50% соответственно, мелоксикам (15 мг/сут) – на 70–80 и 50–60% соответственно [21]. Объективная оценка эффективности и безопасности ингибиторов ЦОГ должна учитывать не только ингибирование изоформ ЦОГ, но и сравнительные фармакокинетические параметры препаратов.

Фармакокинетика

Фармакокинетика НПВП зависит как от их структуры, так и от пути введения. Общая черта группы – высокая биодоступность при приеме внутрь – связана с преимущественной липофильностью большинства препаратов. Степень липофильности определяет не только всасывание и распределение НПВП, но и параметры их безопасности. Высоколипofilные НПВП легко проходят через мембрану, повреждая митохондрии, что характерно для коксибов [22] и диклофенака [23]. Показана следующая градация возрастания липофильности: теноксикам < мелоксикам < пироксикам < рофекоксиб < фирококсиб < валдекоксиб < эторикоксиб < цимикоксиб < робенакоксиб < целекоксиб [24]. Высокая липофильность – основа нейротоксичности высоких доз ибупрофена, диклофенака, напроксена, мефенамовой кислоты [25]. Высоколипofilные НПВП со слабокислотными свойствами могут накапливаться в слизистой оболочке желудка с последующим проникновением в митохондрии, что нарушает жизнедеятельность клеток [26]. Оксикамы (менее липофильные соединения с малым размером молекулы) не накапливаются в клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что делает минимальными риски на фоне их применения, в том числе длительного.

Кажущийся объем распределения НПВП, как правило, очень низок и составляет около 0,2 л/кг (препараты на 95–99% связаны с альбумином), что ограничивает проникновение молекул препаратов во внутриклеточные пространства. В синовиальных тканях НПВП формируют высокие концентрации, так как здесь есть развитая микроциркуляторная сеть [27]. Все НПВП достаточно интенсивно метаболизируются в печени под действием ферментов системы цитохрома P450. Карбоксилатсодержащие НПВП быстро выводятся вследствие конъюгации с глюкуроновой кислотой или с сульфатами. В итоге большинство НПВП имеют относительно короткий период полувыведения, что нежелательно для терапии пациентов с ХСМБ [13]. Особенности строения оксикамов обеспечивают наиболее длительный период полувыведения ($T_{1/2}$) среди всех НПВП [26] (рис. 3), что оптимально для терапии ХСМБ.

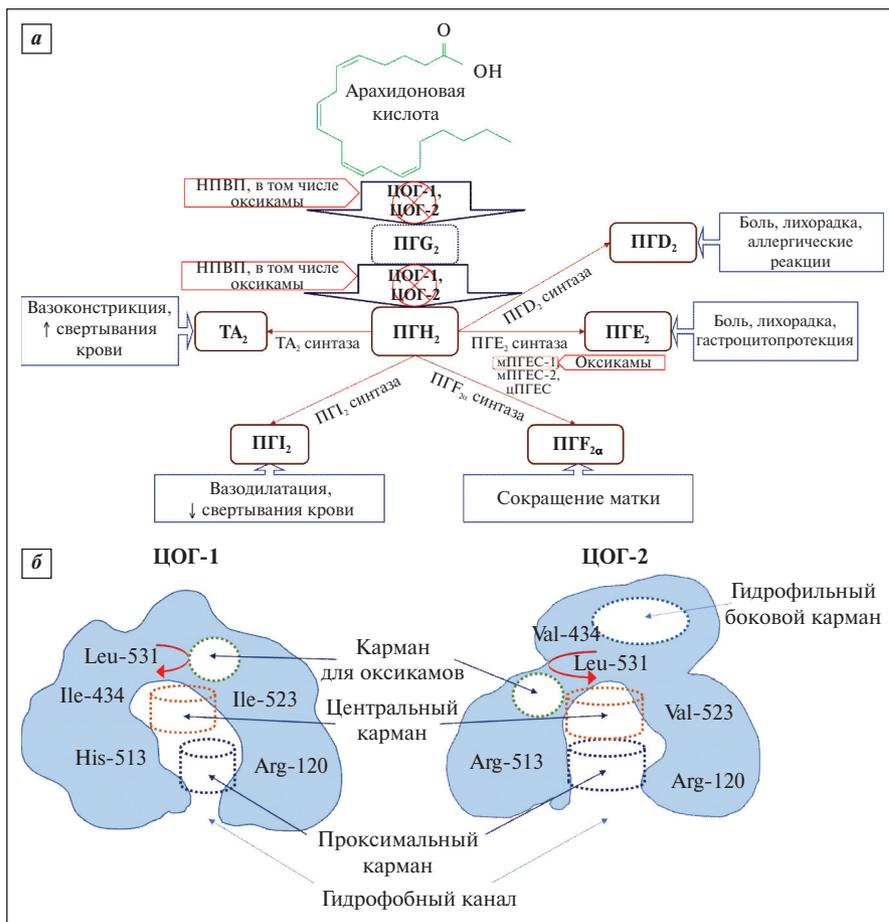


Рис. 1. Механизм действия НПВП (а) и строение сайтов связывания НПВП с ЦОГ (б)
Fig. 1. The mechanism of action of NSAIDs (а) and the structure of the binding sites of NSAIDs with COX (б)

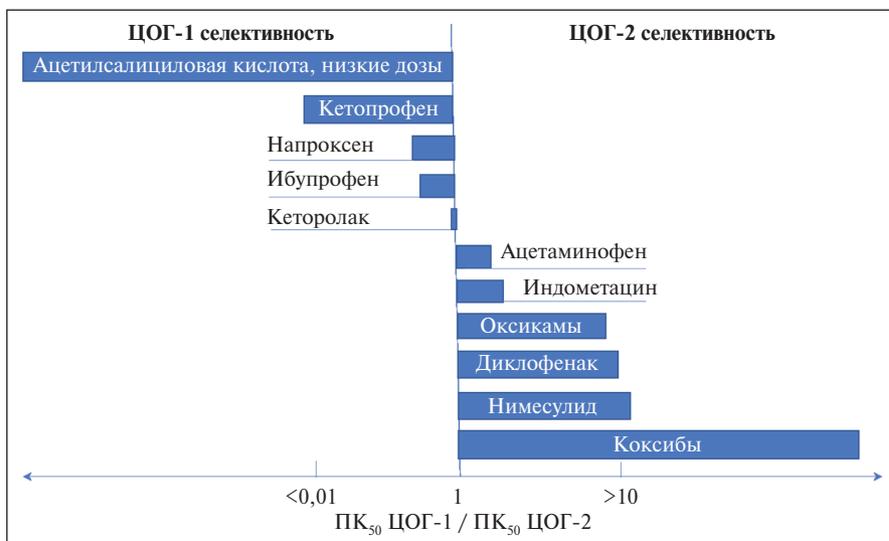


Рис. 2. Сравнительная селективность НПВП по отношению к ЦОГ-1 и ЦОГ-2 на основе данных коэффициента ингибирования ($PK_{50} \text{ COX-1} / PK_{50} \text{ COX-2}$)
Fig. 2. Comparative selectivity of NSAIDs with respect to COX-1 and COX-2 based on inhibition coefficient data ($IC_{50} \text{ COX-1} / IC_{50} \text{ COX-2}$, where IC – inhibitory concentration)

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

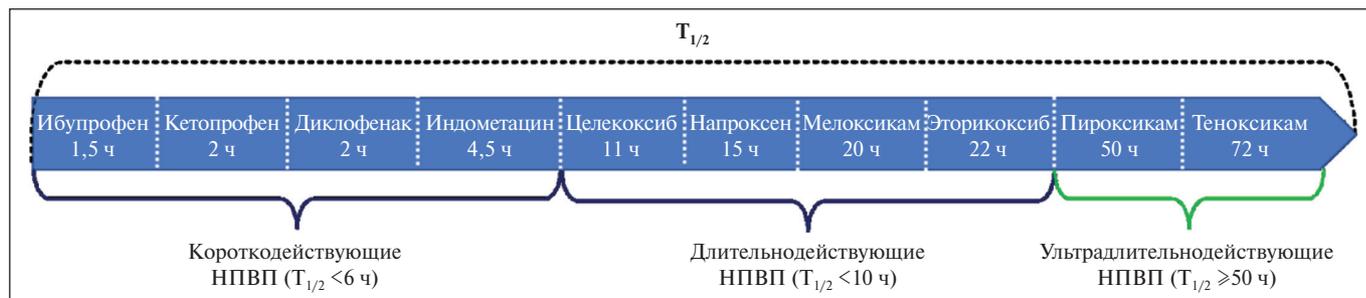


Рис. 3. Средний период полувыведения НПВП
 Fig. 3. Average half-life of NSAIDs

Выводятся НПВП преимущественно почками. Выраженная патология почек является противопоказанием для приема НПВП. Длительный прием напроксена, фенопрофена, ибупрофена, целекоксиба и диклофенака может сопровождаться развитием тубулоинтерстициального нефрита [28]. Его механизм изучен для целекоксиба: стабильное угнетение образования ПГ на протяжении 20 нед способствовало истончению базальной мембраны почечных клубочков, уменьшению диаметра щелевых пор, снижению плотности подоцитов и увеличению мезангиума [29].

Почки – значимая мишень для НПВП и с точки зрения развития сердечно-сосудистых побочных эффектов. Обе изоформы ЦОГ присутствуют в почках, и выключение их функции дает абсолютно противоположные эффекты: ингибирование ЦОГ-1 – усиление натрийуреза, снижение артериального давления, ингибирование ЦОГ-2 – снижение кровотока в мозговом веществе почки, задержку натрия и воды, усиление прессорных эффектов ангиотензина II, повышение давления, что приводит к риску кардиотоксичности (рис. 4) [28, 30]. Умеренно селективные в отношении ЦОГ-2 препараты, такие как оксикамы, не оказывают описанного отрицательного воздействия на уровне почек и, соответственно, не имеют типичного для коксибов профиля кардиотоксичности.

Фармакодинамические и фармакокинетические данные представляют собой базис понимания различий эффективности и безопасности НПВП, объективная же картина может быть получена при анализе данных рандомизированных клинических исследований (РКИ).

Эффективность и безопасность НПВП в клинической практике

НПВП – центральная группа препаратов для лечения ХСМБ при различных хронических заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Эффективность и безопасность НПВП зависят от пути введения. Данные метаанализов свидетельствуют о не меньшей эффективности топических НПВП в сравнении с системными [31]. Международные клинические рекомендации по ведению пациентов

с ХСМБ отдают предпочтение именно топическим НПВП как препаратам выбора в случае легкого/среднетяжелого течения (Международное общество исследования остеоартроза, 2019 г. [32], Американская академия хирургов-ортопедов, 2022 г. [33], Малайзия, 2023 г. [34], Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата, 2019 г. [35]). Топические НПВП при скелетно-мышечной боли сравнимы по эффективности с пероральными и превосходят их в отношении безопасности [36].

Наиболее распространенными топическими НПВП являются диклофенак и ибупрофен [36]. Их обезболивающий эффект весьма выражен, однако долгосрочный прогноз применения не всегда оптимален с позиции улучшения функционального статуса пациента с хроническим заболеванием опорно-двигательного аппарата. Результаты сетевого метаанализа 27 РКИ продемонстрировали, что именно НПВП оксикамового ряда имели вероятность наилучшего лечения остеоартрита среди топических НПВП (Surface Under the Cumulative RAnking curve, SUCRA, – 95,6%), далее следовали ибупрофен в форме крема (SUCRA – 84,4%) и диклофенак в форме пластыря (SUCRA – 72,6) [37].

Идеальный НПВП для местного применения должен иметь низкую молекулярную массу (<500 Да), быть эффективным и быть одновременно гидрофильным и гидрофобным [36]. Этому требованию отвечают представители оксикамов, в частности теноксикам. Теноксикам является слабой кислотой, его растворимость зависит от pH и он способен проникать через мембраны на высоком уровне [38]. В настоящее время теноксикам является одним из наиболее перспективных топических НПВП [39–41].

Рассматривая терапевтические подходы к ведению пациентов с заболеваниями, сопровождающимися ХСМБ, необходимо остановиться на комбинации системного и местного НПВП [42]. Данный подход в современных рекомендациях [32–36] показан в случаях более тяжелого течения и отсутствия ответа на монотерапию топическими препаратами. Он объединяет преимущества обоих путей

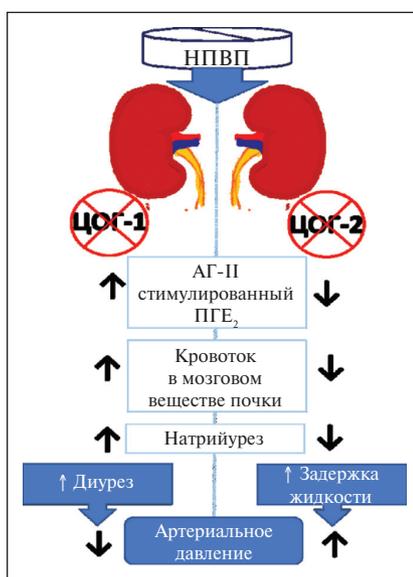


Рис. 4. Каскад событий, инициируемых ингибиторами ЦОГ в почках
 Fig. 4. Cascade of events triggered by COX inhibitors in the kidneys

введения. Начало действия топических НПВП достигается быстрее в среднем на 12,7 мин ($p < 0,05$) по сравнению с пероральными, а длительность обезболивающего эффекта выше при применении системных НПВП в среднем на 3 ч ($p < 0,05$) [43]; быстрый старт и длительное поддержание обезболивающего эффекта обеспечивают максимальную клиническую эффективность терапии ХСМБ. Среди доступных системных НПВП большинство представлены формами для приема внутрь, инъекционные НПВП представлены преимущественно кеторолаком, диклофенаком, ибупрофеном, мелоксикамом, теноксикамом. Гидрофильные свойства теноксикама делают возможным его внутрисуставное и субакромиальное введение, обеспечивающее анальгетический, противовоспалительный и хондропротекторный эффекты, а также препятствующее формированию спаек после операций [44]. Липофильные НПВП, несмотря на наличие инъекционных форм, не являются рациональным выбором для внутрисуставного введения, так как входящие в их состав растворители оказывают раздражающее воздействие на ткани сустава [45]. Применение системных НПВП всегда сопровождается более высокой частотой побочных эффектов. Рекомендуется минимизировать сроки их использования и параллельно назначать гастроцитопротекторы и антисекреторные средства, что вносит вклад в явление полипрагмазии, в особенности у пациентов пожилого и старческого возраста [46]. Топические НПВП можно длительно использовать без риска развития системных токсических эффектов, при этом приверженность пациентов терапии значительно выше в случае минимальной частоты использования местного препарата (1–2 раза в сутки). Возможности контроля ХСМБ в клинической практике в настоящее время расширены благодаря появлению новой топической формы теноксикама – геля (Артоксан гель для наружного применения 1%). Его однократная аппликация обеспечивает эффективный противовоспалительный эффект в течение суток [47].

Комбинированный подход в ведении пациентов с ХСМБ позволяет снизить дозу системного НПВП [36], что значительно повышает безопасность фармакотерапии (токсические эффекты НПВП дозозависимы). Вопрос безопасности применения НПВП особенно актуален при ведении пациентов с хроническими заболеваниями, требующими длительного лечения. Метаанализ восьми РКИ (2096 пациентов с остеоартритом) ожидаемо обнаружил, что побочные эффекты со стороны ЖКТ значимо чаще встречались при приеме НПВП внутрь [отношение шансов (ОШ) 0,30; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,16–0,56; $p = 0,0001$], а топические НПВП в 5 раз чаще вызывали побочные эффекты со стороны кожных структур (ОШ 5,22; 95% ДИ 2,01–13,56; $p = 0,0007$) [30]. В метаанализе 192 исследований (1 028 29 пациентов) частота возникновения любого побочного эффекта у пациентов с остеоартритом (коленного или тазобедренного сустава) при приеме опиоидов составила 89,5%, пероральных НПВП – 29,8%, топических НПВП – 0% [48]. Связь различных НПВП с серьезными нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) иллюстрируют исследования национальных баз данных фармаконадзора. Во Франции максимальная частота серьезных НЛР была зарегистрирована для кетопрофена (0,78 случая на миллион определенных суточных доз), за ним следовали диклофенак (0,58), нимесулид (0,52) и напроксен (0,50). Для оксикамов частота

серьезных НЛР составила менее 0,5 [49]. В Таиланде исследование НЛР, связанных с НПВП, обнаружило, что наибольшая частота приходилась на ибупрофен (38,5%), диклофенак (23,7%) и напроксен (8,3%). Наименьшая частота НЛР и отсутствие серьезных реакций были выявлены для этодолака, набуметона, сулиндака, кетопрофена, флурбипрофена и теноксикама [50]. По российским данным, наибольшее число НЛР среди НПВП связано с парацетамолом (19,7%), метамизолом (11,1%), ибупрофеном (10,2%), ацетилсалициловой кислотой (10,1%) и кеторолаком (6,7%) [51]. Среди всех препаратов, связанных с развитием анафилаксии, в Российской Федерации ингибиторы ЦОГ занимали третье место (10,1%), из них чаще всего причиной являлись парацетамол (21,1%), метамизол (20,7%) и ибупрофен (15,1%), наименьшая частота отмечалась для оксикамов (мелоксикам – 1,3%, лорноксикам – 0,9%) и нимесулида (0,4%), случаев анафилаксии, связанной с применением теноксикама, зарегистрировано не было [52].

Гастротоксичность НПВП – один из наиболее типичных побочных эффектов данной группы препаратов. Метаанализ 280 исследований НПВП в сравнении с плацебо (124 513 участников, 68 342 человеко-года) и 474 исследований одного НПВП в сравнении с другим (229 296 участников, 165 456 человеко-лет) обнаружил, что риск реакций со стороны ЖКТ был максимален для напроксена (отношение частот развития 4,22; 95% ДИ 2,71–6,56; $p < 0,0001$) и ибупрофена (3,97; 95% ДИ 2,22–7,10; $p < 0,0001$), диклофенак и коксибы обнаружили близкие риски (1,89; 95 ДИ 1,16–3,09; $p = 0,0106$ против 1,81; 95% ДИ 1,17–2,81; $p = 0,0070$) [53]. Один из основных факторов риска гастротоксичности НПВП – пожилой и старческий возраст [26]. В популяции пациентов 65 лет и старше основными НПВП, вовлеченными в серьезные НЛР со стороны ЖКТ, были ибупрофен и диклофенак, в ряде случаев – эторикоксиб [54].

В метаанализе 18 РКИ (45 705 пациентов с остеоартритом или ревматоидным артритом) наибольшая частота гепатотоксических реакций была выявлена для диклофенака, целекоксиба и эторикоксиба [55]. Диклофенак был наиболее частой причиной лекарственного поражения печени среди препаратов всех групп в Египте (41,3%), наименьшая частота среди всех препаратов (не только НПВП) была характерна для теноксикама (1,3%) [56]. В США диклофенак определен как причина 53,3% случаев НПВП-индуцированной гепатотоксичности [57].

Нефротоксичность считается типичным побочным эффектом НПВП, тем не менее анализ безопасности их длительного применения у пациентов с анкилозирующим спондилитом (оценка в сроки от 6 мес до 10 лет, $n = 1280$) не выявил связи между приемом препаратов и нарушением функций почек [58]. Противоположный результат был продемонстрирован в другом исследовании (Китай, период с 2008 по 2017 г., $n = 1\,982\,488$) [59], обнаружившем, что прием НПВП был связан со значительно более высоким риском снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации ($pСКФ$) < 60 мл/мин на $1,73\text{ м}^2$ [отношение рисков (ОР) 1,71; 95% ДИ 1,67–1,75] и риском снижения $pСКФ \geq 30\%$ (ОР 1,93; 95% ДИ 1,89–1,96) по сравнению с отсутствием приема препарата. Наиболее высокий риск снижения функции почек продемонстрировал эторикоксиб (ОР $pСКФ < 60$ мл/мин на $1,73\text{ м}^2$ – 3,12; 95% ДИ 2,69–3,62; ОР $pСКФ \geq 30\%$ – 3,11; 95% ДИ 2,78–3,48) [59].

Кардиотоксичность НПВП дозозависима и связана с повреждением митохондрий [60]. Высокая доза вызывает сдвиг метаболического профиля арахидоновой кислоты в сторону кардиотоксичности: увеличивается концентрация кардиотоксичной 20-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты и снижается концентрация кардиопротекторных эпоксиэйкозатриеновых кислот [61]. Важно применять НПВП, эффективные в низких дозах, не провоцирующие побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Для большинства НПВП существует достаточно широкий диапазон терапевтических доз, в итоге на практике и врач, и пациент чаще выбирают максимальные дозы. Например, суточная доза ибупрофена варьирует от 1200 до 3200 мг, целекоксиба — от 200 до 400 мг, диклофенака — от 75 до 150 мг. Наименьший диапазон суточных доз отмечается для оксикамов: мелоксикам — от 7,5 до 15 мг, теноксикам — от 10 до 20 мг. Дозозависимость кардиотоксических реакций НПВП подтверждают и результаты байесовского метаанализа данных 446 763 человек, в том числе 61 460 с острым инфарктом миокарда. Наибольшие риски были отмечены для диклофенака, напроксена, рофекоксиба — вероятность повышения риска острого инфаркта миокарда (апостериорная вероятность ОШ >1,0) для всех составила 99%, ибупрофена — 97% и целекоксиба — 92% [62]. Кардиотоксичность коксибов связана с их строением: диарилловый гетероциклический каркас и определенная форма (похожая на бабочку) [63]. Высокое сродство коксибов к ЦОГ-2 приводит к выраженному снижению уровня простаглицина (ингибитор агрегации тромбоцитов, вазодилатор), в итоге нарушается баланс между тромбоксаном и ПГ₂. Доминирование тромбоксана приводит к усиленной агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и пролиферации гладких мышц, что вносит вклад в развитие кардиотоксичности, в особенности на фоне длительного применения [63]. Использование неселективных НПВП не сопровождается подобным сдвигом, так как блокируются одновременно ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и в итоге снижаются одновременно уровни и тромбоксана, и ПГ₂. Вклад в кардиотоксичность коксибов вносит и их действие на уровне почек (см. рис. 4), а также способность усиливать эффекты тканевого фактора, провоцирующего атеросклеротические изменения в сосудах [63].

Воздействие НПВП на мишени, отличные от ЦОГ, и возможность реализовывать ряд дополнительных эффектов должны рассматриваться как потенциальные факторы

рационального выбора препарата для длительной терапии заболеваний, сопровождающихся ХСМБ [64]. Ценный дополнительный эффект НПВП — улучшение метаболизма хрящевой ткани [65]. Лидирующая позиция теноксикама среди НПВП для внутрисуставного введения подтверждается в большом числе РКИ [66]. Улучшение состояния хрящевой и суставной тканей также может быть связано с наличием у НПВП антиоксидантного эффекта, характерного для производных арилпропионовой кислоты, флуфенаминовой кислоты, диклофенака, нифлумовой кислоты, нимесулида, индол- и пиррол-содержащих НПВП, индометацина и оксикамов [67]. Высокая способность теноксикама в форме геля проникать через дерму и формировать эффективные концентрации в очаге воспаления сопровождается антиоксидантным эффектом и может способствовать достижению максимального контроля над ХСМБ.

Заключение

Цель фармакотерапии заболеваний, сопровождающихся ХСМБ, — обеспечение долгосрочного противовоспалительного и анальгетического эффектов на фоне минимального риска развития побочных эффектов и улучшения функции опорно-двигательного аппарата. Современные данные свидетельствуют о сравнительно низкой частоте развития НЛР и минимальном риске серьезных НЛР при применении препаратов группы оксикамов. Теноксикам — представитель оксикамов с максимальной длительностью действия, применяемый как системно (энтерально и парентерально), так и местно. Доступность разнообразных лекарственных форм позволяет использовать теноксикам в комбинированной терапии пациентов с ХСМБ (сочетание топических и системных НПВП). Применение одного и того же НПВП в топической и системной формах может способствовать эффективному устранению симптомов на фоне снижения рисков развития токсических реакций, что открывает новые возможности для улучшения контроля над многими хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата, сопровождающимися ХСМБ. Повышение осведомленности врачей о необходимости более широкого применения топических НПВП и их комбинации с системными препаратами является актуальной для здравоохранения задачей, решение которой позволит оптимизировать ведение пациентов с ХСМБ в условиях реальной клинической практики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sovaila S, Purcarea A, Neculau A. Chronic pain, a narrative review for the internist in 2024. *Rom J Intern Med.* 2023 Dec 28. doi: 10.2478/rjim-2023-0035
- Bonezzi C, Fornasari D, Cricelli C, et al. Not All Pain is Created Equal: Basic Definitions and Diagnostic Work-Up. *Pain Ther.* 2020 Dec;9(Suppl 1):1-15. doi: 10.1007/s40122-020-00217-w
- Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet.* 2021;397(10289):2082-97. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7
- Медведева ЛА, Загорюлько ОИ. Результаты анализа обращений пациентов и их финансирования в Клинике изучения и лечения боли за последнее десятилетие. *Российский журнал боли.* 2022;20(4):45-50. doi: 10.17116/pain20222004145 [Medvedeva LA, Zagorulko OI. Analysis of patient requests and their financing at the Clinic for the Study and Treatment of Pain over the past decade. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain.* 2022;20(4):45-50. doi: 10.17116/pain20222004145 (In Russ.)].
- Musculoskeletal health. Published 2019. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions> (accessed 22.01.2024).
- Bonanni R, Cariati I, Tancredi V, et al. Chronic Pain in Musculoskeletal Diseases: Do You Know Your Enemy? *J Clin Med.* 2022 May 6;11(9):2609. doi: 10.3390/jcm11092609
- Stiller CO, Hjendahl P. Lessons from 20 years with COX-2 inhibitors: Importance of dose-response considerations and fair play in comparative trials. *J Intern Med.* 2022;292(4):557-74. doi: 10.1111/joim.13505
- El-Malah AA, Gineinah MM, Deb PK, et al. Selective COX-2 Inhibitors: Road from Success to Controversy and the Quest for Repurposing. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022 Jul 3;15(7):827. doi: 10.3390/ph15070827
- Babatunde OO, Jordan JL, van der Windt DA, et al. Effective treatment options for musculoskeletal pain in primary care: A systematic

- overview of current evidence. *PLoS One*. 2017 Jun 22;12(6):e0178621. doi: 10.1371/journal.pone.0178621
10. Bonanni R, Gino Grillo S, Cariati I, et al. Osteosarcopenia and Pain: Do We Have a Way Out? *Biomedicines*. 2023 Apr 26;11(5):1285. doi: 10.3390/biomedicines11051285
11. Wautier JL, Wautier MP. Pro- and Anti-Inflammatory Prostaglandins and Cytokines in Humans: A Mini Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 1;24(11):9647. doi: 10.3390/ijms24119647
12. Mahesh G, Anil Kumar K, Reddanna P. Overview on the Discovery and Development of Anti-Inflammatory Drugs: Should the Focus Be on Synthesis or Degradation of PGE2? *J Inflamm Res*. 2021 Feb 3;14:253-63. doi: 10.2147/JIR.S278514
13. 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.
14. 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.
15. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, et al. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018 Feb;154(3):500-14. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.049. Epub 2017 Dec 6.
16. Rouzer CA, Marnett LJ. Structural and Chemical Biology of the Interaction of Cyclooxygenase with Substrates and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Chem Rev*. 2020 Aug 12;120(15):7592-641. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c00215. Epub 2020 Jul 1.
17. Bello-Vargas E, Leyva-Peralta MA, Gomez-Sandoval Z, et al. A Computational Method for the Binding Mode Prediction of COX-1 and COX-2 Inhibitors: Analyzing the Union of Coxibs, Oxycams, Propionic and Acetic Acids. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Dec 4;16(12):1688. doi: 10.3390/ph16121688
18. 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.
19. Zhang YY, Yao YD, Luo JF, et al. Microsomal prostaglandin E2 synthase-1 and its inhibitors: Molecular mechanisms and therapeutic significance. *Pharmacol Res*. 2022 Jan;175:105977. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105977. Epub 2021 Nov 17.
20. Matsui H, Shimokawa O, Kaneko T, et al. The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine. *J Clin Biochem Nutr*. 2011 Mar;48(2):107-11. doi: 10.3164/jcbn.10-79. Epub 2011 Feb 26.
21. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160
22. Syed M, Skonberg C, Hansen SH. Mitochondrial toxicity of selective COX-2 inhibitors via inhibition of oxidative phosphorylation (ATP synthesis) in rat liver mitochondria. *Toxicol In Vitro*. 2016 Apr;32:26-40. doi: 10.1016/j.tiv.2015.12.003. Epub 2015 Dec 9.
23. Ghosh R, Goswami SK, Feitoza LFBB, et al. Diclofenac induces proteasome and mitochondrial dysfunction in murine cardiomyocytes and hearts. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 15;223:923-35. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.233. Epub 2016 Aug 13.
24. Starek M, Plenis A, Zagrobelna M, Dabrowska M. Assessment of Lipophilicity Descriptors of Selected NSAIDs Obtained at Different TLC Stationary Phases. *Pharmaceutics*. 2021 Mar 24;13(4):440. doi: 10.3390/pharmaceutics13040440
25. Hunter LJ, Wood DM, Dargan PI. The patterns of toxicity and management of acute nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) overdose. *Open Access Emerg Med*. 2011 Jul 6;3:39-48. doi: 10.2147/OAEM.S22795
26. Varrassi G, Pergolizzi JV, Dowling P, Paladini A. Ibuprofen Safety at the Golden Anniversary: Are all NSAIDs the Same? A Narrative Review. *Adv Ther*. 2020 Jan;37(1):61-82. doi: 10.1007/s12325-019-01144-9. Epub 2019 Nov 8.
27. Richard MJ, Driban JB, McAlindon TE. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023 Apr;31(4):458-66. doi: 10.1016/j.joca.2022.11.005. Epub 2022 Nov 19.
28. Drozdal S, Lechowicz K, Szostak B, et al. Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs – Myth or truth? Review of selected literature. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(4):e00817. doi: 10.1002/prp2.817
29. Nasrallah R, Robertson SJ, Karsh J, Hebert RL. Celecoxib modifies glomerular basement membrane, mesangium and podocytes in OVE26 mice, but ibuprofen is more detrimental. *Clin Sci (Lond)*. 2013 Jun;124(11):685-94. doi: 10.1042/CS20120543
30. Qi Z, Hao CM, Langenbach RI, et al. Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. *J Clin Invest*. 2002 Jul;110(1):61-9. doi: 10.1172/JCI14752. Erratum in: *J Clin Invest*. 2002 Aug;110(3):419.
31. Wang Y, Fan M, Wang H, et al. Relative safety and efficacy of topical and oral NSAIDs in the treatment of osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 9;101(36):e30354. doi: 10.1097/MD.00000000000030354
32. 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):1578-89. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.
33. 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
34. 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):1916-24. doi: 10.1002/jor.25549. Epub 2023 Mar 26.
35. 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):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
36. 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). *J Clin Med*. 2023 Feb 15;12(4):1544. doi: 10.3390/jcm12041544
37. 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):642-50. doi: 10.1136/bjsports-2017-098043. Epub 2018 Feb 7.
38. Maggi L, Friuli V, Bruni G, et al. Hybrid Nanocomposites of Tenoxicam: Layered Double Hydroxides (LDHs) vs. Hydroxyapatite (HAP) Inorganic Carriers. *Molecules*. 2023 May 11;28(10):4035. doi: 10.3390/molecules28104035
39. Elkomy MH, El Menshawe SF, Eid HM, Ali AM. Development of a nanogel formulation for transdermal delivery of tenoxicam: a pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling approach for quantitative prediction of skin absorption. *Drug Dev Ind Pharm*. 2017 Apr;43(4):531-44. doi: 10.1080/03639045.2016.1268153. Epub 2016 Dec 20.
40. Osman SK, Yassin TM, Abdelzaher A, et al. Self-assembling Organogels Loaded with Tenoxicam for Local Intensive Pain and Inflammation Cure: *In Vitro* and *In Vivo* Correlation. *AAPS PharmSciTech*. 2024 Jan 23;25(1):18. doi: 10.1208/s12249-024-02742-9
41. Bawazeer S, El-Telbany DFA, Al-Sawahli MM, et al. Effect of nanostructured lipid carriers on transdermal delivery of tenoxicam in irradiated rats. *Drug Deliv*. 2020 Dec;27(1):1218-30. doi: 10.1080/10717544.2020.1803448
42. Sethi V, Van der Laan L, Gupta S, Piroos KC. Perspectives of Healthcare Professionals Towards Combination Use of Oral Paracetamol and Topical Non-Steroidal Inflammatory Drugs in Managing Mild-to-Moderate Pain for Osteoarthritis in a Clinical Setting: An Exploratory Study. *J Pain Res*. 2022 Aug 6;15:2263-72. doi: 10.2147/JPR.S373382
43. Dimassi AI, Rahal MK, Iskandarani MM, BouRaad EP. Is there any role for topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of mild to moderate musculoskeletal pain

- in a Lebanese community pharmacy? *Springerplus*. 2016 Aug 2;5(1):1236. doi: 10.1186/s40064-016-2918-6
44. Cift H, Özkan FÜ, Seker A, et al. Subacromial Tenoxicam Injection in the Treatment of Impingement Syndrome. *Orthop J Sports Med*. 2014 Dec 1;2(3 Suppl):2325967114S00199. doi: 10.1177/2325967114S00199
45. Bayramoglu Z, Yavuz GY, Keskinruzgar A, et al. Does intra-articular injection of tenoxicam after arthrocentesis heal outcomes of temporomandibular joint osteoarthritis? A randomized clinical trial. *BMC Oral Health*. 2023 Mar 8;23(1):131. doi: 10.1186/s12903-023-02852-z
46. Tai FWD, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clin Med (Lond)*. 2021 Mar;21(2):131-4. doi: 10.7861/clinmed.2021-0039
47. Goindi S, Narula M, Kalra A. Microemulsion-Based Topical Hydrogels of Tenoxicam for Treatment of Arthritis. *AAPS PharmSciTech*. 2016 Jun;17(3):597-606. doi: 10.1208/s12249-015-0383-0. Epub 2015 Aug 19.
48. 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
49. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL; Association FranHaise des Centres ROgionaux de Pharmacovigilance (CRPV). 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. Epub 2011 Sep 20.
50. Sonsupap C, Pokhakul P, Kariya T, et al. Characteristics of adverse drug reactions due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a cross-sectional study. *Nagoya J Med Sci*. 2023 Nov;85(4):668-81. doi: 10.18999/nagjms.85.4.668
51. Сыраева ГИ, Колбин АС, Мишинова СА, Каляпин АА. Количественная и качественная оценка применения нестероидных противовоспалительных средств в Российской Федерации за 10 лет. *Качественная клиническая практика*. 2022;(3):19-30. doi: 10.37489/2588-0519-2022-3-19-30
- [Syraeva GI, Kolbin AS, Mishinova SA, Kalyapin AA. Quantitative and qualitative evaluation of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the Russian Federation over 10 years. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(3):19-30. doi: 10.37489/2588-0519-2022-3-19-30 (In Russ.)].
52. Butranova O, Zyryanov S, Gorbacheva A, et al. Drug-Induced Anaphylaxis: National Database Analysis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Jan 9;17(1):90. doi: 10.3390/ph17010090
53. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; 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.
54. Monteiro C, Silvestre S, Duarte AP, Alves G. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Elderly: An Analysis of Published Literature and Reports Sent to the Portuguese Pharmacovigilance System. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Mar 16;19(6):3541. doi: 10.3390/ijerph19063541
55. Sriuttha P, Sirichanchuen B, Permsuwan U. Hepatotoxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Hepatol*. 2018 Jan 15;2018:5253623. doi: 10.1155/2018/5253623
56. Alhaddad O, Elsabaawy M, Abdelsameea E, et al. Presentations, Causes and Outcomes of Drug-Induced Liver Injury in Egypt. *Sci Rep*. 2020 Mar 20;10(1):5124. doi: 10.1038/s41598-020-61872-9
57. Schmeltzer PA, Kosinski AS, Kleiner DE, et al; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States. *Liver Int*. 2016 Apr;36(4):603-9. doi: 10.1111/liv.13032. Epub 2015 Dec 15.
58. Koo BS, Hwang S, Park SY, et al. The relationship between long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and kidney function in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheum Dis*. 2023 Apr 1;30(2):126-32. doi: 10.4078/jrd.2023.0006. Epub 2023 Mar 17.
59. Wan EYF, Yu EYT, Chan L, et al. Comparative Risks of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Jun;16(6):898-907. doi: 10.2215/CJN.18501120. Epub 2021 Apr 28.
60. Pereira-Leite C, Figueiredo M, Burdach K, et al. Unraveling the Role of Drug-Lipid Interactions in NSAIDs-Induced Cardiotoxicity. *Membranes (Basel)*. 2020 Dec 29;11(1):24. doi: 10.3390/membranes11010024
61. Ahmed SA, Al-Lawati H, Jamali F. Dose-dependency of the cardiovascular risks of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Inflammopharmacology*. 2019 Oct;27(5):903-10. doi: 10.1007/s10787-019-00621-5. Epub 2019 Jul 29.
62. Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2017 May 9;357:j1909. doi: 10.1136/bmj.j1909
63. Arora M, Choudhary S, Singh PK, et al. Structural investigation on the selective COX-2 inhibitors mediated cardiotoxicity: A review. *Life Sci*. 2020 Jun 15;251:117631. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117631. Epub 2020 Apr 3.
64. Helmy HS, El-Sahar AE, Sayed RH, et al. Therapeutic effects of lornoxicam-loaded nanomicellar formula in experimental models of rheumatoid arthritis. *Int J Nanomedicine*. 2017 Sep 22;12:7015-23. doi: 10.2147/IJN.S147738
65. Manicourt DH, Druetz-Van Egeren A, Haazen L, Nagant de Deuchaisnes C. Effects of tenoxicam and aspirin on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in normal and osteoarthritic human articular cartilage. *Br J Pharmacol*. 1994 Dec;113(4):1113-20. doi: 10.1111/j.1476-5381.1994.tb17111.x
66. Selig DJ, Kress AT, Horton IM, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of intra-articular non-steroidal anti-inflammatory drug injections for the treatment of osteoarthritis: A narrative review. *J Clin Pharm Ther*. 2022 Aug;47(8):1122-33. doi: 10.1111/jcpt.13669. Epub 2022 May 3.
67. Laube M, Kniess T, Pietzsch J. Development of Antioxidant COX-2 Inhibitors as Radioprotective Agents for Radiation Therapy-A Hypothesis-Driven Review. *Antioxidants (Basel)*. 2016 Apr 19;5(2):14. doi: 10.3390/antiox520014

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.01.2024/06.03.2024/07.03.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «ОРНЕЙ». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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.

This article has been supported by Orney. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. 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.

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

Зыряннов С.К. <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>