



Теноксикам.

Фармакологические и клинические особенности действия

Афанасьев В.В.¹, Искра Д.А.²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

¹Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский просп., 47, павильон 12;

²Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

В обзоре представлены сведения по фармакодинамике, фармакокинетике и клинической фармакологии нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) теноксикам (торговое название — Тексаред®). Рассмотрены некоторые особенности химической структуры теноксикама и обусловленные ею механизмы действия, особенности клинических эффектов, отличающие теноксикам от его гомологов. Представлена сравнительная эффективность с другими НПВП. Обсуждаются вопросы клинической фармакокинетики (низкий показатель константы диссоциации — pK ; уровни воздействия; длительный $T_{0.5}$; C_{max} и др.). В клинической части обзора приведены сравнительные исследования теноксикама и его гомологов, а также комбинации теноксикама с препаратами других групп.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; болевые синдромы и их лечение; теноксикам; Тексаред®; комбинации лекарственных веществ.

Контакты: Василий Владимирович Афанасьев; sobaka_liza@mail.ru

Для ссылки: Афанасьев ВВ, Искра ДА. Теноксикам. Фармакологические и клинические особенности действия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(1):94–101. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-94-101

Tenoxicam. Pharmacological and clinical profile

Afanasyev V.V.¹, Iskra D.A.²

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg;

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

¹47, Piskarevsky Pros., pavilion 12, St. Petersburg 195067, Russia; ²2, Litovskaya St., St. Petersburg 194100, Russia

The review contains information on the pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical pharmacology of the non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) tenoxicam (trade name — Texared®). Some features of the chemical structure of tenoxicam and the specificity of pharmacological action based on them are discussed, as well as clinical effects that distinguish tenoxicam from its homologues. The efficacy is compared with that of other NSAIDs. Issues of clinical pharmacokinetics (low dissociation constant — pK ; exposure levels; long $T_{0.5}$; C_{max} , etc.) are discussed. The clinical part of the review presents comparative studies on tenoxicam and its homologues as well as on combinations of tenoxicam with drugs from other groups.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs; pain syndromes and their treatment; tenoxicam; Texared®; combinations of drugs.

Contact: Vasily Vladimirovich Afanasyev; sobaka_liza@mail.ru

For reference: Afanasyev VV, Iskra DA. Tenoxicam. Pharmacological and clinical profile. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(1):94–101. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-94-101

Оксикамы — группа нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), производных эноликовой кислоты, одни из наиболее часто применяемых в клинической практике для купирования болевых синдромов, воспаления и лихорадки лекарственных средств. Относящийся к группе оксикамов препарат теноксикам (Тексаред®, Dr. Reddy's)¹ имеет молекулярное строение, которое обеспечивает препарату некоторые особенности действия по сравнению с го-

мологами. Замена бензотиазинового кольца «тиентиазиновой системой» в его структуре [1] придает молекуле теноксикама более гидрофильный характер (рис. 1), при этом введение в состав молекулы теноксикама второго атома серы (S) и метильного радикала (CH₃) дает возможность пребывания его молекулы в биосредах (в частности, в «кармане» ЦОГ) не только в цвиттер-ионной, но и в β-кето-енольной (реактогенной) форме [2]. Иными словами, наличие S-связи в дизайне теноксикама, тиентиазинового кольца в его молекуле и метильного радикала в мета-положении бензольного кольца [2] обеспечивает важные отличия этого препарата от гомологов в отношении не только фармакокинетики, но и фармакодинамики [3] (см. рис. 1).

¹Инструкция по медицинскому применению препарата Тексаред® лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 20 мг № 1, РУ ЛС-000295 от 12.05.2020; Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) в отношении лекарственного препарата Тексаред® таблетки 20 мг, ЛП-№(007956)-(РГ-РУ) от 04.12.2024.

Особенности фармакодинамики препарата теноксикам (Тексаред®)

Механизм действия теноксикама классический – взаимодействие с ферментами [4]. Препарат блокирует активность циклооксигеназ (ЦОГ), известных как ЦОГ-1 и ЦОГ-2, которые превращают арахидоновую кислоту в простагландин H_2 ($ПГH_2$) и далее в простаиноиды: простагландины (ПГ), простациклины (ПЦ) и тромбоксаны (ТХ), причем с разной скоростью и в разных количествах. Это обстоятельство (неравномерность влияния, селективность действия и т.д.) отчасти объясняет различия в действии

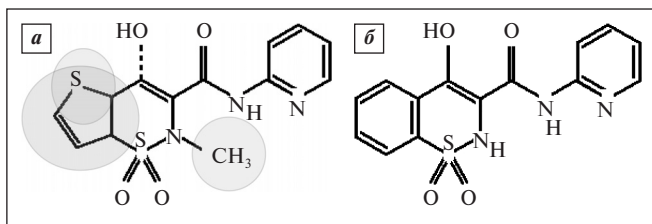


Рис. 1. Структурная формула теноксикама (а) и наиболее близкого к нему по строению пироксикама (б).

Обведены отличия молекулярного строения теноксикама

Fig. 1. Structural formula of tenoxicam (a) and piroxicam (б) – its structurally closest medication. The differences in the molecular structure of tenoxicam are circled

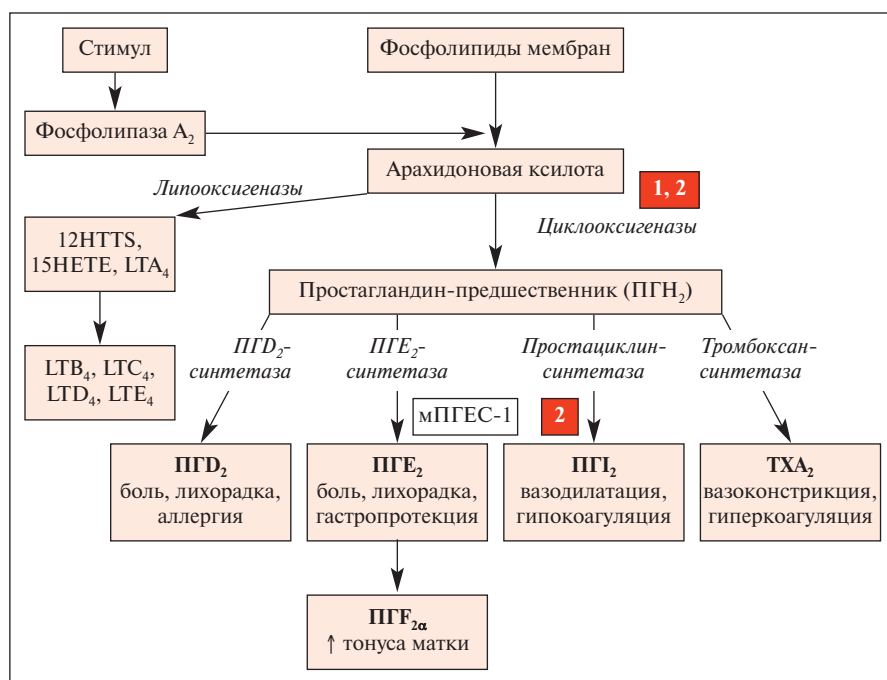


Рис. 2. Схема биотрансформации арахидоновой кислоты и ее основные продукты.

12HTTS – 12-гидроксигептадекатриеновая кислота; 15HETE – 15-гидроксизйкозатетраеновая кислота; LTA₄ – лейкотриен A₄; LTB₄ – лейкотриен B₄;

*LTD*₄ – лейкотриен D₄; *LTE*₄ – лейкотриен E₄; ПГН₂ – простагландин H₂;

ПГЕ₂ – простагландин E₂; ПГF₂ – простагландин F₂; ПП₁ – простаглицин I₂;

ТХА₂ – тромбоксан А₂; мПГЕС-1 – мембранная ПГЕ₂-синтетаза-1.

1, 2 – место действия НПВП и оксикамов; 2 – место действия только оксикамов

Fig. 2. Schematic of the biotransformation of arachidonic acid and its most important products

НПВП, включая теноксикам. Напомним, что ПГ – основные аутокоиды в развитии воспаления и боли, особенно ПГЕ₂ (рис. 2).

Из рис. 2 следует, что оксикамы оказывают действие в двух местах в цепочке синтеза простаноидов: на уровне ЦОГ-1 и ЦОГ-2, а также на активируемую воспалением мембранную синтетазу 1-го типа (мПГЕС-1) [5]. Наиболее активными простааноидами являются ПГЕ₂ и простациклин ПГІ₂. В образовании ПГЕ₂ участвуют несколько изоформ синтетаз, локализованных как в мембранах клеток, так и в их цитозоле. Различают два подтипа мембраносвязанных, или эндотелиальных, ПГЕ₂-синтетаз (мПГЕС-1 и мПГЕС-2), а также цитозольные ПГЕ₂-синтетазы (цПГЕС). Базальный синтез ПГЕ₂ является постоянным процессом и находится под контролем мПГЕС-2 и цПГЕС, а при воспалительной реакции «подключается» синтетаза мПГЕС-1 (см. рис. 2). Иными словами, ПГЕ₂ — один из самых активных аутокоидов, влияющих на функцию органов-эффекторов, и регуляция его синтеза через взаимодействие с оксигеназами и синтетазами обуславливает различия между НПВП. ПГЕ₂ взаимодействует с рецепторами (EP₁ — EP₄) нарушение работы которых может вызывать разные по направленности изменения в органах-эффекторах (увеличение натрийуреза и диуреза, вазодилатацию, бронхоконстрикцию или бронходилатацию, сокращение или расслабление гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, снижение секреции кислоты и повышение секреции слизи желудком, гипералгезию, пирогенный эффект, сокращение матки, угнетение липолиза и т. д.).

Простаглицин (ПГ₁) образуется из ПГН₂ преимущественно в эндотелии сосудов. ПГ₁ снижает агрегацию тромбоцитов, вызывает вазодилатацию, усиливает действие антикоагулянтов и является эндогенным антагонистом тромбоксана А₂, который также образуется из ПГН₂. Простаглицин-тромбоксановая система обеспечивает тромбоцитарно-сосудистый гомеостаз.

ЦОГ являются хорошо изученными ферментами. Их считают ключевыми энзимами сигнализации в липидах. Как все ферменты, они имеют активные центры гидрофобного типа, которые расположены как бы в «карманах» фермента. Таких карманов несколько, в том числе центральный связывающий НПВП карман [6]. Каждая ЦОГ имеет свои функции, но вместе они сосуществуют в кооперативной взаимосвязи друг с другом [7].

В экспериментальных исследованиях силу действия лекарственных веществ, которые взаимодействуют с ферментами, оценивают по показателю IC_{50} (inhibitory concentration, или, точнее, концентрация полумаксимального ингибирования). IC_{50} —

это количественный показатель, который говорит о том, сколько нужно взять препарата (например, НПВП) в микромолях (μM), чтобы ингибировать фермент (например, ЦОГ) ровно на 50% [8]. IC_{50} полностью не отражает степень аффинности (K_i) препарата к изоформам фермента, но этот показатель может служить ориентиром для выбора в клинической практике. С определенным допущением можно заключить: чем меньше значение IC_{50} , тем более аффинным является НПВП к ЦОГ. Теноксикам не является селективным блокатором, он взаимодействует с обеими системами ЦОГ. Важно подчеркнуть, что теноксикам относят к «равновесным» блокаторам ЦОГ, с коэффициентом 1,32 (рис. 3). Ферменты ЦОГ связаны друг с другом, поэтому разница по цифрам блока двух ферментов имеет клиническое значение: чем меньше интервал значений IC_{50} между ЦОГ-1 и ЦОГ-2, тем меньше «раскачиваются весы», так как на многие функциональные системы организма эти два фермента действуют по-разному. Например, при блокаде ЦОГ-1 усиливается натрийурез и снижается артериальное давление, а при блокаде ЦОГ-2 натрийурез снижается и артериальное давление возрастает. Равновесная блокада сопровождается меньшими изменениями гемодинамики [9].

Из рис. 3 следует, что наименьшая разница между ингибированием ЦОГ-1 и ЦОГ-2 наблюдается у теноксикама (в 1,32 раза), однако по силе ингибирования ЦОГ-1 в эксперименте он уступает пироксикаму почти в 2,2 раза [1], чего нельзя сказать про клинические исследования [1]. Введение в состав бензотиазола углеродных фрагментов (радикала CH_3) делает молекулу теноксикама более гидрофобной, что повышает ее «проходимость» в гидрофобном «кармане» ЦОГ и обеспечивает взаимодействие с несколькими местами узнавания в нем [2, 9–11]. Блокада ЦОГ-1 и ЦОГ-2 — главный механизм действия препарата, который, с теми или иными «оттенками», имеется у каждого представителя группы НПВП. Помимо этого, теноксикам проявляет дополнительные противовоспалительные свойства: ингибирует фагоцитоз, высвобождение гистамина и хемотаксис лейкоцитов [12, 13] и снижает продукцию свободных радикалов в зоне воспаления, «экономя» запасы глутатиона (фермент

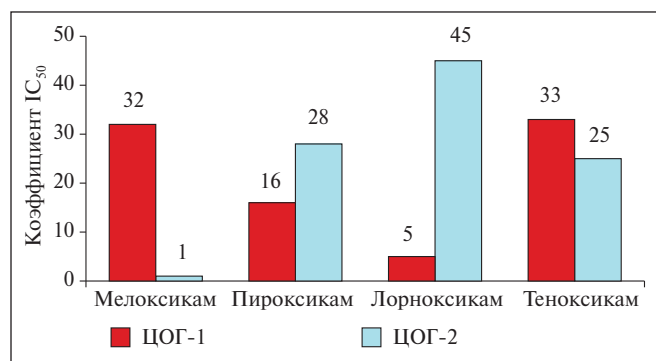


Рис. 3. Сравнительная активность оксикамов по способности ингибировать ЦОГ-1 и ЦОГ-2 по коэффициенту IC_{50} (цит. по: National Centre for Biotechnology Information. Bethesda, updated 2020)

Fig. 3. Comparison of the activity of oxycams based on the ability to inhibit COX-1 and COX-2 using the IC_{50} coefficient (cited from: National Centre for Biotechnology Information. Bethesda, updated 2020)

мПГЕС-1 катализирует переход ПГН_2 в ПГЕ_2 при участии аллостерического эффектора мембраносвязанного глутатион-зависимого белка; блокируя этот катализ, теноксикам сохраняет уровень глутатиона, тот попросту не тратится) [14–16]. В отличие от аспирина, пиразолонов и некоторых других НПВП, теноксикам не вызывает изменений в функции хрящевой ткани [17], а по мнению E. Vignon и соавт. (1990), за счет ингибирования активности протеогликаназы и коллагеназы теноксикам способен оказывать хондропротективный эффект [18]. В экспериментальных исследованиях по анальгезирующей и противовоспалительной активности теноксикам был эквивалентен пироксикаму [14]. В равноэквивалентных дозах противовоспалительное действие теноксикама превышало таковое аспирина, напроксена и мефенамовой кислоты [15]. Как антипиретик теноксикам превышал активность аспирина, по силе действия был равен индометацину и уступал пироксикаму, напроксену и диклофенаку [15].

У молодых здоровых добровольцев и у пациентов средних лет с остеоартритом с функцией почек в пределах нормы теноксикам не изменял функцию почек и не оказывал нефротоксического действия [19, 20]. Более того, в исследовании Н.А. Bird и соавт. [21] было установлено, что назначение больным, страдающим ревматоидным артритом и/или остеоартритом с сопутствующей почечной недостаточностью легкой степени, теноксикама в течение 12 нед в дозе 20 мг/сут сопровождалось снижением клиренса креатинина с 64,7 до 57,9 мл/мин ($p=0,039$). Однако не следует думать, что теноксикам — нефропротектор. M. Lareuge-Mestre и соавт. [22] проанализировали данные за период с 2002 по 2006 г. ($n = 38\,506$) по ацеклофенаку, диклофенаку, кетопрофену, мелоксикаму, напроксену, нимесулиду, пироксикаму и теноксикаму с целью выявления побочных эффектов по различным функциональным системам (желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистая система, действие на почки, печень и кожный покров). Кетопрофен был связан с наибольшей совокупной зарегистрированной частотой серьезных нежелательных реакций (0,78 случая на 1 млн определенных суточных доз), за ним следовали диклофенак (0,58), нимесулид (0,52), напроксен (0,50), пироксикам (0,47), теноксикам (0,42), мелоксикам (0,41) и ацеклофенак (0,30).

Молекулярная структура теноксикама позволила оценить его в качестве хелатообразователя тяжелых металлов. По крайней мере, возможность комплексообразования в термодинамических системах Fe^{3+} —метанол и Fe^{3+} —ацетон между лигандами теноксикамом и пироксикамом была подтверждена спектрофотометрически [23]. Работа R. Моуа-Hernandez и соавт. [23] послужила основанием исследовать противоопухолевое действие оксикамов (в частности, теноксикама). Было установлено, что комплексообразование в системе Cu^{2+} —оксикам способно взаимодействовать с ДНК и вызывать ее повреждение при злокачественной трансформации [24].

Оксикамы в целом и теноксикам в частности являются перспективными субстанциями для лечения нейродегенеративных заболеваний. Их нейропротективное действие, представленное в экспериментальной модели паркинсонизма [25], связано с подавлением активности нейротоксина 1-метил-4-фенилпиридиния (МФТП) — мощного разрушителя дофаминергических нейронов.

Особенности фармакокинетики препарата теноксикам (Тексаред®)

Известно несколько клинически значимых особенностей фармакокинетики препарата теноксикам.

В ряду НПВП у теноксикама **самый низкий показатель константы диссоциации (pK)** из всей группы НПВП (pK=2).

Это означает, что при ацидозах любого типа сила действия препарата будет возрастать, а при алкалозах любого типа она будет снижаться из-за диссоциации молекулы теноксикама. Правило классическое [4] и работает в любых компартментах организма человека: в желудке, почках, кишечнике и т. д. (рис. 4). Оно особенно важно при назначении

теноксикама коморбидным пациентам. Здесь нужно тщательно регулировать дозу, принимая во внимание значение pK препарата.

Отличительной чертой теноксикама является **длительный период полувыведения ($T_{0,5}$) и низкий клиренс**; таким образом, препарат можно принимать 1 раз в день [24]. Среднее значение $T_{0,5}$ теноксикама составляет 72 ч – наиболее длительное время выведения из всей группы НПВП.

Иными словами, при однократном назначении ксенобиотик задерживается в почках 72 ч, и преимущественно почками он выделяется из организма. Здесь очень важно подчеркнуть, что $T_{0,5}$ теноксикама следует рассматривать в контексте его pK, чтобы при возникновении неприятностей (боль в животе, ограничение диуреза, повышение тонуса бронхов и т. д.) быстро снизить концентрацию препарата в плазме крови («срезать верхушку концентрации») назначением щелочного питья.

Принимая во внимание эти два показателя фармакокинетики теноксикама, можно управлять его концентрацией в нужном направлении и, соответственно, оптимизировать лечение.

Большая широта терапевтической концентрации. Разница между EC_{min} (минимальная терапевтическая концентрация) и LC_{min} (минимальная токсическая концентрация), а также линейность кинетики препарата (конкретная доза формирует конкретную концентрацию препарата в плазме крови) представлены на рис. 5.

Завершая обзор фармакокинетики теноксикама, отметим следующее:

- независимо от дозы препарата, C_{max} для таблетированной формы составляет в среднем 1,9 ч. После внутримышечного введения концентрация теноксикама достигает 90% от максимально возможного значения (C_{max}) через 15 мин. При этом противоболовой эффект для обеих форм развивается в течение 30 мин после его приема [29];

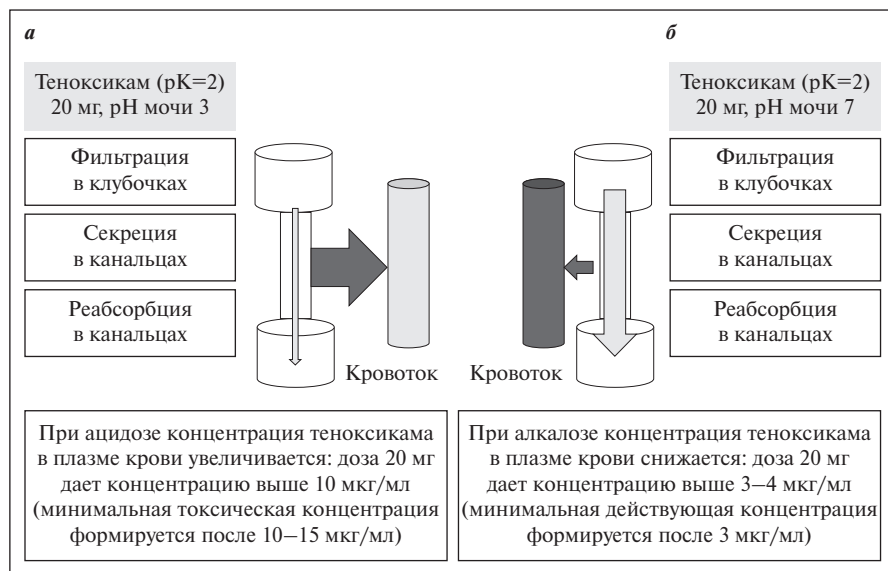


Рис. 4. Экскреция теноксикама почками (по [26, 27]).

а – кислая моча: теноксикам реабсорбируется в кровоток, его концентрация в плазме крови повышается; б – щелочная моча: теноксикам экскретируется почками, его концентрация в плазме крови снижается

Fig. 4. Excretion of tenoxicam via the kidneys (according to [26, 27]).

а – acidic urine: tenoxicam is reabsorbed into the bloodstream, its concentration in the blood plasma increases; б – alkaline urine: tenoxicam is excreted via the kidneys, its concentration in the blood plasma decreases

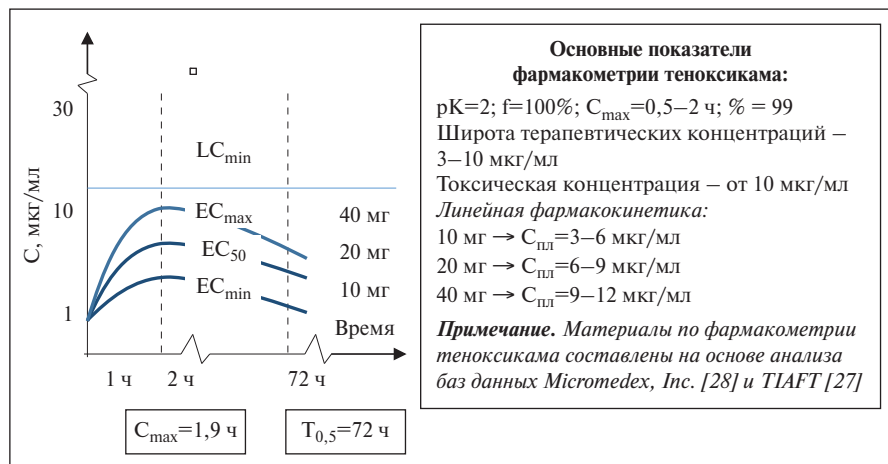


Рис. 5. Фармакометрия и токсикометрия препарата теноксикам (Тексаред®).

EC_{max} – максимальная терапевтическая концентрация; EC_{50} – средняя терапевтическая концентрация; EC_{min} – минимальная терапевтическая концентрация; LC_{min} – минимальная токсическая концентрация; C_{max} – время достижения максимальной концентрации в плазме крови; $T_{0,5}$ – период полувыведения; pK – показатель константы диссоциации; f – биодоступность; % – процент связи с белками плазмы крови; $C_{пл}$ – концентрация препарата в плазме крови

Fig. 5. Pharmacometry and toxicometry of tenoxicam (Texared®)

- концентрация теноксикама в синовиальной жидкости составляет 50% от его концентрации в плазме крови (если доза 20 мг/сут создает концентрацию в плазме крови $9,2 \pm 3,7$ мкг/мл, то в синовиальной жидкости она будет составлять $3,9 \pm 1,8$ мкг/мл [30]);
- квота элиминации почками в течение суток (Ae24) составляет 65% [29];
- квота элиминации кишечником составляет 35% [31].

Данные фармакодинамики и фармакокинетики теноксикама позволяют сделать ряд практически значимых выводов:

- больные должны получать минимальную эффективную дозу препарата;
- средняя терапевтическая доза составляет 20 мг/сут (есть сведения о том, что доза 40 мг/сут при остеоартрите является более эффективной, однако в силу линейности фармакокинетики препарата побочных эффектов становится также в 2 раза больше [32]); исключение составляет подагрический артрит, когда теноксикам рекомендуют назначать по схеме: 1-й и 2-й дни — 40 мг/сут, далее — по 20 мг/сут в течение 5 дней [15];
- коррекции дозы у больных с поражением почек и печени не требуется, однако необходимо следить за маркерами поражения почек [32, 33];
- лицам пожилого возраста корректировать дозу теноксикама не требуется [34], хотя при сочетании «пожилой возраст + низкий клиренс», вероятно, будет целесообразным снижать дозы теноксикама (прим. наше. — Авт.).

Сравнительные клинические исследования теноксикама с другими представителями группы НПВП

На наш взгляд, исследования эффективности препарата и его гомологов являются наиболее полезными для клинической практики; ниже мы приводим некоторые из них.

Теноксикам в сравнении с пироксикамом

Сравнительное контролируемое исследование между теноксикамом (20 мг/сут) и пироксикамом (20 мг/сут) выполнено у 40 больных с анкилозирующим спондилитом. В первые 6 нед обезболивающее действие теноксикама превосходило таковое пироксикама, в последующие 4 нед сила обезболивающего действия препаратов представлялась одинаковой [35].

В нескольких контролируемых исследованиях сравнивали теноксикам (20 мг/сут) и пироксикам (20 мг/сут) у пациентов с остеоартритом. Установлена одинаковая эффективность в отношении противовоспалительного и анальгетического действия на фоне одинаковой переносимости препаратов, однако побочных эффектов в группе теноксикама было меньше [15, 35–37].

В условиях двойного слепого контролируемого исследования выполнено сравнение теноксикама и пироксикама у 719 больных ревматоидным артритом и у 609 больных остеоартритом. Оба препарата назначали в дозе 20 мг/сут внутрь однократно. При необходимости дополнительно назначали парацетамол. Оценку состояния выполняли на 4, 8

и 12-й неделях. В группах сравнения уменьшались боль при движении, ночные боли, ощущение гиподинамии (у пациентов с остеоартритом) и утреннее ощущение скованности (у пациентов с ревматоидным артритом); существенных различий в эффективности не наблюдалось. Глобальные оценки выявили несколько большее улучшение при остеоартрите ($p > 0,05$). Побочные эффекты каждого из препаратов проявлялись в одинаковой степени [36].

В 18 исследованиях, соответствовавших критериям для включения в метаанализ, сравнивали теноксикам (20 мг/сут), пироксикам (20 мг/сут), диклофенак (50 мг 2 раза в день) и индометацин (75 мг/сут). Метаанализы по 12 исследованиям проведены в паре теноксикам/пироксикам, в трех исследованиях — теноксикам/диклофенак и в двух исследованиях — теноксикам/индометацин. Эффективность лечения измеряли двумя способами: по глобальной рейтинговой шкале оценки врачом (Physician Global Rating Scale, PhGRS) (1); по шкале боли (2). Безопасность оценивали тремя способами: по PhGRS (1); по числу пациентов с нежелательными явлениями (2); по отсеvu из-за нежелательных явлений (3). Следующие результаты метаанализа были статистически значимыми: при сравнении теноксикама с пироксикамом показатели эффективности (1), безопасности (1) и безопасности (3) были лучше в группе теноксикама; при сравнении теноксикама и индометацина показатели безопасности (1) и безопасности (2) были также лучше в группе теноксикама. Все остальные результаты не показали статистически значимых различий между теноксикамом и препаратом сравнения [38].

Теноксикам в сравнении с диклофенаком

В рандомизированном исследовании у больных с анкилозирующим спондилитом ($n=24$) сравнивали диклофенак (50 мг 2 раза в сутки) и теноксикам (20 мг/сут). Оба препарата снижали длительность утренней скованности и интенсивность боли, однако различия между группами были статистически незначимыми [39].

При сравнении диклофенака (25 мг 3 раза в день) и теноксикама (20 мг на прием) у больных с воспалительными заболеваниями скелетно-мышечной системы (люмбагией, цервико-брахиальным синдромом, плечелопаточным периартритом; $n=406$) противовоспалительное действие представлялось одинаковым, однако в группе теноксикама побочные эффекты регистрировались реже по сравнению с группой диклофенака [15].

Интересное проспективное рандомизированное двойное слепое исследование было проведено анестезиологами. В нем сравнили внутривенное назначение теноксикама (40 мг болюсом) с ректальным назначением диклофенака (100 мг) с целью облегчения послеоперационной боли днем (после дневной артроскопии или лапароскопической стерилизации). Различия по противовоспалительному действию препаратов не выявлены через 30 и 60 мин, а также через 24 ч после операции. Время до первой потребности в дополнительном обезболивании в течение суток и общая доза наркотического анальгетика (в первые 24 ч после операции) были одинаковыми в обеих группах больных. Ввиду сходной эффективности обоих этих препаратов, предпочтений пациентов и простоты введения авторы говорят о целесообразности применения теноксикама у больных, перенесших дневные операции [40].

Теноксикам в сравнении с кетопрофеном

В 12-недельном контролируемом исследовании у больных с остеоартритом (n=307) кетопрофен (100 мг 2 раза в день) и теноксикам (20 мг/сут) оказывали одинаковое по силе противовоспалительное действие, однако в группе кетопрофена побочных эффектов зарегистрировано больше [41].

Теноксикам в сравнении с ацеклофенаком

У больных с анкилозирующим спондилитом (n=273) назначение ацеклофенака (100 мг 2 раза в день)

Комбинации теноксикама (Тексаред®) с некоторыми препаратами других групп (по [28])
Combinations of tenoxicam (Texared®) with some drugs from other groups (according to [28])

Препарат	Результат взаимодействия с теноксикамом
Абциксимаб	Увеличение риска кровотечения
Ацетобутол	Снижение антигипертензивного действия
Амитриптилин	Увеличение риска кровотечения
Апиксабан	То же
Аспирин	Увеличение риска кровотечения, нарушение функции почек
Сартаны	Снижение антигипертензивного действия
Каптоприл и др.	То же
Целекоксиб	Ульцерогенный риск, увеличение риска кровотечения
Тиазиды	Снижение диуреза, нефротоксичность
СИОЗС	Увеличение риска кровотечения
Клопидогрел	То же
Дексаметазон	Ульцерогенный риск, увеличение риска кровотечения
Дигоксин	Увеличение $T_{0,5}$ дигоксина
Фуросемид	Снижение диуреза, нефротоксичность
Гинкго билоба	Увеличение риска кровотечения
иМАО	То же
Литий	Увеличение C_{Li+} в плазме крови
Метотрексат	Увеличение токсичности метотрексата
Офлоксацин	Увеличение риска судорог
Пентоксифиллин	Увеличение риска кровотечения
Соли калия	Гиперкалиемия
Тразодон	Увеличение риска кровотечения

Примечание. СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; иМАО — ингибиторы моноаминоксидазы; C_{Li+} — концентрация лития в плазме крови.

и теноксикама (20 мг/сут, перед сном) в течение 3 мес статистически значимо улучшало состояние больных. Внутригрупповые различия (по показателям визуальной аналоговой шкалы — ВАШ, утренней скованности, модифицированному тесту Шобера, боковому сгибанию, движению позвоночника, расширению грудной клетки и расстоянию от затылка до стены) представлялись незначимыми.

Общее количество нежелательных явлений было несколько выше в группе ацеклофенака — 42 против 37 в группе теноксикама. При этом в группе ацеклофенака из исследования выбыли 2,2% больных, а в группе теноксикама — 1,4% [42].

Сравнительные клинические исследования теноксикама с другими анальгетиками**Теноксикам в сравнении с диацереином**

Теноксикам (20 мг/сут), диацереин (50 мг дважды в день) и плацебо сравнивали в 8-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем 228 пациентов с болезненным остеоартритом тазобедренного сустава. Пациентам разрешалось принимать ацетаминофен самостоятельно (в дозе 500 мг) при необходимости в случае постоянной боли. Оценку состояния пациентов проводили 2 раза в месяц: контроль по 100-миллиметровой ВАШ, альгофункциональному индексу Лекена, потребности в дополнительном обезболивании парацетамолом и дополнительная общая самооценка в конце исследования. Лабораторные анализы выполняли в начале и в конце исследования. Авторы не выявили статистически значимых различий между препаратами [32].

Теноксикам в дополнение к морфину

При проведении тонзиллэктомии у детей (n=49) в дополнение к обезболиванию морфином (0,2 мг/кг) вводили теноксикам (0,75 мг/кг), что позволило снизить дозу вводимого морфина и уменьшить число эпизодов рвоты у детей. Средняя доза морфина при назначении комбинации составила 57,8 мкг/кг, а при назначении морфина в изолированном виде — 226,9 мкг/мл ($p<0,0001$) из-за необходимости его «подведения» для снятия болевого синдрома. Частота возникновения рвоты в группы морфина составила 71%, в группе комбинированного обезбоживания — 20% ($p=0,0005$) [43].

Комбинации теноксикама (Тексаред®) с некоторыми препаратами других групп представлены в таблице.

Заключение

Основные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики препарата теноксикам (Тексаред®) и связанные с ними особенности применения:

1. Биодоступность теноксикама для обеих форм — инъекционной и таблетированной — составляет 100%.
2. Максимальная концентрация препарата (C_{max}) для таблетированной формы составляет около 2 ч. После внутримышечного введения концентрация теноксикама достигает 90% от максимально возможного значения (C_{max}) через 15 мин. При этом противовоспалительный эффект для обеих форм развивается в течение 30 мин после его приема.

3. Отличительной особенностью теноксикама является длительный период полувыведения ($T_{0,5}$). Среднее значение $T_{0,5}$ составляет 72 ч. Препарат применяется 1 раз в сутки, при длительном применении кумуляция не наблюдается.
4. Теноксикам оказывает противовоспалительное действие по нескольким механизмам:
 - блокирует синтез простаноидов на уровне ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Наиболее активным простаноидом и медиатором воспаления является ПГЕ₂;
 - подавляет мембранную ПГЕ₂-синтетазу 1-го типа (мПГЕС-1), активируемую воспалением, — фермент, благодаря которому происходит конечный синтез ПГЕ₂;
 - помимо этого, теноксикам проявляет дополнительную противовоспалительную активность через:
 - ингибирование фагоцитоза,
 - ингибирование высвобождения гистамина (десенсибилизация) и хемотаксис лейкоцитов,
 - снижение продукции свободных радикалов в зоне воспаления.
4. Концентрация теноксикама в синовиальной жидкости составляет 50% от его концентрации в плазме крови, что предполагает возможность эффективного купирования воспаления в суставной щели.

5. Теноксикам относится к «равновесным» блокаторам ЦОГ: среди всех представителей оксикамов теноксикам имеет наименьший интервал значений IC_{50} между ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Равновесная блокада изоформ ЦОГ способствует меньшим нежелательным изменениям в функциональных системах организма.

Дополнительные исследовательские находки, которые следует принимать во внимание:

1. Теноксикам за счет ингибирования активности протеогликаназы и коллагеназы не оказывает разрушающего действия на хрящевую ткань, что в совокупности с купированием воспаления позволяет реализовывать не прямое «хондропротективное» действие.
2. Теноксикам является перспективной субстанцией для лечения нейродегенеративных заболеваний, что может быть связано с подавлением активности нейротоксина МФТП — мощного разрушителя дофаминергических нейронов. Однако его терапевтическая эффективность требует дальнейшего изучения.
3. Значительный интерес представляет противоопухолевое действие теноксикама. Как хелатообразователь тяжелых металлов, препарат способен образовывать комплексы в системе Cu^{2+} —оксикам, которые повреждают ДНК опухолевых клеток при злокачественной трансформации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fenner H. Comparative biochemical pharmacology of the oxicams. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1987;9(2):3-7.
2. Arkhipov SG, Sherin PS, Kiryutin AS, et al. The role of S-bond in tenoxicam keto-enolic tautomerization. *Cryst Eng Comm.* 2019;21:5383-402. doi: 10.1039/C9CE00874H
3. Araujo de Oliveira AP, Wegermann C, Da Costa Ferreira A. Keto-enol tautomerism in the development of new drug. *Front Chem Biol.* 2024;(3):1542-55. doi: 10.3389/fchbi.2024.1400642
4. Виноградов ВМ, Гембицкий ЕВ, Мухин ЕА, Фролов СФ. Фармакология (общая, частная и основы клинической). Учебник. Под ред. В.М. Виноградова. 2-е изд., доп. и перераб. Ленинград: ВМА; 1985. 515 с.
[Vinogradov VM, Gembitsky EV, Mukhin EA, Frolov SF. Pharmacology (General, Specific and Clinical Fundamentals). Textbook. Ed. by V.M. Vinogradov. 2nd ed., suppl. and revised. Leningrad: VMA; 1985. 515 p. (In Russ.)].
5. 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.
6. 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.
7. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxicams, 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.
8. Cheng Y, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (K_I) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I₅₀) of an enzymatic reaction. *Biochem Pharmacol.* 1973 Dec 1;22(23):3099-108. doi: 10.1016/0006-2952(73)90196-2
9. 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
[Butranova OI, Zyryanov SK. Selection of NSAIDs for rational pharmacotherapy of chronic musculoskeletal pain: a clinical pharmacologist's perspective. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(2):87-94. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-87-94 (In Russ.)].
10. 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
11. 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.
12. Girard J-P, Jeunet FS. Effect on some leucocyte functions of two oxicams. Presented at the EULAR Symposium, Rome, 16–18 Oct, 1986.
13. König W, Brom J, Schönfeld W, et al. Effect of tenoxicam and indomethacin on the release of histamine, prostaglandin E2 and leukotrienes from various cells. *Arzneimittelforschung.* 1987 Mar;37(3):296-9.
14. Bradshaw D, Cashin CH, Kennedy AJ, Roberts NA. Pharmacological and biochemical activities of tenoxicam (Ro 12-0068), a new non-steroidal anti-inflammatory drug. *Agents Actions.* 1984 Dec;15(5-6):569-77. doi: 10.1007/BF01966776
15. Gonzalez JP, Todd PA. Tenoxicam. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1987 Sep;34(3):289-310. doi: 10.2165/00003495-198734030-00001. Erratum in: *Drugs.* 1988 Jan;35(1):preceding 1.
16. Christophidis N, Angelis P, Mahlis E, Liolios L. Effects of tenoxicam on polymorph respiratory burst and bactericidal activity. Presented at the 6th EULAR Symposium, Athens, 16–19 May, 1990.

17. Franchimont P, Bassleer C. New diagnostic tools and methodological approaches: an outlook to the future. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1989;80:29-31. doi: 10.3109/03009748909103709
18. Vignon E, Richard M. *In vitro* study of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on osteoarthritic cartilage matrix degenerative enzymes. Presented at the sixth EULAR Symposium, Athens, 16–19 May, 1990.
19. Ghose K, Burch A. Measurement of renal functions by double isotope techniques in elderly patients during tenoxicam therapy. *Arch Gerontol Geriatr.* 1989 Sep-Oct;9(2):115-22. doi: 10.1016/0167-4943(89)90032-0
20. McAuslane JAN, Freestone S, Cowie J, Prescott LF. Tenoxicam: effect on renal function in normal man. *Brit J Clin Pharmacol.* 1988;25:93P-94P.
21. Bird HA, Le Gallez P, Astbury C, et al. parallel group comparison of tenoxicam and piroxicam in patients with ankylosing spondylitis. *Pharmatherapeutica.* 1986;4(7):457-62.
22. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL; Association Francaise des Centres Regionaux 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.
23. Moya-Hernandez R, Gomez-Balderas R, Mederos A, et al. Complex formation of the antiinflammatory drugs tenoxicam and piroxicam with Fe(III) in methanol and acetone. *J Coord Chem.* 2009;62:40-51.
24. Chakraborty S, Bose M, Sarkar M. Spectroscopic studies of the binding of Cu(II) complexes of oxicam NSAIDs to alternating G-C and homopolymeric G-C sequences. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2014 Mar 25;122:690-7. doi: 10.1016/j.saa.2013.11.078. Epub 2013 Dec 1.
25. Tasaki Y, Yamamoto J, Omura T, et al. Meloxicam ameliorates motor dysfunction and dopaminergic neurodegeneration by maintaining Akt-signaling in a mouse Parkinson's disease model. *Neurosci Lett.* 2012 Jul 11;521(1):15-9. doi: 10.1016/j.neulet.2012.05.045. Epub 2012 May 19.
26. Schulz M, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. *Pharmazie.* 2003 Jul;58(7):447-74.
27. Donald RA. Uges, TIAFT Bulletin of the International Association of Forensic Toxicologist. 1996. Vol. 26(1) Suppl.
28. Micromedex, Inc. Thompson Series; Drugdex, Poisondex, 2016–2020 (rev).
29. Guentert TW, Heintz RC, Joly R. Overview on the pharmacokinetics of tenoxicam. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1987;9(2):15-25.
30. Day RO, Williams KM, Graham S, Handel M. The pharmacokinetics of total and unbound concentrations of tenoxicam in synovial fluid and plasma. *Arthritis Rheum.* 1991 Jun;34(6):751-60. doi: 10.1002/art.1780340617
31. Heintz RC, Guentert TW, Enrico JF, et al. Pharmacokinetics of tenoxicam in healthy human volunteers. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1984;7(2):33-44.
32. Esselinckx W, Stenier P. Double blind comparative study of tenoxicam in arthrosis of the knee and hip. *Curr Ther Res.* 1990;48:206-15.
33. Horber FF, Guentert TW, Weidekamm E, et al. Pharmacokinetics of tenoxicam in patients with impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;29(6):697-701. doi: 10.1007/BF00615961
34. Caghey D, Waterworth RF. A study of the safety of tenoxicam in general practice. *N Z Med J.* 1989 Nov 8;102(879):582-3.
35. Standel W, Josenhants G. Clinical evaluation of tenoxicam in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1985;8(1):28-38.
36. Simpson J, Golding DN, Freeman AM, et al. A large multicentre, parallel group, double-blind study comparing tenoxicam and piroxicam in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pract.* 1989 Sep;43(9):328-33.
37. Waterworth RF, Waterworth SM, Taylor KM. A comparison of tenoxicam and piroxicam in a long-term clinical study in patients with osteoarthritis of hip or knee joints. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1985;8(1):21-7.
38. 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.
39. Schwarzer AC, Cohen M, Arnold MH, et al. Tenoxicam compared with diclofenac in patients with ankylosing spondylitis. *Curr Med Res Opin.* 1990;11(10):648-53. doi: 10.1185/03007999009112691
40. Colbert SA, McCrory C, O'Hanlon DM, et al. A prospective study comparing intravenous tenoxicam with rectal diclofenac for pain relief in day case surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 1998 Sep;15(5):544-8. doi: 10.1046/j.1365-2346.1998.00350.x
41. Ejstrup L, Knudsen JV, Petersen L. A randomised double-blind multicentre trial comparing tenoxicam and ketoprofen in osteoarthritis. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1989;80:48-53. doi: 10.3109/03009748909103712
42. Villa Alcazar LF, de Buergo M, Rico Lenza H, Montull Frutos E. Aceclofenac is as safe and effective as tenoxicam in the treatment of ankylosing spondylitis: a 3 month multicenter comparative trial. Spanish Study Group on Aceclofenac in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 1996 Jul;23(7):1194-9.
43. Sutherland CJ, Montgomery JE, Kestin IG. A comparison of intramuscular tenoxicam with intramuscular morphine for pain relief following tonsillectomy in children. *Paediatr Anaesth.* 1998;8(4):321-4. doi: 10.1046/j.1460-9592.1998.00220.x

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

17.11.2024 / 15.01.2025 / 16.01.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Доктор Реддис». 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.

The article is sponsored by Dr. Reddy's. The conflict of interests did not affect the results of the study. 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.

Афанасьев В.В. <https://orcid.org/0000-0002-9156-7883>

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