

СОЧЕТАННАЯ ТЕРАПИЯ НПВП И ХОНДРОПРОТЕКТОРАМИ В ПРАКТИКЕ ТРАВМАТОЛОГА-ОРТОПЕДА

Остеоартрит — заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса с последующими анатомическими и физиологическими нарушениями. Основные стратегические задачи фармакотерапии остеоартрита (купирование болевого синдрома, восстановление и сохранение биомеханики суставов и позвоночника, профилактика прогрессирования основного заболевания или повторных травм) решаются с помощью симптом-модифицирующей и структурно-модифицирующей терапии

Остеоартрит (ОА) — заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающих при макро- и микроповреждениях, с последующими анатомическими и физиологическими нарушениями (деградация хряща, ремоделирование кости, образование остеофитов, воспаление, потеря нормальной функции сустава), которые приводят к развитию заболевания. В популяции ОА — главная и самая частая причина низкого качества жизни в пожилом и старческом возрасте. Особенность последнего времени — увеличение доли молодых лиц в структуре заболевания. По данным литературы, доля больных ОА моложе 65 лет в популяции может достигать до 58%. Патогенетические события, развивающиеся в суставах при ОА, соответствуют воспалению; метаболическим нарушениям в хондроцитах, синовиоцитах, остеоцитах;

апоптозу хондроцитов с последующей деструкцией субхондральной области и деградацией экстрацеллюлярного матрикса хряща продуктами воспаления и апоптоза, что увеличивает воспаление и деструкцию в хрящевой ткани.

Основные стратегические задачи фармакотерапии ОА:

- / купирование болевого синдрома;
- / восстановление и сохранение биомеханики суставов и позвоночника;
- / профилактика прогрессирования основного заболевания или повторных травм.

Эти задачи решаются с помощью симптом-модифицирующей и структурно-модифицирующей терапии. А к базисным препаратам такой терапии относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и медленнодействующие хондропротекторы: хондроитин, глюкозамин, гиалуроновая кислота, диацереин, немомляемые соединения авокадо и сои. С разной степенью доказательности положительного эффекта



**Страхов
Максим
Алексеевич**

к. м. н., доцент кафедр травматологии и ортопедии РНИМУ им. Н. И. Пирогова и ИПК ФМБА России, руководитель проекта региональных практических школ травматологов-ортопедов (trauma-school.ru)

эти препараты рассматриваются в качестве базовой терапии ОА крупнейшими международными и российскими организациями: OARSI, ACR, AAOS, RHMOT, ATOP.

Нестероидные противовоспалительные препараты были и остаются незаменимым инструментом аналгетической и противовоспалительной терапии, востребованным в самых разных областях медицины. Это одна из наиболее обширных фармакологических групп: сегодня спектр НПВП, доступный российскому врачу, насчитывает более двадцати так называемых «международных непатентованных наименований», а число коммерческих препаратов (за счет дженериков) превышает две сотни.

Такое разнообразие ставит врача перед непростым выбором: какой препарат назначить конкретному пациенту в той или иной клинической ситуации?

По умолчанию все НПВП обладают сходным обезболивающим и противовоспалительным потенциалом, разумеется, при условии, если они используются в максимальных терапевтических дозах в течение достаточно длительного времени. Однако в реальной клинической практике на результат применения лекарства влияет множество факторов, связанных с характером заболевания, индивидуальной чувствительностью пациента и наличием коморбидной патологии. И конечно, огромное значение имеют фармакологические особенности препарата, определяющие его быстрое действие, стойкость эффекта и риск развития нежелательных реакций (НР).

Одним из наиболее интересных биохимических семейств НПВП являются оксикамы. Они представляют собой производные эноликовой кислоты, которые, в отличие от большинства других НПВП, не содержат в своей структуре карбоксильной группы.

Нестероидные противовоспалительные препараты были и остаются незаменимым инструментом аналгетической и противовоспалительной терапии, востребованным в самых разных областях медицины. Это одна из наиболее обширных фармакологических групп

Общеизвестно, что главная фармакологическая цель всех НПВП независимо от химической структуры — индуцируемый фермент циклооксигеназа (ЦОГ)-2. Подавление его активности блокирует синтез простагландина (ПГ) H₂, который представляет собой субстрат для образования ПГЕ₂, одного из наиболее важных медиаторов боли и воспаления. Действие всех НПВП — от аспирина до коксибов — заключается в связывании циклооксигеназной области активной зоны ЦОГ, что нарушает ее взаимодействие с субстратом. Но пероксидазная активность фермента при этом не меняется.

Хотя все НПВП имеют общий механизм действия, разная биохимическая структура этих препаратов определяет важные отличия в их взаимодействии с ЦОГ. От этого зависит длительность их фармакологического эффекта и селективность в отношении ЦОГ-1/ЦОГ-2. Последнее имеет принципиальное значение, ведь именно с подавлением активности ЦОГ-2 связано анал-

гетическое, противовоспалительное и жаропонижающее действие НПВП. А неизбирательная блокада биохимического «двойника» этого фермента — ЦОГ-1, который постоянно присутствует в тканях организма и отвечает за синтез цитопротективных ПГ, приводит к развитию многих НР, таких как повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Особенность действия оксикамов в том, что они связываются с активной зоной ферментативного канала ЦОГ, образуя множественные гидрофобные связи и единственную непосредственную водородную связь между 4-гидроксильной группой молекулы препарата и аминокислотой Ser-530 ЦОГ. Фиксация двух молекул H₂O в активной зоне фермента обеспечивает дополнительные полярные связи между действующим веществом и структурами ЦОГ в каталитической вершине и области сужения ферментативного канала. Согласно компьютерной модели взаимодействия оксикамов и ЦОГ, именно

Таблица

Эффективность влияния нестероидных противовоспалительных препаратов на уровень боли

Группа	До начала терапии		Через 14 дней от начала терапии		Через 30 дней от начала терапии	
	ВАШ, баллы	Вербальная шкала, баллы	ВАШ, баллы	Вербальная шкала, баллы	ВАШ, баллы	Вербальная шкала, баллы
Группа «Артроксан», n=30	41,3*/**	2,1*	18,3*	1,4*	10,3**	0,9**
Группа «Мелоксикам», n=20	44,5*/**	2,5*	26,5*	1,8*	16,5**	1,5**
Группа «Диклофенак», n=20	45,0*/**	2,5*	25,0*	1,8*	16,5**	1,5**

* Достоверное отличие между 1-м и 2-м визитами.

** Достоверное отличие между 2-м и 3-м визитами.

образование данной структуры определяет большую селективность в отношении ЦОГ-2 и более длительный противовоспалительный эффект этих препаратов.

Ценным свойством оксикамов представляется их способность влиять не только на активность ЦОГ-2, но и на матриксную ПГЕ2 синтетазу (м-ПГЕ2С), фермент, благодаря которому происходит конечный синтез основного медиатора воспаления — ПГЕ2. м-ПГЕ2С — очень перспективная «мишень» для противовоспалительной терапии, однако разработать пригодный для клинического применения ингибитор этого фермента («супер-НПВП») пока не удалось. В то же время оксикамы обладают структурным сходством с бензотиопиран S-диоксидами, а эти соединения могут связывать м-ПГЕ2С-1 и стали основой для создания экспериментального препарата PF-9184, показавшего свойство селективного ингибитора м-ПГЕ2С.

Одним из наиболее ярких представителей группы оксикамов является теноксикам. Это надежное, проверенное временем лекарство, которое широко используется во многих странах мира. Соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-2/ЦОГ-1 для него составляет 1,34 (для индометацина — более 10). Имеются данные, что теноксикам, помимо своего основного фарма-

кологического действия (блокада ЦОГ-2), способен проявлять свойство антиоксиданта, подавляя образование реактивных форм кислорода, супероксид-анионов, а также снижать синтез окиси азота.

Теноксикам обладает устойчивой стабильной фармакодинамикой. Достаточно быстро, в среднем через 1,9 ч (1,0–5,0 ч) после приема 20 мг теноксикама, достигается пиковая концентрация препарата в плазме — 2,7 мг/л (2,3–3,0 мг/л). Теноксикам практически полностью связывается белками плазмы (на 99%), при этом за счет низкой липофильности и высокой ионизации его проникновение в ткани происходит плавно и постепенно: пиковая концентрация в синовиальной жидкости составляет 1/3 от содержания в плазме и достигается примерно через 20 ч. Препарат метаболизируется в печени с образованием формы, которая выводится с мочой и желчью.

С момента своего появления на фармакологическом рынке теноксикам проходил жесткую проверку — прежде всего как препарат, предназначенный для длительного использования у больных с хроническими ревматическими заболеваниями, такими как остеоартрит (ОА), ревматоидный артрит (РА) и анкилозирующий спондилит (АС). С целью изучения эффективности и безопасности теноксикама была

проведена серия масштабных и хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Во всех трех исследованиях был показан сходный результат: анальгетическое и противовоспалительное действие теноксикама не уступало препаратам контроля, но при этом суммарная частота НР (особенно со стороны ЖКТ) была ниже. Данные серии РКИ были суммированы в работе Riedemann P. и соавт., представляющей мета-анализ 18 РКИ. В 12-ти из них он сравнивался со своим ближайшим «родственником» пироксикамом, в 3 — с диклофенаком и в 2 — с индометацином. Согласно полученным данным, теноксикам был более эффективен и лучше переносился, чем пироксикам; он не уступал индометацину и вызывал меньше НР; не отличался по лечебному потенциалу, но реже вызывал НР, чем диклофенак.

В плане оценки безопасности теноксикама очень важны результаты его сравнения с ацеклофенаком, который традиционно считается препаратом с хорошей переносимостью и низким риском серьезных НР. Испанские ученые провели два таких исследования. В работе Perez-Ruiz F. и соавт. 292 больных РА получали теноксикам 20 мг сут. или ацеклофенак 200 мг/сут. в течение 3 мес. Эффективность препаратов при оценке через 2 недели и в кон-

це исследования не различалась. Число НР также было практически равным: 4,1% на ацеклофенаке и 6,2% на теноксикаме; число осложнений со стороны ЖКТ также достоверно не отличалось. Работа Villa Alcázar L. и соавт. оценивала эффективность этих препаратов в аналогичных дозах при анкилозирующем спондилите (n=273). Через 3 мес. лечения эффект препаратов не отличался ни в отношении боли, ни в отношении улучшения функции позвоночника. При этом число НР было несколько выше на ацеклофенаке, чем на теноксикаме: они развились у 42 и 37 больных соответственно. Число отмен из-за НР составило 2,2% и 1,4%. Как видно, в обоих исследованиях теноксикам не уступал по своей переносимости ацеклофенаку.

Одно из последних исследований теноксикама было проведено профессором Рачиным А. П. и др. на базе ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России в начале 2018 года. В данном рандомизированном исследовании использовался препарат Артоксан 20 мг (теноксикам) для оценки эффективности и безопасности Артоксана (теноксикама) при дорсалгии в сравнении с мелоксикамом и диклофенаком натрия. Проведенное исследование выявило

высокий профиль эффективности и безопасности в сравнении с другими распространенными НПВП — мелоксикамом и диклофенаком натрия. Подтверждено, что Артоксан имеет наиболее длительный период полувыведения ($T_{1/2}=72$ ч), мелоксикам — 20 ч, диклофенак натрия — 3–6 ч соответственно. Артоксан легко проникает через гистогематический барьер и в синовиальную суставную жидкость. У Артоксана высокая (до 100%) биодоступность. Было установлено, что Артоксан значительно уменьшал интенсивность боли к 14-му дню наблюдения до 18,3 балла, что достоверно отличалось от обезболивающего эффекта мелоксикама и диклофенака натрия, при применении которых уровень боли снижался до 26,5 и 25,0 балла соответственно.

В проведенных исследованиях теноксикам показал себя как эффективное и удобное средство для длительного контроля основных симптомов при наиболее распространенных хронических заболеваниях суставов и позвоночника. Теноксикам оказался весьма удачным препаратом и для купирования острой боли при самой различной ургентной патологии.

Так, имеется успешный опыт при-

менения теноксикама для лечения острого подагрического артрита, острой неспецифической боли в спине, острой боли после удаления зуба. Была проведена серия исследований, показавших, что по уровню обезболивающего действия он не уступал большим дозам глюкокортикоидов и превосходил мягкие опиоидные препараты.

Теноксикам применяется в анестезиологической практике как элемент мультимодального обезболивания при «больших» хирургических операциях. Его эффективность была подтверждена результатами серии РКИ. Так, в работе Chang W. и соавт. предоперационное введение этого препарата обеспечивало снижение потребности в применении опиоидов в послеоперационном периоде у больных, перенесших хирургическое вмешательство на позвоночнике. Очень важные данные были получены Gunusen I. и соавт., которые сравнили уровень боли и потребность в морфине у 120 больных после абдоминальной гистерэктомии, которые получили в/в теноксикам 20 мг, парацетамол 1 г или плацебо. В группе теноксикама послеоперационная боль была достоверно менее выражена. Снижение потребности в морфине в послеоперационном периоде после холецистэктомии при использовании теноксикама было также показано в исследовании Munro F. и соавт.

В работе Merry A. и соавт. оценивалось влияние интраоперационного в/в введения теноксикама 20 и 40 мг или плацебо на уровень послеоперационной боли у 45 больных, перенесших торакотомию. Выраженность боли оказалась достоверно меньше при использовании обеих доз теноксикама.

Еще одна область клинического применения теноксикама — его локальное внутри- и околосуставное введение при патологии суставов

Артоксан (теноксикам) показал себя как эффективное и удобное средство для длительного контроля основных симптомов при наиболее распространенных хронических заболеваниях суставов и позвоночника

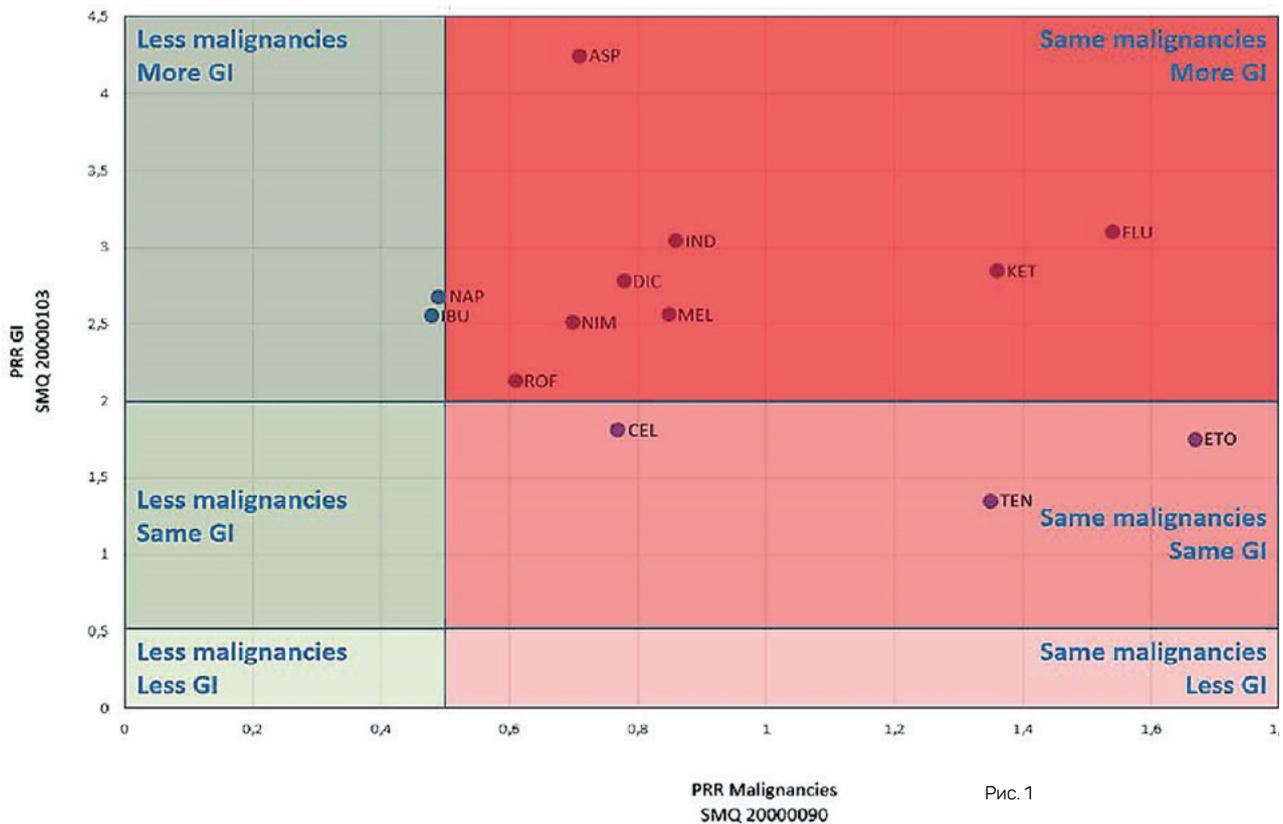


Рис. 1

или околосуставных мягких тканей. Такое применение теноксикама, в целом, относится к понятию off-label (по незарегистрированному показанию) и пока не имеет серьезной доказательной базы, тем не менее оно практикуется в ряде стран мира. Внутрисуставная терапия теноксикамом рассматривается как более безопасная по сравнению с глюкокортикоидами. Так, Unlu Z. и соавт. сравнили эффект, полученный при внутрисуставном (в/с) введении теноксикама 20 мг (3 еженедельные инъекции) и постоянном пероральном приеме этого препарата в течение 3 недель у 69 больных ОА коленного сустава. Согласно полученным данным, оба метода применения позволили добиться существенного улучшения состояния больных, причем уровень боли в обеих исследуемых группах достоверно не различался при оценке через 1, 3 и 6 мес.

В исследовании Çift H. и соавт. 40 больных с тендинитом ротаторов плеча и/или субакромиальным бурситом получили в/с инъекции метилпреднизолона 40 мг (однократно) или теноксикама 20 мг (3 инъекции еженедельно). Согласно полученным данным, эффект обоих препаратов не отличался: так, через 6 недель в группе метилпреднизолона боль снизилась с 6,2 до 3,6 см, в группе теноксикама — с 7,8 до 2,6 см (по ВАШ 10 см).

Некоторые хирурги-ортопеды активно практикуют в/с введение теноксикама с опиоидами и местными анестетиками после артроскопических вмешательств на суставах (например, после менискэктомии). Имеются данные, что использование теноксикама в этой ситуации позволяет существенно уменьшить послеоперационную боль.

Например, Jawish R. и соавт. показали существенное уменьшение воспалительного отека и боли у

134 больных, перенесших артроскопию коленного сустава, которым в конце хирургического вмешательства в/с был введен теноксикам 20 мг.

Очень интересны данные, полученные Sanel S и соавт. в ходе двойного слепого РКИ. Эти исследователи сравнили эффект в/с введения теноксикама 20 мг + 0,5% бупивакаина и морфина 2 мг + 0,5% бупивакаина у 240 больных, перенесших артроскопическое вмешательство на коленном суставе. Согласно полученным результатам, применение теноксикама позволило добиться меньшего уровня послеоперационной боли и снижения потребности в дополнительных анальгетиках в сравнении с применением опиоида.

Как было отмечено, теноксикам относится к «традиционным» НПВП, то есть неселективным ЦОГ-2 ингибиторам, поэтому на фоне приема этого препарата могут отмечать-

ся НР, свойственные всем другим представителям этой лекарственной группы. Прежде всего речь идет о возможности развития осложнений со стороны ЖКТ.

Тем не менее, согласно данным многочисленных РКИ и наблюдательных исследований, суммарный профиль его переносимости лучше, чем многих других популярных НПВП. Это продемонстрировано в работах Müller P. и соавт., в работе al-Quorain A. и соавт., Perpignano G. и соавт.

Важные данные по сравнительной частоте НР при использовании теноксикама в реальной практике дают специалисты французской системы фармаконадзора Lapeyre-Mestre M. и соавт. Они оценили 42 389 спонтанных сообщений о серьезных НР, полученных за период с 2002-го по 2006 год, и построили «рейтинг» для наиболее популярных НПВП в зависимости от частоты лекарственных осложнений. Теноксикам демонстрировал относительно низкую частоту НР: 0,42 случая на 1 млн принятых доз. Этот показатель был примерно равен мелоксикаму (0,41) и существенно ниже в сравнении с диклофенаком (0,58) и особенно кетопрофеном (0,78).

В мае 2018 года завершены и опубликованы результаты исследования Флорента Ричи — профессора-консультанта Университета Льежа, Бельгия, директора Bluepoint Consulting SCS. Исследование посвящено анализу всех обращений по зарегистрированным в FDA случаям гастротоксичности и случаям возникновения злокачественных новообразований ЖКТ при применении НПВП за период с 2003 года по 2 квартал 2017 года.

Из результатов исследования видно, что теноксикам по количеству случаев возникновения гастротоксичности находится на уровне селективных НПВП (целекоксиба и эторикоксиба), что превышает

уровень безопасности не только всех неселективных НПВП участвовавших в исследовании, но и некоторых селективных НПВП (мелоксикам, рофекоксиб).

Данные по осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы для теноксикама ограничены, однако другие представители семейства оксикамов (мелоксикам и пироксикам) демонстрируют умеренный риск кардиоваскулярных катастроф.

Недавно были опубликованы данные исследования Arfè A. и соавт., которые провели анализ взаимосвязи между приемом НПВП и развитием сердечной недостаточности (СН) у 92 163 больных, госпитализированных в связи с этой патологией в Нидерландах, Германии, Великобритании и Италии за период с 2000-го по 2010 год. Соответствующий по полу и возрасту контроль составили 8 246 403 лиц без данной патологии. В среднем прием НПВП ассоциировался с умеренным нарастанием риска СН: показатель относительного риска (ОР) составил 1,19 (95% ДИ 1,17–1,22). Теноксикам практически не повышал этого риска — ОР 1,06 (95% ДИ 0,80–1,41). Для диклофенака этот показатель составил 1,19 (95% ДИ 1,15–1,24).

Разумеется, при использовании теноксикама следует учитывать все противопоказания и тщательно оценивать наличие факторов риска класс-специфических осложнений, свойственных НПВП.

Теноксикам — универсальный НПВП, который может использоваться как для купирования острой боли (в том числе в хирургической практике), так и для длительного контроля болевых ощущений при хронических заболеваниях суставов и позвоночника. Имеется обширная доказательная база, основанная на данных хорошо организованных клинических испытаний и многолетнем опыте реальной практической работы,

подтверждающая эффективность и хорошую переносимость этого препарата. Он удобен в использовании (применяется 1 раз в день) и имеет различные лекарственные формы, в том числе для парентерального введения. Эти достоинства определяют целесообразность активного использования теноксикама в российской медицинской практике. В клинической практике и в литературе широко обсуждается тема уменьшения доз или отказ от терапии НПВП в сторону использования медленнодействующих симптом-модифицирующих и структурно-модифицирующих препаратов. Это оправдано в связи с сохранением нежелательных явлений (НЯ) у всех имеющихся на рынке НПВП. Баланс между этими группами препаратов обусловлен клинической выраженностью болевого синдрома. Такие препараты, как теноксикам, обладают значительным потенциалом в купировании выраженных болевых синдромов. Если же выраженность боли незначительная, то многие исследователи рассматривают такую заместительную терапию как очевидную. Этому посвящено множество работ и рекомендаций, включая российские национальные и международные клинические рекомендации.

Кроме всего прочего, у большинства НПВП наряду с положительным влиянием на болевой синдром зафиксированы неблагоприятные воздействия на хрящ. Те механизмы, которые помогают купировать болевой синдром, становятся тормозом для хондрогенеза. Соответственно, если у НПВП не зафиксировано токсического влияния на хрящ, то такой эффект рассматривается как хондропротективный, особенно в сочетании с использованием медленнодействующих препаратов. Таким сочетаниям должно быть отдано предпочтение при лечении ОА, особенно с коморбидными состояниями. Поэтому ав-

торы рассматривают оксикамы как препараты выбора в этой ситуации, так как они обладают описанным хондропротективным эффектом. А в качестве медленнодействующей противоболевой терапии могут быть использованы пероральные или внутримышечные формы хондроитинсульфата (ХС).

В работах профессора А. В. Наумова изучалась одна из инъекционных форм ХС с торговым наименованием Драстоп.

В ходе исследования установлено, что у пациентов, получавших монотерапию Драстопом на протяжении 30 дней, не потребовалось дополнительного назначения обезболивающих средств. У 2 больных указанной группы (оба случая — женщины со II рентгенологической стадией гонартроза) после 3-й инъекции произошло некоторое увеличение интенсивности болевого синдрома (в среднем на 23,5% от исходного), которое прошло самостоятельно в течение 5 дней без дополнительных интервенций.

Среди пациентов, получавших препарат Драстоп, было достигнуто снижение интенсивности боли на 37,1%, в то время как в группе контроля — на 17,4% ($p=0,04$).

Среди больных основной группы было вдвое больше пациентов, оценивших проведенную терапию с отличным и хорошим эффектом, по сравнению с контрольной группой. Представленные данные позволили авторам констатировать большую эффективность в снижении интенсивности боли у пациентов с внутримышечным введением хондроитина сульфата по сравнению с группой больных, получавших только парацетамол и немедикаментозное лечение.

Многочратно воспроизведенные исследования подтверждают способность хондроитина сульфата снижать уровень провоспалительных цитокинов и в эксперименталь-

ных работах, и рандомизированных контролируемых исследованиях. Однако исследований, проведенных с парентеральной формой хондроитина сульфата, в доступной литературе немного.

В данном анализе отмечена также тенденция к большему снижению маркеров системного воспаления (СРБ и ФНО- α) среди пациентов основной группы.

Представленный анализ динамики интенсивности боли в процессе лечения отражает факт большей эффективности парентеральной формы хондроитина сульфата у пациентов с высокими значениями провоспалительных маркеров, а среди контрольной группы полученные данные позволяют сформировать критерии отбора пациентов, которым для стартовой терапии боли при ОА показано назначение парентеральной формы хондроитина сульфата, а именно высокий исходный уровень СРБ и ФНО- α .

Нежелательные эффекты терапии не были зарегистрированы ни в одной группе.

Таким образом, парентеральная форма хондроитина сульфата (Драстоп) позволяет добиться отчетливого обезболивающего эффекта более чем у 2/3 больных за 30 дней терапии, при этом 70% пациентов отметили отличный или хороший результат терапии. В группе получавших парентеральную форму хондроитина сульфата за непродолжительный срок исследования удалось нивелировать боль на 37,1% от исходного уровня, в то время как в контрольной группе лишь на 17,4% ($p=0,04$).

У больных с исходным высоким уровнем маркеров системного воспаления (СРБ и ФНО- α) на фоне применения исследуемого препарата достигнуто существенное снижение концентрации последних.

Представленный обзор показывает, что исследования в выборе действующей терапии ОА позволяют

выбрать наилучшие схемы фармакотерапии болевого синдрома, других симптомов ОА и реализовать структурно-модифицирующие эффекты за счет оптимизации выбора НПВП и использования сочетания терапии НПВП с медленнодействующими препаратами, а в ряде случаев, например при болевом синдроме невысокой интенсивности, отказаться от НПВП в сторону хондропротекторов как наиболее безопасного класса препаратов, в том числе с использованием парентеральных форм.

Литература

1. Каратеев А.Е. Теноксикам // Клиническая фармакология и терапия. 2017. 26(5):44-50.
2. Наумов А.В. Мизансцена остеоартрита: место парентеральных форм хондроитина сульфата в клинических рекомендациях и амбулаторной практике // Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.). 2016. № 2.
3. Ястребов Д.Н., Шпагин М.В., Назаров В.В. Использование препарата «тексамен» в лечении болевых синдромов. Пособие для врачей. 2013.
4. Рачин А.П., Выговская С.Н., Нувахова М.Б., Воропаев А.А., Тарасова Л.Ю. Наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности теноксикама при дорсалгии в сравнении с мелоксикамом и диклофенаком натрия РМЖ // 2018. № 4(II). С. 43-46.

