

ПРИМЕНЕНИЕ НЕСТЕРЕОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОЯСНИЧНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА.

Ш.Ш.Шатурсунов., С.А.Мирзаханов., Д.И.Эшкулов.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр травматологии и ортопедии МЗ РУз. (г.Ташкент).

Введение.

Боль пояснично-крестцового отдела позвоночника, несмотря на значительный технологический прогресс в медицине, остается одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем. Дегенеративные поражения поясничного отдела позвоночника и связанные с ними клинично-неврологические проявления являются одной из наиболее важных проблем современной ортопедии. Дегенеративные изменения в позвоночнике диагностируются у 57 % людей уже в возрасте 20–29 лет. Частота их быстро прогрессирует, достигая в возрасте 40–49 лет 90–95 %, а у людей старше 60 лет — 100 %. (1,4). Оценивая распространенность вертеброгенных патологии в общей структуре заболеваемости с временной утратой трудоспособности, необходимо отметить, что она занимает второе место, уступая только респираторным инфекциям, и составляет до 20–30 % в структуре неврологических заболеваний. Нейрокомпрессионный болевой синдром пояснично-крестцового отдела позвоночника может быть вызван следующими состояниями: протрузией и грыжами межпозвонковых дисков, гипертрофией суставных отростков на фоне спондилоартроза, дегенеративным поясничным спинальным стенозом, дегенеративными деформациями позвоночника. (1,3)

Несмотря на очевидные успехи использования новых технологий хирургического лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника, консервативное лечение по праву остается основной медицинской помощью и используется у подавляющего большинства больных. Консервативное лечение ставит перед собой задачу купирования болевого синдрома в острый период болезни, а по его окончании предотвращения рецидива болезни. Как показывают исследования, более 70–80 % пациентов в течение 12 недель лечения испытывают существенное улучшение состояния и обходятся без хирургического вмешательства.

Важнейшей задачей консервативного лечения является эффективное и быстрое устранение болевого синдрома и неврологических нарушений в ранние сроки. Многочисленные статистические исследования показали, что если обострение длится не более 2–3 месяцев, то при любом виде консервативного лечения шансы на полное выздоровление составляют 95 %, при длительности болевого синдрома более 6 месяцев — 40 %, а если болевой синдром продолжается более года, то возможность выздоровления не превышает 15 %. Поэтому своевременное устранение боли на первоначальных этапах ее проявления — основа успешного выздоровления пациента. (2)

Наличие различных механизмов развития нейрокомпрессионных болевых синдромов пояснично-крестцового отдела позвоночника при дегенеративно-дистрофических заболеваниях определяет использование комплексного фармакологического подхода к лечению. Он основан на устранении боли в соответствии с наличием асептического воспаления и иррадирующих болевых синдромов, сопровождающих дегенеративные процессы в структурах позвоночника.

Золотым стандартом лечения болевых синдромов в области позвоночника являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). И хотя не всегда с помощью

НПВП удается полностью избавиться от болевого синдрома, их эффективность не вызывает сомнений.

Механизм действия НПВП основывается на ингибировании фермента циклооксигеназы (ЦОГ), регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины, простаглицлин и тромбоксан. Так, например, простагландины сами по себе не являются модераторами боли, они лишь повышают чувствительность ноцицепторов к различным стимулам, а их накопление коррелирует с развитием интенсивности воспаления и гипералгезии. Простагландины как бы опосредуют вовлечение «спящих» ноцицепторов в процесс формирования вторичной воспалительной гипералгезии и периферической сенситизации.

В настоящее время открыты 2 основные формы ЦОГ, которые обозначаются как ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Эти изомеры играют различную роль в регуляции многих физиологических, адаптационных и патофизиологических процессов, протекающих в организме человека. ЦОГ-1 постоянно присутствует в большинстве тканей и относится к категории «структурных» ферментов, регулирующих физиологические эффекты простаглицлинов. ЦОГ-2, напротив, в норме в большинстве тканей не обнаруживается, но ее уровень существенно увеличивается на фоне развития воспаления. Именно ингибирование ЦОГ-2 рассматривается как один из важнейших механизмов противовоспалительной, анальгетической активности, а ингибирование ЦОГ-1 как механизм развития большинства побочных эффектов.

На сегодняшний день известно около 100 НПВП, которые классифицируются в зависимости от степени ингибиции ЦОГ: неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2, преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 и специфические ингибиторы ЦОГ-2. Самым частым побочным эффектом НПВП является поражение органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (НПВП-гастропатия), более характерное при лечении неселективными ингибиторами ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

НПВП-гастропатия специфический синдром, для которого характерно преимущественное поражение антрального отдела желудка (эритема, эрозия и/или язвы) и двенадцатиперстной кишки (эрозии, язвы), возникающий у больных, получавших НПВП. По данным литературы известно, что среди госпитализированных больных, принимавших НПВП, в 75% случаев выявляются боли в эпигастральной области, 44,2% – изжога, 37,2% – тошнота, 35,7% – отрыжка и 5,7% – рвота. Стоимость лечения гастропатий, обусловленных приемом НПВП, например, в США обходится более чем в 3 млрд в год.

Факторы риска НПВП-индуцированных поражений ЖКТ: возраст старше 65 лет, наличие в анамнезе заболеваний ЖКТ, высокие дозы НПВП, одновременное применение двух и более НПВП, длительное применение НПВП (более 3 мес), одновременное применение с НПВП глюкокортикоидной, женский пол, курение, избыточное употребление алкоголя, инфицирование *Helicobacter pylori*. В соответствии с этим в настоящее время наиболее предпочтительным следует считать назначение НПВП, преимущественно воздействующих на ЦОГ2.

При выборе НПВП, особенно у лиц, имеющих факторы риска развития побочных эффектов, необходимо принимать во внимание следующие факторы:

- селективность в отношении изоформ ЦОГ;
- фармакодинамические свойства;
- совместимость с другими лекарственными препаратами;
- наличие токсического действия на хрящ.
-

Хотя принцип работы всех НПВП одинаков, их взаимодействие с ЦОГ-2 за счет отличий в биохимической структуре может иметь свои нюансы. Это определяет продолжительность действия разных препаратов и наличие у них ЦОГ-2-селективности. Последнее очень важно, поскольку с блокадой ЦОГ-2 связан обезболивающий, противовоспалительный и жаропонижающий эффект НПВП. При этом подавление биохимического «двойника» этого фермента ЦОГ-1, постоянно присутствующего в органах и тканях и отвечающего за образование цитопротективных ПГ, – вызывает появление класс-специфических НР, в частности повреждение слизистой оболочки (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Такие особенности имеются у оксикамов: фиксируясь в энзимной зоне ЦОГ, они образуют множественные гидрофобные связи и непосредственную водородную связь между 4-гидроксильной группой молекулы препарата и аминокислотой Ser-530 ЦОГ. Это усиливает контакт между препаратом и структурами ЦОГ в каталитической области и месте сужения канала, образованного «половинками» фермента. При взаимодействии оксикама и ЦОГ-2 возникает особая пространственная конформация комплекса с появлением гидрофобного «кармана», представленного 8 аминокислотными остатками. Это, согласно компьютерной модели контакта оксикамов и ЦОГ, определяет более высокую ЦОГ-2-селективность и длительное терапевтическое действие.

Важным достоинством оксикамов считается их способность влиять не только на ЦОГ-2, но и на матриксную ПГЕ2-синтазу (м-ПГЕ2С). Последняя отвечает за синтез важнейшего медиатора воспаления – ПГЕ 2. Поэтому данный фермент представляется чрезвычайно интересной целью противовоспалительной терапии. К сожалению, создать устойчивый и безопасный ингибитор м-ПГЕ2С пока не удалось. Перспективной молекулярной группой здесь являются производные бензотиопиран-*S*-диоксида, способные связывать м-ПГЕ2С. Любопытно, что оксикамы имеют структурное сходство с бензотиопиранами, а значит, способны в определенной степени влиять на м-ПГЕ2С.

Среди представителей группы оксикамов выделяется теноксикам – препарат, который широко используется во многих странах и завоевал доверие как надежный и весьма действенный анальгетик. Достоинства теноксикама проверены временем: он вошел в клиническую практику в 1982 г. во Франции под названием Тилкотил. На сегодняшний день, согласно данным сайта www.drugs.com, кроме оригинального лекарства в мире имеются более 50 генериков теноксикама. Теноксикам зарегистрирован и применяется во многих странах мира. В Узбекистане в настоящее время зарегистрировано несколько видов фармацевтических препаратов на основе теноксикамов, из которых нами с хорошими клиническими результатами при лечении поясничных болевых синдромов применяется препарат «Алтикам» фармацевтической компании “World Medicine”.

Хотя теноксикам относится к неселективным ингибиторам ЦОГ-2, соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-2/ЦОГ-1 для него составляет всего 1,34 (для примера, для индометацина – более 10). При этом теноксикам способен блокировать образование реактивных форм кислорода, супероксид-анионов (т.е. проявлять антиоксидантные свойства), а также подавлять синтез окиси азота.

Теноксикам практически полностью всасывается из ЖКТ, биодоступность его составляет 99%, причем в плазме он определяется уже через полчаса после приема внутрь. Для достижения пиковой концентрации теноксикама в крови (2,7 мг/л; 2,3–3,0 мг/л) обычно требуется около 2 ч. Препарат почти полностью, на 99%, связывается с альбумином. Низкая липофильность и значительная гидрофобность делают поступление теноксикама в тканевые среды постепенным и плавным. Максимальная концентрация препарата в синовиальной жидкости достигает 1/3 от концентрации в крови примерно через 20 ч после приема. Метаболизм препарата происходит в печени путем образования 5'-гидрокси- и 6-О-глюкоронированных молекул, экскретирующихся мочой и желчью. Теноксикам

отличается длительным периодом полужизни – 67 ч (49–81 ч), что определяет стойкий пролонгированный эффект препарата.

Анализ современной медицинской литературы показывает успешное применение теноксикамов при лечении болевых синдромов при различных заболеваниях. Например, M.Szpaliski и J.Hayez провели 14-дневный курс лечения теноксикамом 20 мг у 78 больных с неспецифической болью в спине. Были отмечены значительное снижение интенсивности боли и улучшение функции позвоночного столба. (16)

Имеются многочисленные сообщения об успешном применении внутри- и околосоуставного введения НПВП при заболеваниях суставов или околосоуставных мягких тканей. Это применение НПВП относится к понятию незарегистрированных показаний (off-label согласно англоязычной терминологии). Но нельзя не отметить, что такое использование теноксикама, которое оправдывается его медленной элиминацией из области введения, широко практикуется во многих странах мира.

Z.Unlu и соавт. оценили эффект внутрисуставного введения теноксикама 20 мг (три еженедельные инъекции) и перорального приема теноксикама 20 мг/сут в течение 21 дня у 69 пациентов с ОА коленного сустава. Оказалось, что оба метода применения теноксикама существенно улучшили состояние больных. Снижение интенсивности боли в обеих исследуемых группах через 1, 3 и 6 мес наблюдения статистически не различалось. (17).

Аналогичная работа была проведена M.Erbas и соавт. В этом исследовании также изучалось действие 3 внутрисуставных инъекций теноксикама и его перорального приема у 60 пациентов с остеоартрозом. И в этой работе различия в результатах применения двух методов использования теноксикама не было. (9).

H.Çift и соавт. сравнили действие однократной внутри- суставной инъекции метилпреднизолона 40 мг и теноксикама 20 мг (3 инъекции еженедельно) у 40 больных с тендинитом ротаторов плеча и/или субакромиальным бурситом. Результаты лечения не различались – через 6 нед в группе метилпреднизолона интенсивность боли (10 см ВАШ) уменьшилась с 6,2 до 3,6 см, в группе теноксикама – с 7,8 до 2,6 см. (8).

В работе S.Guner и соавт. исследовался результат локального введения теноксикама 20 мг и метилпреднизолона 40 мг в комбинации с 2% лидокаином у 61 больного плантарным фасциитом («пяточная шпора»). Оба метода лечения показали сходное терапевтическое действие: не было отмечено статистически значимого различия по снижению боли через 6 и 12 мес после инъекции. (10).

Ряд хирургов-ортопедов используют внутрисуставное введение теноксикама в комбинации с опиоидами и местными анестетиками для обезболивания при артроскопических операциях на суставах. Есть данные, подтвержденные серией исследований, что такое применение теноксикама приводит к значительному снижению послеоперационной боли. (15).

R.Jawish и соавт. описали выраженное снижение воспалительного отека и боли у 134 больных, которым выполнялась артроскопия коленного сустава и которым при завершении хирургического вмешательства было проведено внутрисуставное введение теноксикама 20 мг. (12).

В ходе исследований, проведенного S.Sanel и соавт., оценивался результат внутрисуставной инъекции теноксикам 20 мг + 0,5% бупивакаин и морфин 2 мг + 0,5% бупивакаин у 240 больных, перенесших артроскопические операции на коленном суставе. Оказалось, что использование теноксикама позволило добиться более значимого снижения послеоперационной боли и необходимости в дополнительных анальгетиках по сравнению с внутрисуставным введением морфина. (7).

В лечении поясничных вертеброгенных болевых синдромов, связанных с грыжей межпозвоночного диска или возникающих вследствие перенесенных операций на позвоночнике (болевой синдром при так называемом синдроме неудачных оперативных вмешательств на позвоночнике), используются хирургические и консервативные методы. Одним из консервативных методов лечения является эпидуральное введение лекарственных препаратов с целью патогенетического воздействия на боль, которое осуществляют с помощью временной катетеризации эпидурального пространства, и выполнение эпидуральных блокад при помощи спинальных игл.

Для лечения поясничных и корешковых болевых синдромов используют введение кортикостероидных гормонов, для чего применяется инъекционная форма различных стероидных гормонов — гидрокортизон, дексаметазон, метил-преднизолон и др. Широко распространено лечение путем введения в эпидуральное пространство местных анестетиков различной концентрации. При этом часто используется совместное введение смеси кортикостероидных гормонов и местных анестетиков. Нами для лечения клинических проявлений грыж межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника успешно применяется эпидуральное введение теноксикамов (препарат «Алтикам» “World Medicine”).

Серьезной проверкой терапевтического потенциала любого НПВП является их применение при острой зубной боли или боли, связанной со стоматологическими операциями. Имеется большое количество исследований, в которых проводилось сравнение теноксикама и других НПВП после стоматологических операций. Так, J.Roelofse и соавт. оценили действие теноксикама и диклофенака у 35 больных, перенесших экстракцию зуба. Оба НПВП вводились непосредственно перед манипуляцией: теноксикам 40 мг внутривенно, диклофенак 75 мг внутримышечно. Впоследствии больные переводились на пероральный прием теноксикама 20 мг 1 раз и диклофенака 50 мг 3 раза в день на 7 дней. Обезболивающий эффект теноксикама был достоверно выше как в первые послеоперационные часы, так и спустя 72 ч после операции.

T.Aкса и соавт. сопоставили действие 20 мг теноксикама или физиологического раствора у 80 больных, которым была проведена лапароскопическая холецистэктомия или пластика паховой грыжи. Препарат и плацебо вводились внутривенно за 1 ч до операции. У больных, получивших теноксикам, интенсивность болевых ощущений и необходимость в дополнительных анальгетиках спустя 4 и 8 ч после операции были достоверно ниже, чем у лиц, получивших плацебо. (5).

A.Merry и соавт. сравнили действие внутривенного введения теноксикама 20 и 40 мг и плацебо на интенсивность болевых ощущений боли у 45 больных, которым была выполнена торакотомия. Боль в значительно большей степени уменьшалась после применения обеих доз теноксикама, чем плацебо, — ее уровень составил, соответственно, $17,4 \pm 14,8$, $16,5 \pm 13,3$ и $25,8 \pm 12,5$ мм Визуальной аналоговой шкалы – ВАШ ($p < 0,05$). (13).

Цель исследования

Оценить эффективность применения теноксикамов, на примере препарата «Алтикам» в лечении поясничного болевого синдрома у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника.

Материал и методы

Нами был проведен ретроспективный анализ данных 60 пациентов (43 женщин и 17 мужчин), средний возраст 49,7 года с клиническими проявлениями грыжи межпозвонкового диска пояснично-крестцового отдела позвоночника, проходивших консервативное лечение в отделении вертебродологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Травматологии и Ортопедии МЗ РУз. Средний показатель продолжительности болевого синдрома до начала лечения составил от 10 до 30 дней. Все пациенты проходили клиническое обследование (ортопедический и неврологический статус), инструментальные исследования (рентгенография, МРТ или МСКТ исследования), количественная и качественная оценка болевого синдрома проводилась на основании визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) боли.

Для оценки степени нарушения жизнедеятельности, обусловленного патологией позвоночника, использовали анкетирование Oswestry Disability Index (ODI) и анкетирование Роланда — Морриса (Roland-Morris Disability Questionary, RDQ). Индекс выздоровления (ИВ), указывающий на степень восстановления после консервативного лечения, был рассчитан при заключительной оценке через 3 месяца после лечения по К. Hirabayashi et al. $ИВ = (ODI \text{ до лечения} - ODI \text{ после лечения}) / (ODI \text{ до лечения}) \times 100 \%$. (11).

Изменения в субъективных симптомах между окончания лечения и заключительной оценкой были классифицированы: как отличные (ИВ > 40 %); хорошие (ИВ = 21–40 %); удовлетворительные (ИВ < 20 %).

Морфологические изменения оценивали по данным МРТ или МСКТ. По данным рентгенографии поясничного отдела позвоночника определяли наличие деформаций позвоночника. По функциональным рентгенограммам определяли наличие спондилолистеза и нестабильности в поясничном отделе позвоночника.

Срок лечения составил в среднем 10–12 дней. Пациентов наблюдали в динамике. Отдаленные результаты лечения оценивали на протяжении 3 месяцев.

Схема лечения заключалась в внутривенном введении препарата «Алтикам» 20 мг 2 мл ежедневно в сочетании по показаниям с физиотерапевтическими процедурами, вытяжениями позвоночника, местным прогреванием болевой зоны и ношение фиксирующего поясничного корсета.

По нашему мнению, теноксикамы целесообразно применять в виде внутривенных инъекций из-за имеющихся побочных проявлений многих НПВП при внутримышечном использовании в виде длительного рассасывания препаратов и появления мышечных узлов в зоне введения, особенно у пациентов пожилого возраста с низкой мышечной массой и у пациентов с имеющейся избыточной массой тела.

Результаты и их обсуждение.

Регресс болевого синдрома на 3 и более балла на момент окончания лечения отмечали 47 (78,3 %) пациентов, менее 3 баллов — 9 (15 %) пациентов, без изменений — 4 (6,7 %). Через 3 месяцев после лечения по результатам анкетирования ВАШ наблюдалась следующая динамика: у 51 (85 %) пациентов отмечали регресс болевого синдрома более чем на 3 балла, у 6 (10 %) — менее 3 баллов, у 3 (5 %) пациентов — без изменений.

Оценивая возможности пациентов к самообслуживанию по опроснику Роланда — Морриса после применения НПВП получены следующие результаты: до лечения средний показатель

у пациентов составил $19,9 \pm 0,6$ (из 24 возможных) балла, сразу после лечения — $10,5 \pm 0,7$ балла (регресс на 16,1 %), через 3 месяцев — $9,9 \pm 0,8$ балла (регресс на 15 %).

Оценка влияния боли в поясничном отделе позвоночника на нарушение жизнедеятельности посредством опросника Oswestry Disability Index (ODI): до лечения средний показатель у наших пациентов составил $66,5 \pm 1,5$ (из 100 возможных) балла, сразу после лечения — $52,6 \pm 2,3$ балла (регресс на 30,5 %), через 3 месяцев — $48,2 \pm 3,2$ балла (регресс на 35,2 %).

При оценке корреляции между показателями оценки анкетирования Роланда — Морриса и ODI нами отмечена сильная и достоверная связь, которая наблюдалась при исходном наблюдении ($r = 0,73$ ($p < 0,05$)) и усиливалась, достигая значения $r = 0,9$ ($p < 0,05$) при последующих наблюдениях после лечения и через 3 месяцев. Результаты наших исследований подтверждают результаты исследований, проведенных A. Fujiwara et al. (2003), об относительной корреляционной взаимосвязи индексов Роланда — Морриса и Освестри. (6).

Оценка состояния пациентов на основании индекса выздоровления показала, что отличный результат при окончании лечения (ИБ1) отмечали у 44 (73,3 %) пациентов, хороший — у 12 (20 %), удовлетворительный — у 4 (6,7 %). На момент контрольного исследования через 3 месяцев (ИБ2) отличный результат лечения был отмечен у 41 (68,3 %) пациентов, хороший — у 11 (18,3 %), удовлетворительный — у 8 (13,3 %). Негативных показателей ИВ не отмечено.

Заключение

Результаты исследований показывают высокую эффективность внутри венного введения теноксикама в лечении поясничных болевых синдромов при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника.

Внутри венное введение теноксикама способствует быстрому и эффективному снижению болевых синдромов, снятию паравертебрального мышечного спазма, восстановлению движений в поясничном отделе позвоночника и соответственно улучшению качества жизни пациента.

Литература/References

1. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология): руководство для врачей Москва.; 2011г. 670с.
2. Фищенко В.Я. Консервативное лечение остеохондроза позвоночника. Киев.;1989г. 168с
3. Хабиров Ф.А. Вертеброневрология – Казань.; 2003г. 544 с.
4. Юмашев Г.С. Остеохондрозы позвоночника Москва.;1984г. 384с.
5. Акса Т, Colak Т, Kanik А et al. The effect of preoperative intravenous use of tenoxicam: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. J Invest Surg 2004; 17 (6): 333–8.
6. Association of the Japanese Orthopaedic Association Score with the Oswestry Disability Index, Roland-Morris Disability Questionnaire, and Short-Form 36 / Fujiwara A. Kobayashi N., Saiki K. [et al.] // Spine. — 2003. — Vol. 28. — P. 1601-1607.
7. Cook TM, Tuckey JP, Nolan JP. Analgesia after day-case knee arthroscopy: double-blind study of intra-articular tenoxicam, intra-articular bupivacaine and placebo. Br J Anaesth 1997; 78 (2): 163–8.
8. Cift H, Ozkan FU, Tolu Set el. Comparison of subacromial tenoxicam and steroid injection in the treatment of impingement syndrome. Eklem Hastalik Cerrahisi 2015; 26 (1).

9. Erbas M, Simsek T, Kiraz HA et al. Comparison of the effectivity of oral and intra-articular administration of tenoxicam in patients with knee osteoarthritis. *Braz J Anesthesiol* 2015; 65 (5): 333–7. DOI: 10.1016/j.bjane.2013.12.003
10. Guner S, Onder H, Guner SI et.al. Effectiveness of local tenoxicam versus corticosteroid injection for plantar fasciitis treatment. *Orthopedics* 2013; 36 (10)
11. Hirabayashi K. Operative results and postoperative progression of ossification among patients with ossification of cervical posterior longitudinal ligament/*Spine*-1981.-Vol.6-P.354-364
12. Jawish R, Najdi H, Abi Safi C, Chameseddine A. The effect of intra-articular Tenoxicam on knee effusion after arthroscopy. *Int Orthop* 2015; 39 (7): 1423–6. DOI: 10.1007/s00264-014-2640-3.
13. Merry AF, Sidebotham DA, Middleton NG et al. Tenoxicam 20 mg or 40 mg after thoracotomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anaesth Intensive Care* 2002; 30 (2): 160–6.
14. Nilsen OG. Clinical pharmacokinetics of tenoxicam. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26 (1): 16–43.
15. Papathanassiou NP. Intra-articular use of tenoxicam in degenerative osteoarthritis of the knee joint. *J Int Med Res* 1994; 22 (6): 332–7.
16. Szpalski M, Hayez JP. Objective functional assessment of the efficacy of tenoxicam in the treatment of acute low back pain. A double-blind placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1994; 33 (1): 74–8.
17. Unlu Z, Ay K, Tuzun C. Comparison of intra-articular tenoxicam and oral tenoxicam for pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol* 2006; 25 (1): 54–61.
18. <https://www.drugs.com/international/tenoxicam.html>http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Periodic_safety_update_single_assessment/2016/10/WC500214741.pdf