

# Нейрофізіологічні особливості діагностики та лікування периферичних проксимальних мото-сенсорних невропатій

А.Г. ОЛЕКСЮК-НЕХАМЕС

/Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького/

## Резюме

### Нейрофизиологические особенности диагностики и лечения периферических проксимальных мото-сенсорных невропатий

А.Г. Олексюк-Нехамес

Изучаются преимущества и особенности патогенетического лечения нескольких групп больных с вертеброгенными поражениями периферической нервной системы в форме люмбоишалгии. Методом стимуляционной электронейромиографии доказаны преимущества использования теноксикама для лечения болевого, мышечно-тонического синдромов у больных с периферической проксимальной мото-сенсорной невропатией как вторичных проявлений корешкового синдрома.

**Ключевые слова:** мото-сенсорные невропатии, стимуляционная электронейромиография, теноксикам

## Summary

### Neurophysiological Features of Diagnosis and Treatment of Peripheral Proximal Motor-Sensory Neuropathies

A. Oleksyuk-Nekhames

We study the advantages and features of pathogenetic treatment of several groups of patients with vertebrogenic lesions of peripheral nervous system, in the form of sciatica. Advantages of using of teksamen have been proved by the method of stimulated elektroneuromyografy in the treatment of pain, musculo-tonic syndrome in patients with peripheral proximal motor-sensory neuropathies, as secondary manifestations of radicular syndrome.

**Key words:** motor-sensory neuropathies, stimulated elektroneuromyografy, teksamen

Біль у нижньому відділі спини (БНС), згідно з даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я у розвинутих країнах, подібний до пандемії та є важливою медичною та соціально-економічною проблемою, тому вивчення болю в спині, починаючи з 2000 р., включено в число пріоритетних досліджень. Незважаючи на велику кількість праць, присвячених цій проблемі, значна кількість питань етіопатогенезу та оптимального лікування БНС потребує чіткого обґрунтування, що підкреслює актуальність даної проблеми [6, 8, 9]. Больовий синдром виникає з ряду причин, однією з яких є ураження сенсорних та моторних волокон периферичної нервової системи як вертеброгенного походження, так і внаслідок інших факторів, таких як цукровий діабет, інтоксикації, спадковість, бактеріальні та вірусні інфекції, нейроревматизм, васкуліт.

Найбільш частими причинами периферичної невропатії, за винятком діабетичної, є люмбаго, люмбоишалгія, компресійні синдроми у вигляді периферичних невропатій. З морфологічної точки зору має місце сегментарна демієлінізація, як при запальних невропатіях та ураженнях корінців [1, 2, 9]. Розпад мієлінових оболонок призводить до зниження швидкості проведення імпульсу по моторному та сенсорному волокну нерва та втрати його функціональних здатностей. Ці процеси зворотні, оскільки шванівські клітини здатні до регенерації. При регенерації відбувається процес ремієлінізації, який потребує підвищеного біосинтезу мієлінових субстанцій [4, 6]. Перед лікарем постає проблема втрати працездатності хворими при вертеброгенних периферичних невропатіях. У лікувальній тактиці, особливо при люмбоишалгіях у гострий період, надають перевагу застосуванню нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

**Метою** нашого дослідження стало вивчення переваг ефективності та безпечності застосування препарату теноксикам (торгова назва Тексамен фірми Asfarma) в дозі 20 мг (у формі розчину для ін'єкцій) протягом 10 днів для лікування 25 хворих віком 52±2,05 року (чоловіки – 84%) з люмбоишалгією з ураженням малого гомілкового нерва (мото-сенсорна проксимальна невропатія, сегментарна мієлінопатія). Групу порівняння становили 22 хворих віком 48±1,4 року (чоловіки – 86,3%), з проксимальною моторною невропатією і застосуванням диклофенаку натрію (у формі розчину для ін'єкцій) протягом 10 днів.

Теноксикам – НПЗП, належить до групи оксикамів, має виражену протизапальну дію та тривалий знеболюючий ефект. Механізм протизапальної дії теноксикаму пов'язаний зі впливом на два ізомери ЦОГ – ЦОГ-1 та ЦОГ-2, що зумовлює його потужну протизапальну дію. Ще однією з переваг теноксикаму є швидкий розвиток протизапальної дії. Він має не тільки виражений анальгезуючий, але й місцевий протинабряковий ефект, що зумовлено переважно місцевими механізмами дії, при цьому його жарознижувальний ефект виражений менше. Зменшення набряку тканин у зоні запалення пов'язано зі зменшенням проникності капілярів, зменшенням вазодилатації та агрегації тромбоцитів, зниженням впливу гістаміну на судини, що призводить до зменшення або ліквідації набряків, які виникли внаслідок запального процесу. Крім того, додаткова місцева протинабрякова дія здійснюється за рахунок манітолу, що входить до складу препарату. Тобто протинабрякова дія препарату теноксикам (Тексамен-А) є комплексною, що значно підвищує її ефективність.

Випускається еноксикам у таблетованій та ін'єкційній формах, що надає можливість вибору способу введення препарату, а одноразова кратність введення на добу забезпечує зручність у застосуванні.

## Матеріали та методи дослідження

У дослідженні використовувалася стимуляційна електронейроміографія (ЕНМГ) за допомогою чотириканального приладу Нейро-МВП (професійна версія) фірми «Нейрософт» (Росія). В ході обстеження вивчалися: сенсорна відповідь м'язів і потенціал дії нерва – сенсорна швидкість проведення (СШП), моторна швидкість проведення (МШП), амплітуда сенсорної відповіді ортодромно і латенція сенсорної відповіді. Вивчалися показники проби «F-хвиля», зокрема врахована тахеодисперсія, яка в нормі становить 5–7 м/с. «F-хвиля» – це електронейроміографічний феномен, який може бути одержаний з будь-якого м'язу, краще реєструється з дрібних м'язів. Тахеодисперсія – це чутливий показник, що вказує на різницю між мінімальною і максимальною швидкостями при виконанні проби «F-хвиля» методом стимуляційної ЕНМГ. Тахеодисперсія вираховується завдяки комп'ютерній версії програми Нейро-Софт при виконанні проби «F-хвиля» (дані приведені за стандартною методикою С.Г. Ніколаєва, 2003 р., та комп'ютеризованою програмою фірми Нейро-Софт) [2, 6]. Отримані дані статистично оброблялися за допомогою електронних таблиць «Excel V 7.0» (Microsoft, USA). Отримані дані порівнювали з результатами обстеження практично 14 здорових людей у віці 45–56 років, які становили групу контролю. Основні нейрофізіологічні нормативні показники (таблиця) встановлено відповідно до даних групи контролю.

## Результати та їх обговорення

В результаті проведення обстеження методом стимуляційної ЕНМГ з використанням параметрів швидкості проведення по моторному волокну, тахеодисперсії, резидуальної латентності та блоків виявлено певні зміни (таблиця).

**Таблиця.** Нейрофізіологічні параметри у хворих з периферичною проксимальною мото-сенсорною невропатією вертеброгенного характеру, обстежених методом стимуляційної ЕНМГ

Показники ЕНМГ	Основна група (n=25)		Група порівняння (n=22)	
	До лікування з залученням теноксикаму	Після лікування	До лікування	Після лікування
Швидкість проведення по моторному волокну (норма 55±0,3 м/с)	<i>n. tibialis</i> 28,3±0,9 p≤0,05	<i>n. tibialis</i> 48,9±0,1 p≥0,05	<i>n. tibialis</i> 27,3±0,97 p≤0,05	<i>n. tibialis</i> 36,2±1,2 p≥0,05
Тахеодисперсія (норма до 6±0,8)	29±2,3 p≤0,05	5,9±0,7 p≥0,05	23±0,9 p≤0,05	16,9±1,2 p≥0,05
Резидуальна латентність (норма 1,5±0,9 мс)	4,9±0,9 p≤0,05	2,02±0,89 p≥0,05	5,6±0,78 p≤0,05	3,98±0,45 p≥0,05
Наявність блоків (в нормі до 12% блоків)	Понад 89%	Понад 10%	Понад 67%	Понад 23%

Примітка: вірогідність p≤0,05.

Враховуючи дані, наведені у таблиці, автори дійшли висновку, що до лікування в основній групі хворих виявляються блоки понад 89%, наростання тахеодисперсії 29±2,3 (норма – до 6±0,8), зниження швидкості проведення по моторному волокну (ШПМ) на рівні *n. tibialis* 28,3±0,9 м/с, p≤0,05, резидуальна латентність 4,9±0,9 мс (норма 1,5±0,9), p≤0,05. Після курсу лікування теноксикамом (Тексамен) ШПМ дорівнювала 48,9±0,1 м/с (норма 55±0,3 м/с), p≥0,05, показник «резидуальна латентність» становив 2,98±0,89, p≥0,05, відсотковий показник блоків знижувався до 10%, з нормалізацією показника тахеодисперсії до 5,9±0,7. Як свідчать наведені дані, вищезгадані показники групи порівняння стають ближчими до норми, але не досягають вірогідності. Така картина показників стимуляційної ЕНМГ у функціональному відношенні свідчить про вірогідно кращий клінічний ефект при прийомі хворими теноксикаму порівняно з іншою групою хворих, які в лікуванні не застосовували теноксикам.

## Висновки

1. Таким чином, застосування теноксикаму (Тексамену) у хворих з периферичною мото-сенсорною проксимальною невропатією вірогідно позитивно впливає на перебіг захворювання, з відсутністю побічної дії та швидкістю досягнення терапевтичного ефекту, що зумовлює більш швидке відновлення працездатності.
2. Порівнюючи ефективність, безпечність даного препарату і низький рівень побічних ефектів, рекомендовано застосовувати теноксикам (Тексамен) у гострий період в формі для ін'єкцій, з подальшим переведенням хворого на прийом таблетованої форми препарату для продовження лікування.
3. Внаслідок проведеного дослідження підкреслено важливість досягнення терапевтичного ефекту завдяки застосуванню теноксикаму (Тексамену) у хворих, у яких вірогідно підтверджено позитивні зміни за даними стимуляційної електронейроміографії, що дозволяє відмітити його перевагу порівняно з іншими препаратами.

## Література

1. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. – М.: Медпресс-информ, 2003. – 245 с.
2. Каманцев В.Н. Методические основы клинической электромиографии. Руководство для врачей. – СПб., 2006. – 340 с.
3. Корсак А.В. Регенерация периферийного нерва за умов застосування омега-3-поліненасичених жирних кислот // Науковий світ. – 2008. – №4. – С. 34–37.
4. Крупаткин А.И. Клиническая нейрофизиология конечностей. – М.: Научный мир, 2003. – 327 с.
5. Мищенко Т.С. Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний периферической нервной системы // Здоров'я України. – 2008. – №7 (1). – С. 40–41.
6. Николаев С.Г. Практикум по клинической электромиографии. – Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2003. – 264 с.
7. Попелянский Я.Ю. Болезни периферической нервной системы. – М.: Медицина, 1989. – 463 с.
8. Рачин А.П., Белогорохов О.О. Применение мильгамы и мильгамы композитум в комплексном лечении острого периода дорсалгии // Фарматека. – 2008. – №8. – С. 1–3.
9. Одинок М.М., Живолупов С.А. Заболевания и травмы периферической нервной системы. – СПб.: СпецЛит., 2009. – 366 с.

# ТЕКСАМЕН

ТЕНОКСИКАМ

## Нові МОЖЛИВОСТІ НПЗЗ

Регістраційне посвідчення:  
№ UA/7970/01/01, UA/5880/01/01



1 флакон містить теноксикаму 20 мг  
1 таблетка містить теноксикаму 20 мг

- **Швидка дія та тривалий ефект**
- **Потужна протизапальна дія**
- **Виражений знеболюючий ефект**
- **Мінімальний ризик шлунково-кишкових та серцево-судинних ускладнень**
- **Наявність ін'єкційної та таблетованої форм препарату**
- **Містить манітол**

## Сравнение местной инфильтрации теноксикамом и внутривенного введения теноксикама для послеоперационного обезболивания при герниорафии\*

CHIH-FU LIN, KAR-LOK WONG, YING-LUN CHAN, JINN-MING WANG, KUO-HWA WU, TZE-TAUR WEI // Acta Anaesthesiol. Sin. – 1998. – Vol. 36 (1). – P. 23–29.

/Отдел анестезии, отделение урологии Taipei, Мемориальная больница Mackay/

**Проблематика.** Основной жалобой пациентов при герниорафии является послеоперационная боль, особенно интенсивная в первые сутки после операции. Особенности фармакокинетики теноксикама позволяют применять его как средство для местного применения с целью контроля локальной боли. Доза, применяемая для местной инфильтрации, может быть меньше, чем рекомендуемая системная доза, необходимая для достижения общего эффекта. В исследовании определялась эффективность местной инфильтрации теноксикама в предоперационный период при проведении герниорафии на послеоперационную боль.

**Методы исследования.** Шестьдесят пациентов, соответствующих классам I и II по шкале ASA, которым планировалось проведение односторонней герниорафии, были рандомизированы на 4 группы. Группе пациентов 1 (Г1) перед операцией вводили местно 10 мг теноксикама в 10 мл физиологического раствора или дистиллированной воды. В группе пациентов 2 (Г2) и группе 3 (Г3) перед операцией был введен внутривенно раствор теноксикама – 20 мг и 10 мг соответственно. Группа 4 (Г4) – контрольная: пациенты, которым не вводили теноксикама. Показатели боли оценивались через 2, 9 и 24 часа после операции во всех группах. Все пациенты получали общую анестезию по общепринятой методике.

**Результаты.** Показатели боли и количество болеутоляющего препарата, требуемого в Г1 (группа местной инфильтрации), были значительно ниже по сравнению с другими группами. Послеоперационные показатели боли по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и потребность в дополнительном введении болеутоляющего препарата во всех четырех группах оценивались следующим образом: Г1 < Г2 < Г3 < Г4. Никакого существенного различия показателей между группами Г2, Г3 и Г4 не наблюдалось. Однако показатель боли в Г2 значительно снизился ( $p < 0,05$ ) в послеоперационный период (24 часа) по сравнению с пациентами Г4.

**Выводы.** Проведенная в предоперационный период местная инфильтрация теноксикама может значительно снизить послеоперационный показатель боли в наиболее болезненный период – в течение 24 часов после проведения герниорафии.

**Ключевые слова:** герниорафия, боль, послеоперационный период, анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, теноксикам

С целью достижения максимального обезболивающего эффекта и обеспечения ранней мобилизации после операции проводилось введение местноанестезирующих средств и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) различными путями. Однако местноанестезирующие средства обладают коротким периодом действия и не обеспечивают обезболивающий эффект в течение первых суток после операции. В связи с этим возникает необходимость применения пероральных анальгетиков с длительным периодом действия, что обеспечит стабильное облегчение боли в течение первых 24 часов после операции.

Обычно использование НПВП для системного введения в послеоперационный период приводит к появлению побочных эффектов в виде симптомов гастро-, нефротоксичности [8, 9], вплоть до развития острой почечной недостаточности (ОПН) [11], угнетению репаративных процессов в послеоперационный период [10] и т.д. Местное применение обезболивающего препарата позволяет снизить общую дозу, таким образом – уменьшить системные побочные действия.

Был проведен ряд исследований по применению НПВП в послеоперационном контроле боли, используя различные пути местного введения, такие как местная инфильтрация [12–15],

внутривенный региональный путь [16, 17], внутрисуставная инъекция [18, 19]. Среди НПВП есть препараты, обладающие коротким периодом полувыведения – диклофенак (1 час), средним – кеторолак (5 часов) и длинным – теноксикам (60 часов) [20].

**Целью** данного исследования было определение результата местного применения НПВП (тенксикама) в течение суток после герниорафии.

### Материалы и методы исследования

В исследовании принимало участие 60 пациентов (по шкале ASA классы 1 и 2), которым планировалось проведение односторонней герниорафии. Среди пациентов групп наблюдения не было существенного различия по демографическим показателям (таблица).

**Таблица.** Распределение пациентов по полу, возрасту, антропометрическим данным

Пациенты	Группы наблюдения			
	Г1	Г2	Г3	Г4
Количество	15	15	15	15
Пол (м/ж)	13:2	12:3	14:1	13:2
Возраст, годы	51,2±18,7	47,0±17,6	45,0±19,6	50,6±18,9
Масса тела, кг	57,6±9,28	61,1±8,3	58,3±8,5	59,6±9,3

\*Адаптировано редакцией журнала «Ліки України» по материалам, предоставленным компанией Асфарма.



Все пациенты были рандомизированы двойным слепым методом в одну из четырех групп: пациентам группы Г1 проводилась местная инфильтрация теноксикама в предоперационный период; пациентам группы Г2 вводили перед операцией теноксикам 20 мг внутривенно; пациентам группы Г3 вводили внутривенно 10 мг теноксикама перед операцией; пациенты группы Г4 составляли контрольную группу и теноксикам не получали.

Всем пациентам проводилась общая анестезия по общепринятой методике.

Интенсивность послеоперационной боли определялась через 2, 9, и 24 часа, в состоянии покоя и при движении (переход из положения лежа на спине в сидящее положение) с помощью визуальной линейной аналоговой шкалы (ВАШ). Шкала представляет собой горизонтальную линию с делениями (цена деления – 10 см), на одном конце которой отмечено «отсутствие боли», на другом – «очень сильная боль». Пациентов попросили обозначить интенсивность боли, отмечая точку на линии шкалы. Показатели боли измерялись на расстоянии от нуля до отмеченной точки. Показатель  $p < 0,05$  расценивался как статистически достоверный.

## Результаты и их обсуждение

Все шестьдесят пациентов завершили исследование согласно протоколу.

НПВП оказывают болеутоляющее, противовоспалительное и жаропонижающее действие, что позволяет применять их для дополнительного обезболивания в послеоперационный период. Применяемый препарат теноксикам – НПВП группы оксикамов, по фармакокинетическим параметрам отличается от других НПВП. Особенностью теноксикама является длительный период полувыведения – 60–80 часов (в среднем 75 часов) и кратность применения – 1 раз в сутки [23]. Низкая липофильность оксикамов, высокая степень ионизации и связывания с белками крови (до 99%) значительно ограничивают их распределение в тканях; теноксикам обладает меньшим объемом распределения – 9,6 л (7,5–11,5 л) и низким полным плазменным клиренсом 0,106 л/ч (0,079–0,142 л/ч) после перорального и внутривенного применения [24].

Вследствие ограниченного распределения теноксикама в тканях при системном применении прямая инъекция в целевую область оказывается очень эффективной и оказывает более выраженный анальгезирующий эффект.

Проведенное исследование позволило оценить анальгезирующую эффективность теноксикама, введенного путем местной инфильтрации в предоперационный период.

При сравнении обезболивающего эффекта теноксикама, применяемого для местной инфильтрации с его внутривенным введением, выявлено, что и показатели послеоперационной боли по ВАШ, и потребность в дополнительном введении анальгетиков были наиболее низкими в Г1 (группа местной инфильтрации). Последовательное ранжирование было следующим: Г1 < Г2 < Г3 < Г4. В группе Г1 показатели боли по ВАШ и потребность в болеутоляющем были значительно ниже по сравнению с пациентами группы Г3 ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ), Г4 ( $p > 0,001$  и  $p < 0,01$ ). Количество пациентов, требующих дополнительного применения анальгети-

ков в послеоперационный период, в Г1 было значительно меньше, чем в Г4 (контрольная группа).

Хотя показатели боли в Г2 (группа в/в 20 мг), Г3 и Г4 значительно не отличались, у пациентов в Г2 они были значительно ниже в течение суток после операции, особенно по сравнению с пациентами в Г4 (контрольная группа).

Среди пациентов Г3 и Г4 не выявлено существенных различий. Хотя показатели боли по ВАШ у пациентов Г1 были значительно ниже, чем у пациентов Г2, существенных различий в необходимости дополнительного введения анальгетиков не было.

## Выводы

Проведенная в предоперационный период местная инфильтрация теноксикама может значительно снизить послеоперационный показатель боли в течение 24 часов после проведения герниорафии, согласно оценке исследуемых пациентов.

Эффективность местного введения 10 мг теноксикама в предоперационный период превосходит таковую при внутривенном введении 20 мг или 10 мг теноксикама, также введенных перед операцией с целью послеоперационного контроля боли при герниорафии. Различий в эффективности послеоперационного обезболивания по шкале ВАШ в группах внутривенного введения 20 мг и 10 мг теноксикама выявлено не было.

## Литература

- Langer J.C., Shandling B., Rosenberg M. Intraoperative bupivacaine during outpatient hernia repair in children: A randomized double blind trial // Br J. Pediatr. Surg. – 1987. – Vol. 22. – P. 267–270.
- Reid M.F., Harris R., Phillips P.D., et al. Day-case hemiotomy in children: A comparison of ilioinguinal nerve block and wound infiltration for postoperative analgesia // Analgesia. – 1987. – Vol. 42. – P. 658–661.
- McLoughlin J., Kelley C.J. Study of the effectiveness of bupivacaine infiltration of the ilioinguinal nerve at the time of hernia repair for post-operative pain relief // Br J. Clin. Pract. – 1989. – Vol. 43. – P. 281–283.
- Spittal M.J., Hunter S.J. A comparison of bupivacaine instillation and inguinal field block for control of pain after herniorrhaphy // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 1992. – Vol. 74. – P. 85–88.
- Thomas D.F.M., Lambert W.G., Williams K.L. The direct perfusion of surgical wounds with local anaesthetic solution: An approach to postoperative pain // Ann. R. Coll. Surg. Eng. – 1983. – Vol. 65. – P. 226–229.
- Hashemi K., Middleton M.D. Subcutaneous bupivacaine for postoperative analgesia after herniorrhaphy // Ann. R. Coll. Surg. Eng. – 1983. – Vol. 65. – P. 38–39.
- Fell D., Derrington M.C., Taylor E., Wandless J.G. Paediatric postoperative analgesia: A comparison between caudal block and wound infiltration of local anaesthetic // Anaesthesia. – 1988. – Vol. 43. – P. 107–110.
- Conrad K.A., Fagan T.C., Mackie M.J., Mayshar P.V. Effects of ketorolac tromethamine on hemostasis in volunteers // Clin. Pharmacol. Therap. – 1988. – Vol. 43. – P. 542–546.
- Power I., Chambers W.A., Greer I.A. et al. Platelet function after intramuscular diclofenac // Anaesthesia. – 1990. – Vol. 45. – P. 916–919.
- Sousa J.B., Soares E.G., Aprilli F. Effects of diclofenac sodium on intestinal anastomotic healing: Experimental study on the small intestine of rabbits // Dis. Colon. Rectum. – 1991. – Vol. 34. – P. 613–617.
- Perazella M.A., Buller G.K. NSAID nephrotoxicity revisited: Acute renal failure due to parenteral ketorolac // South Med. J. – 1993. – Vol. 86. – P. 1421–1424.
- Mikkelsen S.S., Knudsen K.E., Kristensen B.B. et al. Comparison of tenoxicam by intramuscular injection or wound infiltration for analgesia after inguinal herniorrhaphy // Anesth. Analg. – 1996. – Vol. 83. – P. 1239–1243.
- Knudsen K.E., Brofeldt S., Mikkelsen S. et al. Peritonsillar infiltration with low-dose tenoxicam after tonsillectomy // Br. J. Anaesth. – 1995. – Vol. 75. – P. 286–288.
- Ben-David B., Katz E., Gaitini L., Goldik Z. Comparison of i.m. and local infiltration of ketorolac with and without local anaesthetic // Br. J. Anaesth. – 1995. – Vol. 75. – P. 409–412.

15. Smith A.J., Eggers K.A., Stacey M.R.W. Topical ibuprofen for skin analgesia prior to venepuncture // *Anaesthesia*. – 1996. – Vol. 51. – P. 495–497.
16. Jones N.C., Pugh S.C. The addition of tenoxicam to prilocain for required anesthesia // *Anaesthesia*. – 1996. – Vol. 51. – P. 446–448.
17. Reuben S.S., Steinberg R.B., Kreitzer J.M., Duprat K.M. Intravenous regional anesthesia using lidocaine and ketorolac // *Anesth. and Analg.* – 1995. – Vol. 81. – P. 110–113.
18. Papathanassiou N.P. Intra-articular use of tenoxicam in degenerative osteoarthritis of the knee joint // *J. Int. Med. Res.* – 1994. – Vol. 22. – P. 332–337.
19. Reuben S.S., Connelly N.R. Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic knee surgery with intraarticular bupivacaine and ketorolac (comments) // *Anesth. and Analg.* – 1995. – Vol. 80. – P. 1154–1157.
20. Mather L.E. Do the pharmacodynamics of the NSAIDs suggest a role in the management of postoperative pain? // *Drugs*. – 1992. – Vol. 44 (Suppl. 5). – P. 1–13.
21. Merry A.F., Wardall G.J., Cameron R.J. et al. Prospective, controlled, double-blind study of i.v. tenoxicam for analgesia after thoracotomy // *Br. J. Anaesth.* – 1992. – Vol. 69. – P. 92–94.
22. Fellizar L.A., Disangcopan A.M., Simon E.M. et al. Efficacy of a single intravenous 20mg. dose of tenoxicam for control of post-operative pain. – 7<sup>th</sup> Aiplar Congress Rheumatol., 1992. – 22 p.
23. Olkkola K.T., Brunetto A.V., Mattila M.J. Pharmacokinetics of oxamicam nonsteroidal anti-inflammatory agents // *Clin. Pharmacokinetics*. – 1994. – P. 107–120.
24. Nilsen og. Clinical pharmacokinetics of tenoxicam // *Clin. Pharmacokinetics*. – 1994. – Vol. 26. – P. 16–43.
25. Bird H.A., Allen J.G., Dixon J.S., Wright V. A pharmacokinetic comparison of tenoxicam in plasma and synovial fluid // *Dr. J. Rheumatol.* – 1985. – Vol. 24. – P. 351–356.
26. Day R.O., Williams K.M., Graham S., Handel M. The pharmacokinetics of total and unbound concentrations of tenoxicam in synovial fluid and plasma // *Arthritis Rheum.* – 1991. – Vol. 34. – P. 751–760.
27. Hinderling P.H., Hartmann D., Crevoiseir C. et al. Integrated plasma and synovial fluid pharmacokinetics of tenoxicam in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis: Factors determining the synovial fluid /plasma distribution ratio // *Therap. Drug Monitor.* – 1988. – Vol. 10. – P. 250–260.
28. Yadgaard S., Holst P., Bjerre-Jepsen K. et al. Subcutaneously versus subfascially administered lidocaine in pain treatment after inguinal hemiotomy // *Anesth. Analg.* – 1994. – Vol. 79. – P. 324–327.
29. Jeunet F., Enz W., Guentert T. Tenoxicam used as a parenteral formulation for acute pain in rheumatic conditions // *Scand. J. of Rheumatology*. – 1989. – Suppl. 80. – P. 59–61.
30. Vischer T.L. Efficacy and tolerability of tenoxicam – an overview // *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* – 1987. – Vol. 9. – P. 51–57.
31. Heintz R.C., Guentert T.W., Enrico J.F. et al. Pharmacokinetics of tenoxicam in healthy human volunteers // *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* – 1984. – Vol. 7. – P. 33–34.
32. Walker J.S. NSAIDs: an update on their analgesic effects // *Clin. Exp. Physiol. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 22. – P. 855–860.
33. Heintz R.C., Ducarre J.M., Blouin R.A., Guengi A. Influence of oral dose escalation on the pharmacokinetics of tenoxicam [Tilcotil] in healthy male subjects // *Litera Rheumatol.* – 1988. – Vol. 10. – P. 9–15.
34. Lavy G. Correlation between drug concentration and drug response in man: Pharmacokinetic consideration // *Proceedings 5th Int Congress Pharmacol.* – 1973. – Vol. 3. – P. 34–55.
35. Roelose J.A., Van-der-bul P., Joubert J.J. An open comparative study of the analgesic effects of tenoxicam and diclofenac sodium after third molar surgery // *Anaesth. Pain Control. Dent.* – 1993. – Vol. 2. – P. 217–222.