

Н.В. Бездетко, д.м.н., Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Нестероидные противовоспалительные средства — от механизма действия к клинической эффективности и безопасности. В центре внимания лорноксикам

Отыщи всему начало, и ты многое поймешь!
К. Прутков



Н.В. Бездетко

В абсолютном большинстве случаев поводом к обращению за медицинской помощью является боль. Об этом хорошо известно как врачам, так и пациентам. Наиболее популярной группой лекарственных препаратов, применяющихся для купирования болевого синдрома, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В мире их ежедневно принимают более 30 млн человек. В Государственном формуляре лекарственных средств Украины представлены НПВП, созданные на основе 19 различных по химической структуре молекул, которым соответствует более 180 торговых наименований лекарственных препаратов (ЛП) разных производителей. В одну группу разные по химическому строению вещества объединяет общий механизм действия, который, в свою очередь, обуславливает наличие у всех ЛП этой фармакологической группы характерных общих эффектов – противовоспалительного, анальгетического и жаропонижающего. Отличия в химической структуре определяют особенности фармакокинетики, клинической эффективности и безопасности разных НПВП.

Основной механизм лечебного действия НПВП связан с влиянием на фермент циклооксигеназу (ЦОГ). НПВП блокируют активный центр этого фермента, в результате чего прерывается циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты и подавляется синтез продуктов ее метаболизма – простагландинов (ПГ), простаглицина (ПЦ), тромбосана А₂ (ТХА₂). Некоторые ПГ являются медиаторами и модуляторами воспаления и вызывают расстройства циркуляции, развитие отека, повышение болевой чувствительности, гипертермию, а также катализируют высвобождение других медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, брадикинина и др.). ТХА₂ является фактором агрегации тромбоцитов, обладает сосудосуживающим действием. ПЦ, образующийся эндотелием сосудистой стенки, уменьшает агрегацию и адгезию тромбоцитов и является вазодилатором. Арахидоновая кислота входит в состав фосфолипидов клеточных мембран во всех органах, что обеспечивает универсальное действие НПВП независимо от локализации воспаления. Так как ПГ во многом обуславливают развитие местных реакций при воспалении, боли и лихорадке, то для большинства НПВП свойственно сочетание противовоспалительного, противоболевого и жаропонижающего эффектов, степень выраженности которых может варьировать в зависимости от химической структуры ЛП.

Кроме основного (циклооксигеназного) лорноксикам обладает рядом дополнительных механизмов действия. Он угнетает высвобождение свободных

радикалов кислорода из активированных лейкоцитов, подавляет образование интерлейкина-6 и оксида азота (обладающих выраженным провоспалительным действием), что усиливает его противовоспалительную активность [50]. Лорноксикам подавляет синтез ПГЕ₂ не только в зоне повреждения и воспаления, но и в структурах ЦНС, оказывая тем самым центральное анальгетическое действие [52]. Анальгетическое действие лорноксикама связано не только с подавлением синтеза ПГ, но и с влиянием на синтез и активность других нейроактивных веществ, играющих ключевую роль в восприятии болевого раздражения в ЦНС. В частности, под действием лорноксикама происходит стимуляция выработки эндогенного динорфина и эндорфина (активируют антиноцицептивную систему), что является дополнительным физиологическим механизмом купирования болевых синдромов любой интенсивности и локализации [30, 35, 51, 52].

Одним из важнейших достижений фармакологии стало открытие двух основных изоформ ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Широкое распространение получила концепция о том, что анальгетический и противовоспалительный эффекты НПВП определяются блокадой ЦОГ-2, а развитие побочных реакций – подавлением ЦОГ-1. Однако это не совсем так. Различные НПВП существенно отличаются друг от друга степенью химического родства к ЦОГ-1 и ЦОГ-2. К избирательным ингибиторам ЦОГ-1 относится ацетилсалициловая кислота в малых дозах; неизбирательные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2, преимущественно влияющие

на ЦОГ-1, – большинство «классических» НПВП (индометацин, напроксен и др.). Лорноксикам практически одинаково ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (табл. 1), что отличает его от других неселективных НПВП (н-НПВП) [39, 50]. Частично селективными ингибиторами ЦОГ-2 являются мелоксикам, набуметон, нимесулид; высокоизбирательными ингибиторами ЦОГ-2 – коксибы (целекоксиб, эторикокиб, парекоксиб) [2]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (с-НПВП) столь же эффективны, как и н-НПВП, но реже вызывают побочные эффекты со стороны ЖКТ.

Однако в последние годы появились новые факты о роли ЦОГ-зависимого синтеза ПГ в норме и патологии. Точка зрения, что ЦОГ-1 является «физиологической», а ЦОГ-2 – «патологической», в настоящее время пересматривается. Получены данные о физиологической роли ЦОГ-2-зависимого синтеза ПГ в заживлении язв, «адаптивной цитопротекции» клеток ЖКТ к токсическим веществам и стрессу, в регуляции овуляции, функции почек, синтезе ПЦ клетками эндотелия сосудов, репарации переломов костей скелета. Снижение гастротоксичности при применении с-НПВП может нивелироваться неблагоприятным влиянием на сердечно-сосудистую систему и почки. Поэтому с позиции безопасности на сегодняшний день оптимальным считается сбалансированное влияние на обе изоформы ЦОГ, характерное для лорноксикама [39, 51].

Таким образом, особенностью механизма действия лорноксикама в сравнении с другими НПВП является практически одинаковое влияние на ЦОГ-1 и ЦОГ-2, а также наличие дополнительных, не связанных с влиянием на ЦОГ компонентов противовоспалительного и анальгетического действия.

Фармакокинетические параметры являются важной характеристикой НПВП, позволяющей понять целый ряд особенностей их клинического применения. Основные фармакокинетические параметры наиболее часто применяющихся НПВП приведены в таблице 2.

Большинство НПВП применяются внутрь. Поскольку НПВП являются слабыми органическими кислотами, их всасывание улучшается в кислой среде. Повышение pH желудочного содержимого, прием пищи существенно уменьшают скорость всасывания. На всасывание лорноксикама прием пищи существенного влияния не оказывает [53]. Высокой биодоступностью характеризуются практически все НПВП, но у лорноксикама она одна из наибольших.

Показатель T_{max} характеризует время, в течение которого достигается максимальная концентрация ЛП в общем кровотоке. Он соответствует времени наступления максимально выраженного эффекта. Начало же клинического действия начинается несколько ранее – при достижении минимальной терапевтической концентрации. Среди НПВП лорноксикам характеризуется одним из наименьших T_{max} – его выраженное действие (в первую очередь, анальгетическое, а также противовоспалительное) развивается уже через 15-20 мин. Скорость развития и выраженность эффекта при использовании быстрорастворимой пероральной лекарственной формы лорноксикама не отличается от внутримышечного введения [16].

Большинство НПВП подвергаются биотрансформации в печени до неактивных (реже до активных) метаболитов при участии ферментов системы цитохрома P450, преимущественно CYP2C9. Лорноксикам метаболизируется с образованием фармакологически неактивных метаболитов, примерно одна треть которых выводится почками с мочой, а две трети – печенью и кишечником. Такой двойной путь экскреции снижает нагрузку на данные органы и улучшает переносимость лорноксикама, поэтому при легкой и умеренной степени печеночной и/или почечной недостаточности коррекции его дозы не требуется. Он не индуцирует и не ингибирует активность других ферментов микросом печени, что предполагает низкий потенциальный уровень лекарственного взаимодействия. Данное положение подтверждается результатами клинических исследований [10, 28, 34].

Период полувыведения ($T_{1/2}$) характеризует время нахождения НПВП в общем кровотоке. С одной стороны, этот показатель определяет частоту введения препарата, с другой – время воздействия на организм, потенциальное время для проявления нежелательного действия. В то же время продолжительность противовоспалительного действия на организм далеко не всегда соответствует $T_{1/2}$. НПВП (особенно с нейтральной pH, что характерно для лорноксикама) способны накапливаться в зоне воспаления, в синовиальной жидкости сустава и присутствовать там длительно в терапевтических концентрациях [1].

Благодаря короткому $T_{1/2}$ лорноксикама из плазмы может снижаться выраженность побочных эффектов, так как в период между введениями доз возможно восстановление физиологического уровня простагландинов, необходимого для защиты слизистой желудка и поддержания нормального кровотока в почках [40], при этом отсутствует кумуляция и риск передозировки [6].

Итак, особенностями фармакокинетики лорноксикама являются высокая биодоступность, быстрое начало в сочетании с достаточно длительной продолжительностью

Продолжение на стр. 14.

НПВП	IC ₅₀ ЦОГ-1 (мкМ) ± SD	IC ₅₀ ЦОГ-2 (мкМ) ± SD	ЦОГ-1 / ЦОГ-2
Ксефокам®	0,13±0,022	0,13±0,03	1,0
Мелоксикам	3,5±1,7	0,74±0,33	4,7
Кеторолак	0,11±0,03	0,06±0,01	4,0
Индометацин	0,24±0,05	0,13±0,02	1,8

Препарат	Доза, мг	Биодоступность (%)	Скорость всасывания (T _{max}), ч	Период полувыведения (T _{1/2}), ч	Длительность действия, ч
Ибупрофен	200-400	80	0,75-1	2-2,5	6-8
Диклофенак	50-100	50-60	2	1-2	8-12
Индометацин	25-100	80-90	1-2	6-12	6-12
Лорноксикам	8-16	99-100	0,3-0,5	3-4	12
Мелоксикам	7,5-15	85-90	5-6	20-22	20-24
Напроксен	250-1000	80-90	1-2	15	12
Целекоксиб	100-400	90-95	2-3	10-15	12-24

Н.В. Бездетко, д.м.н., Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Нестероидные противовоспалительные средства — от механизма действия к клинической эффективности и безопасности.

В центре внимания лорноксикам

Продолжение. Начало на стр. 13.

действия и коротким $T_{1/2}$, что создает предпосылки для минимизации общего побочного действия на организм, низкий уровень лекарственного взаимодействия [42, 43, 49].

Фармакодинамика ЛП — это сумма свойственных им фармакологических эффектов как положительных, так и отрицательных. Она тесно связана с механизмом действия. По сути, механизм — это результат взаимодействия ЛП и организма на молекулярном и клеточном уровне, а фармакологический эффект — это проявление данного взаимодействия на уровне органа (системы органов, организма в целом). Специфика взаимодействия с каждой из изоформ ЦОГ, а также наличие дополнительных механизмов противовоспалительного и анальгетического действия определяют особенности клинической эффективности и безопасности каждого из НПВП. Это положение полностью подтверждается при сопоставлении особенностей механизма действия лорноксикама с анализом результатов его клинического применения.

Лорноксикам при болевом синдроме. Купирование послеоперационной боли лорноксикамом в сравнении с другими НПВП изучено при самой различной патологии. Показано, что при операциях в стоматологии лорноксикам (препарат Ксефокам) в дозе 8 мг и выше так же эффективен для купирования боли, как морфин 20 мг внутримышечно [41], и не уступает 10 мг кеторолака перорально (в исследовании приняло участие 278 пациентов), но его побочные эффекты значительно менее выражены [12]. Лорноксикам не уступает морфину при артропластике (исследование на 96 пациентах после микрохирургической люмбальной дискэктомии) [8]. В рандомизированном двойном слепом исследовании на 76 пациентах, перенесших оперативную пластику передней крестообразной связки, лорноксикам (Ксефокам) в дозе 16 мг продемонстрировал превосходные обезболивающие свойства в сравнении с внутримышечными инъекциями трамадола в дозе 100 мг [22]. Ксефокам так же эффективно, как и трамадол, облегчает боль после гистерэктомии [26], операций в области шеи [7], хирургических манипуляций [36], но при этом более безопасен. При лапароскопической холецистэктомии лорноксикам превосходит теноксикам [20] и не уступает парекоксибу [18].

Тот факт, что лорноксикам является эффективным ЛП для купирования как умеренной, так и тяжелой острой послеоперационной боли, профиль безопасности которого близок к плацебо, показан в целом ряде исследований и систематическом Кокрановском обзоре [22, 25, 33, 38, 48].

Боль в спине и суставах является одной из наиболее частых причин применения лорноксикама. Проведенные клинические исследования продемонстрировали его эффективность при лечении как острой, так и хронической боли в спине. Ксефокам в дозе 16 мг, примененный внутримышечно с последующим переходом на пероральный прием, эффективно снижал боль у 94% пациентов. Эффект после первого введения сохранялся 8-9 ч [11]. После внутривенного введения Ксефокама в дозе 8 мг/сут пациентам с острой болью в пояснице отмечалось клиническое

улучшение. При этом также регистрировалось повышение уровня эндогенных опиоидов — диорфина и эндорфина. Эти данные подтверждают, что лорноксикам активирует центральные механизмы анальгезии [30]. Эффективность лорноксикама при болях в спине была продемонстрирована и при более длительном применении (2-4 недели) [9, 15]. Данные, полученные в предыдущие годы, подтверждены результатами исследований последних лет [13, 24].

Эффективность применения лорноксикама при патологии суставов сравнивали с рофекоксибом (2520 больных остеоартритом — ОА) [45], диклофенаком (135 больных ОА) [27], напроксеном (225 больных ревматоидным артритом) [14]. В целом сравнение лорноксикама с плацебо и традиционно используемыми для лечения заболеваний суставов НПВП было осуществлено в ряде двойных слепых рандомизированных исследований, включавших в общей сложности более 2 тыс. больных [38, 39]. Во всех исследованиях лорноксикам не уступал препаратам сравнения, при этом отмечена его лучшая переносимость.

Для применения лорноксикама при суставной патологии особое значение имеют данные о том, что он может стимулировать синтез протеогликанов, а также ослаблять деструктивные эффекты, имеющие место при ревматоидном артрите. Данные, полученные в эксперименте на животных [21, 31, 40], подтверждены при клиническом использовании препарата. Показано, что при длительном (до 12 мес) применении лорноксикам не изменяет структуру суставного хряща [4].

Лорноксикам при болевом синдроме различного генеза также достаточно эффективен. Об этом свидетельствуют работы последних лет, где изучалось применение лорноксикама при дисменорее [54], почечной колике [17].

Удовлетворительный профиль безопасности лорноксикама, его хорошая переносимость отмечаются практически во всех клинических исследованиях. Результаты исследований, изучавших профиль безопасности лорноксикама, свидетельствуют о его низкой гастроинтестинальной токсичности [23, 32, 37]. Данные о профиле безопасности были обобщены и подтверждены в крупном метаанализе J. Pleiner и соавт. (2009) (50 клинических исследований, 10 520 пациентов), а также в исследовании N. Rawal и соавт. (2010), в котором приняли участие 4152 пациента [47, 46]. В частности, было подтверждено, что риск развития побочных эффектов со стороны ЖКТ у больных, принимавших лорноксикам (Ксефокам), был сопоставим с таковым плацебо (1,103 (0,870-1,398), $p=0,4194$), аналогичные данные были получены в отношении нефро- и кардиотоксичности [47].

В 70-е годы прошлого века были сформулированы требования к НПВП, которые остаются актуальными и сегодня [2]. Согласно этим требованиям НПВП должен обладать:

- мощным терапевтическим потенциалом;
- хорошей переносимостью;
- коротким периодом полувыведения;
- высоким терапевтическим индексом;
- отсутствием токсического влияния на хрящевую ткань.

Обобщая все приведенные выше данные, можно сказать, что лорноксикам вполне соответствует этим требованиям.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств — М.: Литтерра, 2005. — 288 с.
2. Виктор А.П. Нестероидные противовоспалительные препараты: от коры и листьев ивы и мирта к коксибам // Укр. мед. часопис. — 2009. — № 1 (33).
3. Опыт применения ксефокама при лечении остеоартроза у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) / Ш.А. Темиркулова, С.С. Имашева, Л.К. Жагмарова и др. // Научно-практич. ревматология. — 2006. — № 2. — С. 8-12.
4. Оценка безопасности применения лорноксикама и диклофенака натрия в общей врачебной практике / А.Л. Верткин, А.В. Наумов, П.А. Семенов и др. // Клиническая геронтология. — 2009. — № 2. — С. 21-26.
5. Оценка клинической эффективности ксефокама и его влияние на артериальное давление и вариабельность сердечного ритма у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией / В.В. Цурко, Е.Я. Парнес, М.Я. Красносельский // Терапевтический архив. — 2002. — Т. 74, № 5. — С. 63-66.
6. Румянцев С.А. Современные концепции терапии Ксефокамом радикулярных болевых синдромов // РМЖ. — 2003. — № 11. — С. 1385-1389.
7. A comparative study of efficacy and safety of lornoxicam versus tramadol as analgesics after surgery on head and neck / S.K. Das, M. Banerjee, S. Mondal et al. // Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 2013. — Vol. 65 (Suppl 1). — P. 126-130.
8. A comparison of patient-controlled analgesia with lornoxicam versus morphine in patients undergoing lumbar disk surgery / D.E. Rosenow, M. Albrechtsen, D. Stolke // Anesth Analg. — 1998. — Vol. 86 (5). — P. 1045-1050.
9. A multicentre, randomised, double-blind study comparing Lornoxicam with conventional diclofenac in patients with chronic low back pain / F. Mayrhofer, W. Siegmeth, G. Kolarz et al. // Annals of Experimental and Clinical Medicine. — 1994. — Vol. 1(5-6). — P. 283-290.
10. A pharmacokinetic interaction between cimetidine or ranitidine and lornoxicam / M. Ravic, I. Salas-Herrera, A. Johnston et al. // Postgrad. Med. J. — 1993. — Vol. 69 (817). — P. 865-866.
11. A prospective, multicentre, open-label, uncontrolled Phase II study of the local tolerability, safety and efficacy of intramuscular chlortenoxicam in patients with acute low back pain / F. Rainer, G. Klein, F. Mayrhofer et al. // Eur J Clin Res. — 1996. — № 8. — P. 1-13.
12. A randomized double-blind placebo-controlled, dose-response study of the analgesic effect of lornoxicam after surgical removal of mandibular third molars / S.E. Norholt, S. Sindet-Pedersen, C. Bugge et al. // J. Clin. Pharmacol. — 1995. — Vol. 35 (6). — P. 606-614.
13. Analgesic efficacy and safety of lornoxicam quick-release formulation compared with diclofenac potassium: randomised, double-blind trial in acute low back pain / N. Yakhno, A. Guekht, A. Skoromets // Clin Drug Investig. — 2006. — Vol. 26 (5). — P. 267-77.
14. Bernstein R.M., Frenzel W.A. Comparative study of two dosage regimens of lornoxicam and a standard dosage of naproxen in patients with rheumatoid arthritis // Eur. J. Clin. Res. — 1995. — № 7. — P. 259-273.
15. Bias P., Kursten F.W. Analgesic therapy in chronic low back pain: comparative study of lornoxicam versus placebo and naproxen // Der Schmerz. — 1994. — Suppl. 1. — S50. — Abstract P70.
16. Comparative bioavailability of lornoxicam as single doses of quick-release tablet, standard tablet and intramuscular injection: a randomized, open-label, crossover phase I study in healthy volunteers / S. Radhofer-Welte, P. Dittrich, M. Simin et al. // Clin. Drug. Investig. — 2008. — Vol. 28. — № 6. — P. 345-351.
17. Comparing the efficacy of intravenous tenoxicam, lornoxicam, and dextetopropfen trometamol for the treatment of renal colic / Cevik E., Cinar O., Salman N. et al. // Am J Emerg Med. — 2012. — Vol. 30(8). — P. 1486-1490.
18. Comparison between lornoxicam quick-release and parecoxib for post-operative analgesia after laparoscopic cholecystectomy: A prospective randomized, placebo-controlled trial / I. Kouroukli, V. Zompolas, V. Tsekoura et al. // J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol. — 2013. — Vol. 29(4). — P. 485-490.
19. Comparison of antinociceptive effects of tramadol, lornoxicam and paracetamol in a chemical model of visceral pain in mice / F. Gul, O. Ekinci, T. Pelit et al. // Acute and Chronic Pain Management — P. 198.
20. Comparison of effects of preoperatively administered lornoxicam and tenoxicam on morphine consumption after laparoscopic cholecystectomy / E. Kocaayan, S. Ozkardesler, D. Ozzybek et al. // Eur. J. Anaesthesiol. — 2007. — Vol. 24 (8). — P. 714-719.
21. Effect of intraarticular injection of lornoxicam on the articular cartilage & synovium in rat / F. Saricaoglu, D. Dal, P. Atilla et al. // Indian J Med Res. — 2008. — Vol. 127(4). — P. 362-365.
22. Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain / H. Staunstrup, J. Ovesen, U.T. Larsen et al. // J. Clin. Pharmacol. — 1999. — Vol. 39(8). — P. 834-841.
23. Gastrointestinal tolerability of lornoxicam compared to that of naproxen in healthy male volunteers / L. Aabakken, M. Osnes, W. Frenzel // Aliment Pharmacol Ther. — 1996. — Vol. 10(2). — P. 151-156.

24. Herrmann W.A., Geertsens M.S. Efficacy and safety of lornoxicam compared with placebo and diclofenac in acute sciatica/lumbo-sciatica: an analysis from a randomised, double-blind, multicentre, parallel-group study // Int J Clin Pract. — 2009. — Vol. 63(11). — P. 1613-1621.
25. Hillstrom C., Jakobsson J.G. Lornoxicam: pharmacology and usefulness to treat acute postoperative and musculoskeletal pain a narrative review // Expert Opin Pharmacother. — 2013. — Vol. 14(12). — P. 1679-1694.
26. Ilias W., Jansen M. Pain control after hysterectomy: an observer-blind, randomised trial of lornoxicam versus tramadol // Br. J. Clin. Pract. — 1996. — Vol. 50(4). — P. 197-202.
27. Kidd B., Frenzel W.A. Multicenter, randomized, double blind study comparing lornoxicam with diclofenac in osteoarthritis // J. Rheumatol. — 1996. — Vol. 23(9). — P. 1605-1611.
28. Kohl C., Steinkellner M. Prediction of pharmacokinetic drug/drug interactions from In vitro data: interactions of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lornoxicam with oral anticoagulants // Drug. Metab. Dispos. — 2000. — Vol. 28. — № 2. — P. 161-168.
29. Kullich W., Klein, G. Influence of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lornoxicam i.v. on the secretion of the endogenous opiate peptides dynorphin and beta-endorphin // Aktuelle Rheumatol. — 1992. — Vol. 17, 4. — P. 128-132.
30. Local tolerance of intraarticular administration of lornoxicam into the rabbit knee joint / S. Schroeder, A. Heuser, A. Tellmann et al. // Rheumatol Int. — 2012. — Vol. 32(9). — P. 2661-2667.
31. Long term study on the efficacy and safety of lornoxicam in rheumatoid arthritis / L. Frizziero, M.C. Focherini, M. Valentini et al. // Minerva Med. — 2002. — Vol. 93(4). — P. 315-320.
32. Lornoxicam efficacy in acute pain (LEAP) trial / A. Sharma, A. Pingle, V.P. Baliga. // J. Indian. Med. Assoc. — 2008. — Vol. 106(12). — P. 811-813.
33. Lornoxicam pharmacokinetics in relation to cytochrome P450 2C9 genotype / Y. Zhang, D. Zhong, Y. Guo et al. // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2005. — Vol. 59. — № 1. — P. 14-17.
34. Lornoxicam potentiates morphine antinociception during visceral nociception in the rat / R. Towart, J. Graup, D. Stimmeder // Naunyn-Schmied Arch Pharmacol — 1998. — Vol. 358. — № 1. — P. 172.
35. Lornoxicam versus tramadol for post-operative pain relief in patients undergoing ENT procedures / A. Abdelhalim, S. Al Harethy, M. Saudi // J. Anaesth. — 2014. — Vol. 8 (1). — P. 38-44.
36. Lornoxicam, indomethacin and placebo: comparison of effects on faecal blood loss and upper gastrointestinal endoscopic appearances in healthy men / S.J. Warrington, N.M. Debbas, M. Farthing et al. // Postgrad Med J. — 1990. — Vol. 66(778). — P. 622-626.
37. Lornoxicam. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions / J.A. Balfour, A. Fitton, L.B. Barradell // Drugs. — 1996. — Vol. 51(4). — P. 639-657.
38. Lornoxicam: a Newer NSAID / P. Byrav, B. Medhi, A. Prakash et al. // JPMR — 2009. — Vol. 20. — P. 27-31.
39. Overview of the pharmacological properties, pharmacokinetics and animal safety assessment of lornoxicam / T.P. Pruss, H. Stroissnig, S. Radhofer-Welte et al. // Postgrad Med J. — 1990. — Vol. 66, Suppl. 4. — P. 18-21.
40. Pain control after dental surgery: a double-blind, randomised trial of lornoxicam versus morphine / S.E. Norholt, S. Sindet-Pedersen, U. Larsen et al. // Pain. — 1996. — Vol. 67. — № 2-3. — P. 335-343.
41. Pharmacokinetics of lornoxicam in man / G. Hitzzenberger, S. Radhofer-Welte, F. Takacs et al. // Postgrad. Med. J. — 1990. — Vol. 66. — № 4. — P. 22-27.
42. Pharmacokinetics of oxycam nonsteroidal anti-inflammatory agents / K.T. Olkkola, A.V. Brunetto, M.J. Mattila // Clin Pharmacokinet. — 1994. — Vol. 26. — № 2. — P. 107-120.
43. Rose P., Steinhilber C. Comparison of Lornoxicam and Rofecoxib in Patients with Activated Osteoarthritis (COLOR Study) // Clin. Drug Investig. — 2004. — Vol. 24(4). — P. 227-236.
44. Safety of lornoxicam in the treatment of postoperative pain: a post-marketing study of analgesic regimens containing lornoxicam compared with standard analgesic treatment in 3752 day-case surgery patients / N. Rawal, K. Kroner, M. Simin-Geertsens // Clin. Drug. Investig. — 2010. — Vol. 30(10). — P. 687-697.
45. Safety of lornoxicam: an interim meta-analysis of comparative clinical trials / J. Pleiner, G. Nell, P.E. Braneberg et al. // Eur J Pain — 2009. — Vol. 13 (Suppl 1). — P. 191.
46. Single dose oral lornoxicam for acute postoperative pain in adults / P.E. Hall, S. Derry, R.A. Moore et al. // Cochrane Database Syst Rev. — 2009. — Oct 7; (4).
47. Skjold N.M., Davies N.M. Clinical pharmacokinetics of lornoxicam. A short half-life oxycam // Clin. Pharmacokinet. — 1998. Vol. 28. — № 6. — P. 345-51. 421-428.
48. The analgesic NSAID lornoxicam inhibits COX-1/COX-2, iNOS and the formation of IL-6 in vitro / J. Berg, T. Christoph, H. Fellier // Naunyn-Schmied Arch Pharmacol. — 1998. — Vol. 358. — № 2. — P. 716.
49. The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/-2, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 in vitro / J. Berg, H. Fellier, T. Christoph et al. // Inflamm. Res. — 1999. — Vol. 48. — № 7. — P. 369-379.
50. The central nucleus of amygdala is involved in tolerance to the antinociceptive effect of NSAIDs / M. Tsagarelis, N. Tsiklauri, G. Gurtaskaia et al. // Health — 2010. — Vol. 2, № 1. — P. 62-66.
51. The effect of food on pharmacokinetic parameters of the new NSAID lornoxicam in healthy volunteers / S. Mayerhofer, S. Welte, D. Magonetschnig et al. // 3rd International World Conference on Inflammation, Antirheumatics, Analgesic, Immunomodulators Monte Carlo, 223, 1989.
52. Turner P., Johnston A. Clinical pharmacokinetic studies with lornoxicam // Postgrad. Med. J. — 1990. — Vol. 66 (Suppl 4). — S28-S29.
53. Zhang Z., Huang G. Intra-articular lornoxicam loaded PLGA microspheres: enhanced therapeutic efficiency and decreased systemic toxicity in the treatment of osteoarthritis // Drug Deliv. — 2012. — Vol. 19(5). — P. 255-263.
54. Patel J.C., Patel P.B., Acharya H., Nakum K., Tripathi C.B. Efficacy and safety of lornoxicam vs ibuprofen in primary dysmenorrhea: a randomized, double-blind, double dummy, active-controlled, cross over study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. — 2015 May; 188: 118-23.