

Новые подходы к терапии при болевом синдроме: лорноксикам с позиций доказательной медицины

В.Г. Безшейко

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Боль является наиболее частым симптомом в общей медицинской практике. В большинстве случаев именно боль является главной причиной обращения пациента к врачу, а при многих заболеваниях — единственным субъективным симптомом. Известно, что воспаление и боль являются реакцией организма на различные потенциально вредоносные раздражители или повреждение тканей. Несмотря на то что эти реакции носят защитный характер, в большинстве случаев возникает необходимость прямого воздействия на эти составляющие патологического процесса.

Введение

Значительную роль в фармакотерапии при воспалении и боли играет применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), представляющих разрозненную группу лекарственных средств, обладающих анальгезирующими, антипиретическими и противовоспалительными свойствами. Их широко используют при заболеваниях, сопровождающихся мышечно-скелетной болью, острой и хронической болью, билиарной и почечной коликой, головной болью и др.

НПВП являются одними из наиболее часто применяемых препаратов. Подсчитано, что 5–10% взрослого населения США регулярно принимают НПВП, а их продажи достигают 30 млрд таблеток в год (Chambers C.V. et al., 2003).

На сегодняшний день ацетилсалициловую кислоту, один из первых представителей НПВП, все чаще заменяют новыми препаратами, обладающими более высокой эффективностью в отношении купирования боли и снижения воспаления, а также меньшим количеством побочных эффектов, что позволяет в более быстрые сроки и с меньшим вредом для здоровья достичь желаемого результата.

Одним из сравнительно новых НПВП с доказанной эффективностью является лорноксикам. Как и другие препараты этой группы, он угнетает синтез простагландинов путем ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ), однако не влияет на 5-липоксигеназу. Соотношение потенциала ингибирования ЦОГ-1 и -2 для лорноксикама, по данным J.A. Balfour и соавторов (1996), составляет 0,6. Также, как свидетельствуют результаты исследований, эффективность этого препарата сравнима с таковой морфина в купировании послеоперационной боли после гинекологических или ортопедических вмешательств и с другими НПВП в устранении симптомов остеоартроза (ОА), ревматоидного артрита (РА), анкилозирующего спондилоартрита и боли в нижней части спины.

Кроме отсутствия угнетения 5-липоксигеназы и влияния на метаболизм арахидо-

новой кислоты, лорноксикам предотвращает разрушение костей, как показано на экспериментальных моделях у крыс. Причиной такого эффекта, скорее всего, является ингибирование миграции полиморфноядерных лейкоцитов и высвобождения ими супероксида, а также угнетение тромбоцитарного фактора роста и стимулирование синтеза протеогликанов в хрящевой ткани. С учетом высокой биодоступности при пероральном приеме и периоде полувыведения на уровне 4–5 ч применение лорноксикама с целью снижения выраженности воспаления и купирования боли имеет значительные преимущества в сравнении с другими НПВП при ряде патологий (Hitzenberger G. et al., 1990; Pruss T.P. et al., 1990).

Существуют убедительные доказательства того, что лорноксикам ингибирует цитокин-индуцибельную синтетазу оксида азота (nitric oxide — NO), при этом уровень ингибирования является дозозависимым. В то же время пироксикам, диклофенак, ибупрофен, кеторолак и напроксен в значимо меньшей степени влияют на образование NO-соединений. Кроме того, на стимулированных моноцитарных клетках лорноксикам демонстрирует сильное угнетение образования

интерлейкина (ИЛ)-6 и умеренное — фактора некроза опухоли (ФНО)- α , ИЛ-1 β и -8, что обуславливает более сильную анальгезию при его применении в сравнении с некоторыми другими НПВП (Berg J. et al., 1999) (табл. 1).

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании M. Daabiss, M. Hashish (2011) показано влияние лорноксикама на синтез катехоламинов. Выборка состояла из 50 пациентов, у которых применяли общую анестезию с эндотрахеальной интубацией. Участников распределили на две группы с назначением лорноксикама в дозе 16 мг внутривенно или плацебо за 30 мин до оперативного вмешательства. Как показали результаты, в группе лорноксикама уровень адреналина и норадреналина через 1 мин после интубации был значительно ниже, чем в группе плацебо, что коррелировало с меньшим систолическим и диастолическим артериальным давлением в экспериментальной группе (табл. 2 и 3).

Эффективность лорноксикама изучена во многих клинических испытаниях у пациентов с хронической болью различного генеза. Главным образом речь идет о применении этого препарата у пациентов

Таблица 1

Медиаторы воспаления при различном генезе болевого синдрома (модифицировано по: S. Omoigui, 2007)

Генез болевого синдрома	Вид медиаторов воспаления
Артрит	ИЛ-1 β , -6, ФНО- α
Боль в спине/шее	ИЛ-1 β , ФНО- α , простагландины
Бурсит/тендинит	ИЛ-1 β , простагландины
Фибромиалгия	Субстанция P, ИЛ-1 β , -6
Нейропатическая боль	Субстанция P, простагландины, ИЛ-1 β , -6, глутамат, ФНО- α
Мигрень	Серотонин, субстанция P
Остеопороз	ИЛ-6, ФНО- α
РСД/КРБС	Субстанция P, ИЛ-1 β , -6, ФНО- α

РСД – рефлекторная симпатическая дистрофия, КРБС – комплексный региональный болевой синдром.

Таблица 2

Изменения уровня катехоламинов в плазме крови (нмоль/л) до и после эндотрахеальной интубации в группе лорноксикама и плацебо (модифицировано по: M. Daabiss, M. Hashish, 2011)

Гормон	Время измерения	Плацебо	Лорноксикам	p
Адреналин	До интубации	0,195 \pm 0,119	0,179 \pm 0,104	0,085
	Через 1 мин после интубации	0,206 \pm 0,112	0,181 \pm 0,087	0,038
Норадреналин	До интубации	1,11 \pm 0,633	1,098 \pm 0,51	0,059
	Через 1 мин после интубации	1,499 \pm 0,903	1,107 \pm 0,524	<0,001

Таблиця 3

Изменения систолического артериального давления (мм рт. ст.) до и после эндотрахеальной интубации в экспериментальной группе и группе контроля (модифицировано из: M. Daabiss, M. Hashish, 2011)

Время после интубации	Плацебо	Лорноксикам	p
Непосредственно после введения	84,65±8,3	79,77±9,92	0,055
0 мин	129±16,54	91,73±10,7	<0,001
1 мин	119,95±18,2	86,01±8,99	<0,001
2 мин	105,33±13,5	83,62±10,63	0,008
3 мин	96,1±10,11	83,47±8,8	0,024

с ОА, РА, при необходимости проведения послеоперационной анальгезии.

Эффективность лорноксикама при ОА и РА

Значимым в плане оценки эффектов лорноксикама при ОА является доклиническое исследование Z. Zhang, G. Huang (2012), в котором действие этого препарата изучено на экспериментальных моделях у крыс. Лорноксикам применяли в форме внутрисуставных инъекций в обычном растворе или с микросферами продолжительного высвобождения. После 30-дневного экспериментального периода аккумуляции фильтрационной жидкости или фиброзного разрастания внутри суставов не отмечено. Кроме того, после инъекций наблюдалось восстановление хрящевой ткани в результате ее повреждения папаином.

В клинических испытаниях лорноксикам продемонстрировал высокую эффективность как в сравнении с плацебо, так и с другими препаратами. Так, в мультицентровом рандомизированном исследовании P. Rose, C. Steinhäuser (2004) сравнивали эффективность применения данного НПВП с рофекоксибом у 2520 больных ОА в течение 25 дней. Оценивали интенсивность боли во время движения, в покое и в течение ночи, а также утреннюю скованность в пораженном суставе. Результаты показали статистически значимое улучшение по каждому пункту в группе лорноксикама в сравнении с рофекоксибом. В группе лорноксикама интенсивность боли при ходьбе и в покое снизилась по 55,8%, ночью — на 59,9%, в то время как при применении рофекоксиба эти изменения составили 45,3; 42,0 и 42,5% соответственно. Продолжительность утренней скованности в группе лорноксикама сократилась на 66,6%, рофекоксиба — на 50,2%. Кроме того, количество пациентов, прекративших терапию в связи с недостаточной эффективностью при приеме рофекоксиба в сравнении с лорноксикамом, было почти в 3 раза выше (8,9 и 3,4% соответственно). На протяжении экспериментального периода не выявлено ни одного случая возникновения серьезных побочных эффектов. Если говорить о незначительных побочных эффектах, процентное соотношение случаев их возникновения в группах лорноксикама и рофекоксиба составило 5,4 и 12,0% общего числа пациентов соответственно. В данном случае межгрупповые различия также были статистически значимыми ($p < 0,001$).

В другой работе, имевшей целью доказать, что эффективность лорноксикама не ниже таковой у диклофенака, приняли

участие 135 больных ОА, курс лечения составил 12 нед. Пациентов распределили на группы с применением лорноксикама в дозе 4 мг 3 раза в сутки или 8 мг 2 раза в сутки либо диклофенака в дозе 50 мг 3 раза в сутки. Отмечено улучшение функционального индекса у пациентов всех групп в среднем на 1,5–1,9 пункта. Доля улучшения в отношении активности заболевания составила около 46%, интенсивности боли — 42–48% без существенной межгрупповой разницы. Дальнейшая терапия лорноксикамом на протяжении последующих 40 нед также была успешной. Небольшое повышение функционального индекса (0,3–1,1 пункта) расценено как следствия отображения естественного прогрессирования заболевания, а не недостаточной эффективности терапии (Kidd B., Frenzel W.A., 1996).

Отметим данные, представленные Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency): в одном из документов относительно применения лорноксикама у больных ОА и РА подчеркивается, что результаты 8 плацебо- и/или с группами сравнения контролируемых исследований подтверждают более высокую эффективность этого препарата в сравнении с плацебо, а также как минимум не меньшую эффективность в сравнении с диклофенаком и напроксеном.

Положительное влияние лорноксикама на состояние пациентов с РА также нашло подтверждение в ряде исследований. Р.М. Балабанова и соавторы (2003) провели оценку состояния и функции суставов у 58 пациентов с указанным заболеванием после внутрисуставного введения лорноксикама в дозе 8 мг 1 раз в неделю на протяжении 3 нед. Оценка эффективности терапии проводили с учетом изменений тяжести артралгии, боли при пальпации, охвата коленных суставов, данных ультразвукового и термографического исследований коленных суставов. Согласно результатам, лорноксикам способствовал снижению первых трех изучаемых показателей. Кроме того, после проведенной терапии отмечено значимое истончение синовиальной мембраны и уменьшение количества экссудата.

В другом рандомизированном двойном слепом клиническом испытании с участием 225 больных РА эффективность применения лорноксикама в дозе 4 мг 3 раза в сутки и 8 мг 2 раза в сутки сравнивали с напроксеном в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Курс лечения составил 12 нед, эффективность терапии оценивали при помощи суставного индекса Ричи. В обеих группах отмечено сходное улучшение по данному индексу при равной переносимости (Bernstein R.M., Frenzel W.A., 1995).

Лорноксикам при болевом синдроме в послеоперационный период

В одном из рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 76 пациентов, прошедших лапароскопическую холецистэктомию сравнивали анальгезирующие свойства лорноксикама (8 мг внутривенно) и парекоксиба (40 мг внутривенно). Согласно результатам, оба препарата продемонстрировали равную эффективность, основываясь на данных тестирования по визуальной аналоговой шкале. Эффект терапии в этих двух группах был значительно выше, чем в плацебо ($p=0,047$). Кроме того, количество пациентов, нуждавшихся в применении меперидина, как и средняя доза этого препарата, были существенно ниже в экспериментальных группах ($p < 0,001$ и $p=0,018$) (Paradima A. et al., 2007).

Эффективность лорноксикама изучена на выборке пациентов ортопедического профиля. Так, в работе H. Staunstrup и соавторов (1999) приняли участие 76 пациентов, прошедших артроскопическую реконструкцию передней крестообразной связки коленного сустава. Показано более существенное уменьшение выраженности болевых ощущений спустя 8 ч после приема лорноксикама в дозе 16 мг, по сравнению с трамадолом в дозе 100 мг. В применении дополнительных препаратов нуждалось меньшее количество пациентов группы лорноксикама (58 и 77% соответственно). По шкале глобальной оценки эффективности лорноксикам превосходил трамадол по количеству пациентов, эффективность лечения которых оценили как хорошую, очень хорошую или превосходную (83 и 49% соответственно).

В рандомизированном клиническом испытании H.A. Mowafi и соавторы (2012) сравнивали эффективность лорноксикама и парацетамола в качестве дополнительной анальгезии у пациентов, перенесших абдоминальное оперативное вмешательство. 60 пациентов, принявших участие в исследовании, распределили на группы с назначением парацетамола (1 г каждые 6 ч внутривенно), лорноксикама (16 мг с последующим назначением 8 мг после 12 ч) или изотонического раствора NaCl (группа контроля). В послеоперационный период у всех пациентов также применяли морфин. Согласно полученным данным, спустя 12 и 24 ч в группе лорноксикама наблюдали значительно меньшее применение морфина (19,25±5,7 и 23,1±6,5 мг соответственно) для достижения требуемого уровня анальгезии в сравнении с парацетамолом (23,4±6,6 и 28,6±7,6 мг соответственно). В обеих группах отмечено существенное снижение баллов по вербальной шкале боли в покое и во время кашля в сравнении с плацебо. Различия по этому же показателю между лорноксикамом и парацетамолом были статистически значимыми только во время кашля с преимуществом у первого препарата.

Количество побочных эффектов было сходным во всех группах.

В рандомизированном двойном слепом клиническом испытании E. Tramplіtch и соавторы (2003) изучали эффективность лорноксикама у 66 гинекологических больных. Участников распределили на 3 группы с назначением лорноксикама в дозе 8 мг внутривенно перед оперативным вмешательством и 8 мг — внутривенно болюсно каждые 4 ч на протяжении 24 ч в послеоперационный период (1-я группа), перед окончанием операции в дозе 8 мг внутривенно каждые 8 ч на протяжении 24 ч (2-я группа) и плацебо до и после оперативного вмешательства (3-я группа). Согласно результатам, пациенты 1-й и 2-й групп набрали значительно меньшее количество баллов по шкале оценки боли в сравнении с 3-й группой. В 1-й группе также наблюдали небольшое, но значимое снижение дозы применяемого в послеоперационный период морфина в сравнении с другими группами.

Сравнение предоперационного внутримышечного введения лорноксикама (8 мг) и кетопрофена (100 мг) у пациентов, проходящих абдоминальную гистерэктомию, показало более существенное снижение баллов по визуальной аналоговой шкале при приеме первого препарата спустя 2; 4 и 6 ч после оперативного вмешательства. Кроме того, в группе лорноксикама удалось достичь более существенного снижения средней дозы морфина (Karaman S. et al., 2006).

Кокрановский обзор, включивший 40 рандомизированных контролируемых клинических испытаний с участием 5131 пациента и направленный на изучение контроля боли при хирургическом аборте в I триместр беременности, продемонстрировал доказательства того, что применение лорноксикама значимо уменьшает интенсивность боли в послеоперационный период. Никаких серьезных побочных эффектов при этом не отмечено (Repper R.-M. et al., 2009).

В еще одном проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании с участием женщин, проходивших биопсию эндометрия, сравнивали эффективность лорноксикама (8 мг) и парацетамола (500 мг) в отношении редукции боли. Препараты принимали за 1 ч до указанной процедуры. Оценка боли осуществляли по визуальной аналоговой шкале. Анализ полученных данных показал, что в группе лорноксикама удалось достичь лучшей анальгезии в сравнении с парацетамолом ($p < 0,05$) (Guzel A.I. et al., 2012).

В рандомизированном контролируемом исследовании B. Muslu и соавторов (2009) 60 пациентов с болью в нижней части спины после проведения эпидуральной анестезии распределили на группы с назначением 12 мл 0,5% раствора бупивакаина эпидурально и 4 мл 1% лидокаина с 2 мг лорноксикама для местной инфильтрации. Пациенты контрольной группы получали те же назначения, за исключением лорноксикама. Частота возникновения боли в нижней части спины на протяжении

первых 3 дней после интервенций в группе лорноксикама в сравнении с контролем составила 6,6 и 26,6% со значимыми межгрупповыми различиями.

В исследованиях по изучению препаратов, применяемых при острой послеоперационной зубной боли, лорноксикам также продемонстрировал эффективность. Показательным в этом плане является Кокрановский обзор P.E. Hall и соавторов (2009), в котором рассмотрены все релевантные работы. Анализ, включивший 628 пациентов, из которых 434 принимали лорноксикам в дозе 2–32 мг, 118 — плацебо и 76 — другую активную терапию после экстракции зуба, показал, что пациенты экспериментальных групп отмечали боль меньшей интенсивности. Число пациентов, которых необходимо пролечить для достижения 1-го дополнительного случая успешной анальгезии (Number Needed to Treat — NNT) в группе лорноксикама (в дозе 8 мг), составило 2,9 (95% доверительный интервал 2,3–4,0).

Лорноксикам при болевом синдроме различного генеза

Российскими исследователями изучена сравнительная эффективность лорноксикама, метамизола натрия и кеторолака в терапии болевого синдрома на догоспитальном этапе. Выборка состояла из пациентов ($n=991$) со скелетно-мышечной болью, почечной коликой и болью вследствие травмы. Отмечено, что лорноксикам обладал наилучшей анальгезирующей эффективностью, наименьшим временем наступления анальгезии и наилучшей переносимостью (табл. 4) (Верткин А.Л. и соавт., 2006).

Известны также доказательства эффективности лорноксикама в купировании болевого синдрома и нормализации двигательной активности у пациентов с дорсалгией. В.В. Ковальчук, М.А. Ефимов (2010) провели оценку эффективности диклофенака, мелоксикама, нимесулида и лорноксикама у 140 пациентов при помощи визуальной аналоговой шкалы. Наиболее эффективным препаратом, по мнению авторов, был лорноксикам, несколько меньшей эффективностью обладал нимесулид, остальные достоверного эффекта не продемонстрировали.

E. Sternieri и соавторы (1991) проанализировали эффективность купирования боли при помощи лорноксикама у 120 пациентов с мигренью без ауры. После 30-ти дневного вводного периода с применением плацебо пациентов разделили на группы с назначением лорноксикама в дозе 4 мг 3 раза в сутки или продолжением

приема плацебо. Курс лечения составил 2 мес. Статистический анализ продемонстрировал значимые межгрупповые различия с преимуществом лорноксикама в отношении количества дней, прожитых с головной болью ($5,3 \pm 0,5$ и $7,3 \pm 0,6$ соответственно). Отмечена хорошая переносимость препарата, серьезных побочных эффектов не зарегистрировано, а количество пациентов, у которых возникли побочные эффекты, в экспериментальной группе и контроле составило 13 и 5 соответственно.

Безопасность применения

Показательным в плане переносимости лорноксикама является исследование, проведенное N. Rawal и соавторами (2010), в котором приняли участие 4152 пациента, перенесших оперативное вмешательство. Из них 1838 применяли лорноксикам, 1914 — стандартную анальгезирующую терапию и 400 — не применяли анальгетиков. Побочные эффекты зарегистрированы на протяжении 3 дней после оперативного вмешательства. Всего за этот период побочные эффекты отмечены у 27,1% пациентов группы лорноксикама и у 29,4% — стандартной анальгезирующей терапии. Что касается гастроинтестинальных побочных эффектов (большинство из которых легкой или умеренной тяжести), то распределение их по группам составило 19,5 и 21,3% соответственно. Авторы заключили, что переносимость лорноксикама как минимум не хуже таковой у других анальгезирующих препаратов.

В другом исследовании L. Aabakken и соавторы (1996) сравнивали гастроинтестинальные побочные эффекты при применении лорноксикама (8 мг 2 раза в сутки) и напроксена (500 мг 2 раза в сутки). В начале исследования и спустя 7 дней приема препарата участникам провели верхнюю желудочно-кишечную эндоскопию, согласно результатам которой у пациентов, принимавших лорноксикам, отмечено значимо меньшее количество повреждений мукозного слоя слизистой оболочки желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки.

S.J. Warrington и соавторами (1990) в анализе 3 исследований по переносимости лорноксикама отмечено, что препарат не оказывает значимого влияния на гемостаз, коагуляцию и тромболизис. Оценка уровня креатинина и гликопротеина Тамма — Хорсвала в плазме крови и моче, п-ацетилглюкозаминидазы и ретинолсвязывающего протеина в моче до и после применения лорноксикама не показала существенных колебаний в этих показателях, связанных с приемом препарата. На-

Таблица 4 Сравнительная характеристика метамизола натрия, кеторолака и лорноксикама при остром болевом синдроме на догоспитальном этапе (Верткин А.Л. и соавт., 2006)

Показатель	Метамизол натрия	Кеторолак	Лорноксикам
Эффективность в целом	+	++	+++
Эффективность при скелетно-мышечной боли	+	+++	++++
Эффективность при травме	+	++++	++
Эффективность при почечной колике	++	+	+++
Безопасность	++	+++	+++
Стоимость	++	+++	+

ряду с отсутствием значимых изменений при микроскопии осадка мочи полученные данные свидетельствуют об отсутствии доказательств относительно нефротоксичности при применении данного лекарственного средства. Также при приеме лорноксикама отмечена меньшая потеря крови с калом в сравнении с индометацином, однако межгрупповые различия в рассматриваемом исследовании не достигли уровня статистической значимости в связи с высокой гетерогенностью данных.

Безопасность применения лорноксикама оценивали также у пациентов с различными коморбидными состояниями. Так, на выборке лиц с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST лорноксикам, при применении в дополнение к стандартной терапии, достоверно снижал уровень С-реактивного белка и недостоверно — ИЛ-6 в сравнении с контролем после 15 дней терапии. При этом, по результатам 6-месячного наблюдения, отмечено достоверное уменьшение количества сердечно-сосудистых осложнений (нефатального инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, внезапной коронарной смерти).

Выводы

1. Согласно данным исследований, лорноксикам обладает равной, а в некоторых случаях — более высокой эффективностью — в сравнении с опиоидными анальгетиками у пациентов в послеоперационный период.

2. Лорноксикам обладает как минимум равной эффективностью в сравнении с другими НПВП в лечении при ОА, РА, мигрени, дорсалгии. В ряде случаев желаемого результата удается достичь быстрее, чем при применении других НПВП, что обусловлено фармакокинетическими особенностями препарата.

3. Как и другие НПВП, лорноксикам угнетает синтез простагландинов посредством ингибирования ЦОГ, однако препарат не угнетает 5-липоксигеназу и предотвращает разрушение хрящевой ткани путем ингибирования миграции полиморфонуклеарных лейкоцитов, угнетения тромбоцитарного фактора роста и стимуляции синтеза протеогликанов в хрящевой ткани.

4. Профиль безопасности лорноксикама сопоставим с таковым других НПВП, а в сравнении с напроксеном — он обладает значимо меньшим влиянием на мукозный слой слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Препарат не оказывает значимого влияния на гемо-

стаз, коагуляцию и тромболизис, а также не обладает нефротоксичным действием. Кроме того, доступные на сегодняшний день данные констатируют безопасность его применения у больных кардиологического профиля.

Список использованной литературы

- Балабанова Р.М., Федина Т.П., Цурко В.В. и др.** (2003) Динамические изменения активности синовита после внутрисуставного назначения ксефокама у пациентов с ревматоидным артритом. Тер. архив, 75(5): 33–35.
- Верткин А.Л., Вовк Е.И., Наумов А.В., Горюлева Е.И.** (2006) Некоторые вопросы дифференцированного назначения современных лекарственных препаратов для терапии острой боли. Мед. неотл. сост., 1(2): <http://www.mif-ua.com/archive/article/1472>.
- Груздев А.К., Ломакин Н.В.** (2010) Влияние лорноксикама на маркеры воспаления у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Терапевт. арх., 12: 28–32.
- Ковальчук В.В., Ефимов М.А.** (2010) Сравнительная характеристика эффективности и переносимости кратких курсов терапии различными нестероидными противовоспалительными препаратами при лечении пациентов с дорсалгиями. Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова, 1: 55–58.
- Aabakken L., Osnes M., Frenzel W.** (1996) Gastrointestinal tolerability of lornoxicam compared to that of naproxen in healthy male volunteers. Aliment. Pharmacol. Ther., 10(2): 151–156.
- Balfour J.A., Fitton A., Barradell L.B.** (1996) Lornoxicam. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. Drugs, 51(4): 639–657.
- Berg J., Fellier H., Christoph T. et al.** (1999) The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/-2, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 *in vitro*. Inflamm. Res., 48(7): 369–379.
- Bernstein R.M., Frenzel W.A.** (1995) comparative study of two dosage regimens of lornoxicam and a standard dosage of naproxen in patients with rheumatoid arthritis. Eur. J. Clin. Res., 7: 259–273.
- Chambers C.V., Straus W.L., Diamond J.J. et al.** (2003) A cohort study of NSAID use and the management of related gastrointestinal symptoms by primary care patients. P&T, 26(7): 462–467.
- Daabiss M., Hashish M.** (2011) Effects of lornoxicam on the hemodynamic and catecholamine response to laryngoscopy and tracheal intubation. Eur. J. Clin. Pharmacol., 67(8): 783–786.
- Guzel A.I., Kuyumcuoglu U., Celik Y.** (2012) Comparative effect of lornoxicam and paracetamol in pain relief in endometrial sampling. J. Exp. Ther. Oncol., 9(4): 317–320.
- Hall P.E., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J.** (2009) Single dose oral lornoxicam for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst. Rev.: CD007441.
- Hitzenberger G., Radhofer-Welte S., Takacs F., Rosenow D.** (1990) Pharmacokinetics of lornoxicam in man. Postgrad. Med. J., 66 Suppl. 4: S22–S27.

Karaman S., Gunusen I., Uyar M., Firat V. (2006) The effect of pre-operative lornoxicam and ketoprofen application on the morphine consumption of post-operative patient-controlled analgesia. J. Int. Med. Res., 34(2): 168–175.

Kidd B., Frenzel W. (1996) A multicenter, randomized, double blind study comparing lornoxicam with diclofenac in osteoarthritis. J. Rheumatol., 23(9): 1605–1611.

Mowafi H.A., Elmakrim E.A., Ismail S. et al. (2012) Intravenous lornoxicam is more effective than paracetamol as a supplemental analgesic after lower abdominal surgery: a randomized controlled trial. World J. Surg., 36(9): 2039–2044.

Muslu B., Usta B., Muslu S. et al. (2009) Effect of locally administered lornoxicam in the management of low back pain after lumbar epidural anesthesia: a double-blind, randomized, controlled study. Minerva Anestesiol., 75(9): 494–497.

Omoigui S. (2007) The biochemical origin of pain — proposing a new law of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 1 of 3 — a unifying law of pain. Med. Hypotheses., 69(1): 70–82.

Papadima A., Lagoudianakis E.E., Antonakis P.T. et al. (2007) Parecoxib vs. lornoxicam in the treatment of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized placebo-controlled trial. Eur. J. Anaesthesiol., 24(2): 154–158.

Pruss T.P., Stroissnig H., Radhofer-Welte S. et al. (1990) Overview of the pharmacological properties, pharmacokinetics and animal safety assessment of lornoxicam. Postgrad. Med. J., 66 Suppl. 4: S18–S21.

Rawal N., Krøner K., Simin-Geertsens M. et al. (2010) 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. Clin. Drug Investig., 30(10): 687–697.

Renner R.M., Jensen J.T., Nichols M.D., Edelman A. (2009) Pain control in first trimester surgical abortion. Cochrane Database Syst. Rev.: CD006712.

Rose P., Steinhauser C. (2004) Comparison of Lornoxicam and Rofecoxib in Patients with Activated Osteoarthritis (COLOR Study). Clin. Drug Investig., 24(4): 227–236.

Staustrup H., Ovesen J., Larsen U.T. et al. (1999) Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain. J. Clin. Pharmacol., 39(8): 834–841.

Sternieri E., Bussone G., Manzoni G.C. et al. (1991) Lornoxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug, in migraine prophylaxis: a double-blind multicenter study. Cephalalgia, 11(11): 154–155.

Tramplitch E., Pipam W., Moerty M. et al. (2003) Lornoxicam bei gynakologischen Eingriffen. Der Schmerz., 17(1): 4–10.

Warrington S.J., Lewis Y., Dawney A. et al. (1990) Renal and gastrointestinal tolerability of lornoxicam, and effects on haemostasis and hepatic microsomal oxidation. Postgrad. Med. J., 66(4): 35–40.

Zhang Z., Huang G. (2012) Intra-articular lornoxicam loaded PLGA microspheres: enhanced therapeutic efficiency and decreased systematic toxicity in the treatment of osteoarthritis. Drug Deliv., 19(5): 255–263.