



# Нестероїдні протизвоспалителыне средства — от механизма действия к клинической эффективности и безопасности. В центре внимания лорноксикам

*Отыщи всему начало, и ты многое поймешь!*

К. Прутков

**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 протизвоспалителыне 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 — протизвоспалителыного, анагетического 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), простаглицли-на (ПЦ), тромбксана 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



Н.В. Бездетко

(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 вазодилататором. 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,

**Таблица 1. Влияние различных НПВП на активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [51]**

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

эторикоксиб, 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

**Таблица 2. Фармакокинетические параметры наиболее часто применяющихся НПВП**

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

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 весьма далеко не всегда соответствует  $T_{1/2}$ . НПВП (особенно с нейтральной рН, 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 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 приорного участия 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 – динорфина 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 [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. Викторов 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 общемедицинской 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. Румянцева 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 chlortoxicam 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 dextetopfen 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. Zompola, V. Tsekoura et al. // J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol. – P. 2013. – Vol. 29(4). – 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. Kocayayan, S. Ozkardesler, D. Ozyzybek 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 post-operative 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., Geertsen 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 anti-coagulants // *Drug. Metab. Dispos.* – 2000. – Vol. 28. – № 2. – P. 161-168.
  29. Kullich W., Klein, G. Influence of the nonsteroidal antiinflammatory 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-Schmid 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. // *IJPMR* – 2009. – Vol. 20. – № 1. – P. 27-31.
  39. Overview of the pharmacological properties, pharmacokinetics and animal safety assessment of lornoxicam / T.P. Pruss, H. Stroissnig, S. Radnofer-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. Hitzenger, S. Radnofer-Welte, F. Takacs et al. // *Postgrad. Med. J.* – 1990. – Vol. 66. – № 4. – P. 22-27.
  42. Pharmacokinetics of oxamic nonsteroidal anti-inflammatory agents / K.T. Olkoka, A.V. Brunetto, M.J. Mattila // *Clin Pharmacokinet.* – 1994. – Vol. 26. – № 2. – P. 107-120.
  43. Rose P., Steinhäuser 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-Geertsen // *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. Branebjerg 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. Skjoldt N.M.I., Davies N.M. Clinical pharmacokinetics of lornoxicam. A short half-life oxamic // *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-Schmid 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. Tsagareli, N. Tsiklauri, G. Gurtskaia 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 Interscience 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 systematic 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.

# Ксефокам лорноксикам

**10** ЛЕТ  
в УКРАИНЕ

**20** ЛЕТ  
в ЕВРОПЕ



## Мощный и быстрый НПВС\*

для купирования болевого синдрома и снятия воспаления<sup>1, 2, 5</sup>



XEFO-FRA-072015-GB

## Быстрое управление болью<sup>1-4</sup>

\* НПВС — нестероидное противовоспалительное средство.

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Ксефокам.** Действующее вещество. Лорноксикам. Лекарственная форма. Ксефокам: порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций. 5 флаконов по 5 мг лорноксикама. Таблетки: 10 таблеток по 4 мг и 8 мг лорноксикама. Ксефокам ралид: 6 таблеток по 8 мг. Фармакотерапевтическая группа. Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты. Код АТХ М01А С05. Показания. Ксефокам флаконы 5 мг — краткосрочное лечение острой боли легкой и умеренной степени. Ксефокам ралид 8 мг — нестероидное лечение умеренно или значительно выраженного болевого синдрома. Ксефокам таблетки 4 мг, 8 мг — краткосрочное лечение острой боли легкой и умеренной степени, симптоматическое обезболивание боли и воспаления при остеоартрите и ревматоидном артрите. Фармакологические свойства. Лорноксикам является НПВС с анальгезирующими и противовоспалительными свойствами и относится к классу оксикамов. Механизм действия лорноксикама частично основан на ингибировании синтеза простагландинов (ингибирование циклооксигеназы). Ингибирование циклооксигеназы не вызывает увеличения образования лейкотриенов. Анальгетический эффект не связан с наркотическим действием. Препарат Ксефокам не вызывает опиоидоподобного действия на ЦНС и, в отличие от наркотических анальгетиков, не вызывает дыхания, не приводит к лекарственной зависимости. Побочные реакции. Боль в животе, диарея, тошнота, рвота, метеоризм, запор, диспепсия, мелена, язвенный стоматит, обострение колита и болезни Крона; нарушения функции печени; головокружение, сонливость, головная боль; аллергические реакции. Категория отпуска. По рецепту. Производители: Тakeda Аустрия ТiмoX, Аустрия. Р. в. МЗ Украины: № UA2593/03/01, № UA2593/02/01, № UA10245/01/01, № UA10245/01/02. Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников для публикации в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

1. Norholt SE et al. Pain. 1996; 67: 335-43. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксефокам. 3. Arslan M. et al. Agri 2006; 18(2): 27-33. 4. Yakhno N et al. Clin Drug Invest. 2006; 26: 266-77. 5. Berg J. et al. Inflamm Res. 1999; 48: 389-99.

000 - Takeda Украина - 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55-Г; тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929; www.takeda.ua

