

Возможности применения лорноксикама в лечении боли при ревматических заболеваниях

Алексеева Л.И.^{1,2}, Раскина Т.А.³, Таскина Е.А.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Россия, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) занимают одну из центральных позиций в комплексной системе контроля острой и хронической скелетно-мышечной боли и имеют широкий круг показаний, в том числе ревматические заболевания. Лорноксикам относится к НПВП класса оксикамов, является сбалансированным ингибитором циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и ЦОГ2, характеризуется быстрым началом действия, высокой скоростью элиминации и коротким периодом полувыведения, что снижает риск его аккумуляции и определяет хорошую переносимость. Продемонстрирована сопоставимость трех терапевтических форм лорноксикама (Ксефокам таблетки, Ксефокам для инъекций и Ксефокам Репид), что определяет отсутствие необходимости в корректировке дозы при переходе с инъекционной на пероральную форму.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; лорноксикам (Ксефокам); ревматические заболевания; эффективность; безопасность.

Контакты: Людмила Ивановна Алексеева; dr.alekseeva@gmail.com

Для цитирования: Алексеева ЛИ, Раскина ТА, Таскина ЕА, Ли́ла АМ. Возможности применения лорноксикама в лечении боли при ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2025;19(5):127–132. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-5-127-132>

Possibilities of using of lornoxicam in the treatment of pain in rheumatic diseases

Alekseeva L.I.^{1,2}, Raskina T.A.³, Taskina E.A.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³22A, Voroshilova Street, Kemerovo 650056, Russia

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) occupy one of the central positions in the multimodal control of acute and chronic musculoskeletal pain and have broad indications, including rheumatic diseases. Lornoxicam, an oxycam-class NSAID, is a balanced cyclooxygenase (COX)-1/COX-2 inhibitor characterized by rapid onset of its effect, fast elimination, and a short half-life, which reduces the risk of its accumulation and provides good tolerability. Therapeutic equivalence has been demonstrated among the three lornoxicam formulations (Xefocam tablets, Xefocam injection, and Xefocam Rapid), obviating the need for dose adjustment when switching from parenteral to oral administration.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; lornoxicam (Xefocam); rheumatic diseases; efficacy; safety.

Contact: Liudmila Ivanovna Alekseeva; dr.alekseeva@gmail.com

For citation: Alekseeva LI, Raskina TA, Taskina EA, Lila AM. Possibilities of using of lornoxicam in the treatment of pain in rheumatic diseases. Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(5):127–132 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-5-127-132>

Основным классом обезболивающих средств, который наиболее востребован в реальной клинической практике, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они занимают одну из центральных позиций в комплексной системе контроля острой и хронической скелетно-мышечной боли [1–4]. Так, в серии популяционных исследований установлено, что в развитых странах мира НПВП регулярно принимают 20–50% пациентов с остеоартритом (ОА). Как показано в метаанализе Z. Yang и со-

авт. [5], оценивших данные 51 наблюдательного исследования (n=6 494 509), НПВП при ОА используют в среднем 43,9% больных.

Ведущим механизмом действия этих препаратов является ингибирование фермента циклооксигеназы (ЦОГ) 2, который вырабатывается клетками воспалительного ответа (макрофагами, нейтрофилами, цитотоксическими Т-лимфоцитами, синовиальными фибробластами и др.) после стимуляции последних провоспалительными цитокинами и хемокинами

в области повреждения или воспаления живой ткани. ЦОГ2 осуществляет синтез из арахидоновой кислоты простагландина (ПГ) H_2 , предшественника ПГЕ₂, мощного медиатора воспаления и боли. Опосредованно снижая образование ПГЕ₂, НПВП обеспечивают анальгетическое, противовоспалительное и жаропонижающее действие [1, 3, 6, 7].

Продукт ЦОГ, ПГ H_2 , быстро превращается в биоактивные ПГ посредством активности различных ферментов-синтаз. ПГЕ₂, который играет ключевую роль в воспалительной реакции, синтезируется при участии трех различных ферментов: микросомальной ПГЕ₂-синтазы 1 (mPGES1), цитозольной ПГЕ₂-синтазы (cPGES) и микросомальной ПГЕ₂-синтазы 2 (mPGES2). Последние два фермента структурно и биологически отличаются от mPGES1, ответственной за биосинтез ПГЕ₂. Во время воспаления именно ЦОГ2 и mPGES1 быстро (в течение нескольких часов) индуцируются провоспалительными цитокинами в макрофагах и фибробластах [8]. Поэтому оба фермента являются основными объектами для исследований и разработки противовоспалительных препаратов.

Важная роль ПГЕ₂ и mPGES1 в патогенезе ревматических заболеваний хорошо известна [9]. mPGES1 экспрессируется в больших количествах и локализована с ЦОГ2 в синовиальных фибробластах и макрофагах, которые играют ведущую роль в патогенезе ревматоидного артрита (РА) [10]. При ОА наблюдается высокая экспрессия mPGES1 и ЦОГ2 в хондроцитах и клетках синовиальной оболочки [11]. Совместная индукция ЦОГ2 и mPGES1 запускает избыточную продукцию ПГЕ₂, способствующую хроническому течению воспаления, возникновению боли и прогрессированию деструктивных процессов в суставе. Недавние исследования отчетливо продемонстрировали, что путь биосинтеза ПГЕ₂ не поддается должному воздействию противоревматических препаратов и, следовательно, может приводить к субклиническому течению воспаления и рецидивам заболевания [12]. Таким образом, сочетание общепринятых методов лечения ревматических заболеваний с препаратами, воздействующими на mPGES1, вероятно, позволит осуществлять оптимальный контроль воспалительного процесса.

НПВП подавляют биосинтез не только патогенного ПГЕ₂, но и физиологически важных простаноидов, что приводит к нежелательным явлениям (НЯ). Подавление изофермента ЦОГ1 ассоциируется с возникновением эрозий и кровотечений в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), нарушением функции почек и свертываемости крови, тогда как ЦОГ2 — со значительно большим числом тромботических сердечно-сосудистых событий [13]. Индуцируемая mPGES1 вызывает большой интерес как альтернативная мишень для регуляции синтеза ПГЕ₂ с улучшенной селективностью и профилем безопасности по сравнению с традиционными НПВП или селективными ингибиторами ЦОГ2 [14]. Ингибиторы mPGES1 могут достигать сравнимой с НПВП эффективности в подавлении воспаления и боли, при этом

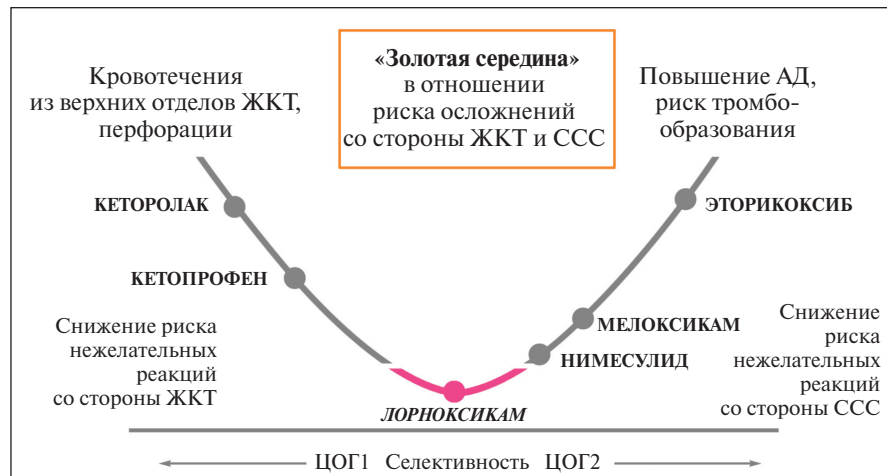


Рис. 1. Лорноксикам: сбалансированное ингибирование ЦОГ1 и ЦОГ2 [20–22].

ССС — сердечно-сосудистая система; АД — артериальное давление

Fig. 1. Lornoxicam: balanced inhibition of COX-1 and COX-2 [20–22]. CCC — cardiovascular system; АД — blood pressure

они не вызывают желудочно-кишечных или сердечно-сосудистых последствий, связанных с подавлением цитопротективных или антитромботических ПГ.

Преобладающее большинство НПВП, включая аспирин, индометацин, диклофенак, мефенамовую кислоту и все «профены», такие как кетопрофен, флурбипрофен, напроксен и ибупрофен, содержат функциональную группу карбоновой кислоты. Исключение составляют фенилбутазон и оксикамы, в составе которых нет карбоксильной группы. Примечательно, что фенилбутазон заложил основы для разработки селективных к ЦОГ2 целекоксиба, рофекоксиба и вальдекоксиба, которые также не содержат карбоксильную группу [15].

Термин «оксикам» был выбран Советом по принятым названиям США для описания НПВП, принадлежащих к классу енольной кислоты, производных 4-гидрокси-1,2-бензотиазин-3-карбоксиамида, которые имеют наименьшее число общих структурных элементов с другими НПВП. Обширные исследования, направленные на поиск новых мощных, не содержащих карбоновых кислот противовоспалительных агентов, привели к разработке оксикамов [16]. Первый представитель этого класса, пироксикам (Feldene), был синтезирован в США в 1982 г. компанией Pfizer и сразу же получил признание на рынке, став на несколько лет одним из 50 наиболее назначаемых препаратов. Вслед за пироксикамом были разработаны другие оксикамы, включая изоксикам, мелоксикам, теноксикам и лорноксикам. В последнее время, после того как было установлено, что некоторые производные оксикама являются мощными ингибиторами mPGES1, интерес к этому классу НПВП резко возрос.

Лорноксикам, относящийся к классу оксикамов, является сбалансированным ингибитором ЦОГ1/ЦОГ2 [17] и отличается от других оксикамов быстрым началом действия, высокой скоростью элиминации и низким объемом распределения [18]. Так, внедрение хлорного заместителя позволяет снизить типичное для оксикамов продолжительное время полувыведения из плазмы до 4 ч (у пироксикама оно составляет 24–50 ч, у теноксикама — 60–75 ч). Короткий период полувыведения лорноксикама снижает риск его аккумуляции, что определяет хорошую переносимость препарата [19].

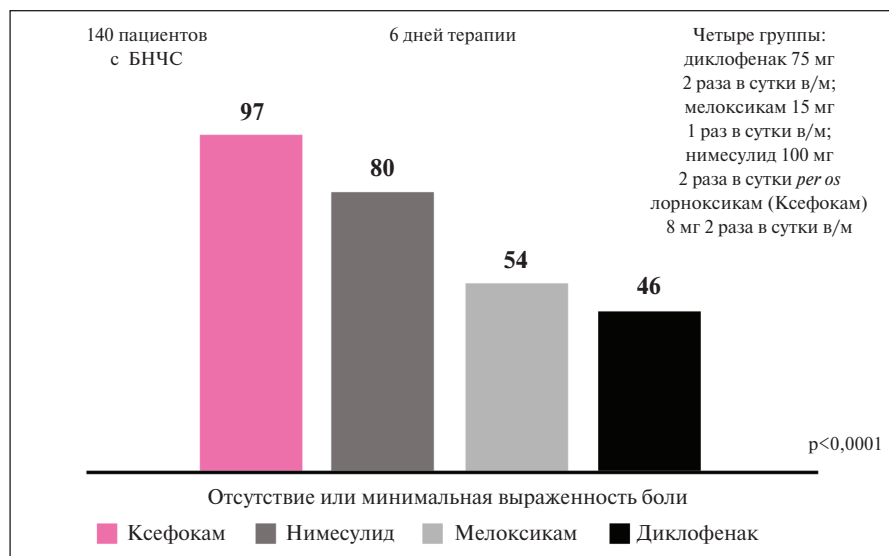


Рис. 2. Выраженность БНЧС в зависимости от применяемого НПВП, % пациентов [42].

В/м — внутримышечное введение

Fig. 2. Intensity of dorsalgia depending on the NSAID used, % of patients [42].

В/м — intramuscular administration

Лорноксикам в равной мере блокирует ЦОГ1 и ЦОГ2, при этом по способности блокировать ЦОГ он превосходит другие препараты из группы оксикамов. В серии исследований *in vitro*, посвященных оценке ингибирующего действия разных классов НПВП на ЦОГ1 и ЦОГ2, было показано, что лорноксикам — наиболее мощный ингибитор обоих изоферментов (рис. 1).

Сбалансированное ингибирование ЦОГ1/ЦОГ2, характерное для лорноксикама, дополняется значимым подавлением продукции провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ6, фактора некроза опухоли α (ФНО α) и оксида азота, которые, как известно, способствуют развитию воспаления. Противовоспалительная активность лорноксикама была показана при лечении острого панкреатита, когда добавление препарата к комбинации стандартных методов терапии позволяло снизить уровни ИЛ1, ИЛ8, ФНО α , а также число осложнений и улучшить прогноз выживаемости пациентов [23]. В отличие от некоторых НПВП, подавление лорноксикамом ЦОГ не приводит к переключению метаболизма арахидоновой кислоты на 5-липоксигеназный путь и повышению образования лейкотриенов, что существенно уменьшает риск возникновения НЯ.

В работах последних лет показано, что оксикамы являются мощными ингибиторами как ЦОГ1 и ЦОГ2, так и mPGES1 — основного фермента, ответственного за биосинтез ПГЕ₂ во время воспалительной реакции [24]. Помимо ингибирования ЦОГ и mPGES1, были выявлены новые интересные свойства аналогов оксикамов. Имея в своей структуре несколько гетероатомов, оксикамы являются превосходными лигандами для хелатирования металлов [25]. Также было обнаружено, что координационные комплексы Cu(II)-оксикам напрямую связываются с ДНК, вызывая искажения остова ДНК [26]. Это наблюдение может объяснить антипролиферативные и хемосупрессивные эффекты оксикамов в отношении различных линий клеток на уровне как белка, так и транскрипции [27]. Кроме того, у аналогов оксикама отмечен мощный нейропротективный эффект в отношении

токсичности в клетках дофаминергической нейробластомы человека SH-SY5Y и в модели болезни Паркинсона у мышей [28].

Лорноксикам оказывает выраженное анальгетическое действие, обусловленное нарушением генерации болевых рецепторов и ослаблением восприятия боли. Для него характерно активное ингибирование ЦОГ с ПГ-депрессивным действием и одномоментная усиленная стимуляция выработки физиологического эндорфина. Препарат не влияет на опиоидные рецепторы, не обладает снотворным, седативным и анксиолитическим эффектом, не снижает скорость реакции и активность центральной нервной системы [17, 19].

Лорноксикам представлен в трех лекарственных формах: таблетки Ксефокам, таблетки Ксефокам Рапид и Ксефокам лиофилизат для инъекций со сходным действием. Так, в исследовании S. Radhofer-Welte и соавт. [29] у

18 здоровых лиц (средний возраст — 26,9 года) оценивались фармакокинетические параметры лорноксикама в таблетках, лорноксикама быстрого высвобождения и лорноксикама для инъекций. Показано, что все эти лекарственные формы лорноксикама обеспечивают эквивалентную экспозицию, что свидетельствует о сопоставимости разных форм препарата. При этом авторы отмечают, что более высокая концентрация препарата достигается в более короткие сроки при использовании лорноксикама быстрого высвобождения и лорноксикама для инъекций [29]. Благодаря сопоставимости эффекта трех лекарственных форм лорноксикама не требуется корректировки дозы при переводе больного с инъекционной на пероральную форму.

В настоящее время разрабатываются трансферосомные трансдермальные пластыри, содержащие лорноксикам, что может стать потенциальным решением проблемы НЯ со стороны ЖКТ.

НПВП рекомендуются пациентам с острой, подострой или обострением хронической боли в нижней части спины (БНЧС) [30]. Сравнительное исследование эффективности коротких курсов различных НПВП у 140 пациентов с БНЧС выявило преимущество лорноксикама по сравнению с другими препаратами (рис. 2).

Эффективность лорноксикама изучена у пациентов с ОА. Так, в исследовании Н. Веггу и соавт. [31] оценены эффективность и переносимость лорноксикама при ОА коленных (КС) и тазобедренных (ТБС) суставов. Препарат назначался в трех режимах (6 мг однократно в сутки, 4 мг дважды в сутки и 6 мг дважды в сутки), длительность исследования составила 4 нед. Было показано, что лорноксикам оказывает значимое анальгетическое действие в дозах 8 и 12 мг/сут, причем в дозе 12 мг/сут оно было более выраженным. Аналогичные результаты были получены и при оценке индекса Лекена, однако значимые различия при использовании этого индекса наблюдались только при назначении дозы 12 мг/сут. Авторы отметили хорошую переносимость препарата и отсутствие изменений лабораторных показателей.

В сравнительном исследовании В. Kidd и W. Frenzel [32] оценивалась эффективность лорноксикама в дозах 12 и 16 мг/сут и диклофенака в дозе 150 мг/сут у 135 пациентов с ОА ТБС или КС. Длительность наблюдения составила 12 нед. Во всех трех группах после проведения терапии функциональный статус пациентов с ОА статистически значимо улучшился. В целом 46% пациентов во всех терапевтических группах отметили улучшение течения заболевания и уменьшение интенсивности боли на 42–48%. После 12 нед применения лорноксикама в дозе 16 мг/сут значимо большее число пациентов и врачей оценили его действие как «хорошее», «очень хорошее» и «отличное» по сравнению с таковым диклофенака 150 мг/сут и лорноксикама 12 мг/сут.

В исследовании А. Goregaonkar и соавт. [33] (273 пациента индийского происхождения с ОА ТБС и КС, из них 159 мужчин и 114 женщин, средний возраст – 44,7 года) была проведена сравнительная оценка эффективности и переносимости лорноксикама (8 мг 2 раза в сутки) и диклофенака (50 мг 3 раза в сутки). Через 4 нед лечения уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) снизился в группе лорноксикама на 83,1%, а в группе диклофенака на 79,3%, индекс WOMAC – на 90,6 и 88,9% соответственно. Частота НЯ со стороны ЖКТ в исследуемых группах существенно не различалась (при назначении лорноксикама – 14,6%, диклофенака – 18,4%), кардиоваскулярные события, в том числе отеки и повышение артериального давления (АД), не регистрировались. Авторы делают вывод о сопоставимости эффективности и переносимости лорноксикама и диклофенака после 4 нед лечения.

В сравнительное исследование лорноксикама (16 мг/сут) и рофекоксиба (25 мг/сут) у больных ОА (COLOR Study) было включено 2520 пациентов, длительность наблюдения составила 25 дней. На фоне терапии рофекоксибом боль в суставах при движении уменьшилась на 45,3%, в покое – на 42,0%, в ночные часы – на 42,5%, на фоне терапии лорноксикамом эффект был значительнее: 55,8; 55,8 и 59,9% соответственно. НЯ регистрировались у 5,4% больных, получавших лорноксикам, и у 12,0% пациентов, принимавших рофекоксиб. Оба препарата продемонстрировали эффективность и безопасность, однако по анальгетическому и противовоспалительному действию лорноксикам статистически значимо превосходил рофекоксиб [34].

Работы, посвященные изучению эффективности лорноксикама при РА, немногочисленны. Так, в исследовании I. Saguso и соавт. [35] (n=316) лорноксикам в дозе 12 мг/сут был сопоставим по эффективности с диклофенаком 150 мг/сут к концу 3-й недели лечения.

НПВП способны вызывать широкий спектр класс-специфических НЯ со стороны многих жизненно важных органов и систем организма. Учитывая повсеместное использование НПВП и высокую коморбидность у пациентов старших возрастных групп, НПВП-индуцированные осложнения рассматриваются как серьезная медицинская и социальная проблема.

Высокая безопасность лорноксикама имеет хорошую доказательную базу. В 2009 г. J. Pleinег и соавт. [36] был опубликован первый метаанализ 50 исследований (10 520 пациентов, участвовавших в клинических исследованиях II–IV фазы с 1988 по 2005 г.), в котором сравнивались НЯ при использовании лорноксикама и других НПВП (диклофенак, ибупрофен, напроксен и др.), опиоидов (морфин) и плацебо.

Показано, что риск возникновения НЯ у пациентов, получавших лорноксикам и плацебо, был сопоставим, различия по этому показателю с другими НПВП также оказались статистически незначимыми. Так, все зарегистрированные НЯ в группе лорноксикама отмечены в 30,6% случаев, в группе других НПВП – в 29,8%, в группе плацебо – в 21,3%, НЯ со стороны ЖКТ – в 16,46; 16,49 и 9,48% соответственно. Сделан вывод, что использование лорноксикама ассоциируется со значительно более низким риском НЯ, чем применение опиоидов, и не увеличивает этот риск по сравнению с другими НПВП и плацебо.

В 2016 г. L. Parada и соавт. [37] представили результаты 60 сравнительных исследований (6420 пациентов получали лорноксикам, 1192 – плацебо и 3770 – анальгетик сравнения). Все НЯ были зарегистрированы у 21% пациентов группы лорноксикама, НЯ со стороны ЖКТ – у 14% (в группе плацебо – у 8%). Показано, что лорноксикам (n=1287) характеризовался меньшим риском гастроинтестинальных НЯ по сравнению с другими НПВП (n=1010; ОШ 0,78; 95% ДИ 0,64–0,96; p=0,017).

Дополнительным фактором риска развития НЯ при назначении НПВП является пожилой возраст (65 лет и более). В связи с этим важно отметить сопоставимость частоты всех НЯ и НЯ со стороны ЖКТ на фоне терапии лорноксикамом у лиц моложе и старше 65 лет: ОШ – 0,96 (95% ДИ 0,83–1,12; p=0,61) и ОШ – 1,04 (95% ДИ 0,86–1,26; p=0,70) соответственно [36].

В настоящее время осложнение со стороны ССС рассматривается как ведущая проблема, связанная с применением НПВП. В большинстве случаев использование этих препаратовотягощает течение уже имеющихся кардиоваскулярных заболеваний, способствуя их прогрессированию и дестабилизации, тем самым существенно повышая риск развития кардиоваскулярных катастроф – инфаркта миокарда, ишемического инсульта и внезапной коронарной смерти.

В программе SOS (Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs), посвященной изучению популяционного риска серьезных осложнений НПВП, были оценены частота ишемического инсульта, инфаркта миокарда и число госпитализаций, связанных с сердечной недостаточностью. Анализ этих данных показал, что терапия лорноксикамом не ассоциировалась с повышением риска развития указанных состояний [38].

Российские исследования подтверждают эффективность и хорошую переносимость лорноксикама у больных ОА. Так, в 30-дневное исследование Ш.А. Темиркуловой и соавт. [39] было включено 38 женщин с длительностью заболевания от 5 до 15 лет со II–III рентгенологической стадией ОА и артериальной гипертензией давностью более 5 лет. Пациентки 1-й группы (n=20) получали лорноксикам 16 мг/сут, 2-й группы (n=18) – среднесуточные дозы диклофенака. В обеих группах отмечена положительная динамика индекса Лекена и острофазовых показателей, в 1-й группе суточное мониторирование не выявило повышения АД относительно исходных цифр, в то время как во 2-й группе требовалась дополнительная коррекция АД.

А.Л. Верткин и соавт. [40] оценили профиль безопасности лорноксикама у 60 пациентов 40–70 лет с ОА (хроническая боль ≥ 40 баллов по ВАШ) и кардиоваскулярной патологией (различные формы ишемической болезни сердца, артериальная гипертензия или их сочетание). В течение 12 мес на-

блюдения у пациентов, принимавших лорноксикам, в отличие от пациентов, получавших диклофенак натрия, зарегистрировано двукратное снижение частоты НПВП-гастропатии, отсутствие динамики уровня АД, а также прирост толщины задней стенки левого желудочка. Кроме того, по данным магнитно-резонансной томографии на фоне применения лорноксикама за 12 мес наблюдения не изменилась толщина хряща КС.

Исследование И.Г. Хрипуновой и соавт. [41], которое продолжалось 3 нед, включало 30 пациентов с ОА: 21 женщина и 9 мужчин в возрасте 40–70 лет, боль по ВАШ — >60 мм, в 75% случаев имелись признаки синовита. Через 7 дней после начала лечения лорноксикамом 16 мг/сут у 60% пациентов отмечено уменьшение боли, а к концу наблюдения интен-

сивность боли в покое и при движении составляла уже 30–40 мм по ВАШ. Проявления синовита были купированы у всех больных. Ни в одном случае не потребовалось отмены препарата.

Таким образом, результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности лорноксикама в лечении боли при ревматических заболеваниях. По анальгетическому эффекту лорноксикам сопоставим с другими НПВП и наркотическими анальгетиками или превосходит их. Безопасность препарата имеет весомую доказательную базу. Наличие трех лекарственных форм лорноксикама существенно облегчает выбор препарата для купирования боли у пациентов в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яхно НН, редактор. Боль. Практическое руководство. Москва: МЕДпресс-информ; 2022.
2. Yakhno NN, editor. Pain. Practical guide. Moscow: MEDpress-inform; 2022.
3. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247–265.
4. Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of musculoskeletal pain treatment: interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(3):247–265. (In Russ.).
5. Khalil NA, Ahmed EM, Tharwat T, Mahmoud Z. NSAIDs between past and present; a long journey towards an ideal COX-2 inhibitor lead. *RSC Adv*. 2024 Sep25;14(42):30647–30661. doi: 10.1039/d4ra04686b.
6. Pota V, Coppolino F, Barbarisi A, et al. Pain in Intensive Care: A Narrative Review. *Pain Ther*. 2022 Jun;11(2):359–367. doi: 10.1007/s40122-022-00366-0.
7. Yang Z, Mathieson S, Kobayashi S, et al. Prevalence of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Prescribed for Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Nov;75(11):2345–2358. doi: 10.1002/acr.25157.
8. Ju Z, Li M, Xu J, et al. Recent development on COX-2 inhibitors as promising antiinflammatory agents: The past 10 years. *Acta Pharm Sin B*. 2022 Jun;12(6):2790–2807. doi: 10.1016/j.apsb.2022.01.002.
9. Каратеев АЕ, Алейникова ТЛ. Эйкозаноиды и воспаление. Современная ревматология. 2016;10(4):73–86.
10. Karateev AE, Aleinikova TL. Eicosanoids and inflammation. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):73–86. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-73-86.
11. Westman M, Korotkova M, af Klint E, et al. Expression of microsomal prostaglandin E synthase 1 in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheum*. 2004 Jun;50(6):1774–80. doi: 10.1002/art.20286.
12. Korotkova M, Jakobsson PJ. Microsomal prostaglandin synthase-1 in rheumatic diseases. *Front Pharmacol*. 2011 Jan 20;1:146. doi: 10.3389/fphar.2010.00146
13. Korotkova M, Westman M, Gheorghe KR, et al. Effects of antirheumatic treatments on the prostaglandin E2 biosynthetic pathway. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3439–47. doi: 10.1002/art.21390.
14. Kojima F, Naraba H, Miyamoto S, et al. Membrane-associated prostaglandin synthase-1 is upregulated by proinflammatory cytokines in chondrocytes from patients with osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(4):R355–65. doi: 10.1186/ar1195.
15. Gheorghe KR, Thurlings RM, Westman M, et al. Prostaglandin E2 synthesizing enzymes in rheumatoid arthritis B cells and the effects of B cell depleting therapy on enzyme expression. *PLoS One*. 2011 Jan 27;6(1):e16378. doi: 10.1371/journal.pone.0016378.
16. Каратеев АЕ, Лила АМ, Мазуров ВИ и др. Консенсус экспертов 2024: рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Современная ревматология. 2025;19(Прил. 1):1–40.
17. Karateev AE, Lila AM, Mazurov VI, et al. Expert consensus 2024: rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(S1):1–40. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2025-1S-1-40
18. Samuelsson B, Morgenstern R, Jakobsson PJ. Membrane prostaglandin synthase-1: a novel therapeutic target. *Pharmacol Rev*. 2007 Sep;59(3):207–24. doi: 10.1124/pr.59.3.1.
19. Gans KR, Galbraith W, Roman RJ, et al. Anti-inflammatory and safety profile of DuP 697, a novel orally effective prostaglandin synthesis inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther*. 1990 Jul;254(1):180–7.
20. Lombardino JG, Wiseman EH, McLamore WM. Synthesis and antiinflammatory activity of some 3-carboxamides of 2-alkyl-4-hydroxy 2H21,2-benzothiazine 1,1-dioxide. *J Med Chem*. 1971 Dec;14(12):1171–5. doi: 10.1021/jm00294a008.
21. Berg J, Fellier H, Christoph T, et al. 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*. 1999 Jul;48(7):369–79. doi: 10.1007/s000110050474.
22. Radhofer-Welte S, Dittrich P, Simin M, Branebjerg PE. 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. *Clin Drug Investig*. 2008;28(6):345–51. doi: 10.2165/00044011-200828060-00002.
23. Ankier SI, Brimelow AE, Crome P, et al. Chlortenoxicam pharmacokinetics in young and elderly human volunteers. *Postgrad Med J*. 1988 Oct;64(756):752–4. doi: 10.1136/pgmj.64.756.752.
24. Berg J, Fellier H, Christoph T, et al. 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*. 1999 Jul;48(7):369–79. doi: 10.1007/s000110050474.
25. Parada L, Marstein JP, Danilov A. Tolerability of the COX-1/COX-2 inhibitor lornoxicam in the treatment of acute and rheumatic pain. *Pain Manag*. 2016 Oct;6(5):445–54. doi: 10.2217/pmt.16.7.
26. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016 Sep 28;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857.
27. Gorsky VA, Agapov MA, Khoreva MV, et al. The effect of lornoxicam on TLR2 and TLR4 messenger RNA expression and tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-8 secretion in patients with systemic

- complications of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2015 Jul;44(5):824-30. doi: 10.1097/MPA.0000000000000344.
24. Korotkova M, Jakobsson PJ. Characterization of Microsomal Prostaglandin E Synthase 1 Inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014 Jan;114(1):64-9. doi: 10.1111/bcpt.12162.
25. Tamasi G, Bernini C, Corbini G, et al. Synthesis, spectroscopic and DFT structural characterization of two novel ruthenium(III) oxicam complexes. In vivo evaluation of anti-inflammatory and gastric damaging activities. *J Inorg Biochem*. 2014 May;134:25-35. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2014.01.011.
26. Roy S, Banerjee R, Sarkar M. Direct binding of Cu(II)-complexes of oxicam NSAIDs with DNA backbone. *J Inorg Biochem*. 2006 Aug;100(8):1320-31. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2006.03.006.
27. Ritland SR, Gendler SJ. Chemoprevention of intestinal adenomas in the ApcMin mouse by piroxicam: kinetics, strain effects and resistance to chemosuppression. *Carcinogenesis*. 1999 Jan;20(1):51-8. doi: 10.1093/carcin/20.1.51.
28. Tasaki Y, Yamamoto J, Omura T, et al. Oxicam structure in non-steroidal anti-inflammatory drugs is essential to exhibit Akt-mediated neuroprotection against 1-methyl-4-phenyl pyridinium induced cytotoxicity. *Eur J Pharmacol*. 2012 Feb 15;676(1-3):57-63. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.11.046.
29. Radhofer-Welte S, Ditttrich P, Simin M, Branebjerg PE. 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. *Clin Drug Investig*. 2008;28(6):345-51. doi: 10.2165/00044011-200828060-00002.
30. Клинические рекомендации «Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины», МЗ РФ, 2023 год. Clinical guidelines "Musculoskeletal (nonspecific) pain in the lower back", Ministry of Health of the Russian Federation, 2023.
31. Berry H, Bird HA, Black C, et al. A double-blind, multicentre, placebo controlled trial of lornoxicam in patients with osteoarthritis of the hip and knee. *Ann Rheum Dis*. 1992 Feb;51(2):238-42. doi: 0.1136/ard.51.2.238.
32. Kidd B, Frenzel W. A multicenter randomized double blind study comparing lornoxicam with diclofenac in osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1996 Sep;23(9):1605-11.
33. Goregaonkar A, Mathiazhagan KJ, Shah RR, et al. Comparative assessment of the effectiveness and tolerability of lornoxicam 8 mg BID and diclofenac 50 mg TID in adult indian patients with osteoarthritis of the hip or knee: A 4-week, double-blind, randomized, comparative, multicenter study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2009 Feb;70(1):56-68. doi: 10.1016/j.curtheres.2009.02.006.
34. Rose P, Steinhauser C. Comparison of Lornoxicam and Rofecoxib in Patients with Activated Osteoarthritis (COLOR Study). *Clin Drug Investig*. 2004;24(4):227-36. doi: 10.2165/00044011-200424040-00004.
35. Caruso I, Montrone F, Boari L, et al. Lornoxicam versus diclofenac in rheumatoid arthritis: a double-blind, multicenter study. *Adv Ther*. 1994;11(3):132-8.
36. Pleiner J, Nell G, Branebjerg PE, et al. Safety of lornoxicam: an interim meta-analysis of comparative clinical trials. *Eur J Pain*. 2009;13(Suppl 1):191. doi: 10.1016/S1090-3801(09)60662-5.
37. Parada L, Marstein JP, Danilov A. Tolerability of the COX-1/COX-2 inhibitor lornoxicam in the treatment of acute and rheumatic pain. *Pain Manag*. 2016 Oct;6(5):445-54. doi: 10.2217/pmt.16.7.
38. Schink T, Kollhorst B, Varas Lorenzo C, et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS One*. 2018 Sep 19;13(9):e0203362. doi: 10.1371/journal.pone.0203362.
39. Темиркулова ША, Имашева СС, Жармаева ЛК, Насырова НЗ. Опыт применения ксефокама при лечении остеоартроза у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Научно-практическая ревматология. 2006;(2):114.
- Темиркулова ША, Имашева СС, Жармаева ЛК, Насырова НЗ. Experience of using xefocam in the treatment of osteoarthritis in patients with arterial hypertension (AH). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2006;(2):114. (In Russ.).
40. Верткин АЛ, Наумов АВ, Семенов ПА и др. Оценка безопасности применения лорноксикама и диклофенака натрия в общемединской практике. Клиническая Геронтология. 2009;15(2):21-6.
- Vertkin AL, Naumov AV, Semenov PA, et al. Safety assessment of the use of lornoxicam and diclofenac sodium in general medical practice. *Klinicheskaya Gerontologiya*. 2009;15(2):21-6. (In Russ.).
41. Хрипунова ИГ, Хрипунова АА, Мнацакян СГ. Ксефокам при купировании болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом (ОА). Научно-практическая ревматология. 2006;(2):119.
- Khripunova IG, Khripunova AA, Mnatsakanyan SG. Xefocam for pain relief in patients with osteoarthritis (OA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2006;(2):119. (In Russ.).
42. Ковальчук ВВ, Ефимов МА. Сравнительная характеристика эффективности и переносимости кратких курсов терапии различными нестероидными противовоспалительными препаратами при лечении пациентов с дорсалгиями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(1):55-58.
- Koval'chuk VV, Efimov MA. Comparative characteristics of the efficacy and tolerability of short courses of therapy with various non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of patients with dorsalgia. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(1):55-58. (In Russ.).

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.07.2025/14.09.2025/17.09.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Нижфарм». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by NIZHPHARM. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Раскина Т.А. <https://orcid.org/0000-0002-5804-4298>

Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>