

LORNOXICAM : A NEW ALTERNATIVE OF CHOICE FOR EFFECTIVE ANALGESIA

Nisamanee Satyapan

Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine, Bangkok 10400. The Military Technology Center, Bangkok 10200, Thailand.

ABSTRACT

Lornoxicam is a new NSAIDs belonging to the enolic acid chemical class shared by piroxicam and tenoxicam. It is rapidly eliminated, having short plasma elimination half-life of 3 - 5 hours which suggests its suitability for acute use in the postoperative period, in addition to its clinical efficacy in relieving chronic pain associated with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and ankylosing spondylitis. As most of NSAIDs, it provides effective analgesia in patients with acute pain after minor and major surgery, either as a substitute for or as an adjunct to opioid analgesia. The major advantage of NSAIDs is that, compared with opioid analgesics, they are relatively well tolerated when used in selected patients for short-term postoperative analgesia. Many clinical studies also support such indication of lornoxicam, so far.

Address correspondence and reprint requests to : Nisamanee Satyapan, B.Sc in Pharm, M.S. (Pharmacology), The Military Technology Center, Army Headquarter, Bangkok 10200, Thailand.
Tel. 297-8086, Fax. 297-8094, email: nsatyapan@yahoo.com

ยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรกเพื่อระงับปวดหลังผ่าตัดคืออนุพันธ์ของฝิ่นชนิดฉีด เช่น มอร์ฟีน, เพริดีน และ tramadol เป็นต้น เพราะยาเหล่านี้มีประสิทธิภาพในการระงับปวดได้ดีมาก แต่ต้องใช้ด้วยความรอบคอบ เนื่องจากเป็นยาเสพติด ถ้าใช้ขนาดสูงเกินไปอาจติดยา และยังสามารถส่งผลเสียต่อระบบต่างๆของร่างกายได้ โดยเฉพาะการกดการทำงานของระบบทางเดินหายใจและระบบหัวใจและหลอดเลือด ทำให้บางครั้งไม่สามารถเพิ่มขนาดเพื่อระงับปวดได้อย่างเต็มที่

จากปัญหาดังกล่าวทำให้มีความพยายามพัฒนายากลุ่มอื่นขึ้นมาใช้ทดแทน และพบว่าการใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ชนิดฉีดบางขนานเริ่มเป็นที่ยอมรับ โดย NSAIDs จะออกฤทธิ์ระงับปวดที่สมองส่วนกลาง กับมีฤทธิ์ยับยั้งการปวดที่เกิดจากการกระตุ้นของสารที่คล้าย prostaglandins ในบริเวณที่เซลล์ถูกทำลายนอกสมองส่วนกลาง แต่ความสมดุลระหว่างฤทธิ์ที่สมองส่วนกลางกับฤทธิ์นอกสมองส่วนกลางจะแตกต่างกันไปใน NSAIDs แต่ละขนาน เป็นเหตุให้ NSAIDs บางขนานมีฤทธิ์ระงับปวดอย่างเดียว แต่ไม่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ในขณะที่บางขนานอาจมีทั้งฤทธิ์ระงับปวด ลดไข้ และต้านการอักเสบ

NSAIDs ที่มีฤทธิ์ระงับปวดได้เท่ากับหรือดีกว่า อนุพันธ์ของฝิ่น (ในการผ่าตัดบางกรณี) มีเช่น diclofenac, indomethacin, flurbiprofen, naproxen และ ketorolac ซึ่งส่วนใหญ่จัดเป็น classical NSAIDs โดยอาจให้ร่วมกับอนุพันธ์ของฝิ่น เพื่อลดผลเสียของอนุพันธ์ของฝิ่นได้ และยังเริ่มมีการใช้

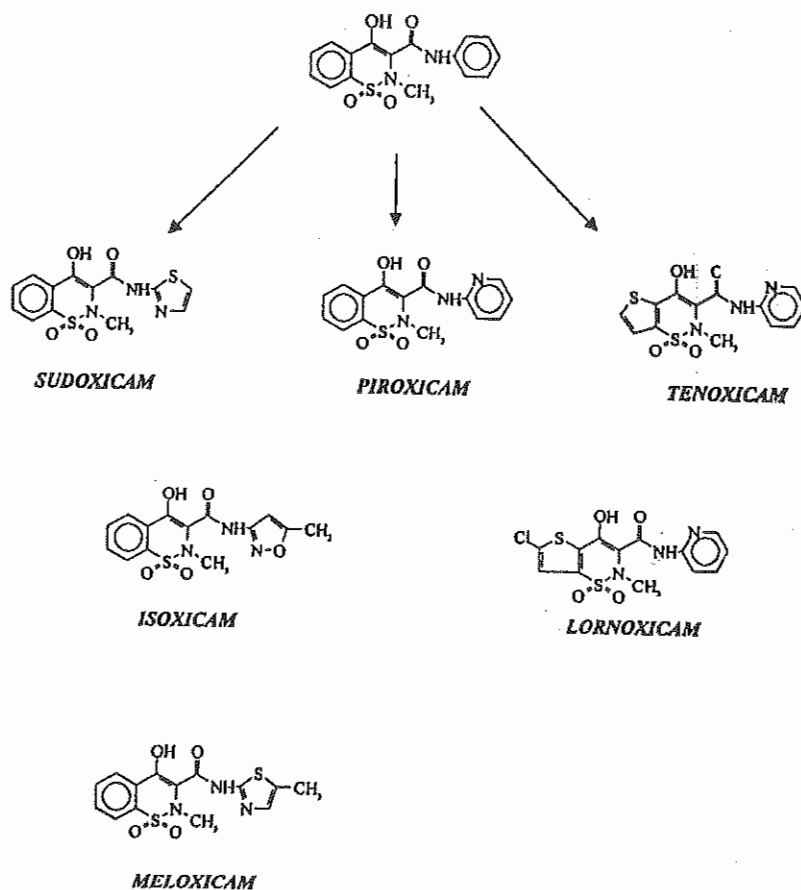
NSAIDs ในกลุ่ม oxicam (เช่น piroxicam, meloxicam เป็นต้น) ในการระงับปวดนี้เช่นกัน โดยมี lomoxicam เป็นอนุพันธ์ล่าสุดในกลุ่มที่มีการทดลองใช้ในข้อบ่งชี้²¹⁻²⁴

บทความนี้มีจุดมุ่งหมายที่จะรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับ lomoxicam ในทุกแง่มุมทางเภสัชวิทยาเท่าที่มีการศึกษาไว้จนถึงขณะนี้ เพื่อให้ผู้อ่านมีวิสัยทัศน์ต่อการใช้อยากลุ่ม NSAIDs กว้างขวางขึ้น

อนุพันธ์ oxicam คืออะไร¹

Oxicam เป็นอนุพันธ์กลุ่มหนึ่งของ NSAIDs ที่ได้รับการพัฒนาขึ้นให้มีโครงสร้างหลักต่างจาก NSAIDs กลุ่มเดิมซึ่งประกอบด้วย propionic acid โดย oxicam มีสูตรโครงสร้างหลักทางเคมีเป็น 4-hydroxy-1,2-benzothiazine-3-carboxamide หรืออาจเรียกเป็น 4-hydroxycarboxamide หรือ enolic group และเรียกสั้นๆ ว่า oxicam ตัวอย่างโครงสร้างทางเคมีของสมาชิกของ oxicam ดังแสดงในรูปที่ 1

Oxicam มี piroxicam เป็นยาต้นแบบในกลุ่ม อนุพันธ์ในกลุ่มนี้แสดงคุณสมบัติทางคลินิกหลายอย่างคล้ายแอสไพริน (รวมถึงฤทธิ์ในการระงับปวด ลดไข้ และต้านการอักเสบ) การดัดแปลงยาต้นแบบทำให้ได้อนุพันธ์ใหม่ 6 ขนานซึ่งแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มๆ ละ 3 ขนาน ได้แก่กลุ่มที่มี pyridine group คือ piroxicam, tenoxicam, lomoxicam และกลุ่มที่มี heterocyclic ชนิดอื่นคือ sudoxicam, isoxicam, และ meloxicam



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ oxicams

โครงสร้างหลักที่แตกต่างกันนี้ส่งผลให้ยาามีประจุแตกต่างกันใน pH ต่างๆ โดยที่ piroxicam, tenoxicam, lornoxicam จะเป็นกลาง (ไม่มีประจุ) ที่ pH 2-5 และจะมีประจุลบที่ pH 6 ในขณะที่ sudoxicam, isoxicam, meloxicam จะเป็นกลางที่ pH น้อยกว่า 4 และมีประจุลบที่ pH มากกว่า 4 ดังนั้นที่ pH ในร่างกายคน (physiological pH) oxicams ทุกขนานจะมีประจุลบ ซึ่งมีผลต่อการกระจายตัวของยาโดยเฉพาะการกระจายยาเข้าสู่สมองซึ่งยาจะต้องอยู่ในรูปที่ไม่มีประจุ อย่างไรก็ตามยังต้องมีการศึกษา

เพิ่มเติมในเรื่องนี้อีก

Oxicams มีเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญในคนดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งสรุปได้ว่าอนุพันธ์ส่วนมากจะจับกับโปรตีนในพลาสมาสูงมาก (> 90 %) มีปริมาณการกระจายตัว (Vd) ต่ำ มีค่าครึ่งชีวิตยาว ยกเว้น lornoxicam ที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นที่สุด

ปัจจุบัน sudoxicam และ isoxicam ถูกระงับการใช้ไปแล้วเพราะพบว่าไม่ปลอดภัยเพียงพอ ในขณะที่ piroxicam, tenoxicam, meloxicam เป็นยาที่ประสบความสำเร็จในการใช้รักษาโรคข้อเสื่อม

(degenerative joint disease), ระวังปวดหลังผ่าตัด รักษาการอักเสบจากการบาดเจ็บของเนื้อเยื่ออ่อน และรักษาอาการปวดศีรษะ

โดยได้รับการอนุมัติสำหรับข้อบ่งใช้เหล่านี้แตกต่างกันไปในแต่ละประเทศ

ตารางที่ 1 : เกสัชจลนศาสตร์ของ oxicams ในคน ¹

Drug	Binding (%)	Distribution volume (L/kg)	Total clearance (L/kg)
Sudoxicam	96.0	0.15-0.25	0.10-0.40
Isoxicam	96.5	0.17	0.30
Piroxicam	98.2	0.14	0.12-0.18
Tenoxicam	98.4	0.15	0.10-0.25
Meloxicam	99.7	0.15	0.47±0.16
Lornoxicam	99.7	0.20	3.40±1.20

Lornoxicam (Chlortenoxicam)

กลไกการออกฤทธิ์ ^{1,2}

Lornoxicam ออกฤทธิ์ยับยั้งได้ทั้งเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 โดยมีอัตราส่วนในการยับยั้งเอนไซม์ 2 ชนิดนี้ใกล้เคียงกับ NSAIDs กลุ่มดั้งเดิม เช่น diclofenac, ibuprofen แต่ต่ำกว่าค่าของ meloxicam จากอัตราส่วนนี้ทำให้คาดว่า lornoxicam จะมีผลเสียต่อกระเพาะอาหารและไตสูง คือจะทำให้เกิดการทำลายเยื่อบุทางเดินอาหารมากกว่า NSAIDs กลุ่มใหม่ที่เป็น specific COX-2 inhibitors แต่จากการศึกษาหลายแห่งแสดงให้เห็นว่า lornoxicam มีความปลอดภัยในจุดนี้สูงกว่า NSAIDs ที่ให้ค่า COX-1 / COX-2 ใกล้เคียงกัน¹

เภสัชจลนศาสตร์ ³

Lornoxicam ถูกดูดซึมได้เร็วและสมบูรณ์ แต่อาหารทำให้ยาถูกดูดซึมช้าลง มีค่าครึ่งชีวิตสั้นมากเมื่อเปรียบเทียบกับ oxicam ขนานอื่นๆ ค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิต

ในการขจัดยาไม่ขึ้นกับขนาดของยา (ประมาณ 4 ชั่วโมงโดยรวม) และผันแปรได้ปานกลางในแต่ละบุคคล ค่าความเข้มข้นสูงสุดของยา (C_{max}), เวลาที่ยาขึ้นถึงระดับสูงสุด (T_{max}) และพื้นที่ใต้โค้งของความเข้มข้นในพลาสมาต่อเวลา (AUC) เป็นสัดส่วนกับขนาดของยาที่ได้รับ ค่าการขจัดยาในผู้สูงอายุไม่แตกต่างจากในคนหนุ่มสาว (ตารางที่ 2)⁴

เช่นเดียวกับ NSAIDs ขนานอื่นๆ lornoxicam จับกับโปรตีนในพลาสมาสูง (> 90 %) ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยเอนไซม์ CYP2C9 ($P450_{TB}$) ซึ่งเป็น isoenzyme ของ Cyt P_{450} ยาถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระ 42.4% และ 50.6% ตามลำดับ โดยในปัสสาวะจะตรวจไม่พบยาในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง แสดงว่าในคน ยาถูกเปลี่ยนแปลงเป็นส่วนใหญ่โดยกระบวนการ hydroxylation และ conjugation ได้เป็นอนุพันธ์ที่ไม่มีฤทธิ์ (inactive metabolites) ยานี้ไม่มี enterohepatic circulation⁵

ตารางที่ 2 Pharmacokinetic parameters of lornoxicam (4 mg, p.o.) in normal elderly and younger subjects after single dosing.⁴

Parameter	Mean values ($\pm$ SD)	
	Young (n = 6)	Elderly (n = 5)
C _{max} (ng/mL)	291 ($\pm$ 117)	302 ($\pm$ 49)
T _{max} (h)	2 - 4	2 - 4
T _{1/2} (h)	4.7 ($\pm$ 1.3)	3.9 ($\pm$ 0.8)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1,856 ($\pm$ 624)	1,634 ($\pm$ 831)

ในสัตว์ทดลองเมื่อให้ยาขนาด 4 มก. วันละ 2 ครั้ง พบว่ายามีผ่านเข้าสู่สมอง ทำให้ยาไม่มีฤทธิ์ข้างเคียงต่อสมอง และฤทธิ์ส่วนใหญ่ของยาจะเกิดที่ส่วนปลาย อย่างไรก็ตามพบว่าเมื่อฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 2 หรือ 4 มก. วันละ 2 ครั้ง จะมีระดับของ endogenous opioids คือ dynorphin และ beta-endorphin สูงขึ้น ส่งผลให้อาการปวดในผู้ป่วยทุเลาลง แสดงว่ายาอาจมีฤทธิ์โดยตรงในการระงับปวดที่สมองส่วนกลางได้^{6,7}

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลของ lornoxicam กับ oxycam ขนาดอื่นๆ ที่ศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า lornoxicam มีฤทธิ์ระงับปวดและต้านการอักเสบมากกว่า piroxicam หรือ tenoxicam ประมาณ 10 เท่า และเกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตสั้นมาก

ปฏิกริยาสัมพันธ์กับยาอื่น

1. ยาลดกรด พบว่าเมื่อให้ร่วมกัน ยาลดกรดจะช่วยลดอาการข้างเคียงต่อทางเดินอาหารของ lornoxicam ซึ่งมีอาการได้ตั้งแต่ อาหารไม่ย่อย ร้อนแน่นหน้าอก จนถึงแผลเปื่อย โดยแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์และอะลูมิเนียมไฮดรอกไซด์ที่เป็นส่วนผสมในยา

ลดกรดจะทำให้ lornoxicam ถูกดูดซึมเร็วขึ้น แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ⁸

2. Cimetidine และ ranitidine เมื่อให้ cimetidine ขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้งจะมีผลให้ lornoxicam มีระดับในเลือดเพิ่มขึ้น และมีค่า clearance ลดลง ทั้งนี้เนื่องจาก cimetidine ซึ่งเป็น Cyt P₄₅₀ inhibitor ไปยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของ lornoxicam ด้วยกระบวนการ hydroxylation แต่เมื่อให้ lornoxicam ร่วมกับ ranitidine จะไม่มีผลดังกล่าว⁹

3. Warfarin Lornoxicam ทำให้ระดับ warfarin ในเลือดสูงขึ้น ส่งผลให้ prothrombin time ยาวขึ้น ซึ่งอาจมีสาเหตุจากยาไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ในตับที่ทำลาย warfarin และ/หรือไปไล่ที่ warfarin จากการจับกับโปรตีนในพลาสมา ดังนั้นต้องระวังเมื่อให้ NSAIDs รวมทั้ง lornoxicam ร่วมกับ warfarin^{10,11}

4. Digoxin เมื่อใช้ร่วมกับ lornoxicam จะทำให้ระดับ digoxin ลดลง และ lornoxicam อยู่ในร่างกายนานขึ้น ดังนั้นต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง โดยเฉพาะในรายที่ไตไม่ปกติ จนกว่าจะมีการศึกษาทางคลินิกมากกว่านี้¹²

5. Glibenclamide เชื่อว่า lornoxicam จะไล่ที่ glibenclamide จากการจับกับ

โปรตีนในพลาสมา ทำให้มีระดับ glibenclamide อีกระดับสูงขึ้น กระตุ้นการหลั่งอินซูลินมากขึ้น จึงต้องระวังการใช้ lornoxicam ร่วมกับยาลดน้ำตาลในเลือดกลุ่ม sulfonylurea¹³

6. Lithium Lornoxicam ทำให้ระดับ lithium ในเลือดสูงขึ้น จึงต้องระวังการเกิดพิษของ lithium ด้วย เมื่อให้ร่วมกัน¹⁴

7. Furosemide และยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop ขนานอื่นรวมทั้ง thiazides เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาหลอกพบว่า lornoxicam ด้านฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะโดยไม่มีผลต่อการขับโปแตสเซียม (ผลนี้เป็นผลของ NSAIDs ส่วนใหญ่ แต่ไม่ทุกขนาน)¹⁵

อาการไม่พึงประสงค์

ที่พบบ่อยคือ อาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ปวดกระเพาะอาหาร ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน กลืนลำบาก เบื่ออาหาร นอกจากนี้อาจมีอาการปวดศีรษะ มึนงง หัวใจเต้นแรง

Lornoxicam ชนิดฉีดอาจทำให้ปวดแดง ตึง บริเวณที่ฉีด

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยาในสภาวะต่อไปนี้ ได้แก่ แพ้ยาและ NSAIDs อื่นๆ ผู้ที่มีปัญหาเลือดออกง่าย มีแผลในกระเพาะอาหาร ไตผิดปกติ เลือดออกในสมอง เสียเลือดมากหรือขาดน้ำ ดับและหัวใจทำงานผิดปกติ สตรีมีครรภ์และให้นมบุตร และผู้ที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี

ข้อควรระวังพิเศษ

ต้องระวังในกรณีต่อไปนี้ ได้แก่ การทำงานของตับและไตผิดปกติ มีประวัติเลือดออกหรือเป็นแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ

ประโยชน์ในการรักษา

1. ใช้ด้านการอักเสบ มีการศึกษาเปรียบเทียบกับ NSAIDs ขนานอื่น เช่น naproxen, diclofenac และ indomethacin เพื่อรักษา rheumatoid arthritis (RA), osteoarthritis (OA) และ ankylosing spondylitis โดยใช้ lornoxicam ขนาดต่างๆ กัน ในระยะยาว พบว่าส่วนใหญ่ได้ผลดีใกล้เคียงกัน และมีอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารทั้งน้อยกว่า และ มากกว่า NSAIDs อื่นๆ¹⁶⁻¹⁸

นอกจากนี้ในสัตว์ทดลองยังพบว่า lornoxicam ทั้งชนิดฉีดและชนิดกินสามารถป้องกันการเสื่อมของกระดูกได้ ส่วนในคนยังพบว่ายายับยั้งการปลดปล่อยของ PDGF (platelet derived growth factor) จากเกล็ดเลือดเมื่อถูกเหนี่ยวนำด้วย collagen แสดงว่ายาอาจช่วยชะลอการทำลายของข้อกระดูกในผู้ป่วย RA ด้วย¹⁹

2. ใช้ระงับปวด มีการศึกษาเปรียบเทียบกับ NSAIDs และอนุพันธ์ของฝิ่นซึ่งพอสรุปได้ดังนี้

-การศึกษาโดย dental pain model พบว่า lornoxicam ขนาด 8 มก. และ 16 มก. ให้ผลระงับปวดได้ดีกว่าแอสไพรินขนาด 650 มก. และให้ผลพอกๆกับ ketorolac ขนาด 10 มก. และ lornoxicam ฉีดเข้ากล้ามเนื้อขนาดตั้งแต่ 8 มก. ขึ้นไป ให้ผลระงับปวดได้พอๆ

กับการฉีดมอร์ฟีนเข้ากล้ามเนื้อ โดยมีอาการข้างเคียงน้อยกว่ามอร์ฟีน²⁰

- ใช้ระงับปวดหลังผ่าตัด พบว่า lornoxicam ขนาด 8 มก. ให้ผลดีพอๆกับมอร์ฟีน เพธิดีน และ tramadol 50 มก. ในการผ่าตัด lumbar disk , laminectomy และมดลูกตามลำดับ และ lornoxicam ขนาด 16 มก. ให้ผลดีกว่า tramadol 100 มก. ในการผ่าตัด anterior cruciate ligament โดย lornoxicam มีอาการข้างเคียงทั้งหมดน้อยกว่า²¹⁻²⁵

- ใช้ระงับอาการปวดหลัง (low back pain) แบบเฉียบพลัน (เป็นข้อบ่งใช้ของ lornoxicam ในบางประเทศ) พบว่า lornoxicam ขนาด 8 มก. วันละ 2 ครั้ง ให้ผลดีพอๆกับ diclofenac ขนาด 50 มก. วันละ 3 ครั้ง และดีกว่ายาหลอก ในการปวดแบบเรื้อรัง (เป็นข้อบ่งใช้ที่ยังไม่ได้รับการอนุมัติ) พบว่า lornoxicam ขนาด 8 มก. วันละ 2 ครั้ง ให้ผลดีกว่า naproxen 500 มก. วันละ 2 ครั้ง และ lornoxicam ขนาด 4 มก. วันละ 2 ครั้ง ให้ผลดีพอๆกับ diclofenac ขนาด 50 มก. วันละ 2 ครั้ง และ naproxen 500 มก. วันละ 2 ครั้ง^{26,27}

- บรรเทาอาการปวดในโรคมะเร็ง มีการศึกษาในเรื่องนี้เพียง 2 รายงานซึ่งเป็นการศึกษาที่ต่อเนื่องกัน และได้ผลค่อนข้างดีเช่นเดียวกับการรักษา OA, RA ในระยะยาว โดยอาจใช้ร่วมกับอนุพันธ์ของฝิ่นได้ในขั้นที่ 2 และ 3^{28,29} อย่างไรก็ตามคงต้องมีการศึกษาในเรื่องนี้มากขึ้นจึงจะยืนยันได้ชัดเจน

รูปแบบของยาที่มีในประเทศไทย

ชนิดเม็ด ประกอบด้วย lornoxicam

ขนาด 4 มก. และ 8 มก.

ชนิดฉีด ประกอบด้วย lornoxicam ขนาด 8 มก.

สรุป

Lornoxicam เป็นยาในกลุ่ม NSAIDs ขนานใหม่ที่มีสูตรโครงสร้างเป็นอนุพันธ์ของ oxycam เหมือน piroxicam จึงออกฤทธิ์ยับยั้งทั้ง COX-1 และ COX-2 ทำให้มีฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารมากกว่า NSAIDs ที่เป็น selective COX-2 inhibitors แต่มีข้อดีกว่าอนุพันธ์ของ oxycam ขนานอื่นๆคือ มีฤทธิ์ลดการอักเสบและระงับปวดได้ดีกว่าในบางกรณี lornoxicam จึงเป็นยาที่เหมาะสมสำหรับ OA และ RA เช่นเดียวกับ classical NSAIDs และ selective COX-2 inhibitors ขนานอื่นๆ โดยต้องเลือกใช้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายที่ไม่มีภาวะที่เป็นข้อห้ามใช้ของยา ส่วนอาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารก็พบว่าส่วนมากจะมีความรุนแรงน้อยกว่า oxycam ขนานอื่น ซึ่งสามารถแก้ไขและอาจป้องกันได้

ยานี้มีจุดเด่นกว่า oxycam และ NSAIDs ขนานอื่นๆบางขนาน ตรงที่ใช้ระงับอาการปวดหลังผ่าตัดได้ดีกว่ายาที่เป็นอนุพันธ์ของฝิ่น และอาการข้างเคียงที่เกิดก็มีอันตรายน้อยเมื่อเทียบกับอาการข้างเคียงที่เกิดจากอนุพันธ์ของฝิ่นดังกล่าวแล้ว ทั้งยังมีโอกาสเกิดได้น้อยเพราะเป็นการใช้ระยะสั้นๆ ไม่มีการสะสมของยา ในร่างกาย และเพราะยามีค่าครึ่งชีวิตสั้นด้วย ดังนั้นจึงยังไม่พบว่ายาทำให้แผลผ่าตัดมีเลือดออกมากขึ้นแต่อย่างใด จึงเหมาะสมที่จะใช้ยานี้แทน

อนุพันธ์ของฝิ่นในรายที่ตับทำงานไม่ปกติ
อยู่ในภาวะที่มีปริมาณของเหลวในร่างกาย
ต่ำ ผ่าตัดลำไส้ มีโรคระบบทางเดินหายใจ

เป็นโรคประจำตัว (เช่น โรคหัวใจ) และผู้ที่มี
ประวัติติดยา

เอกสารอ้างอิง

1. McCormack K. The evolving NSAIDs : Focus on lornoxicam. *Pain Review* 1999; 6: 262-278.
2. McCormack K. Roles of COX-1 and COX-2, Letter to the editor. *J Rheumatol* 1998; 25 (11): 2279.
3. Turner P, Johnston A. Clinical pharmacokinetic studies with lornoxicam. *Postgrad Med J* 1990; 66 (Suppl.4):S28-9.
4. Ankier SI, Brimelow AS, Crome P, et al. Chlortenoxicam pharmacokinetics in young and elderly human volunteers. *Postgrad Med J* 1988;64:752-4.
5. Warrington St. J, Lewis Y, Dawnay A, Johnston A, Kovacs IB, Lamb E, Ravic M. Renal and gastrointestinal tolerability of lornoxicam, and effects on haemostasis and hepatic microsomal oxidation. *Postgrad Med J* 1990; 66 (Suppl.4): S35-S40.
6. Kullrich W, Klein G. Influence of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lornoxicam iv on the secretion of the endogenous opiate peptides dynorphin and beta-endorphin. *Aktuel Rheumatol* 1992;17: 128-32.
7. Pruss TP, Stroissnig H, Ferber HP. Lornoxicam, a novel, highly potent, anti-inflammatory and analgesic agent which does not penetrate the brain. *Third Interscience Conference on Inflammation, Antirheumatics, Analgesics and Immunomodulators* 1989; Mar 15-18; Monte Carlo.
8. Dittrich P, Radhofer-Welte S, Magometschnigg K, et al. The effects of concomitantly administered antacids on the bioavailability of lornoxicam, a novel highly potent NSAID. *Drugs Exp Clin Res* 1990; 16: 57-62.
9. Ravic M, Salas-Herrera I, Johnston A, et al. A pharmacokinetic interaction between cimetidine or ranitidine and lornoxicam. *Postgrad Med J* 1993; 69: 865-6.
10. Ravic M, Johnston A, Turner P, et al. A study of the interaction between lornoxicam and warfarin in healthy volunteers. *Hum Exp Toxicol* 1990; 9: 413-14.
11. Ravic M, Turner P. Study of a potential effect of chlortenoxicam on the anticoagulant activity of warfarin. *Eur J Pharmacol* 1990; 183: 1030.
12. Ravic M, Salas IG, Turner P. A clinical pharmacological study of chlortenoxicam and digoxin interaction. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36 (Suppl.): A262.
13. Ravic M, Johnston A, Turner P. Clinical pharmacological studies of some possible interactions of lornoxicam with other drugs. *Postgrad Med J* 1990; 66 (Suppl. 4): S30-4.
14. Ravic M, Salas-Herrera I, Johnston A, et al. Influence of lornoxicam: a new non-steroidal antiinflammatory drug on lithium pharmacokinetics. *Hum Psychopharmacol* 1993; 8: 289-92.
15. Hitoglou-Makedou A, Lawson M, Turner P, et al. Comparison of chlortenoxicam and indomethacin on frusemide-induced diuresis. *Postgrad Med J* 1989; 65: 821-3.
16. Kidd B, Frenzel W. A multicentre, randomised, double-blind study comparing lornoxicam with diclofenac in osteoarthritis. *J Rheum* 1996; 23: 1605-11.
17. Bernstein RM, Frenzel W. A comparative study of two dose regimens of lornoxicam and a standard dosage of naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Res* 1995; 7: 259-73.
18. Bernstein RM, Frenzel W, Calin HJ, Chi B, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of lornoxicam and indomethacin in ankylosing spondylitis. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1992; 12: 6-13.
19. Pruss TP, Stroissnig H, Radhofer-Welte S, et al. Overview of the pharmacological properties, pharmacokinetics and animal safety assessment of lornoxicam. *Postgrad Med J* 1990; (suppl. 4): 18-21.
20. Cooper SA, Beaver WT. A model to evaluate mild analgesics in oral surgery outpatients. *Clin Pharmacol Ther* 1967; 20:241-50.

21. Moote C. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of postoperative pain. *Drugs* 1992; 44 (Suppl. 5): 14-30.
22. Rosenow DE, Albrechtsen M, Stolke D. A comparison of patient-controlled analgesia with lornoxicam versus morphine in patients undergoing lumbar disk surgery. *Anesth Analg* 1998; 86: 1045-50.
23. Rosenow DE, van Krieken I, Stolke D, et al. Intravenous administration of lornoxicam, a new NSAID, and pethidine for postoperative pain: A placebo-controlled comparison. *Clin Drug Invest* 1996; 11: 11-9.
24. Staunstrup H, Ovesen J, Larson UT, et al. Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 1-8.
25. Ilias W, Jansen M. Pain control after hysterectomy: an observer blind, randomised trial of lornoxicam versus tramadol. *Br J Clin Pract* 1996; 50: 197-202.
26. Rainer F, et al. A prospective, multicentre, open label, uncontrolled phase II study of the local tolerability, safety and efficacy of intramuscular chlortenoxicam in patients with acute low back pain. *Eur. J Clin Res* 1996; 8:1-13.
27. Mayhofer F, et al. A multicentre, randomised, double-blind study comparing lornoxicam with conventional diclofenac in patients with chronic low back pain. *Ann Exp Clin Med* 1994; 56: 283-290.
28. Bugge C. A randomised, parallel group trial with chlortenoxicam (lornoxicam) and naproxen in patients with pain due to metastatic bone tumors. *Clinical Study Report CT 17*, 1993, Nycomed Pharma, Denmark.
29. Bugge C. An open continuation study with lornoxicam (chlortenoxicam) in patients with pain due to metastatic bone tumors. *Clinical Study Report CT 72*, 1993, Nycomed Pharma, Denmark.