

МЕЛОКСИКАМ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

От болей в суставах и позвоночнике при различных ревматических заболеваниях страдают миллионы людей, боли в периартикулярных тканях и мышцах сопровождают многие заболевания либо возникают как самостоятельное страдание. Наиболее распространенными заболеваниями, протекающими с хроническим болевым синдромом, являются ревматоидный артрит (РА), спондилоартропатии (СА) и остеоартроз (ОА). В различные периоды жизни боль в связи с поражением компонентов опорно-двигательного аппарата встречается у 20–45% населения земного шара, чаще у женщин, чем у мужчин, и в старших возрастных группах [1].

Хронический характер болевого синдрома большинства ревматических заболеваний обусловлен развитием воспаления в синовиальной оболочке суставов в связи с гиперпродукцией большого количества провоспалительных агентов, модуляцией функции иммунокомпетентных клеток и их пролиферацией, деструктивным действием протеаз [2]. Даже ОА — заболевание, которое принято относить к дегенеративным поражениям суставов, также характеризуется развитием синовита и является показанием для назначения препаратов, купирующих воспалительный процесс. Болевой синдром неизбежно сопутствует воспалению в суставе, хотя его интенсивность не всегда коррелирует с выраженностью воспаления.

Противовоспалительная терапия хронических воспалительных артропатий проводится длительно, так как при таких заболеваниях, как РА, СА, спонтанные ремиссии практически отсутствуют. Поэтому больные вынуждены многие месяцы и годы принимать средства, уменьшающие боль и воспаление. Необходимость длительной терапии предъявляет симптоматическому лечению требования быстрого развития эффекта, выраженности эффекта, переносимости при длительном приеме.

Лечение больных ОА осложняется пожилым возрастом большинства больных, наличием у них сопутствующих заболеваний и необходимостью сопутствующей терапии. Все эти факторы относятся к факторам риска развития осложнений противовоспалительных препаратов. Проблема коморбидности при ОА всегда беспокоит клиницистов. В последние годы появляются все новые данные о частоте сопутствующей патологии у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в первую очередь у больных ОА. По данным обследования более 9000 больных в Сербии [3] (рис. 1) сопутствующая патология выявлялась более чем у 60% пациентов.



В исследовании случай-контроль [4], проведенном в Великобритании, при сравнении частоты развития коморбидности у 11 375 больных ОА в сравнении с 11 780 лицами без ОА было выявлено увеличение частоты при ОА: ожирения в 2,25 раза, гастрита в 1,98 раза, флебитов в 1,8 раза, грыж диафрагмы в 1,8 раза, ишемической болезни сердца (ИБС) в 1,73 раза, дивертикулеза кишечника в 1,63 раза. По мнению многих авторов наиболее частыми коморбидными состояниями являются артериальная гипертензия, ИБС и диабет [3–9]. С одной стороны, они являются общеизвестными факторами риска непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). С другой стороны, прием НПВП усугубляет течение артериальной гипертонии (АГ), уменьшает эффективность антигипертензивной терапии, может усугубить застойную сердечную недостаточность (ЗСН) [10–13]. Нарастание частоты НПВП — гастропатии у лиц пожилого возраста хорошо известно (рис. 2). В меньшей степени освещено в литературе, что прием НПВП в 2 раза увеличивает риск развития ЗСН и двукратно увеличивает риск госпитализации по поводу ЗСН [12, 13], а у лиц, имеющих ЗСН, прием НПВП увеличивает риск ее нарастания в 10,5 раз.

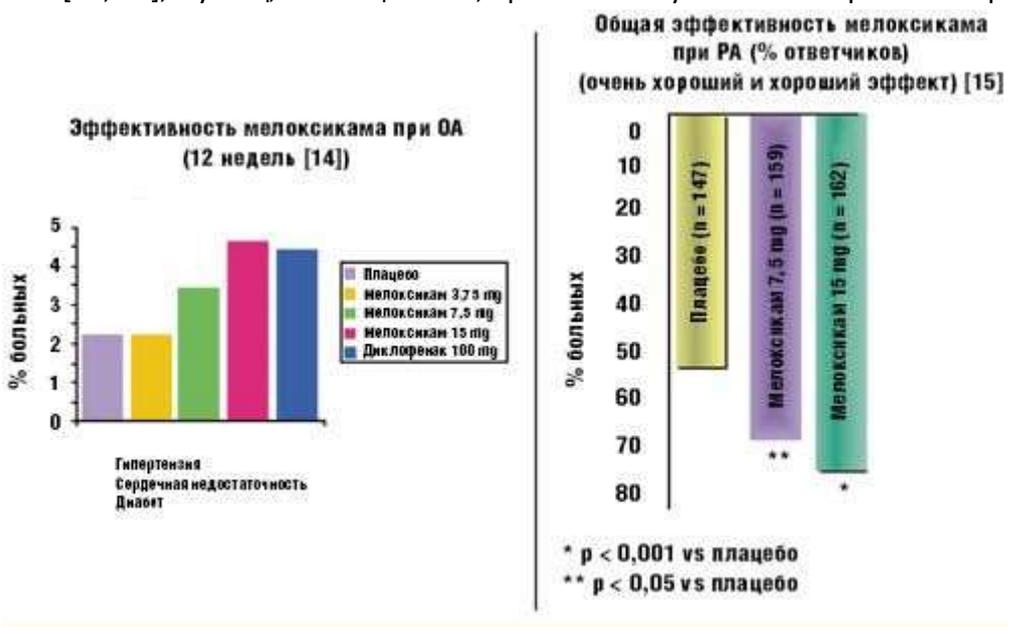


Рис. 2. Эффективность мелоксикама при ОА и РА в РКИ

Таким образом, требования к медикаментозной терапии, способной уменьшить выраженность воспаления и боли, с учетом необходимости длительного приема препаратов определяются выраженностью анальгетического и противовоспалительного эффекта и их безопасностью.

Селективный ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) мелоксикам широко используется в медицинской практике. Мелоксикам является производным оксикамовой кислоты и имеет большой период полувыведения: максимальная концентрация (С_{max}) в плазме после приема 15 мг препарата достигается через 7 часов, время полувыведения составляет 20–24 часа, поэтому он назначается 1 раз в день в дозе 7,5 или 15 мг, что удобно для пациента. Мелоксикам структурно отличается от других ЦОГ-2 ингибиторов, например «коксибов», и связывается с верхней частью канала ЦОГ-2, а не с боковой частью этого фермента, как целекоксиб. Мелоксикам хорошо связывается с белками плазмы (99,5%) и легко проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация составляет 45–57% от концентрации в плазме [10].

Эффективность мелоксикама оценена в ряде крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) при ОА (исследования MELISSA, n = 9323; SELECT, n = 8656; в США, n = 774), при РА (n = 894), анкилозирующем спондилоартрите (АС) (n = 473) (рис. 2, 3).

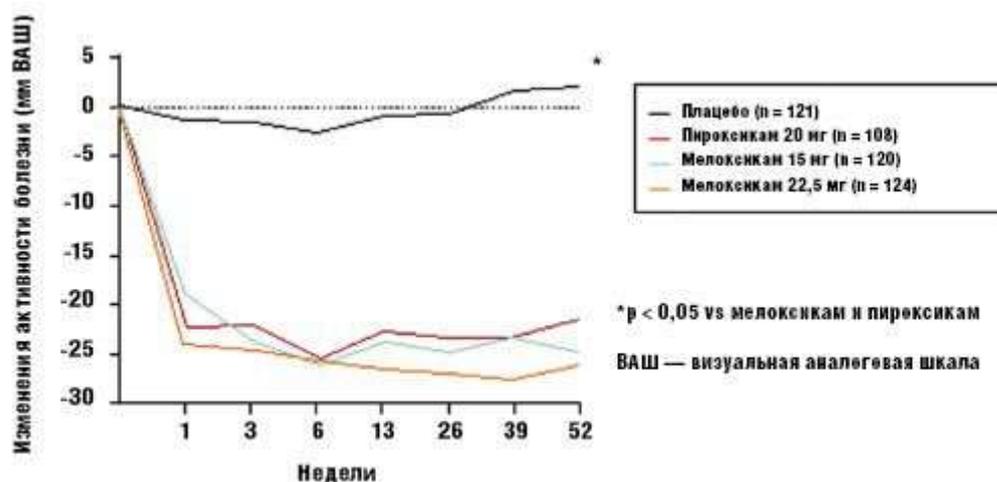


Рис. 3. Эффективность мелоксикама при АС в РКИ [16]

Было показано, что эффективность мелоксикама при лечении больных ОА равна эффективности неселективных НПВП (диклофенака, пироксикама) [14], а переносимость намного лучше [17, 18] (рис. 4). Препарат продемонстрировал равнозначную эффективность с неселективными НПВП и при РА, и при анкилозирующем спондилоартрите [15, 16].



Рис. 4. Дни, проведенные в больнице в связи с побочными эффектами со стороны ЖКТ [17, 18]

В последнее время во врачебную практику внедрена новая парентеральная форма мелоксикама для внутримышечного введения. Необходимость создания этой формы связана с тем, что, в связи со значительным временем полувыведения мелоксикама, его концентрация при приеме таблетированной формы стабилизируется в крови пациента только на 3–4 день. Поэтому для быстрого купирования выраженной или острой боли и была разработана парентеральная форма. Фармакокинетические исследования показали, что внутримышечное применение мелоксикама приводит к более быстрой абсорбции препарата, чем при его пероральном применении; максимальная плазменная концентрация достигается уже через 1,5 часа после в/м введения по сравнению с 5–7 часами после перорального применения [19]. При этом 90% Стах достигается уже через 30–50 минут после инъекции. Такое увеличение абсорбции определяет более быстрое начало действия мелоксикама, вводимого в/м, по сравнению с пероральным применением (рис. 5).

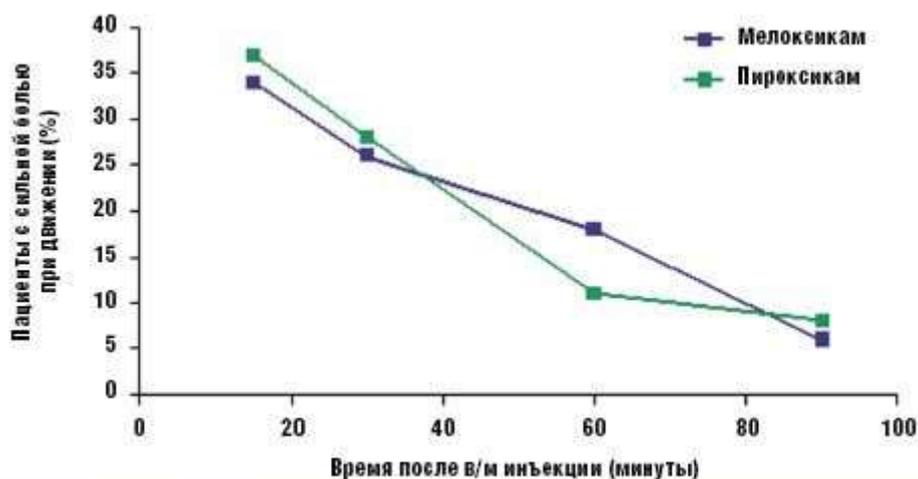


Рис. 5. Мелоксикам: начало эффекта при острой боли

Чтобы в/м введение могло рассматриваться как альтернатива пероральному способу введения, необходима очень хорошая локальная переносимость. Однако многие НПВП плохо переносятся при в/м введении, вызывая локальное раздражение тканей и некроз, часто в сочетании с системными неблагоприятными явлениями [20]. При работе на

кроликах было показано, что локальная переносимость мелоксикама лучше, чем у других НПВП. После его в/м введения не было обнаружено гистопатологических изменений, в то время как при использовании пироксикама или диклофенака развивалась обширная зона некроза.

Преимущество использования в/м формы мелоксикама по сравнению с таблетированной было продемонстрировано при РА [20, 21], при ОА [21], при люмбоишалгическом синдроме [22]. Российское многоцентровое исследование по изучению эффективности в/м формы мелоксикама в лечении 670 больных с патологией суставов (ОА — 384 больных и РА — 286 больных) показало, что эффект при введении мелоксикама в мышцу развивается у большинства больных уже в течение первого часа после 1-й инъекции, нарастает в течение первых трех дней и далее продолжает нарастать при переходе на пероральную форму, так что к концу курса лечения было получено достоверное уменьшение боли (в покое и при движении) и улучшение функции (рис. 6).

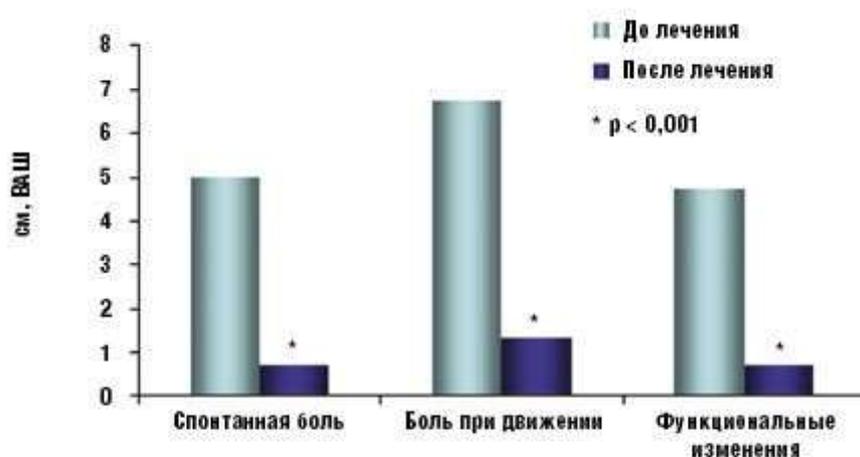


Рис. 6. Динамика спонтанной боли, боли при движении и функциональных ограничений после полного курса лечения мелоксикамом [22]

Такой ступенчатый способ назначения мелоксикама — в/м инъекции препарата в течение трех дней и последующий переход на таблетированную форму может быть особенно полезен при лечении артроза межпозвоночных суставов и при других причинах болей в спине (остеохондроз), где выраженность и острота боли может быть гораздо большей, чем при ОА периферических суставов. При сравнении эффективности и переносимости парентеральных форм мелоксикама и пироксикама при лечении острых болей в области плечевого сустава у 599 больных через 7 дней степень уменьшения боли была равной в обеих группах больных. Однако мелоксикам обладал более быстрым началом действия: в первые 3 дня терапии боль уменьшалась при инъекциях 7,5–15 мг мелоксикама у большего числа больных, чем среди получавших инъекции 20 мг пироксикама [23].

Это объясняется различиями в фармакокинетике этих двух препаратов (мелоксикам достигает стабильной концентрации в плазме через 3–4 дня, а пироксикам — через 7–10 дней). Следует учитывать, что пироксикам является одним из наиболее плохо переносимых НПВП, применение которого в пожилом возрасте у больных ОА крайне нежелательно, поэтому пироксикам обычно используют при лечении молодых людей, не имеющих сопутствующей патологии. Быстрое уменьшение спонтанной боли и боли при движении происходит при использовании парентеральной формы мелоксикама в лечении обострения люмбоишалгического синдрома (радикулопатия, миофасциальные и мышечнотонические расстройства) [22], когда быстрота развития эффекта необходима не

только из-за выраженности боли, но и для предупреждения развития эффекта «вторичной гипералгезии» и хронизации патологического процесса. Назначение мелоксикама в/м позволило добиться уменьшения через 1 час после 1-й инъекции спонтанной боли примерно в 2 раза, а боли при движении — более чем в 2 раза, а после 3-й инъекции — соответственно на 77% и 78%.

Безопасность мелоксикама при лечении основных заболеваний суставов и позвоночника ревматологического профиля была оценена в метаанализе 1999 года [24], который включил данные 10 исследований (рис. 7).

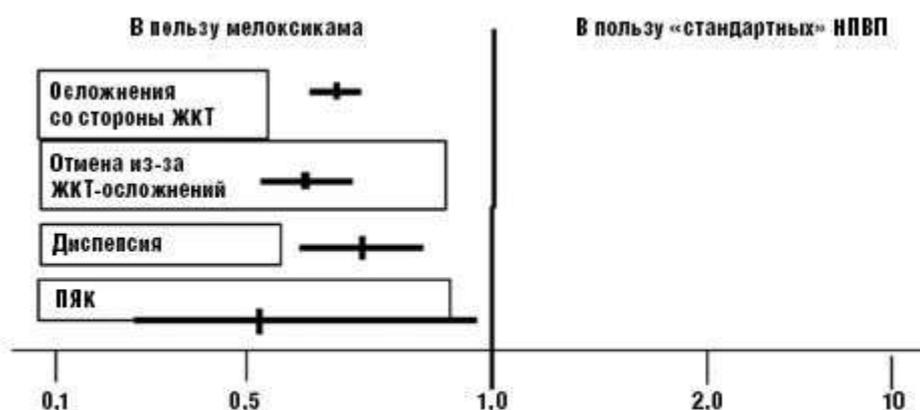


Рис. 7. Переносимость мелоксикама: заключение по результатам метаанализа [24]

По данным метаанализа результатов 10 опубликованных исследований мелоксикам имел преимущества перед диклофенаком, пироксикамом и напроксеном:

- по числу осложнений со стороны ЖКТ: снижение риска на ~36%;
- по частоте отмены из-за осложнений со стороны ЖКТ: снижение риска на ~41%;
- по частоте перфораций, язв, кровотечения из верхних отделов ЖКТ: снижение риска на ~48%;
- по частоте развития диспепсии: снижение риска на ~27%.

В рандомизированных клинических исследованиях была показана высокая безопасность мелоксикама. За последнее десятилетие накоплен большой опыт использования мелоксикама в реальной клинической практике, когда лечение проводится пациентам самого различного возраста, имеющим сопутствующие и подчас тяжелые заболевания, получающим различные медикаменты, что усложняет проведение анальгетической и противовоспалительной терапии.

Представленные Zeidler H. и соавт. [25] данные о результатах лечения 13 307 больных с патологией суставов в обычной врачебной практике в Германии позволяют оценить место мелоксикама по мнению 2155 врачей. Большая часть пациентов (60%) до назначения мелоксикама получала другие НПВП: в 43,2% случаев их назначение не было эффективным, а у каждого 5-го больного — не переносимым. В этой группе больных частота нежелательных реакций, приведших к отмене препарата при приеме 7,5 мг/сутки мелоксикама, составила 0,7% и 15 мг/сутки — 0,6%; развитие осложненных язв ЖКТ отмечено у 2 из 8652 больных, получавших 7,5 мг/сутки мелоксикама, и еще у 2 из 4448 больных при суточной дозе мелоксикама 15 мг. Напомним, что применение неселективных

НПВП приводит к развитию язв верхних отделов ЖКТ в 12–19% случаев, а осложненных язв примерно в 0,4% случаев [26]. При этом у многих больных (до 80%) возникновение язвенного повреждения слизистой ЖКТ происходит безболезненно [26], что препятствует своевременному назначению гастропротективной терапии.

В проведенном фармакоэкономическом исследовании безопасности мелоксикама у больных, имеющих факторы риска развития НПВП-гастропатии, по сравнению с другими НПВП [27] были получены очевидные подтверждения достоверно лучшей переносимости мелоксикама (табл. 1),

Таблица 1

Переносимость мелоксикама у больных с факторами риска ЖКТ-осложнений (фармакоэкономическое исследование) [22]

	Мелоксикам n = 2530	НПВП n = 1996	P
Побочные эффекты	2,5%	3,6%	0,04
Побочные эффекты ЖКТ	1,8%	3,2%	0
Диспепсия	0,08%	0,35%	0,05
Боли в животе	0,91%	1,9%	0,01
Гастрит	0,08%	0,6%	0
ЖКТ-кровотечение	0,08%	0,5%	0,01

в том числе по частоте развития кровотечения из верхних отделов ЖКТ (рис. 8).

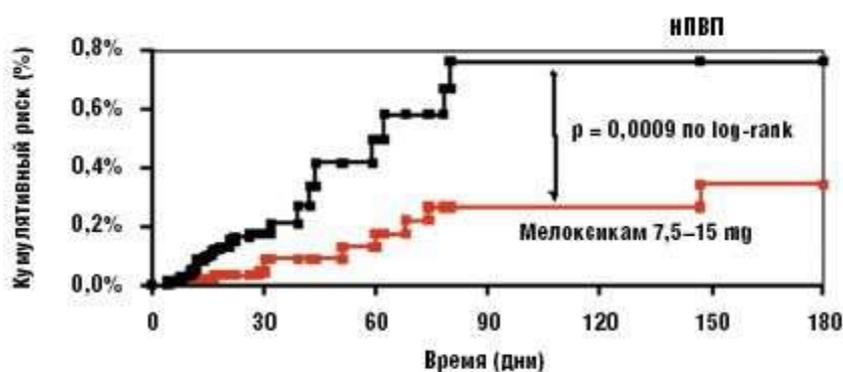


Рис. 8. Переносимость мелоксикама: перфорации, обструкции, кровотечения при использовании терапевтических доз

Проблемы НПВП-гастропатии довольно часто обсуждаются в литературе. Реже приводятся данные об осложнениях со стороны почек. Неселективные НПВП вызывают снижение уровня простагландинов почек, что приводит к нарушению экскреции Na, задержки жидкости, развитию артериальной гипертензии или ухудшению ее течения. При этом уменьшается эффективность антигипертензивных препаратов, что диктует необходимость тщательного мониторинга АД и коррекции дозы бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретиков. По результатам патологоанатомических исследований у больных РА, которые вынуждены годами принимать полноценные терапевтические дозы неселективных НПВП, в 60–100% отмечается интерстициальный нефрит.

Возможно развитие острой почечной недостаточности (ОПН). Тщательный анализ риска развития ОПН у больных пожилого возраста проведен в США [28]. По программе оценки эффективности и безопасности лекарственных средств, назначенных между 1999 и 2004 гг.

лицам старше 65 лет, были оценены побочные эффекты НПВП при условии их приема 6 и более месяцев. Больные, получавшие два НПВП одновременно, из исследования были исключены. Из 183 446 пациентов, средний возраст которых составил 78 лет, ОПН, приведшая к госпитализации, отмечена была у 870 пациентов. Наиболее частым НПВП, назначенным этой группе больных, был целекоксиб, его принимал каждый третий пациент. В табл. 2 приведены относительный риск и 95% доверительный интервал развития ОПН при приеме различных НПВП в сравнении с целекоксибом.

Таблица 2		
Ассоциация между ОПН и приемом НПВП (RR и 95% CI) [22]		
Препарат	Конечная точка — ОПН, приведшая к госпитализации (n = 870)	Конечная точка – все случаи ОПН (n = 962)
Целекоксиб	1,0	1,0
Рофекоксиб	1,50 (1,25–1,81)	1,45 (1,21–1,73)
Вальдекоксиб	1,02 (0,74–1,40)	1,01 (0,74–1,38)
Диклофенак	0,88 (0,57–1,39)	0,98 (0,6–1,41)
Ибупрофен	1,42 (1,12–1,89)	1,57 (1,25–1,96)
Индометацин	3,12 (2,40–4,04)	2,84 (2,21–3,65)
Мелоксикам	0,83 (0,60–1,14)	0,93 (0,56–1,55)
Напроксен	1,07 (0,82–1,41)	1,13 (0,87–1,48)

Достоверное увеличение риска развития ОПН на 50% и 100% получены для ибупрофена и индометацина соответственно. Из таблицы видно, что мелоксикам имеет наименьший риск развития ОПН среди проанализированных селективных и неселективных НПВП.

Обе эти сводки представляют несомненный интерес для клиницистов, так как основаны не на результатах научных исследований, а на основании сообщений практикующих врачей.

В последние годы обсуждается еще один аспект безопасности НПВП — возможность усугубить течение сердечно-сосудистых заболеваний. Теоретически нарастание тромбогенного риска селективных ингибиторов циклооксигеназы 2-го типа может быть обусловлено их ингибацией простагландин-12 («антитромбогенный» простагландин), относительным увеличением синтеза тромбосана A2 («тромбогенный» простагландин) при применении у больных с РА или системной красной волчанкой, то есть при заболеваниях, при которых риск тромбозов увеличен. После того как были получены данные о некотором увеличении риска сердечно-сосудистых заболеваний на фоне применения рофекоксиба [29], был проведен ряд дополнительных исследований влияния НПВП на функции сердечно-сосудистой системы.

В 2001 году были доложены результаты метаанализа результатов лечения мелоксикамом 27 000 больных [30]. По этим данным частота сердечно-сосудистых нежелательных реакций при лечении мелоксикамом не была выше, чем при использовании неселективных НПВП. Имеется сообщение о пробном исследовании применения мелоксикама в дозе 15 мг внутривенно при остром коронарном синдроме у 60 пациентов, получавших стандартное лечение Аспирином и Гепарином, в сравнении с 60 больными, получавшими такие же дозы Аспирина и Гепарина без назначения мелоксикама. Оказалось, что добавление мелоксикама к стандартной терапии при оценке исходов острого коронарного синдрома (рецидив стенокардии, инфаркт миокарда (ИМ) или смертельный исход) привело к уменьшению частоты отрицательных исходов с 38,3% до 15% во время пребывания в стационаре и с 48,3% до 26,7% через 90 дней после лечения [31].

Риск развития острого ИМ при использовании селективных и неселективных НПВП был оценен в трех популяциях в трех странах (Великобритания, Канада и США) [32].

Целью исследования было оценить риск развития ИМ у пациентов, принимающих ингибиторы ЦОГ-2, мелоксикам и другие НПВП, по сравнению с диклофенаком; проверить сопоставимость данных по трем популяциям; всего проанализировано 60 473 случая лечения НПВП и 248 768 случаев контроля. Были получены следующие результаты:

- *В одной когорте мелоксикам был связан со сниженным риском развития ИМ, в двух — не было установлено какого-либо эффекта (хотя относительный риск в обоих исследованиях был снижен).*
- *В одной когорте напроксен был связан со сниженным риском развития ИМ, а в двух — риск был несколько повышен.*
- *В двух когортах риск развития ИМ при приеме рофекоксиба был несколько повышен по сравнению с диклофенаком.*
- *В одной когорте было обнаружено небольшое увеличение риска для ибупрофена по сравнению с диклофенаком.*
- *Не было обнаружено различий между целекоксибом и диклофенаком.*
- *В GPRD (Великобритания) не было обнаружено значительных различий, хотя относительный риск для мелоксикама был ниже 1,0, а для напроксена был несколько повышен.*
- *В RAMQ (Канада) было обнаружено небольшое статистически значимое увеличение риска при приеме рофекоксиба и снижение риска при приеме мелоксикама и напроксена.*
- *В VA (США) было обнаружено небольшое, но статистически значимое увеличение риска для рофекоксиба, напроксена и ибупрофена и снижение риска для мелоксикама.*

Риск развития ИМ у пациентов с текущим приемом рецептурных НПВП (мелоксикам, целекоксиб и рофекоксиб) по сравнению с текущим приемом диклофенака представлен в табл. 3.

Таким образом, по результатам РКИ и пострегистрационных исследований мелоксикама:

- *Выявлена его отчетливая анальгетическая и противовоспалительная активность при хронических заболеваниях суставов и позвоночника, а также при острых болевых синдромах (люмбоишалгии).*
- *Подтверждена по результатам реальной клинической практики при лечении многотысячных когорт больных высокая желудочно-кишечная переносимость, ранее выявленная в двойных слепых контролируемых исследованиях.*
- *Широкомасштабные фармакоэпидемиологические исследования подтверждают низкий риск тяжелых побочных эффектов со стороны ЖКТ, ранее установленных в контролируемых клинических испытаниях и в процессе метаанализа.*
- *Не отмечено увеличения частоты кардиоваскулярной токсичности.*

Эти данные подтверждает и исследование IMPROVE [33], в котором оценивался «терапевтический успех» мелоксикама при ОА. Для оценки «терапевтического успеха» были приняты следующие параметры (конечная точка): завершение исследования без перехода на прием другого НПВП или завершение исследования и отсутствие

необходимости принимать НПВП. Мелоксикам был назначен 662 больным и другие НПВП — 647 больным. Конечной точки достигли 67% из группы больных, принимавших мелоксикам, и 45% больных из группы сравнения ($p < 0,0005$) (рис. 9).

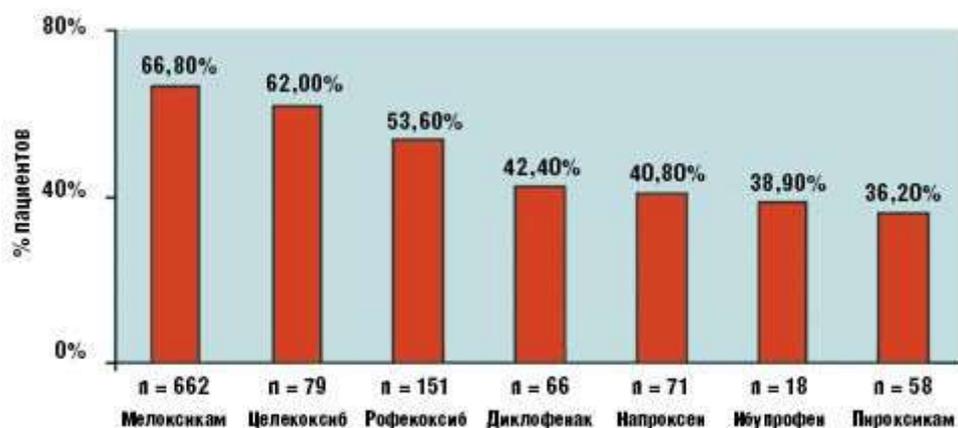


Рис. 9. Терапевтический «успех» мелоксикама по сравнению с другими НПВП [33]

Отмена лечения из-за побочных реакций была соответственно у 12% и 20% больных, из-за отсутствия эффекта — у 16% и 28% больных. Приверженность больных приему мелоксикама свидетельствует о высокой эффективности этого препарата.

Литература

1. Насонов Е. Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата // *Врач.* № 4. 2002. С. 15–19.
2. Scott D. *Text book of rheumatology.* Philadelphia. 1999.
3. Damjanov M. // VI International Meeting, Crete, 2008.
4. Kadam U. T., Jordan K., Craft P. R. *Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales* // *Ann. Rheum. Dis.* 2004, 63: 408–414.
5. Caporali R., Cimmino M. A., Sazzi-Puttini P. et al. *Osteoarthritis in general and specialist practice in Italy: the AMICA study* // *Sem. Arthr. Rheum.* 35: 31–37.
6. Верткин А. Л., Наумов А. В. *Остеоартроз: стратегия ведения больных при соматической патологии* // *РМЖ.* 2007, том. 15, № 4.
7. Верткин А. Л., Алексеева Л. И., Наумов А. В. и др. *Остеоартроз в практике врача-терапевта* // *РМЖ.* 2008, том 16, № 7.
8. Rosemann T., Laux G., Szecsenyi J. *Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients* // *J. Orthoped. Surg.* 2007, 2: 12.
9. Van Dijk G. M., Venhof C., Schellevis F. et al. *Comorbidity, limitation in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee* // *BMS Musculoskeletal Disord.* 2008, 9: 95–99.
10. Warksman J. C. *Nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: are they safe-* // *Ann. Rharmacother.* 2007, 41: 1163–1173.
11. Савенков М. П., Бродская С. А., Иванов С. Н., Судакова Н. И. *Влияние нестероидных противовоспалительных средств на антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ* // *РМЖ.* 203, № 19: 1056–1059.

12. Page J., Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients // *Arch. Int. Med.* 2000, 160: 777–784.
13. Heerdink E. R., Leufkens H. G., Herings R. M. C. et al. NSAIDs associated with increase risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics // *Arch. Int. Med.* 1998, 158: 1108.
14. Yocum D., Fleishmann R., Dalgin P. et al. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple doses, placebo-controlled trial. The Meloxicam Osteoarthritis Investigators // *Arch. Int. Med.* 2000. V. 160. P. 2947–2954.
15. Lemmel E. M. Efficacy meloxicam in the treatment of rheumatoid arthritis: a 12-week, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Rheum.* 1997, 24: 282–290.
16. Dougados M., Gueguen A., Nakache J.-P. et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study- A one-year versus 6-weeks nonsteroidal antiinflammatory drug trial // *Rheumatology.* 1999. V. 38. P. 235–244.
17. Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study // *J. Rheum.* 1998, 37: 937–945.
18. Dekueker J., Hawkey C., Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor meloxicam compared with piroxicam: results of the Safety Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis // *J. Rheum.* 1998, 37: 946–951.
19. Davies N. M., Skjodt N. M. Clinical pharmacokinetics of meloxicam: a cyclo-oxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug // *Clin. Pharmacokinet.* 1999, V. 36: 115–126.
20. Combe B., Velicitat P., Garson N., Bluhmki E. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients // *Inflamm. Res.* 2001, V. 50, Suppl. 1: S10–16.
21. Цветкова Е. С. Эффективность и переносимость ступенчатой терапии мовалисом (мелоксикамом) при ревматических заболеваниях // *Тер. архив.* 2004, № 12, 78–80.
22. Алексеев В. В. Применение мелоксикама в лечении люмбагошалгического синдрома // *РМЖ.* 2003, том 7, № 11: 416–418.
23. Vidal L., Kneer W., Baturone M. et al. Meloxicam in acute episodes of soft-tissue rheumatism of the shoulder // *Inflam. Res.* 2001, V. 50, Suppl. 1: S24–29.
24. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials // *Am J Med.* 1999; 107 (6A): 48S–54S.
25. Zeidler H., Kaltwasser J. P., Leonard J. P. et al. Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice: postmarketing observational cohort study of 13307 patients // *J. Clin. Rheum.* 2002. V. 8. P. 305–315.
26. Singh G., Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAIDs induced gastrointestinal complications // *J. Rheum.* 1999. V. 26 (Suppl. 56). P. 18–24.
27. Martin R. M., Biswas P., Mann R. D. The incidence of adverse events and risk factors for upper gastrointestinal disorders associated with meloxicam use amongst 19087 patients in general practice in England: cohort study // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000, V. 50: 35–42.
28. Winkelmeier W. C., Waikar S. S., Mogun H., Solomon D. H. Nonselective and Cyclooxygenase-2-Selective NSAIDs and acute kidney injury // *Am. J. Med.* 2008, 121: 1092–1098.
29. Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. «Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* 2000, 343: 1520–1528.
30. Singh G. Meloxicam does not increase the risk of acute myocardial infarction, congestive heart failure, edema or hypertension compared to NSAIDs: results from a pooled analysis of 27039 patients [abstract] // *Eur. Congress of Rheumatology. Prague, 2001, June 13–16.*
31. Altman R., Luciarci H. L., Muntaner J. et al. Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: The

Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Instable Angina Treatment –2 (NUT-2) Pilot Study // Circulation. 2002, V. 196: 191–195.

32. Lewis M. F., Miller D. R., Rahme E. et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006; 15: S59.

33. Singh G., Triadafilopoulos G. *Meloxicam has a low risk of serious gastrointestinal complication: pooled analysis of 27039 patients: the results of the IMPROVE trial // EULAR Congress. 2001, Prague.*

**Н. В. Чичасова, доктор медицинских наук, профессор
НИИ ревматологии РАМН, Москва**