

Мелоксикам в России: 20 лет вместе

А.Е. КАРАТЕЕВ, Е.Л. НАСОНОВ

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

Аннотация

Мелоксикам — один из наиболее широко применяемых представителей группы нестероидных противовоспалительных препаратов, используемых в нашей стране. Он применяется в российской клинической практике в течение 20 лет и зарекомендовал себя как эффективный и достаточно безопасный анальгетический и противовоспалительный препарат. За этот срок реализовано почти 48 млн упаковок оригинального мелоксикама, миллионы жителей нашей страны прошли успешное лечение этим препаратом. Проведено как минимум 29 российских клинических испытаний оригинального мелоксикама, участниками которых стали 3736 больных. Во всех работах мелоксикам демонстрировал хороший терапевтический потенциал (существенное улучшение отмечено у более 75% больных) и низкую частоту побочных эффектов, которая в среднем составила 6,4% (в группах контроля 30,5%). Хорошая переносимость оригинального мелоксикама (мовалис) подтверждается данными Росздравнадзора, который зафиксировал с декабря 2008 г. по июль 2015 г. (за 7 лет) лишь 120 спонтанных сообщений о нежелательных явлениях, отмеченных при использовании этого препарата. Это число представляется ничтожно малым с учетом количества мелоксикама, реализованного за данный период — около 30 млн упаковок. Огромный опыт применения этого препарата в клинической практике и широкая серия национальных клинических исследований поддерживают высокую репутацию оригинального мелоксикама у российских врачей и пациентов. В настоящем обзоре кратко представлены данные российских и основных зарубежных клинических исследований, в которых изучались лечебное действие и безопасность мелоксикама.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, мелоксикам, эффективность, безопасность.

Meloxicam in Russia: 20 years together

A.E. KARATEEV, E.N. NASONOV

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Meloxicam is one of the most commonly used representatives of the group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs prescribed in our country. It has been used in Russian clinical practice for 20 years and established itself as an effective and rather safe analgesic and anti-inflammatory medications. During this period almost 48 million packages of brand-name meloxicam have been sold; millions of people in our country have been successfully treated with this drug. During this period, there have been at least 29 Russian clinical trials of brand-name meloxicam, which covered 3,736 patients. In all the trials, meloxicam has demonstrated a good therapeutic potential (a substantial improvement in more than 75% of patients) and a low incidence of side effects, which averaged 6.4% (30.5% in the control groups). The good tolerability of brand-name meloxicam (Movalis) is confirmed by a total of 120 spontaneous reports of the adverse events due to this drug, which were sent to the Federal Service for Health Supervision in December 2008 to July 2015 (over the last 7 years). This number seems negligible (nearly 30 million packages) if the amount of meloxicam sold over the period is taken into account. Extensive experience in clinical practice with this drug and a wide series of national clinical trials support the good reputation of brand-name meloxicam among Russian physicians and patients. This review briefly gives the data of Russian and main foreign clinical trials of the therapeutic effect and safety of meloxicam.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam, efficacy, safety.

АГ — артериальная гипертония
АС — анкилозирующий спондилит
ДИ — доверительный интервал
ДПК — двенадцатиперстная кишка
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
НБС — неспецифическая боль в спине
н-НПВП — неселективные НПВП
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
НР — нежелательные реакции

ОА — остеоартрит
ОШ — отношение шансов
ПГ — простагландины
РА — ревматоидный артрит
РКИ — рандомизированные контролируемые исследования
СО — слизистая оболочка
СпА — спондилоартриты
ССО — сердечно-сосудистые осложнения
ССС — сердечно-сосудистая система
ЦОГ — циклооксигеназа
ЭГДС — эзофагогастроуденоскопия

Лекарства не имеют ценности как таковые. Даже если препарат представляет новейшую разработку фармакологической индустрии, а его создание основано на последних достижениях науки, все равно он интересен лишь в приложении к решению конкретной медицинской проблемы. Если это лекарство расширяет возможности терапии за счет повышения эффективности или снижения риска развития осложнений, определяет новый подход при тяжелой патологии, существенно облегчает работу

врача, тогда его появление становится ярким, актуальным событием, важным не только для медицинской практики, но и для общества в целом.

Именно так можно оценить появление в 1996 г. на российском фармакологическом рынке мелоксикама (мовалис), революционного по тем временам представителя большого семейства нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В конце прошлого столетия мовалис оказался наиболее совершен-

ным инструментом лечения боли, борьба с которой относится к числу первоочередных и наиболее важных задач для врача любой медицинской специальности [1, 2].

Боль — глобальная медицинская проблема; это основное проявление многих распространенных заболеваний человека, вызывающих тяжелые страдания, временную и стойкую потерю трудоспособности у сотен миллионов жителей Земли. Постоянная боль способствует прогрессированию сочетанной патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) и повышает риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО); тем самым она не только ухудшает качество жизни, но и серьезно сокращает ее продолжительность [3—5].

Наиболее частой причиной появления боли в современной популяции являются ревматические заболевания — остеоартрит (ОА), неспецифическая боль в спине (НБС), ревматические заболевания околосуставных мягких тканей [6—8]. Появление болевых ощущений при этой патологии представляет собой сложный процесс, который включает такие элементы, как активация ноцицепторов под воздействием аллогенов, местная воспалительная реакция, мышечный гипертонус, биомеханические нарушения, периферическая и центральная сенситизация [4, 5]. Поэтому современная обезболивающая терапия основывается на комплексном подходе, при котором каждое звено патогенеза боли рассматривается как перспективная «мишень» для фармакологического вмешательства [9, 10]. В связи с ключевой ролью воспаления в развитии боли важнейшее значение для ее успешного контроля придается использованию препаратов, оказывающим противовоспалительный эффект. В этом случае основную позицию, несомненно, занимают, НПВП [5, 11, 12].

История синтетических НПВП отсчитывает уже второе столетие: первым их представителем следует считать феназон (антипирин), дебютировавший в 1884 г., за 14 лет до появления на фармакологическом рынке аспирина [13]. С тех пор НПВП уверенно лидируют среди анальгетических средств, и повсеместно используются во всех областях медицины, в которых имеется необходимость контроля боли. Однако, несмотря на длительную эволюцию, НПВП так и не избавились от своего важнейшего недостатка, который обнаружился в самые первые годы их клинического применения, — негативного влияния на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [13—15]. И в настоящее время, как и сто лет назад, назначающий НПВП врач всегда «балансирует» между их эффективностью и риском развития тяжелых осложнений. Причем, к сожалению, проблемы безопасности НПВП не ограничиваются только патологией ЖКТ; не меньшее значение придается осложнениям в виде негативного влияния на ССС и почки [11, 15, 16].

Вся история развития НПВП представляет попытки улучшить эти препараты, снизив частоту побочных эффектов без ущерба для их обезболивающего и противовоспалительного потенциала. Поиск идеального НПВП («безопасного аспирина») привел к созданию множества препаратов, составивших исключительное разнообразие этого фармакологического класса. Так, за относительно короткий промежуток времени с конца 60-х по начало 70-х годов прошлого века, в клиническую практику вошли индометацин, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, пироксикам и ряд других, менее известных российским врачам препаратов; наконец, появился «золотой стандарт» этого класса — диклофенак. К середине 90-х годов прошлого века в клинической практике использовалось более 20 различных НПВП. Но, к сожалению, ни один из них не удовлетворял в полной мере ожиданиям врачей и пациентов; они были удобнее аспирина, но не более безопасны. Весьма показательным, что именно в годы «расцвета» производства этих препаратов проблема ассоциированных с НПВП осложнений в виде негативного влияния на ЖКТ стала рассматриваться как «глобальная эпидемия» [13].

Ситуация изменилась коренным образом после открытия изомеров циклооксигеназы (ЦОГ) и созданию новой концепции безопасного НПВП, представляющего селективный ингибитор ЦОГ-2. Как известно, этот фермент, ответственный за синтез

простагландинов (ПГ) — важнейших медиаторов боли и воспаления в области повреждения тканей, является главной фармакологической целью для всех НПВП. Однако «традиционные» НПВП (неселективные ЦОГ-2 ингибиторы, неселективные НПВП — н-НПВП) действуют неизбирательно, подавляя вместе с «плохой» ЦОГ-2 и ее биохимическую родственницу ЦОГ-1, структурный фермент, отвечающий за синтез ПГ в слизистой оболочке (СО) ЖКТ. При этом ПГ играют защитную роль, определяя устойчивость СО к внешним агрессивным факторам, таким как кислота желудочного сока. Поэтому подавление ЦОГ-1 и снижение концентрации гастропротективных ПГ неизбежно сопровождается повышением риска пептического повреждения СО с развитием эрозий, язв и кровотечения [2, 12, 17].

Концепция избирательного воздействия на ЦОГ-2 воплощена в жизнь фармакологами компании "Boehringer Ingelheim": так был создан мелоксикам, вышедший в свет в 1994 г. под брендом Mobic® и представленный как первый в мире селективный ингибитор ЦОГ-2 [2, 18, 19]. Важно отметить, что серьезную помощь в продвижении мелоксикама оказал легендарный ученый Джон Вейн — нобелевский лауреат, открывший механизм действия НПВП [20].

Появление фармакологической новинки было встречено медицинской общественностью с огромным энтузиазмом. Причина этого совершенно очевидна, — мелоксикам существенно расширил возможности применения НПВП. Если раньше, назначая препараты этого ряда, лечащий врач затрачивал львиную долю своих усилий на контроле осложнений, то теперь он мог сосредоточиться на достижении наилучшего терапевтического результата. Недаром одним из главных направлений использования мелоксикама стало длительное лечение ОА — заболевания, характеризующегося частым сочетанием многих патологий (а, следовательно, высоким риском лекарственных осложнений) [1, 18, 21].

Доказательство клинических достоинств нового препарата основывалось на результатах рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и наблюдательных работ, масштаб которых представлялся ранее совершенно немыслимым. Так, общее число больных, вовлеченных в классические РКИ MELISSA и SELECT (сравнение мелоксикама с диклофенаком и пироксикамом) составило почти 18 тыс. [22, 23]. В открытом германском исследовании F. Degner и соавт. [24] эффективность и безопасность мелоксикама сравнивалась с н-НПВП у 4526 больных, получавших терапию до 6 мес. В более поздней работе H. Zeidler и соавт. [25] приняли участие 2155 врачей, использовавших мелоксикам у 13 307 больных. Британские ученые D. Layton и соавт. [26] основывали свои выводы об относительной безопасности мелоксикама на результатах его применения более чем у 19 тыс. больных в клинической практике своей страны. И это только часть клинических исследований нового препарата, которые представлены медицинской общественности в конце XX — начале XXI века.

Проведенные работы однозначно подтвердили низкий риск развития желудочно-кишечных осложнений при использовании мелоксикама. В частности, это четко показал метаанализ 12 РКИ, в которых мелоксикам сравнивался с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном у больных ОА, ревматоидным артритом (РА) и дорсалгией [27]. Новый препарат проявил существенно лучшую переносимость, чем н-НПВП. Так, отношение шансов (ОШ) развития всех желудочно-кишечных осложнений при использовании мелоксикама составило 0,64 (при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,59 до 0,69), диспепсии — 0,73 (при 95% ДИ от 0,64 до 0,84), для симптоматических язв, кровотечения и перфораций — 0,52 (при 95% ДИ от 0,28 до 0,96), отмены терапии из-за всех перечисленных побочных эффектов — 0,59 (при 95% ДИ от 0,52 до 0,67).

К окончанию XX века мелоксикам прошел серьезную (и полностью успешную!) проверку при различных заболеваниях и патологических состояниях — при ОА, РА, анкилозирующем спонди-

Контактная информация:

Каратеев Андрей Евгеньевич — зав. лаб. гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях; 115522 Москва, Каширское шоссе, 34-А; e-mail: aekarateev@rambler.ru

Сведения об авторах:

Насонов Евгений Львович — г.н.с.; тел.: +7(499)614-3965

лите (АС), НБС, в хирургической и травматологической практике и т.д. Практически во всех исследованиях мелоксикам не уступал другим НПВП по своей эффективности и превосходил их по безопасности в отношении развития патологии ЖКТ [28–33].

Важно отметить, что, помимо низкого риска развития побочных реакций пищеварительной системы, мелоксикам также оказался достаточно безопасен в отношении ССС и почек. Это подтверждает работа [34] — метаанализ 19 исследований (3 РКИ, 4 когортных и 12 случай—контроль), в которых сравнивалась частота развития инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта и тромбоза легочной артерии, а также ренальных осложнений на фоне приема мелоксикама и 7 других НПВП — рофекоксиба, целекоксиба, ибупрофена, напроксена, диклофенака, индометацина и этодолака. Общее число больных в использованных для анализа исследованиях составило 131 755. Согласно полученным данным суммарное ОШ развития ССО и нарушения функции почек при приеме мелоксикама составило 1,14 (при 95% ДИ от 1,04 до 1,25): меньше, чем для целекоксиба (1,27) и особенно диклофенака (1,47) (рис. 1). Не выявлено различия по частоте развития осложнений при использовании мелоксикама в дозе 7,5 и 15 мг в отличие от других НПВП, которые четко демонстрировали зависимость риска развития осложнений от используемой дозы.

Мелоксикам уже как мовалис, пришел в Россию на волне мирового успеха, и встретил здесь самый радушный прием. Несомненно, что российские врачи в тот период остро нуждались в действенном и главное безопасном средстве для проведения анальгетической терапии [1, 2]. Новый препарат, обладающий доказанной эффективностью и хорошей переносимостью, очень быстро завоевал доверие врачей и пациентов, став одним из наиболее востребованных НПВП в нашей стране. Важным преимуществом мовалиса явилось наличие полной «линейки» лекар-

ственных форм, что существенно облегчает индивидуальный выбор схемы лечения: стандартных таблеток 7,5 и 15 мг, раствора для внутримышечного введения и ректальных суппозиториях, а также появившейся недавно суспензии для приема внутрь. С 1997 по начало 2016 г. в России реализовано 47 млн 976 тыс. упаковок мовалиса. Благодаря этому препарату удалось облегчить страдания многим миллионам наших сограждан [35].

Российские ученые внесли серьезный вклад в изучение терапевтических достоинств мелоксикама, проведя широкую серию собственных клинических испытаний его эффективности и безопасности. Такая работа несмотря на огромный объем исследований, проведенных нашими западными коллегами, представляется совершенно необходимой, так как лечение любого заболевания (а значит и практика использования лекарственных средств) всегда имеет определенные национальные особенности.

Мы провели анализ результатов российских исследований оригинального мелоксикама. С этой целью мы использовали электронную базу данных научной медицинской библиотеки eLIBRARY.ru, поисковую систему Google.ru, а также ссылки, любезно предоставленные фирмой "Boehringer ingelheim". К сожалению, при выполнении данного поиска возникли проблемы, связанные с недостаточно полным доступом ко многим русскоязычным научным источникам. Тем не менее нами собрана информация о 29 исследованиях эффективности и безопасности мовалиса, выполненных в нашей стране за последние 20 лет (табл. 1).

Основной объем работ связан с лечением ревматических заболеваний: ОА (6 исследований) и боли в спине, включая люмбаго (11 исследований). Два исследования описывают применение мовалиса при ОА в сочетании с РА, а также только при РА, по одному исследованию приходится на терапию АС, периферических спондилоартритов (СпА), боли в плече и кокцигодинии. Еще 5 исследований демонстрируют эффективность и безо-

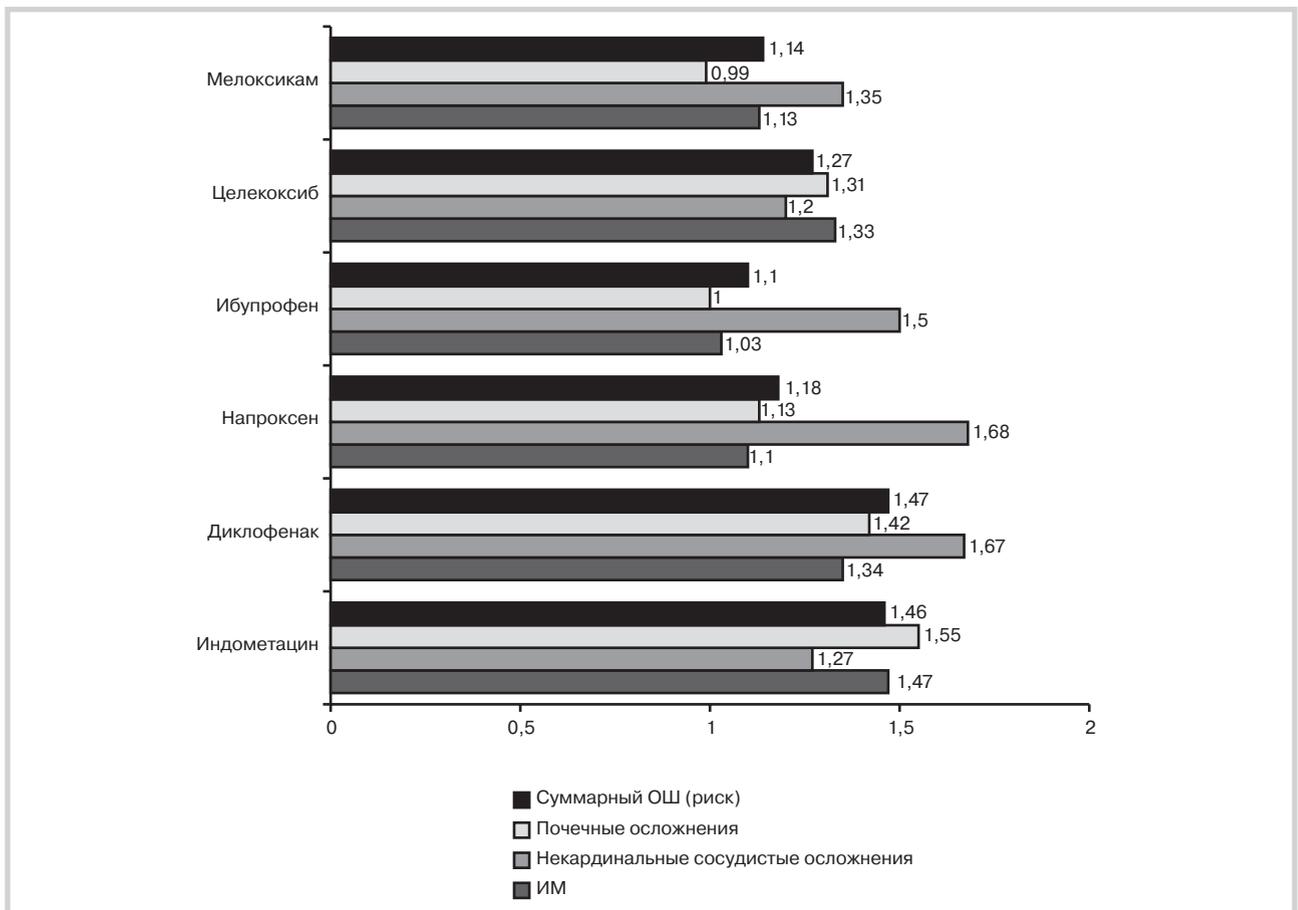


Рис. 1. ОШ развития осложнений ССО и патологии почек при использовании мелоксикама и других НПВП: результаты метаанализа 19 РКИ, когортных исследований и исследований случай—контроль (по [34]).

Таблица 1. Основные российские исследования эффективности и безопасности оригинального мелоксикама (мовалис)

Автор	Характер и план исследования	Число больных	Срок	Результаты	
				эффективность	безопасность
<i>ОА, РА и АС</i>					
Е.С. Цветкова (1999) [36]	Открытое многоцентровое исследование мелоксикама 7,5–15 мг/сут при ОА	630	2–5 нед	Динамика (группы 1-я — мовалис 7,5 мг, 2-я — 15 мг, 3-я — переход с 7,5 на 15 мг) боль в покое с 2,5, 2,8 и 2,6 до 1,3, 2,0 и 1,7; боль при движении с 3,35, 3,79 и 3,57 до 2,3, 2,6 и 2,9 (во всех случаях достоверное отличие от исходного уровня; $p < 0,05$)	НР 6,5% (диспепсия, головные боли, аллергия), отмена у 2,5% (диспепсия, аллергия)
Е.С. Цветкова (2005) [37]	Открытое исследование «ступенчатой» терапии: мелоксикам внутримышечно 15 мг 3 дня, затем 15 мг перорально 20 дней при РА и ОА	646	3 нед	Динамика боли в покое до и после курса (ОА и РА): $5,1 \pm 2,3$ и $5,6 \pm 2,1$; $0,8 \pm 1,2$ и $1,5 \pm 1,7$ балла. Оценка больных («хороший» — «отличный» результат, ОА и РА) — 88,8 и 88,5%	НР ОА и РА: 7,3 и 8,4%; отмена у 1,3%, 9 больных (аллергия — 3, язва желудка — 1, боль в эпигастрии — 2, головная боль, головокружение — 3)
Е.С. Цветкова и соавт. (2007) [38]	Открытое РКИ: сравнение парацетамола 2 г/сут, глюкозамин сульфата (ГС), хондроитина сульфата (ХС) и мелоксикама 15–7,5 мг/сут при ОА	80	18 мес	Достоверное уменьшение боли в покое и ночью (WOMAC) в группах ГС, ХС и мовалиса, но не парацетамола. Отсутствие прогрессирования ОА по данным рентгенографии, УЗИ, МРТ и артроскопии в группах ГС, ХС и мовалиса в отличие от парацетамола	НР в группе мелоксикама — 40% (слабо выражены), нет отмен. 2 отмены в группе парацетамола (повышение активности аланинаминотрансферазы)
К.М. Коган и соавт. (1999) [39]	Открытое многоцентровое исследование мелоксикама 7,5–15 мг/сут при ОА	113	1–4 нед	Оценка эффективности терапии «хорошая» и «очень хорошая» у 91,2%	Отмены из-за НР у 2 (аллергия, боль в эпигастрии)
С.С. Якушин и соавт. (1999) [40]	Открытое исследование мелоксикама 7,5 мг/сут, при ОА	20	4 нед	Высокая эффективность в отношении снижения боли и улучшения функции	Отмены из-за НР — 2 больных (боли в эпигастрии)
К.А. Лыткина и соавт. (2008) [41]	Открытое исследование мелоксикама 15 мг/сут при ОА	30	10 дней	Существенное улучшение качества жизни (опросник EQ-5D)	НР не отмечены
Е.А. Замятина, Г.Г. Багирова (2012) [42]	Открытое РКИ мелоксикам 15 мг по сравнению с ацеклофенаком 200 мг при ОА	60	10 дней	Динамика боли в группах мовалиса и ацеклофенака: с 7,5 и 7,4 до 4,5 и 5 (НД между группами)	НР у 2 и 1 больных (АГ), не отменен
Е.И. Шмидт и соавт. (2005) [43]	Открытое исследование мелоксикам 15 мг внутримышечно при РА	42	6 дней	Выраженный положительный эффект у 79% больных	НР 7,1% (диспепсия, язва желудка)
О.В. Антипова и соавт. (2001) [44]	Открытое РКИ мелоксикам 15 мг vs пироксикам 20 мг и диклофенак 100 мг/сут при периферическом Спа	64	2 нед	Купирование признаков артрита в группах мовалиса, пироксикама и диклофенака 85,7, 86,9 и 92% (НД)	НР у 4,7, 21,7 и 35%, отмен не было
В.И. Мазуров и соавт. (2001) [45]	Открытое исследование мелоксикама при АС	15	4 нед	Хорошая эффективность в отношении боли и функции	Отмена из-за НР — 1 больной (аллергия)
<i>Боль в спине</i>					
Н.А. Шостак и соавт. (1999) [46]	Открытое исследование мелоксикама 15–7,5 мг/сут при НБС	22	3 нед	Исчезновение или значительное уменьшение боли у 81,8% больных	НР — 1 больной
Н.А. Шостак, Д.А. Шеметов (2001) [47]	Открытое РКИ сравнение мелоксикама 15 мг и диклофенака 75 мг/сут при НБС	54	3 нед	Динамика боли (группы мовалиса и диклофенака): с 6,2 и 6,4 до 2,4 и 2,3 см (10-сантиметровая ВАШ), НД*	НР: 2 в группе мовалиса (аллергия, диспепсия), 3 в группе диклофенака (диспепсия, диарея). Отмена — 1 в группе мовалиса (аллергия)

Автор	Характер и план исследования	Число больных	Срок	Результаты	
				эффективность	безопасность
М.М. Одинак, А.Ю. Емелин (2004) [48]	Открытое исследование «ступенчатой» терапии: мелоксикам внутримышечно 15 мг 3 дня, затем 15 мг перорально 20 дней при НБС	30	3 нед	Уменьшение боли в покое с 3,55 до 0,55 балла ВАШ, полное купирование боли в покое у 70%, значительное улучшение — 20%	НР у 6 больных (3—диспепсия и изжога, 2—головная боль, 1—анемия), отмена — 1 случай (изжога)
Л.И. Алексеева и соавт. (2005) [49]	Открытое исследование «ступенчатой» терапии: мелоксикам внутримышечно 15 мг 3 дня, затем 15 мг перорально 10 дней при НБС	30	2 нед	Уменьшение боли в покое с $56,3 \pm 19,2$ до $28,0 \pm 21,1$ мм ВАШ	НР у 6 больных, отмены из-за НР у 3 (бронхоспазм, отеки, трещина заднего прохода)
Е.Г. Филатова и соавт. (2005) [50]	Открытое исследование «ступенчатой» терапии: мелоксикам внутримышечно 15 мг 5 дней, затем 15 мг перорально 2 нед. при НБС	30	2,5 нед	Оценка эффекта пациентами: «хорошая» — «отличная» 93%	НР у 2 (6,6%) больных
О.Н. Герасимова, В.А. Парфенов (2012) [51]	Наблюдательное исследование «ступенчатой» терапии: мелоксикам внутримышечно 15 мг 3 дня, затем 15 мг перорально 20 дней при НБС и радикулопатии	280	1—5 нед	Динамика острой боли в спине: 7,92 — 1,04 балла по 10-балльной ВАШ	НР у 5 (1,8%) больных, отмена — 1 случай (диспепсия)
В.В. Алексеев (2012) [52]	Открытое исследование «ступенчатой» терапии: мелоксикам внутримышечно 15 мг 3 дня, затем 15 мг перорально 3—4 нед при люмбаго	767	3—4 нед	Динамика боли в покое и движении: с 5,0 и 6,7 до 0,7 и 1,3 (по 10-балльной ВАШ); хороший эффект лечения отмечен 78% больных	НР 4,7%, об их характере и отменах не сообщается
В.И. Гузева и соавт. (2004) [53]	Открытое РКИ мелоксикама 15 мг внутримышечно и диклофенака 75 мг внутримышечно при НБС	78	6 дней	Динамика боли (группа мовалиса и диклофенака): с $7,6 \pm 1,5$ и $7,3 \pm 1,8$ до $0,7 \pm 1,2$ и $1,7 \pm 0,9$ ($p < 0,001$)	НР: 4% в группе мовалиса и 15% в группе диклофенака. Отмены — у 3 больных в группе диклофенака (диспепсия), 1 «тяжелое» осложнение при использовании диклофенака (не указано, какое)
И.В. Меркушкина и соавт. (2010) [54]	Открытое РКИ мелоксикам 15 мг внутримышечно 5 дней \pm 5 дней перорально и диклофенак 150 мг внутримышечно 5 дней + 5 дней перорально при НБС и радикулопатии	42	10 дней	Хороший — «отличный» результат 81 и 71% (НД)	НР — 14% в группе мовалиса и 28% в группе диклофенака
Е.С. Акарачкова и соавт. (2012) [55]	Открытое исследование мелоксикам 15 мг внутримышечно 3 дня + 7—10 дней перорально, с последующим наблюдением 6 мес	85	10—14 дней	Снижение боли на 50% и более у >70%	НР не отмечены
В.А. Широков и соавт. (2008) [56]	Открытое сравнение эффекта введения мелоксикама 15 мг в «триггерные» точки по сравнению с внутримышечным введением с последующим пероральным приемом при люмбаго	94	3 нед	Уменьшение боли при введении в «триггерные» точки, внутримышечно и в контроле (физиотерапия): 75,6, 64,3 и 33,4% (НД в группах активной терапии, $p < 0,05$ с контролем)	НР не отмечены
		<i>Иные показания</i>			
Т.Т. Батышева и соавт. (2004) [57]	Открытое РКИ мелоксикам 15 мг по сравнению со стандартной терапией при боли в плече у больных после инсульта	60	3 нед	Динамика боли с 6,7 и 6,31 до 2,4 и 1,1 балла 10-балльной ВАШ ($p < 0,05$)	НР не отмечено
С.С. Власкин (2011) [58]	Открытое исследование мелоксикам 15 мг внутримышечно 3 дня + перорально 15 мг при кокцигодинии	45	2 нед	«Хороший» и «отличный» эффект у 75% больных	НР не отмечено

Продолжение таблицы 1 см. на след. стр.

Автор	Характер и план исследования	Число больных	Срок	Результаты	
				эффективность	безопасность
Н.В. Загородний и соавт. (2008) [59]	Открытое РКИ мелоксикам 15 мг 3 дня внутримышечно или свечи + 5 дней перорально vs кеторолак внутримышечно 3 дня + 5 дней диклофенак перорально после ортопедических операций (эндопротезирование, стопа, сколиоз)	204	8 дней	Динамика боли в группах мовалиса и контроля: с 7,9—8,7 и 8,0—8,6 до 2,1—3,4 и 2,9—3,5 по 10-балльной шкале ВАШ (НД)	НР — 1 в группе мовалиса и 2 в группе контроля (боли в эпигастрии), об отменах не сообщалось
В.В. Логвиненко и соавт. (2012) [60]	Открытое РКИ мелоксикам 15 мг 2 дня внутримышечно + 5 дней перорально 10 дней vs кетопрофен внутримышечно 2 дня + 10 дней перорально при эндопротезировании тазобедренного сустава	40	12 дней	Динамика боли в группах мовалиса и кетопрофена: с 3,9 и 3,8 до 1,75 и 3,35 (1-й день), 1,25 и 1,9 через 12 дней по 10-балльной шкале ВАШ ($p<0,05$)	НР в группе мелоксикама 10%, кетопрофена — 20%
Е.С. Акарачкова, И.А. Захарова (2009) [61]	Наблюдательное исследование мелоксикама 15 мг свечи при болях на фоне гинекологической патологии	50	10 дней	Динамика боли: с 6,4—7,0 до 0—3,6 (5 дней) и 0 во всех группах (10 дней) по 10-балльной шкале ВАШ	НР не отмечены
В.А. Лебедев (2008) [62]	Открытое исследование мелоксикама 7,5—15 мг свечи при первичной дисменорее	52	3—5 дней (3 цикла)	Прекращение боли от 67,3 до 96,2% (1—3 цикла)	НР не отмечены
Е.В. Ткаченко (2010) [63]	Открытое исследование мелоксикам 15 мг свечи с/без антибиотиков по сравнению с антибиотиками без НПВП при обострении хронического простатита	65	4 нед	Динамика боли в группах мовалиса и контроля: с 16,2—16,4 и 14,3 до 3,4—3,5 и 6,5 балла NIH-CPSI	НР у 3 (6,4%) больных в группе мовалиса (метеоризм, диарея)
<i>Педиатрическая практика</i>					
Е.С. Жолобова и соавт. (2012) [64]	Исследование эффективности и безопасности мелоксикама у детей с ювенильными артритами	50	6—12 мес	Снижение активности у большинства больных	НР не отмечены
<i>Ретроспективные исследования безопасности мелоксикама</i>					
И.Б. Беляева и соавт. [66]	Ретроспективный анализ влияния мелоксикама и диклофенака на состояние ССС у больных с ОА и РА, страдающих клинически выраженной ИБС	46 и 110	От 3 мес до 3 лет (в среднем 8—9 мес)	Не оценивалась	В группах мовалиса и диклофенака частые приступы стенокардии 14 и 32%, экстрасистолия 17 и 57%
А.Е. Каратеев (2006) [67]	Ретроспективный анализ данных эндоскопического исследования у больных, принимавших мелоксикам и диклофенак	425 и 2428	—	Не оценивалась	Язвы и множественные эрозии в группах мовалиса и диклофенака: без язвенного анамнеза — 6,2 и 24,5%, с язвенным анамнезом — 11,9 и 40,1% ($p<0,001$)
А.Е. Каратеев (2015) [68]	Оценка эффективности и безопасности мелоксикама 15 мг и «традиционных» НПВП при ОА и НБС (НПВП по выбору лечащих врачей)	274	2—4 нед	Нет различия по эффективности	НР (группа мовалиса и контроль): гастралгии и диспепсия 6,2 и 14,5% ($p<0,05$), АГ 0,4 и 4,7% ($p<0,05$). Отмены из-за НР не отмечены.

Примечание. NIH-CPSI — National Institute of Health — Chronic Prostatitis Symptom Index; НД — недостоверно; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АГ — артериальная гипертензия.

пасность мелоксикама у больных с неревматологической патологией. Так, 2 из них посвящены применению этого препарата для купирования боли после ортопедических хирургических вмешательств, и по одному — при болях, связанных с гинекологической патологией, при первичной дисменорее и хроническом простатите [36—64].

Участниками этой работы стали 3736 больных, из которых 3388 получали мелоксикам 7,5—15 мг/сут, а 348 составили актив-

ный или пассивный контроль (препаратами, использованными для активного контроля, являлись ациклофенак, диклофенак, кеторолак, кетопрофен, пироксикам, парацетамол, глюкозамин и хондроитина сульфат). Все исследования носили открытый характер, и большинство из них не предусматривали наличия контрольной группы. Продолжительность лечения в основном не превышала 4 нед. Лишь в 2 работах оценивали длительное действие этого препарата. Это исследование, выполненное под руко-

водством Е.С. Цветковой [38], в котором изучалось влияние мовалиса на прогрессирование ОА в течение 18 мес, и исследование Е.С. Жолобовой и соавт. [64], в котором этот препарат применялся в педиатрической практике на протяжении 6—12 мес.

К сожалению, поскольку план проведения работ существенно различался, и были использованы различные методы оценки эффективности, провести полноценный метаанализ всей массы полученных данных не представляется возможным. Тем не менее можно заключить, что все исследования демонстрировали высокую эффективность мовалиса. Во всех без исключения работах после курса терапии отмечено статистически значимое уменьшение выраженности боли, при этом «отличная» и «хорошая» оценка результатам лечения дана более чем 75% пациентов и врачей.

Помимо прямого обезболивающего действия применение мелоксикама оказывало и отдаленные позитивные эффекты. Так, в работе Е.С. Цветковой и соавт. [38] показано, что длительное использование этого препарата в отличие от парацетамола способствовало замедлению прогрессирования ОА. Это подтверждено при использовании комплекса методов инструментальной диагностики: рентгенографии, ультразвукового исследования магнитно-резонансной томографии и артроскопии. По сути результаты применения мелоксикама соответствовали эффекту классических «хондропротекторов» — глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата, которые также изучались в данном исследовании.

В крупном исследовании В.В. Алексеева [52] показано, что активная анальгетическая терапия, базирующаяся на «ступенчатом» применении мелоксикама (сначала внутримышечное введение, затем пероральное), не только эффективно купировала боль при люмбаго, но и способствовала снижению частоты рецидивов этой патологии при длительном наблюдении.

Среди многочисленных исследований следует выделить работу В.А. Широкова [56], который использовал мелоксикам для лечения люмбаго по оригинальной методике — путем локального введения этого препарата в «триггерные точки». Хотя в итоге эффективность данного метода не подтверждена (статистически значимые различия между действием локальных инъекций и внутримышечного введения не получено), поиск новых путей терапии распространенной и тяжелой патологии вызывает большой интерес. Следует отметить, что аналогичный подход — периферические локальные инъекции мелоксикама, позднее использован итальянскими исследователями В. Borghi и соавт. [65], высоко оценившими полученные результаты.

Все российские исследования показали превосходную переносимость мелоксикама. Так, число НР при лечении этим препаратом составило от 0 до 14% (в среднем $6,4 \pm 7,1\%$), при этом не зафиксировано ни одного эпизода тяжелых, угрожающих жизни осложнений. При использовании в качестве контроля других НПВП число НР составляло от 28 до 35% (в среднем $30,5 \pm 18,2\%$). Число отмен из-за НР (преимущественно аллергические реакции и диспепсия) составило в группах мелоксикама 0—2,5% (в среднем $1,1 \pm 2,7\%$), в контрольных группах НПВП — от 0 до 10% (в среднем $2,6 \pm 5,4\%$) (рис. 2).

Конечно, открытый характер российских исследований в определенной степени снижает доказательность полученных в них результатов. Однако то, что представители многих медицинских специальностей, работавшие в различных клинических центрах, получили в целом однозначно позитивные результаты, четко подтверждает наличие у мелоксикама несомненных терапевтических достоинств.

В целом российские данные о низкой частоте НР при использовании мелоксикама вполне соответствуют результатам РКИ MELISSA и SELECT, а также открытым клиническим испытаниям, проведенным германскими учеными.

Ценную информацию о реальном профиле безопасности мелоксикама показывают российские наблюдательные и ретроспективные исследования [66—68]. Так, очень важные данные получены в работе И.Б. Беляевой и соавт. [66], сравнивших влияние мелоксикама и диклофенака на состояние ССС у 156 больных РА и ОА, страдавших ИБС. Правда, в настоящее время на фоне общей настроенности медицинского сообщества в отношении ССО, многомесячное применение НПВП у пациентов с очень высоким риском развития ССО представляется совершен-

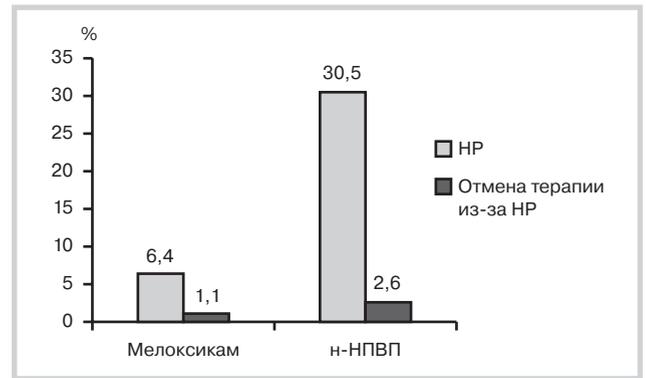


Рис. 2. Частота НР и отмены терапии из-за побочных эффектов на фоне приема мовалиса и «традиционных» НПВП (данные 29 российских исследований, $n=3736$).

но немыслимым. Однако эта работа отражала еще недавнюю клиническую практику нашей страны. И тем более ценны полученные результаты, свидетельствующие о низкой частоте приступов стенокардии и развития аритмий на фоне приема мелоксикама в сравнении с диклофенаком.

Работа А.Е. Каратеева [67], представляющая ретроспективный анализ результатов эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) у больных, принимавших мелоксикам и диклофенак, призвана заполнить пробел в изучении нового препарата. Ведь исследование, основанное на эндоскопической оценке состояния верхних отделов ЖКТ, считается стандартом изучения безопасности НПВП. В частности, такие работы хорошо известны для селективных ЦОГ-2 ингибиторов из класса коксибов, появившихся на фармакологическом рынке несколько позже мелоксикама. Однако специальных «эндоскопических» исследований мелоксикама очень немного.

В ходе обсуждаемого исследования проведена оценка частоты развития язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК) у ревматологических пациентов, находившихся в 2002—2005 гг. на стационарном лечении в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой и прошедших ЭГДС по общим показаниям. Исследуемые группы составили 425 больных, получавших мелоксикам, и 2428 больных, принимавших диклофенак. На фоне приема мелоксикама появление патологии ЖКТ отмечалось почти в 2 раза реже, в том числе у лиц с таким фактором риска, как язвенный анамнез (рис. 3) [67].

В нашей стране проведено небольшое исследование, в котором сравнивалось влияние мовалиса и диклофенака на состояние тонкой кишки у 15 больных АС с использованием метода видеокапсульной эндоскопии. Согласно полученным результатам, те или иные изменения СО тонкой кишки — наличие воспаления, геморрагий, эрозий или язв, выявлялись с одинаковой частотой на фоне приема мелоксикама 15 мг/сут или диклофенака 100—200 мг/сут: 71,4 и 75% соответственно. Однако среднее число эрозий оказалось достоверно меньшим у получавших мовалис: $6,2 \pm 4,7$ и $9,4 \pm 7,3$ соответственно [69].

Очень интересно сопоставить количество использованного мелоксикама и число спонтанных сообщений о НР, которые могут быть связаны с его применением. Как известно, информация об осложнениях, возникших на фоне приема того или иного лекарственного препарата, должна тщательно фиксироваться лечащими врачами в медицинской документации, а описание каждого подобного случая нужно направлять в Росздравнадзор. Данная система весьма несовершенна — к сожалению, многие российские врачи, загруженные повседневной работой, игнорируют эту процедуру. Тем не менее анализ спонтанных сообщений об НР позволяет в определенной мере представить масштаб проблемы лекарственных осложнений и оценить их спектр.

Так, с декабря 2008 г. по июль 2015 г. (т.е. за 7 лет), Росздравнадзор зарегистрировал 120 сообщений о НР, которые возникли в период приема мовалиса (информация предоставлена фирмой

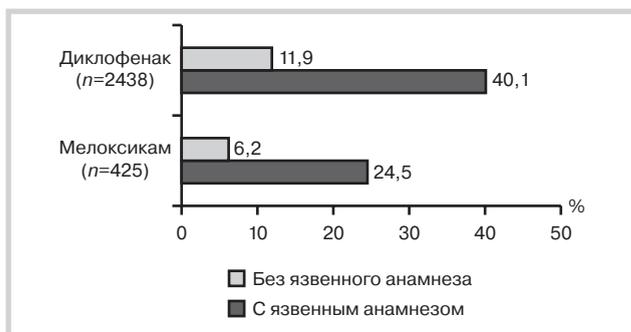


Рис. 3. Частота выявления язв и множественных (>10) эрозий желудка и/или ДПК у больных, регулярно получавших мелоксикам или диклофенак [67].

«Boehrenher Ingelheim»). Большинство из них представлены аллергическими реакциями или осложнениями ЖКТ (табл. 2). Три из них привели к летальному исходу: его причиной стали лекарственный гепатит, острая почечная недостаточность и анафилактический шок. Следует отметить, что во всех 3 случаях больные, помимо мелоксикама, получали одновременно другие препараты — в первом комбинацию диклофенака и кетопрофена (!), во втором — кеторолак, в третьем — инъекционную форму толперизона. Очевидно, что в этой ситуации «вина» мелоксикама может представляться как минимум сомнительной.

Важно отметить, что в спектре НР практически отсутствуют сообщения о негативном действии мовалиса на ССС (лишь 1 случай АГ).

При этом к НР мелоксикама отнесены также сообщения о его неэффективности (23 эпизода), хотя формально это не является осложнением лечения. Тем более что отсутствие ожидаемого терапевтического результата при использовании того или иного препарата может определяться не его фармакологическими свойствами, а особенностями клинического случая.

За период с 2008 по 2015 г. реализовано более 30 млн упаковок мовалиса. Мы не имеем точной информации, сколько именно больных пролечено этим препаратом. Однако, учитывая, что большинство «потребителей» НПВП — пациенты, страдающие ОА и НБС, можно предположить, что продолжительность лечения не превышала 2–4 нед. Соответственно в среднем на курс лечения затрачено 2–3 упаковки препарата. По самым приблизительным расчетам, число пациентов, пролеченных мовалисом за это время, могло составлять около 10 млн. Тогда 1 зафиксированное сообщение о НР приходится на 83 тыс. пролеченных больных (!) — ничтожная частота, четко указывающая на превосходную переносимость мелоксикама в клинической практике России.

Отражением значительной роли, которую играет мелоксикам в отечественной медицинской практике, является однозначно позитивное мнение ведущих российских экспертов, высказанное в многочисленных обзорных работах [70–74].

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А. Мелоксикам (Мовалис) — селективный ингибитор ЦОГ-2 в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2000;4:16–21.
2. Насонов Е.Л., Цветкова Е.С. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: перспективы лечения заболеваний человека. *Тер. архив*. 1998;5:8–14.
3. Briggs AM, Cross MJ, Hoy DG et al. Musculoskeletal Health Conditions Represent a Global Threat to Healthy Aging: A Report for the 2015 World Health Organization World Report on Ageing and Health. *Gerontologist*. 2016;56(Suppl 2):S243–255. doi:10.1093/geront/gnw002

Таблица 2. НР при использовании оригинального мелоксикама, мовалис (анализ 120 спонтанных сообщений, направленных лечащими врачами в Росздравнадзор в 2008–2015 гг.)*

НР	Всего
ЖКТ	
Гастралгии, диспепсия	16
Язвы или эрозивный гастрит	7
Кровотечение, перфорация	3
Лекарственный гепатит	5
Аллергические реакции	
Кожные реакции	41
Анафилактический шок	8
Бронхоспазм	6
Головокружение	6
Острая почечная недостаточность	3
Другие осложнения**	11
Неэффективность лечения	23

Примечание. * — суммарное число НР больше 120, так как пациенты могли иметь несколько НР; ** — ухудшение зрения, мышечные боли, отеки, АГ, стоматит, лейкопения.

В заключении следует отметить, что за минувшие 20 лет мелоксикам приобрел в России репутацию надежного и достаточно безопасного препарата, который может с успехом применяться как для купирования острой боли например, при травмах или острой НБС, так и для длительного контроля неприятных симптомов при хронических заболеваниях суставов и позвоночника. Эта репутация базируется на огромном опыте использования данного препарата в клинической практике (как отмечено ранее, мелоксикам получали миллионы жителей нашей страны), а также позитивных результатах многочисленных исследований, проведенных российскими учеными.

Конечно, два десятилетия — большой срок, и в медицинской практике многое изменилось. За это время появились многие новые НПВП, в том числе высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы). Однако ни один из новых препаратов не может считаться идеальным — достаточно вспомнить печальной памяти «кризис коксибов», столь эмоционально воспринятый медицинским сообществом. Поэтому мелоксикам несколько не потерял своей актуальности и сохраняет позицию одного из наиболее широко применяемых в мире представителей группы НПВП. И хотя на российском фармакологическом рынке появились многочисленные генерики этого препарата (хорошие вещи всегда пытаются копировать), большинство российских врачей сохраняют верность оригинальному мелоксикаму, доверяя качеству и репутации препарата, пришедшего к нам 20 лет назад под именем Мовалис.

Конфликт интересов отсутствует.

4. Clauw DJ. Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s). *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(1):6–19. doi:10.1016/j.berh.2015.04.024
5. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли. Междисциплинарный консенсус. *Медицинский совет*. 2015;7, специальный выпуск.
6. Vos T, Barber M, Bell B et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a sys-

- tematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743-800.
doi:10.1016/S0140-6736(15)60692-4
7. Juniper M, Le T, Mladsi D. The epidemiology, economic burden, and pharmacological treatment of chronic low back pain in France, Germany, Italy, Spain and the UK: a literature-based review. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(16):2581-9252.
doi:10.1517/14656560903304063
 8. Litwic A, Edwards M, Dennison E, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull*. 2013;105:185-199.
doi:10.1093/bmb/lds038
 9. Chang DS, Raghavan R, Christiansen S, Cohen SP. Emerging targets in treating pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(4):379-397.
doi:10.1097/ACO.0000000000000216
 10. Blondell RD, Azadfar M, Wisniewski AM. Pharmacologic therapy for acute pain. *Am Fam Physician*. 2013;87(11):766-772.
 11. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015;8:105-118.
doi:10.2147/JPR.S75160
 12. Rainsford K. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem*. 2007;42:3-27.
doi:10.1007/1-4020-5688-5_1
 13. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Краткий курс истории НПВП. *Научно-практическая ревматология*. 2012;3:101-111.
 14. Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthc Patient Saf*. 2015;7:31-41.
doi:10.2147/DHPS.S71976
 15. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015;1:4-24.
 16. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821-847.
doi:10.18433/J3VW2F
 17. Patrignani P, Patrono C. Cyclooxygenase inhibitors: From pharmacology to clinical read-outs. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(4):422-432.
doi:10.1016/j.bbali.2014.09.016
 18. Furst DE. Meloxicam: selective COX-2 inhibition in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum*. 1997;26(6 Suppl 1):21-27.
doi:10.1007/978-94-011-4872-6_14
 19. Gates BJ, Nguyen TT, Setter SM, Davies NM. Meloxicam: a reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety. *Exp Op Pharmac*. 2005;6(12):2117-2140.
doi:10.1517/14656566.6.12.2117
 20. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1996;102:9-21.
doi:10.1007/978-94-011-4872-6_1
 21. Distel M, Mueller C, Bluhmki E, Fries J. Safety of meloxicam: a global analysis of clinical trials. *Br J Rheumatol*. 1996;35(Suppl 1):68-77.
doi:10.1093/rheumatology/35.suppl_1.68
 22. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumat*. 1998;37:1142-1147.
doi:10.1093/rheumatology/37.9.937
 23. Dequerker J, Hawkey C, Kahan A et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large Scale Evaluation of COX inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol*. 1998;37:946-951.
doi:10.1093/rheumatology/37.9.946
 24. Degner F, Sigmund R, Zeidler H. Efficacy and tolerability of meloxicam in an observational, controlled cohort study in patients with rheumatic disease. *Clin Ther*. 2000;22(4):400-410.
doi:10.1016/s0149-2918(00)89009-8
 25. Zeidler H, Kaltwasser J, Leonard J et al. Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice. Postmarketing observational cohort study of 13,307 patients in Germany. *J Clin Rheumatol*. 2002;8:305-315.
doi:10.1097/00124743-200212000-00005
 26. Layton D, Heeley E, Hughes K, Shakir SA. Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring data. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(5):622-631.
doi:10.1093/rheumatology/keg141
 27. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med*. 1999;107:48-54.
doi:10.1016/s0002-9343(99)00367-8
 28. Yocum D, Fleischmann R, Dalgin P et al. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med*. 2000;160:2947-2954.
doi:10.1001/archinte.160.19.2947
 29. Furst D, Kolba K, Fleischmann R et al. Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: a 12 week multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. *J Rheumatol*. 2002;29(3):436-446.
 30. Dougados M, Gueguen A, Nakache J et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(3):235-244.
doi:10.1093/rheumatology/38.3.235
 31. Dreiser R, Le Parc J, Vélicitat P, Llleu P. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res*. 2001;50(Suppl 1):17-23.
doi:10.1007/PL00022375
 32. Akarsu T, Karaman S, Akercan F et al. Preemptive meloxicam for postoperative pain relief after abdominal hysterectomy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2004;31(2):133-136.
 33. Weber EW, Slappendel R, Durieux ME et al. COX 2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative blood loss in hip surgery. A randomized comparison of indomethacin and meloxicam. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20(12):963-966.
doi:10.1097/00003643-200312000-00005
 34. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015;23(1):1-16.
doi:10.1007/s10787-014-0225-9
 35. www.boehringer-ingenelheim.ru
 36. Цветкова Е.С. Мовалис при остеоартрозе (данные российского исследования). *Тер. архив*. 1999;71(11):48-50.
 37. Цветкова Е.С. Оценка эффективности новой схемы применения Мовалиса при остеоартрозе и ревматоидном артрите (данные многоцентрового российского исследования). *Научно-практическая ревматология*. 2005;2:29-32.
doi:10.14412/1995-4484-2005-1521
 38. Цветкова Е.С., Иониченок Н.Г., Карусинов П.С. и др. Клинико-инструментальная оценка влияния фармакотерапии

- на течение остеоартроза коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2007;1:69-74.
39. Коган К.М., Золотарева Г.Д., Шмидт Е.И. Опыт применения Мовалиса у больных остеоартритом в клиниках Москвы. *Тер. архив*. 1999;11(71):52-54.
 40. Якушин С.С., Филоненко С.П., Косов И.Н., Сорокина О.С. Оценка эффективности и переносимости Мовалиса у больных остеоартрозом. *Клин. мед.* 1999;6(77):47-49.
 41. Лыткина К.А., Цурко В.В., Воробьев П.А. Влияние короткого курса терапии Мовалисом на качество жизни больных с остеоартрозом. *Современная ревматология*. 2008;2:67-68. doi:10.14412/1996-7012-2008-474
 42. Замятина Е.А., Багирова Г.Г. Применение мелоксикама (Мовалиса) и ацеклофенака (аэргала) у лиц пожилого возраста с остеоартрозом. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион*. 2012;1(21):40-46.
 43. Шмидт Е.И., Белозерова И.В., Билинская М.А., Дмитриева М.Е. Клиническое исследование: парентеральное 6-дневное применение мелоксикама у больных ревматоидным артритом. *Consilium medicum*. 2005;8(7):650-653.
 44. Антипова О.В., Злобина Т.И., Тупицина Г.В., Янышева А.В. Мовалис в лечении серонегативных спондилоартритов по данным иркутского ревматологического центра. *Сибирский медицинский журнал*. 2001;2(25):65-67.
 45. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Онущенко И.А. Опыт применения мелоксикама у больных анкилозирующим спондилоартритом. *Клиническая медицина*. 2001;5:53-55.
 46. Шостак Н.А., Аксенова А.В., Шеметов Д.А., Аринина Е.Е. Опыт применения Мовалиса при синдроме болей в нижней части спины (ЛВР). *Тер. архив*. 1999;11(71):50-52.
 47. Шостак Н.А., Шеметов Д.А. Эффективность и переносимость мелоксикама (мовалис) при синдроме болей в нижней части спины в сравнении с диклофенаком. *Научно-практическая ревматология*. 2001;1:63-67. doi:10.14412/1995-4484-2001-479
 48. Одинак М.М., Емелин А.Ю. Применение Мовалиса в лечении дорсопатий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;104(12):29-32.
 49. Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Торопцова Н.В., Никитинская О.А. Оценка эффективности «ступенчатой» терапии Мовалисом у больных с синдромом боли в нижней части спины, сочетающейся с остеоартрозом и остеопорозом. *Научно-практическая ревматология*. 2005;6:53-56.
 50. Филатова Е.Г., Истомина О.И., Кондриков А.В. Эффективность Мовалиса при лечении острых болей в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;7:33-37.
 51. Герасимова О.Н., Парфенов В.А. Клинический опыт применения мелоксикама (Мовалис) при неспецифической боли в спине и радикулопатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;2:68-72. doi:10.14412/2074-2711-2012-387
 52. Алексеев В.В. Мелоксикам (Мовалис) в неврологии: боли в спине. *Фарматека*. 2012;6:80-84.
 53. Гузева В.И., Гайгалас Л.М., Разумовский М.А. Мовалис в лечении острых дорсопатий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;5:58-59.
 54. Меркушкина И.В. Оценка эффективности лечения больных с вертеброгенными радикулопатиями. *Consilium medicum*. 2010;2:101-104.
 55. Акарачкова Е.С., Зайцева И.А., Стряпунина Н.Н. и др. Комплексный подход к лечению и профилактики боли в спине: результаты 6-месячного исследования. *Медицинский совет*. 2012;8:72-81.
 56. Широков В.А., Потатурко А.В., Захаров Я.Ю. Безопасность и эффективность введения Мовалиса в триггерные зоны при люмбаишалгическим синдроме. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;9:41-44.
 57. Батышева Т.Т., Костенко Е.В., Рьльский А.В., Бойко А.Н. Мовалис в лечении болевого плечевого синдрома у пациентов, перенесших инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;12:60-61.
 58. Власкин С.И. Ступенчатая терапия Мовалисом пациентов с кокцигодинией. *Фарматека*. 2011;9:71-74.
 59. Загородний Н.В., Захарян Н.Г., Пантелеева А.С. и др. Применение Мовалиса в оперативной ортопедии. *Фарматека*. 2008;16:1-4.
 60. Логвиненко В.В., Шень Н.П., Колосов Д.Ю. и др. Выбор НПВП как компонента мультимодального обезболивания у пациентов с эндопротезированием тазобедренного сустава. *Медицинская наука и образование Урала*. 2012;1:63-66.
 61. Акарачкова Е.С., Захарова И.А. Оценка эффективности Мовалиса (ректальные свечи) при болевом синдроме в малом тазу у женщин в амбулаторной гинекологической практике. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2009;3:78-82.
 62. Лебедев В.А., Буданов П.В., Пашков В.М. Современные подходы к лечению первичной дисменореи. *Трудный пациент*. 2008;1:30-36.
 63. Ткаченко Е.В. Применение свечей Мовалис в амбулаторной практике врача-уролога. *Врач*. 2010;1:65-67.
 64. Жолобова Е.С., Гешева З.В., Конопелько О.Ю., Сергеева Т.Н. Безопасность использования мелоксикама (Мовалис) в сравнении с некоторыми противовоспалительными препаратами в лечении ювенильных артритов. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;12:42-47.
 65. Borghi B, Aurini L, White PF et al. Long-lasting beneficial effects of periradicular injection of meloxicam for treating chronic low back pain and sciatica. *Minerva Anesthesiol*. 2013;79(4):370-378.
 66. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Львовская В.А. Эффективность мелоксикама (Мовалис) при ревматических заболеваниях. *Фарматека*. 2008;5:28-34.
 67. Каратеев А.Е. Гастродуоденальные осложнения на фоне приема мелоксикама в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2006;1:28-33.
 68. Каратеев А.Е. Критерии выбора нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в реальной клинической практике: мнение практикующих врачей. *Клиническая фармакология и терапия*. 2015;1:55-60.
 69. Каратеев А.Е., Бочкова А.Г., Румянцева О.А., Тюхова Е.Ю., Насонов Е.Л. Применение капсульной эндоскопии для оценки влияния мелоксикама и диклофенака на слизистую оболочку тонкой кишки у больных с анкилозирующим спондилитом: первый опыт. *Научно-практическая ревматология*. 2011;4:31-35. doi:10.14412/1995-4484-2011-58
 70. Балабанова Р.М., Егорова О.Н. Мелоксикам — препарат выбора при лечении остеоартроза. *Русский медицинский журнал*. 2009;17(7):492-494.
 71. Чичасова Н.В. Общемедицинские аспекты применения мелоксикама (мовалис) в реальной клинической практике: эффективность и безопасность. *Современная ревматология*. 2012;4:76-85. doi:10.14412/1996-7012-2012-769
 72. Алексеев В.В., Алексеев А.В. Клиническая эффективность и безопасность препарата мовалис при терапии боли в нижней части спины. *Consilium Medicum*. 2014;16(2):57-62.
 73. Цветкова Е.С., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Фармакоэкономический анализ применения препарат Мовалис у больных остеоартрозом и ревматоидным артритом. *Качественная клиническая практика*. 2015;1:66-76.
 74. Шостак Н.А., Клименко А.А. Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;17:26-32.

Поступила 20.09.2015