

Старый друг: 25 лет использования мелоксикама в России

А.Е. Каратеев¹, Е.Л. Насонов^{1,2}, Е.Ю. Погожева¹, Е.С. Филатова¹, В.Н. Амирджанова¹, В.А. Нестеренко¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Каратеев Андрей Евгеньевич, aekarat@yandex.ru

Contacts: Andrey Karateev, aekarat@yandex.ru

Поступила 06.04.2021
Принята 24.05.2021

25 лет назад в клиническую практику нашей страны вошел новый представитель группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) — мелоксикам (Мовалис®). Этот препарат стал первым воплощением концепции селективной блокады циклооксигеназы 2 — основного пути, по которому шла фармакологическая наука для создания безопасного НПВП. Серия масштабных, хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований и наблюдательных пострегистрационных работ подтвердила хорошую эффективность и низкую частоту нежелательных реакций (НР) при использовании мелоксикама.

В нашей стране этот препарат стал одним из наиболее популярных анальгетиков. До настоящего времени оригинальный мелоксикам пользуется высоким уровнем доверия российских врачей и пациентов.

Причиной этого является длительный и весьма обширный опыт клинического использования мелоксикама (за 25 лет было реализовано 63,7 млн упаковок оригинального препарата, а значит, им были пролечены миллионы наших сограждан), а также большое число клинических исследований, проведенных российскими учеными. Так, на сегодняшний день насчитывается 36 российских работ ($n=8498$), оценивающих эффективность и безопасность оригинального мелоксикама при самых разных заболеваниях и клинических состояниях. Практически все эти исследования показали хороший терапевтический результат: в среднем уменьшение боли — на 50–75% от исходного уровня; хорошая или превосходная оценка действия препарата 70–80% пациентов. Частота НР в среднем составила $10,5 \pm 5,4\%$, причем не было отмечено серьезных, угрожающих жизни осложнений.

В настоящем обзоре кратко представлены данные российских и основных зарубежных клинических исследований, в которых изучались терапевтический потенциал и безопасность мелоксикама.

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

Для цитирования: Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС, Амирджанова ВН, Нестеренко ВА. Старый друг: 25 лет использования мелоксикама в России. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):302–315.

AN OLD FRIEND: 25 YEARS OF MELOXICAM USE IN RUSSIA

Andrey E. Karateev¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Elena Yu. Pogozheva¹, Ekaterina S. Filatova¹, Vera N. Amirdzhanova¹, Vadim A. Nesterenko¹

25 years ago, a new non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) — meloxicam (Movalis®) — entered the clinical practice of our country. This drug was the first embodiment of the concept of selective blockade of cyclooxygenase 2 — the main pathway followed by pharmacological science to create a safe NSAID. A series of large-scale, well-organized randomized controlled trials and observational post-registration studies have confirmed the good efficacy and low incidence of adverse reactions (ADR) when using meloxicam. In our country, this drug has become one of the most popular analgesics. Until now, the original meloxicam has enjoyed a high level of trust among Russian doctors and patients. The reason for this is a long and very extensive experience in the clinical use of meloxicam (over 25 years, 63.7 million packages of the original drug were sold, which means that millions of our Russian citizens were treated with it), as well as a large number of clinical studies conducted by Russian scientists. So, to date, there are 36 Russian studies ($n=8498$) assessing the efficacy and safety of the original meloxicam in a variety of diseases and clinical conditions. Practically all of these studies have shown good therapeutic results: on average, pain relief is 50–75% of the initial level; good or excellent assessment of the drug effect in 70–80% of patients. The incidence of HP was on average $10.5 \pm 5.4\%$, and there were no serious life-threatening complications.

This review briefly presents the data of Russian and major foreign clinical studies, which studied the therapeutic potential and safety of meloxicam.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam, efficacy, safety

For citation: Karateev AE, Nasonov EL, Pogozheva EYu, Filatova ES, Amirdzhanova VN, Nesterenko VA.

An old friend: 25 years of meloxicam use in Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):302–315 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-302-315

Оценка преимуществ того или иного лекарства основывается прежде всего на таких категориях, как эффективность, безопасность и удобство применения. Но эти параметры, хотя и являются принципиально важными, далеко не единственные, ведь любое лекарство — это рабочий инструмент в арсенале врача, предназначенный для решения конкретной клинической задачи. Практикующий доктор должен быть уверен, что назначенный

препарат будет помогать большинству пациентов. Важно знать, что эффективность и безопасность лекарства не будут меняться со временем (как это, к сожалению, нередко происходит в реальной жизни); следовательно, его производитель должен быть надежным, а лекарство — качественным. Фармакологическое средство должно иметь длительную позитивную историю, связанную с многолетним успешным опытом его

применения в реальной клинической практике, т. е. иметь *хорошую репутацию*. В целом, суммируя все эти характеристики, следует обозначить ключевую позицию для оценки преимуществ препарата: *доверие* к нему со стороны врача и пациента.

Доверие — точное слово, которым можно в наилучшей степени обозначить отношение российского медицинского сообщества к оригинальному мелоксикаму (Мовалис®), который в течение четверти века используется в отечественной клинической практике [1, 2].

Мелоксикам появился в нашей стране в 1996 г. как принципиально новый представитель группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обладающий свойствами преимущественно селективного ингибитора циклооксигеназы (ЦОГ) 2, и интерес к этому препарату был далеко не случаен [1, 2].

Контроль боли, наиболее тягостного проявления различных заболеваний и патологических состояний, относится к числу приоритетных задач медицинской практики. Сотни миллионов жителей нашей планеты страдают из-за выраженной боли, связанной прежде всего с последствиями травм и скелетно-мышечными заболеваниями, такими как неспецифическая боль в спине (НБС), остеоартрит (ОА), ревматоидный артрит (РА) и спондилоартриты (СпА) [3]. Так, по официальной статистике за 2018 г., в России было зарегистрировано более 12,1 млн лиц, перенесших серьезные травмы, и 13,3 млн случаев заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани [4].

Хроническая боль является причиной значительного снижения качества жизни, функциональных нарушений, временной и стойкой потери трудоспособности, утраты социальной и повседневной активности. Ее развитие представляет собой сложный, многофакторный процесс, включающий повреждение и локальную воспалительную реакцию; активацию и сенситизацию периферических болевых рецепторов, связанную с гиперпродукцией аллогенов, а также медиаторов боли и воспаления, цитокинов, хемокинов и факторов роста; дегенеративные процессы (фиброз, неоангиогенез, гетеротопическую ossификацию), существенно изменяющие биомеханику поврежденной ткани и снижающие ее устойчивость к механическому стрессу; нейропластические процессы, вызывающие изменение функции ноцицептивной системы и приводящие к формированию феномена центральной сенситизации; психоэмоциональные расстройства и негативные поведенческие реакции. Соответственно, лечение боли должно быть направлено на основные элементы ее патогенеза и носить комплексный характер. Принципиальную позицию здесь занимает использование НПВП, подавляющих начальные, «периферические» механизмы развития ноцицептивной реакции — синтез основных медиаторов боли, активацию и сенситизацию периферических болевых рецепторов [3, 5–7].

НПВП являются наиболее востребованным классом анальгетиков. По данным американских эпидемиологов J. Davis и соавт. [8], НПВП используют около 20% взрослых жителей США (9,5% — рецептурные препараты). Ежегодно в этой стране выписывается около 140 млн рецептов на НПВП: на 2015 г. это составило более 13% всех назначений [9]. В развитых странах мира примерно 50% пациентов с НБС и ОА регулярно используют НПВП, что позволяет оценить число «потребителей» этих препаратов как 10–15% общей популяции [10].

НПВП являются одним из первых классов синтетических лекарственных препаратов, вошедших в клиническую практику. Начало их использования следует отсчитывать с 1860 г., когда А. Kolbe разработал синтез салицилата натрия, ставшего на долгие годы основным средством для лечения «ревматизма» [11]. В дальнейшем, в 1884 г., в арсенале врачей появился феназон (антипирин), а через 12 лет (в 1896 г.) — известный всем аспирин [12].

С тех времен НПВП стали незаменимым инструментом борьбы с болью и лихорадкой; но уже на заре своей истории эти лекарства проявили свой основной недостаток — серьезные осложнения, связанные с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [5, 13, 14]. И в настоящее время, как и в XIX веке, несмотря на длительную эволюцию НПВП, назначающий эти лекарства врач должен оценивать баланс между предполагаемой пользой и возможным вредом, связанным с нежелательными реакциями (НР). При этом спектр рисков, связанных с НПВП, существенно расширился: кроме патологии ЖКТ, приходится учитывать вероятность развития осложнений со стороны кардиоваскулярной и ренальной систем [5, 10, 14].

Разумеется, фармакологи стремились улучшить переносимость НПВП, пытались создать, образно выражаясь, «безопасный аспирин». Эта работа привела к синтезу множества новых молекул и определила современное многообразие представителей данного фармакологического класса. К сожалению, до 90-х годов XX века ни один из этих препаратов — даже диклофенак, «золотой стандарт» тех лет, — не устраивал лечащих врачей в отношении риска НР [12].

Мелоксикам: первый представитель семейства селективных ЦОГ-2 ингибиторов

Серьезный прогресс в решении проблемы безопасности НПВП наметился после открытия изомеров ЦОГ, позволившего разработать концепцию принципиально нового НПВП — селективного ингибитора ЦОГ-2. Именно этот фермент, отвечающий за синтез простагландинов (ПГ) — центральных медиаторов боли и воспаления, является основной «мишенью» для всех НПВП. Но неселективные ингибиторы ЦОГ (н-НПВП), к которым относятся все «традиционные» представители данного класса, не способны дифференцировать ЦОГ-2 и ее структурный аналог ЦОГ-1 — конституциональный фермент, отвечающий за синтез ПГ в слизистой оболочке (СО) ЖКТ. Как известно, ПГ обладают мощным цитопротективным действием, обеспечивая устойчивость СО к повреждающим факторам, таким как соляная кислота желудочного содержимого или условно-патогенные бактерии кишечника. Поэтому, блокируя ЦОГ-1, н-НПВП повышают риск пептического или бактериального повреждения СО ЖКТ, вызывающего появление эрозий, язв и кровотечения [2, 5, 15].

Препарат, отражающий новую концепцию безопасного НПВП, был создан фармакологами компании Boehringer Ingelheim в 1994 г.: так появился мелоксикам, представленный в качестве первого селективного ЦОГ-2 ингибитора под брендом Mobic® [2, 16, 17]. Новое лекарство было встречено медицинской общественностью с большим интересом, тем более что в его продвижении самое активное участие принял сэр Джон Вейн — легендарный нобелевский лауреат, открывший механизм действия НПВП [18].

Сразу же стало понятно, что мелоксикам существенно расширяет практику использования НПВП: лечащий врач, назначая это лекарство, мог в большей степени уделять внимание его эффективности, а не профилактике разнообразных осложнений. Именно поэтому одной из центральных областей применения мелоксикама стал контроль хронической боли при ОА, наиболее распространенной болезни суставов, для которой типична множественная коморбидность, определяющая высокий риск НР [1, 19].

В качестве доказательства преимуществ нового препарата его создатели предоставили мировой общественности данные серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и наблюдательных работ, уровень организации и масштаб которых до настоящего времени вызывает приятное удивление. Почти 18 тыс. пациентов стали участниками РКИ MELISSA и SELECT, в которых эффективность и безопасность мелоксикама сравнивалась с диклофенаком и пироксикамом [20, 21]. Ученые из Германии F. Degner и соавт. [22] в ходе открытого наблюдательного исследования, продолжавшегося 6 мес., оценили терапевтические свойства мелоксикама у 4526 больных. Несколько позднее H. Zeidler и соавт. [23] провели наблюдательную программу, в которой приняли участие 2155 врачей, назначивших Mobic® 13307 пациентам. Выводы британских ученых D. Layton и соавт. [24] по эффективности и безопасности нового НПВП основывались на опыте его применения более чем у 19 тыс. пациентов.

Эти и многие другие исследования показали наиболее важное преимущество мелоксикама в сравнении с н-НПВП — относительно низкий риск ЖКТ-осложнений. Хорошей иллюстрацией этого факта является работа P. Schoenfeld [25], который провел метаанализ 12 РКИ, где мелоксикам сравнивался с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном у больных ОА, РА и НБС. Согласно полученным данным, отношение шансов (ОШ) для развития всех ЖКТ-осложнений при использовании мелоксикама составило 0,64 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,59–0,69), для диспепсии — 0,73 (95% ДИ: 0,64–0,84), для симптоматических язв, кровотечения и перфораций — 0,52 (95% ДИ: 0,28–0,96), для отмены терапии из-за всех перечисленных НР — 0,59 (95% ДИ: 0,52–0,67).

К началу XXI века мелоксикам прошел скрупулезную оценку при различных заболеваниях и патологических состояниях: его применяли при ОА, РА, анкилозирующем спондилите (АС), НБС, для купирования хирургической и травматологической боли. Во всех клинических работах мелоксикам не уступал другим НПВП по лечебному потенциалу и демонстрировал статистически значимо меньшую частоту НР со стороны ЖКТ [26–31].

Мелоксикам: доказательства безопасности в XXI веке

Новое время дало новые подтверждения преимуществ мелоксикама. Важные данные были получены при проведении сетевого метаанализа 36 РКИ ($n=112351$), в которых оценивался риск НР при использовании селективных (коксибов) и умеренно селективных НПВП, к которым относится мелоксикам. Частота развития серьезных ЖКТ-осложнений на фоне приема умеренно селективных НПВП статистически значимо не отличалась от соответствующего показателя для коксибов. ОШ

для развития язв желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК), осложненных кровотечением или перфорацией, составило 1,38 (95% ДИ: 0,47–3,27), для клинически выраженных язв — 1,02 (95% ДИ: 0,09–3,92), для общего количества гастроинтестинальных НР — 1,04 (95% ДИ: 0,87–1,25), для прерывания терапии вследствие НР, связанных с ЖКТ, — 1,02 (95% ДИ: 0,57–1,74). Во всех случаях отличие было статистически не значимым ($p>0,05$) [32].

Помимо низкого риска ЖКТ-осложнений, мелоксикам демонстрирует низкую частоту НР со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Подтверждением этого является работа W. Asghar и F. Jamali [33], которые провели метаанализ 19 исследований (3 РКИ, 4 когортных исследования и 12 исследований «случай — контроль»), где сравнивалась частота инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта (ИИ) и тромбоэмболии легочной артерии, а также ренальных осложнений при использовании мелоксикама и 7 других НПВП — рофекоксиба, целекоксиба, ибупрофена, напроксена, диклофенака, индометацина и этодолака. Суммарно исследуемая группа включала 131755 пациентов. Проведенные расчеты показали, что объединенный риск кардиоваскулярных и ренальных НР для мелоксикама составлял (ОШ) 1,14 (95% ДИ: 1,04–1,25). Это было ниже в сравнении с целекоксибом (ОШ=1,27) и особенно с диклофенаком (ОШ=1,47). В отличие от других НПВП, которые демонстрировали достоверную зависимость риска НР от дозы, при использовании 7,5 мг и 15 мг мелоксикама различия в частоте осложнений не было.

Ценную информацию о влиянии мелоксикама на ССС представил общеевропейский проект SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs), инициированный Европейским агентством лекарственных средств в 2008 г. для изучения безопасности НПВП.

Так, в рамках исследования SOS на основании анализа пяти популяционных баз данных, включающих информацию о 37 млн жителей из четырех европейских стран (Нидерланды, Италия, Германия и Великобритания), была изучена вероятность госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) при использовании 27 различных НПВП. При этом за период наблюдения (2000–2010 гг.) были выявлены 92163 госпитализации по поводу СН и проведено сопоставление их причин с группой контроля из 8246403 человек, подобранных по полу, возрасту и году включения в когорту. Согласно полученным данным, мелоксикам не увеличивал риск развития СН (табл. 1) [34].

Другая часть программы представляла анализ шести национальных электронных баз данных (около 30 млн жителей) с целью оценки риска ИИ, связанного с приемом 32 различных НПВП. Данная работа была также построена по типу «случай — контроль», и для каждого эпизода ИИ были отобраны до 100 сопоставимых по полу и возрасту участников контрольной группы. Суммарно среди 4593778 пациентов, получавших НПВП, было выявлено 9170 случаев ИИ. Мелоксикам так же, как в предыдущем исследовании, не ассоциировался с риском развития ИИ (табл. 1) [35].

Еще одна работа в рамках проекта SOS была направлена на оценку риска развития ИМ на фоне приема 28 различных НПВП. Дизайн исследования соответствовал предыдущим работам и включал анализ информации из шести популяционных баз данных четырех европейских стран: GePaRD из Германии, OSSIFF и SISR из Италии, IPCI

и PHARMO из Нидерландов и THIN из Великобритании, — охватывающих популяцию около 32 млн человек. Исследуемую когорту составили 8535952 пациента. У 79553 из них развился ИМ. Согласно полученным данным, применение мелоксикама ассоциировалось с относительно невысоким риском данного осложнения — более низким, чем при использовании диклофенака, ибупрофена и эторикоксиба (табл. 1) [36].

Оригинальный мелоксикам в России

Мелоксикам был встречен врачебным сообществом России с огромным энтузиазмом: в тот период отечественная медицина остро нуждалась в эффективном и безопасном анальгетическом препарате [1, 2]. Оригинальный мелоксикам (Мовалис®), появившийся в нашей стране на волне мирового успеха, с серьезной доказательной базой высокого терапевтического потенциала и хорошей переносимости, практически сразу завоевал большую популярность среди врачей и пациентов. Здесь будет уместно привести цитату из статьи академика В.А. Насоновой, опубликованной в 2000 г. и оценивающей 5-летний опыт применения нового препарата: «...за сравнительно короткое время препарат зарекомендовал себя как эффективное анальгетическое и противовоспалительное средство, расширяющее возможность относительно безопасного лечения наиболее тяжелых больных» [1].

Несомненным «плюсом» оригинального мелоксикама стал набор лекарственных форм, существенно облегчающий выбор персонализированной схемы лечения: стандартных таблеток 7,5 и 15 мг, суспензии, раствора для внутримышечных инъекций и ректальных свечей. С 1997 по начало 2020 гг. в России было реализовано 63 млн 764 тыс. упаковок оригинального мелоксикама. Таким образом, применение этого лекарства позволило облегчить боль и повысить качество жизни миллионов жителей нашей страны, перенесших травмы или страдающих скелетно-мышечными заболеваниями [37].

Мелоксикам, начиная с 1996 г., активно изучался российскими учеными. Накопление собственного национального научного и клинического опыта — необходимая часть оценки нового лекарственного средства, даже

при наличии самой обширной доказательной базы, представленной в международных исследованиях, ведь популяция любого государства (и разумеется, такого огромного и многонационального, как Россия) имеет свои особенности, с которыми может быть связана значительная вариабельность «ответа» пациентов на лечение.

В 2016 г. в связи с двадцатой годовщиной появления оригинального мелоксикама в нашей стране мы провели анализ результатов российских исследований этого препарата. Для поиска информации мы использовали электронную базу данных электронной библиотеки eLIBRARY, русскоязычный сектор поисковой системы Google, а также ссылки, любезно предоставленные фирмой Boehringer Ingelheim. В итоге нами была собрана информация о 29 исследованиях эффективности и безопасности оригинального мелоксикама, выполненных в нашей стране за последние 20 лет [38].

За прошедшие 5 лет к этим работам прибавились еще как минимум 7 исследований, расширивших наши знания об эффективности и безопасности данного препарата. Краткое описание всех этих работ приведено в таблице 2.

Большая часть исследований были посвящены изучению терапевтического потенциала мелоксикама при скелетно-мышечных заболеваниях — ОА (6 исследований) и НБС, включая люмбоишалгию (14 исследований). Два исследования оценивали применение мелоксикама при ОА и РА, а также только при РА, по одной работе приходится на лечение АС, других СпА, подагры, хронической боли в плече и кокцигодинии.

Серия исследований оценивала эффективность и безопасность мелоксикама при хирургической и висцеральной патологии. Так, три 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 [39–78].

Всего в указанных 36 исследованиях принимали участие 8498 пациентов, из которых 8048 получали мелоксикам в дозе 7,5–15 мг/сут., а 447 составили активный или пассивный контроль (препаратами, использованными для активного контроля, были ацеклофенак, диклофенак, кеторолак, кетопрофен, пироксикам, трамадол,

Таблица 1. Относительный риск развития кардиоваскулярной патологии при использовании различных НПВП по данным метаанализа популяционных исследований (адаптировано из исследований [34, 35, 36]), ОШ (95% ДИ)

НПВП	Риск развития кардиоваскулярной патологии		
	СН [34]	ИИ [35]	ИМ [36]
Кеторолак	1,83 (1,66–2,02)	1,46 (1,13–1,78)	2,06 (1,83–2,32)
Диклофенак	1,19 (0,89–1,52)	1,26 (1,2–1,32)	1,31 (1,17–1,48)
Индометацин	1,51 (1,33–1,71)	1,24 (1,02–1,51)	1,47 (1,27–1,70)
Ибупрофен	1,18 (1,12–1,23)	1,15 (1,09–1,22)	1,24 (1,0401,48)
Пироксикам	1,27 (1,19–1,35)	1,13 (1,01–1,27)	1,17 (0,99–1,37)
Нимесулид	1,18 (1,14–1,23)	1,14 (1,06–1,23)	1,16 (1,11–1,22)
Напроксен	1,16 (1,07–1,27)	1,03 (0,91–1,16)	1,19 (0,95–1,49)
Декскетопрофен	0,86 (0,41–1,81)	1,35 (0,72–2,53)	Не оценивался
Ацеклофенак	1,03 (0,93–1,15)	1,17 (0,98–1,39)	1,04 (0,9–1,19)
Кетопрофен	1,03 (0,96–1,11)	0,94 (0,83–1,07)	1,12 (1,03–1,22)
Мелоксикам	1,02 (0,94–1,11)	0,96 (0,85–1,08)	1,18 (1,08–1,25)
Лорноксикам	1,06 (0,8–1,41)	0,65 (0,36–1,18)	1,08 (0,77–1,51)
Эторикоксиб	1,51 (1,41–1,62)	1,08 (0,96–1,22)	1,28 (1,17–1,40)
Целекоксиб	0,96 (0,9–1,02)	0,99 (0,91–1,08)	1,15 (0,91–1,46)

Примечание: СН — сердечная недостаточность; ИИ — ишемический инсульт; ИМ — инфаркт миокарда

Таблица 2. Основные российские исследования эффективности и безопасности оригинального мелоксикама

Автор	Характер и план исследования	Число больных	Срок	Эффективность	Безопасность
ОА, РА, АС и подагра					
Цветкова Е.С. (1999) [39]	Открытое многоцентровое исследование: мелоксикам 7,5–15 мг/сут. при ОА	630	2–5 нед.	Уменьшение в группах 1, 2 и 3 (1 – мовалис 7,5 мг; 2 – 15 мг; 3 – переход с 7,5 на 15 мг) боли в покое – с 2,5, 2,8 и 2,6 до 1,3, 2,0 и 1,7; боли при движении – с 3,35, 3,79 и 3,57 до 2,3, 2,6 и 2,9 соответственно (во всех случаях статистически значимое отличие от исходного уровня, $p < 0,05$)	НР – у 6,5% (диспепсия, головные боли, аллергия), отмена – у 2,5% (диспепсия, аллергия)
Цветкова Е.С. (2005) [40]	Открытое исследование «ступенчатой» терапии: мелоксикам в/м 15 мг 3 дня, затем 15 мг перорально 20 дней при РА и ОА	646	3 нед.	Боль 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% соответственно	Частота НР при ОА и РА – 7,3 и 8,4%; отмена – у 1,3% ($n=9$; аллергия – у 3, язва желудка – у 1, боль в эпигастрии – у 2, головная боль, головокружение – у 3)
Цветкова Е.С. и соавт. (2007) [41]	Открытое РКИ: сравнение парацетамола 2 г/сут., ГС, ХС и мелоксикама 15–7,5 мг/сут. при ОА	80	18 мес.	Статистически значимое снижение 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	Частота НР в группе мелоксикама – 40% (слабо выражены), нет отмен. 2 отмены в группе парацетамола (повышение уровня АЛТ)
Коган К.М. и соавт. (1999) [42]	Открытое многоцентровое исследование: мелоксикам 7,5–15 мг/сут. при ОА	113	1–4 нед.	Оценка эффективности терапии «хорошая» и «очень хорошая» у 91,2% больных	Отмены из-за НР у 2 больных (аллергия, боль в эпигастрии)
Якушин С.С. и соавт. (1999) [43]	Открытое исследование: мелоксикам 7,5 мг/сут. при ОА	20	4 нед.	Высокая эффективность в отношении снижения боли и улучшения функции	Отмены из-за НР у 2 больных (боли в эпигастрии)
Лыткина К.А. и соавт. (2008) [44]	Открытое исследование: мелоксикам 15 мг/сут. при ОА	30	10 дней	Существенное улучшение качества жизни (опросник EQ-5D)	НР не отмечены
Замятина Е.А., Багирова Г.Г. (2012) [45]	Открытое РКИ: мелоксикам 15 мг vs ацеклофенак 200 мг при ОА	60	10 дней	Уменьшение боли в группах мовалиса и ацеклофенака с 7,5 и 7,4 до 4,5 и 5,0 соответственно ($p > 0,05$ между группами)	НР в группах мовалиса и ацеклофенака – соответственно у 2 и 1 больного (артериальная гипертензия); отмен не было
Шмидт Е.И. и соавт. (2005) [46]	Открытое исследование: мелоксикам 15 мг в/м при РА	42	6 дней	Выраженный положительный эффект у 79% больных	Частота НР – 7,1% (диспепсия, язва желудка)
Антипова О.В. и соавт. (2001) [47]	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 у 85,7, 86,9 и 92,0% больных соответственно ($p > 0,05$)	НР в группах мовалиса, пироксикама и диклофенака – у 4,7, 21,7 и 35,0% больных соответственно; отмен не было
Мазуров В.И. и соавт. (2001) [48]	Открытое исследование мелоксикама при АС	15	4 нед.	Хорошая эффективность в отношении боли и функции	Отмена из-за НР – у 1 больного (аллергия)
Громова М.А. и соавт., 2020 [49]	Открытое исследование: мелоксикам 7,5 мг + аллопуринол до 300 мг при подагре	143	12 нед.	Отсутствие рецидивов подагры у 90,9% больных	НР не отмечены
Боль в спине					
Шостак Н.А. и соавт. (1999) [50]	Открытое исследование: мелоксикам 15–7,5 мг/сут. при НБС	22	3 нед.	Исчезновение или значительное уменьшение боли у 81,8% больных	НР у 1 больного
Шостак Н.А., Шеметов Д.А. (2001) [51]	Открытое РКИ: сравнение мелоксикама 15 мг и диклофенака 75 мг/сут. при НБС	54	3 нед.	Уменьшение боли (группы мовалиса и диклофенака): с 6,2 и 6,4 см до 2,4 и 2,3 см соответственно (по ВАШ) ($p > 0,05$)	НР: 2 в группе мовалиса (аллергия, диспепсия), 3 в группе диклофенака (диспепсия, диарея). 1 отмена в группе мовалиса (аллергия)
Одинак М.М., Емелин А.Ю. (2004) [52]	Открытое исследование «ступенчатой» терапии: мелоксикам в/м 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, полное купирование боли в покое у 70%, значительное улучшение – у 20% больных	НР у 6 больных (у 3 – диспепсия и изжога; у 2 – головная боль; у 1 – анемия); 1 отмена (изжога)

Автор	Характер и план исследования	Число больных	Срок	Эффективность	Безопасность
Алексеева Л.И. и соавт. (2005) [53]	Открытое исследование «ступенчатой» терапии: мелоксикам в/м 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 по ВАШ	НР у 6 больных, 3 отмены из-за НР (бронхоспазм, отеки, трещина заднего прохода)
Филатова Е.Г. и соавт. (2005) [54]	Открытое исследование «ступенчатой» терапии: мелоксикам в/м 15 мг 5 дней, затем 15 мг перорально 2 нед. при НБС	30	2,5 нед.	Оценка эффекта пациентами «хорошая» и «отличная» в 93% случаев	НР у 2 больных (6,6%)
Герасимова О.Н., Парфенов В.А. (2012) [55]	Наблюдательное исследование «ступенчатой» терапии: мелоксикам в/м 15 мг 3 дня, затем 15 мг перорально 20 дней при НБС и радикулопатии	280	1–5 нед.	Динамика острой боли в спине: $7,92 - 1,04$ по ЧРШ	НР у 5 больных (1,8%), отмена – 1 случай (диспепсия)
Алексеев В.В. (2012) [56]	Открытое исследование «ступенчатой» терапии: мелоксикам в/м 15 мг 3 дня, затем 15 мг перорально 3–4 нед. при люмбаго	767	3–4 нед.	Уменьшение боли в покое и при движении: соответственно с 5,0 и 6,7 до 0,7 и 1,3 (по ЧРШ); хороший эффект лечения – у 78,0% больных	Частота НР – 4,7%, об их характере и отменах не сообщается
Гузева В.И. и соавт. (2004) [57]	Открытое РКИ: мелоксикам 15 мг в/м и диклофенак 75 мг в/м при НБС	78	6 дней	Уменьшение боли (группа мовалиса и диклофенака): с $7,6 \pm 1,5$ и $7,3 \pm 1,8$ до $0,7 \pm 1,2$ и $1,7 \pm 0,9$ ($p < 0,001$)	Частота НР: 4% – в группе мовалиса, 15% – в группе диклофенака. Отмены – у 3 больных в группе диклофенака (диспепсия), 1 «тяжелое» осложнение при использовании диклофенака (не указано, какое)
Меркушкина И.В. и соавт. (2010) [58]	Открытое РКИ: мелоксикам 15 мг в/м 5 дней + 5 дней перорально, диклофенак 150 мг в/м 5 дней + 5 дней перорально при НБС и радикулопатии	42	10 дней	Хороший и «отличный» результаты в группе мелоксикама и диклофенака в 81% и 71% случаев соответственно ($p > 0,05$)	Частота НР – 14% в группе мовалиса и 28% – в группе диклофенака
Акарачкова Е.С. и соавт. (2012) [59]	Открытое исследование: мелоксикам 1 мг в/м 3 дня + 7–10 дней перорально, с последующим наблюдением 6 мес.	85	10–14 дней	Снижение боли на 50% и более у >70% больных	НР не отмечены
Андреев В.В., Баранцевич Е.Р. (2018) [60]	Открытое сравнение: мелоксикам 15 мг в/м 3 дня, затем перорально vs диклофенак 150 мг/сут. при пояснично-крестцовой радикулопатии	79	14 дней	Снижение боли в группах мелоксикама и диклофенака с $8,1 \pm 1,1$ до $4,8 \pm 1,2$ и с $7,8 \pm 1,4$ до $6,1 \pm 1,1$ см по ВАШ соответственно ($p < 0,05$)	НР не отмечены
Герасимова О.Н. и соавт. (2018) [61]	Открытое исследование: мелоксикам 15 мг в/м 3 дня, затем перорально	140	14 дней	Снижение боли с 6,4 до 0,99 см по ВАШ	НР не отмечены
Каратеев А.Е. и соавт. (2018) [62]	Открытое наблюдательное исследование: мелоксикам 15 мг при острой/подострой НБС	2078	14 дней	Снижение боли с $6,69 \pm 1,65$ до $2,4 \pm 1,24$ по ЧРШ	НР у 4,6% больных
Широков В.А. и соавт. (2008) [63]	Открытое сравнение эффекта введения мелоксикама 15 мг в «триггерные» точки vs в/м с последующим пероральным приемом при люмбаго	94	3 нед.	Частота уменьшения боли при введении в «триггерные» точки, в/м и в контроле (физиотерапия) – соответственно 75,6, 64,3 и 33,4% ($p > 0,05$ – в группах активной терапии; $p < 0,05$ – с контролем)	НР не отмечены
Иные показания					
Батышева Т.Т. и соавт. (2004) [64]	Открытое РКИ: мелоксикам 15 мг vs стандартная терапия при боли в плече у больных после инсульта	60	3 нед.	Уменьшение боли в группах мелоксикама и стандартной терапии с 6,7 и 6,31 до 2,4 и 1,1 (по ЧРШ) соответственно ($p < 0,05$)	НР не отмечены
Власкин С.С. (2011) [65]	Открытое исследование: мелоксикам 15 мг в/м 3 дня + перорально 15 мг при кокцигодинии	45	2 нед.	«Хороший» и «отличный» эффект у 75% больных	НР не отмечены

Автор	Характер и план исследования	Число больных	Срок	Эффективность	Безопасность
Загородний Н.В. и соавт. (2008) [66]	Открытое РКИ: мелоксикам 15 мг 3 дня в/м или свечи + 5 дней перорально vs кетороллак в/м 3 дня + 5 дней диклофенак перорально после ортопедических операций (эндопротезирование, стопа, сколиоз)	204	8 дней	Уменьшение 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 ЧРШ) соответственно ($p>0,05$)	НР: 1 – в группе мовалиса, 2 – в группе контроля (боли в эпигастрии); об отменах не сообщалось
Логвиненко В.В. и соавт. (2012) [67]	Открытое РКИ: мелоксикам 15 мг 2 дня в/м + перорально 10 дней vs кетопрофен в/м 2 дня + 10 дней перорально при ТЭ ТБС	40	12 дней	Уменьшение боли в группах мелоксикама 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 ЧРШ) соответственно ($p<0,05$)	Частота НР в группе мелоксикама – 10%, кетопрофена – 20%
Акарачкова Е.С., Захарова И.А. (2009) [68]	Наблюдательное исследование: мелоксикам 15 мг в свечах при болях на фоне гинекологической патологии	50	10 дней	Уменьшение боли: с 6,4–7,0 до 0–3,6 (5 дней) и 0 во всех группах (10 дней) (по ЧРШ)	НР не отмечены
Лебедев В.А. (2008) [69]	Открытое исследование: мелоксикам 7,5–15 мг в свечах при первичной дисменорее	52	3–5 дней (3 цикла)	Частота прекращения боли с 67,3 до 96,2% (1–3-й цикл)	НР не отмечены
Ткаченко Е.В. (2010) [70]	Открытое исследование: мелоксикам 15 мг в свечах с антибиотиками или без них vs антибиотики без НПВП при обострении хронического простатита	65	4 нед.	Уменьшение боли в группах мелоксикама и контроля: с 16,2–16,4 и 14,3 до 3,4–3,5 и 6,5 баллов по NIH-CPSI	НР у 3 больных (6,4%) в группе мелоксикама (метеоризм, диарея)
Фирсов С.А. и соавт. (2018) [71]	Открытое наблюдательное исследование: мелоксикам 15 мг 7 дней до и 3 нед. после (первые 3 дня в/м) vs трамадол по требованию у больных с ТЭ ТБС	120	3 мес.	Оценка боли до, через 2 дня и 3 мес. после операции: уменьшение с $85,0\pm2,3$ до $69,0\pm2,1$ и $10,0\pm2,1$ vs с $84,0\pm2,1$ до $82,0\pm3,4$ и $35,0\pm12,6$ ($p<0,001$)	НР не отмечены
Каратеев А.Е. и соавт. (2019) [72]	Открытое наблюдательное исследование: мелоксикам у больных с ПОМТ	1227	14 дней	Уменьшение боли с $6,58\pm1,61$ до $2,48\pm1,60$ (по ЧРШ)	НР у 15,0% больных
Каратеев А.Е. и соавт. (2020) [73]	Открытое наблюдательное исследование: мелоксикам 15 мг у больных с переломом лучевой кости, травмой коленного сустава и голени	1115	4–8 нед.	Уменьшение боли при движении с $7,03\pm1,66$ до $2,21\pm1,38$ (по ЧРШ) ($p<0,001$)	НР у 20,8%; отмена из-за НР – у 2,6% больных
Педиатрическая практика					
Жолобова Е.С. и соавт. (2012) [74]	Исследование эффективности и безопасности мелоксикама у детей с ювенильными артритами	50	6–12 мес.	Снижение активности у большинства больных	НР не отмечены
Ретроспективные исследования безопасности мелоксикама					
Беляева И.Б. и соавт. (2008) [75]	Ретроспективный анализ влияния мелоксикама и диклофенака на состояние ССС у больных 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 в 14 и 32%; экстрасистолия – в 17 и 57% случаев соответственно
Каратеев А.Е. (2006) [76]	Ретроспективный анализ данных эндоскопического исследования у больных, принимавших мелоксикам и диклофенак	425 и 2428	–	Не оценивалась	Частота язв и МЭ в группах мовалиса и диклофенака: без язвенного анамнеза – 6,2 и 24,5%, с язвенным анамнезом – 11,9 и 40,1% ($p<0,001$)
Каратеев А.Е. (2015) [77]	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 мелоксикама и контроль): гастралгии и диспепсия – 6,2 и 14,5% ($p<0,05$); артериальная гипертензия – 0,4 и 4,7% ($p<0,05$). Отмены из-за НР не отмечены.

Автор	Характер и план исследования	Число больных	Срок	Эффективность	Безопасность
Каратеев А.Е. и соавт. (2018) [78]	Ретроспективный анализ данных эндоскопического исследования у больных, принимавших различные НПВП	6341, из которых мелоксикам принимали 1177	-	Не оценивался	Частота язв и МЭ в группе мелоксикама – 7,1%, диклофенака – 12,0%, кетопрофена – 12,7%, индометацина – 13,2%, ибупрофена – 18,8% ($p < 0.05$)

Примечание: ГС – глюкозамин сульфат; ХС – хондроитин сульфат; УЗИ – ультразвуковое исследование; МРТ – магнитно-резонансная томография; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; ЧРШ – числовая рейтинговая шкала; ТЭ ТБС – тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава; NIH-CPSI – индекс шкалы симптомов хронического простатита и синдрома тазовых болей у мужчин по версии Национального института здоровья США (National Institute of Health – Chronic Prostatitis Symptom Index); ПОМТ – поражение околосуставных мягких тканей; ИБС – ишемическая болезнь сердца; МЭ – множественные эрозии

парацетамол, глюкозамин и хондроитин сульфат). Все представленные работы носили открытый характер, длительность терапии в основном не превышала четырех недель. Продолжительное использование мелоксикама оценивалось лишь в работе Е.С. Цветковой и соавт. [41], изучавших влияние этого препарата на прогрессирование ОА в течение 18 месяцев, и в работе Е.С. Жолобовой и соавт. [74], проводивших оценку эффективности и безопасности мелоксикама в педиатрической практике на протяжении 6–12 месяцев.

Из-за большой гетерогенности изучаемых групп пациентов, серьезных различий в планировании исследований и методах оценки эффективности терапии полноценный метаанализ всего массива полученных данных весьма затруднителен. Однако мы можем заключить, что все работы показали хороший терапевтический потенциал оригинального мелоксикама. Все исследователи зафиксировали статистически значимое снижение интенсивности боли (на 50–75% от исходного уровня), при этом «отличный» и «хороший» результат терапии был отмечен $\geq 75\%$ пациентов и врачей.

В последние годы было выполнено несколько масштабных многоцентровых наблюдательных исследований, оценивающих применение оригинального мелоксикама в реальной клинической практике. Так, в исследовании КАРАМБОЛЬ (Клинический Анализ Результатов Анальгезии Мелоксикамом и его Безопасности при Острой Люмбалгии) данный препарат был использован у 2078 пациентов с острой НБС. На фоне приема мелоксикама (86,1% пациентов

в течение первых 3 дней получали его в виде внутримышечных (в/м) инъекций) отмечалось выраженное уменьшение боли и улучшение общего самочувствия (рис. 1). Через 14 дней боль была полностью купирована у 75,2% пациентов, при этом 83,7% участников исследования оценили результат лечения как хороший или превосходный [62].

В исследовании ЭНТРОПИЯ (ЭНтезопатия и Тендинит при Ревматической и Ортопедической Патологии: Исследование Явления) мелоксикам выступил в роли основного препарата для лечения 1227 пациентов с патологией околосуставных мягких тканей. Через 2 недели лечения существенное улучшение было отмечено у подавляющего большинства больных (рис. 2) [72].

В исследовании РАПТОР (Рациональная Анальгезия После Травм: Оценка Результатов) мелоксикам в дозе 15 мг/сут. применялся для контроля боли у 1115 амбулаторных пациентов, перенесших перелом лучевой кости, травму области коленного сустава или связок области голеностопного сустава. Через 4–8 недель после травмы боль в среднем снизилась на 68,5% (рис. 3) [73].

Большой интерес представляет недавно опубликованная работа С.А. Фирсова и соавт. [71], в которой оценивались результаты пред- и послеоперационного применения оригинального мелоксикама у больных, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. Мелоксикам назначался за три дня до операции перорально в дозе 15 мг, а затем, после хирургического вмешательства, – на 3 недели (первые 3 дня – в/м, затем перорально). Пациенты контрольной группы получали трамадол в послеоперационном периоде в режиме

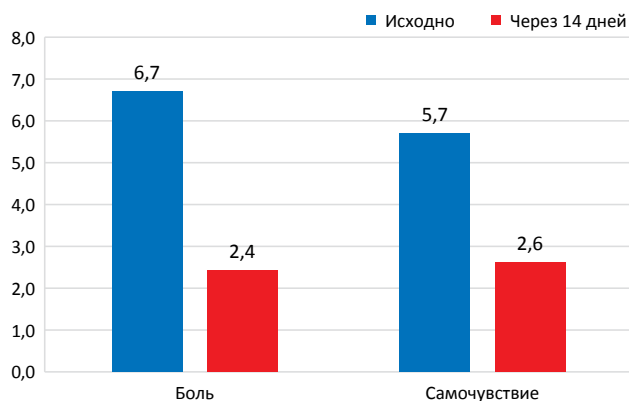


Рис. 1. Динамика боли и общего самочувствия (от 0 до 10 по ЧРШ) у 2078 пациентов с НБС, получавших оригинальный мелоксикам в дозе 15 мг/сут. до 2 недель (исследование КАРАМБОЛЬ) [62]

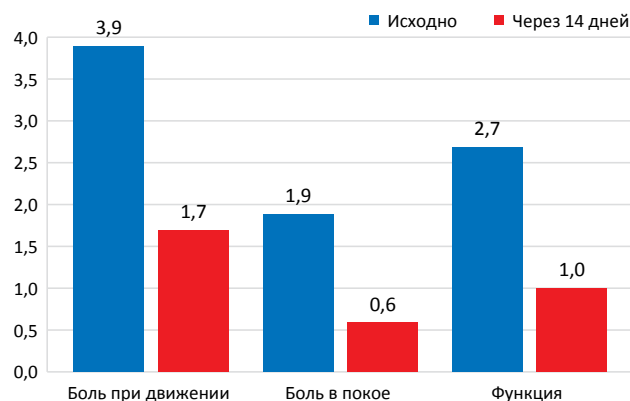


Рис. 2. Динамика боли и функции (от 0 до 5 по ЧРШ) у 1227 пациентов с патологией околосуставных мягких тканей, получавших оригинальный мелоксикам в дозе 15 мг/сут. до 2 недель (исследование ЭНТРОПИЯ) [72]

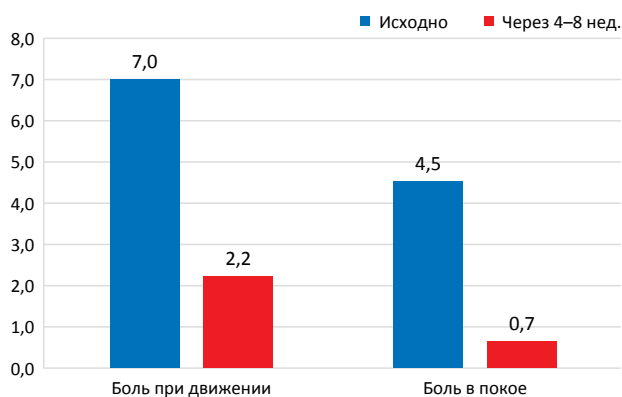


Рис. 3. Динамика боли (от 0 до 10 по ЧРШ) у 1115 пациентов с переломами лучевой кости, травмами колена и области голеностопного сустава, получавших оригинальный мелоксикам в дозе 15 мг/сут. (исследование РАПТОР) [73]

«по требованию». Согласно полученным данным, регулярное применение мелоксикама обеспечивало значительно лучший контроль боли. Так, ее интенсивность до операции, через 2 дня и 3 месяца после операции в основной группе составила $85,0 \pm 2,3$, $69,0 \pm 2,1$ и $10,0 \pm 2,1$ мм по ВАШ; в контрольной группе — $84,0 \pm 2,1$, $82,0 \pm 3,4$ и $35,0 \pm 12,6$ мм соответственно ($p < 0,001$).

Еще одно важное исследование — работа М.А. Громоу и соавт. [49], изучавших возможность профилактики рецидивов подагрического артрита у 143 пациентов, получающих уратснижающую терапию (аллопуринол). Применение мелоксикама по 7,5 мг/сут. в течение 12 недель позволило добиться отсутствия рецидивов артрита у 90,9% больных. При этом, несмотря на серьезный коморбидный фон (типичный для подагры), значимые НР отмечены не были.

Важно подчеркнуть, что все отечественные работы продемонстрировали весьма благоприятный профиль безопасности мелоксикама. Частота зафиксированных в них НР колебалась от 0 до 20,8% (в среднем — $10,5 \pm 5,4\%$), при этом не было отмечено ни одного эпизода серьезных, угрожающих жизни лекарственных осложнений. В контрольных группах (применение других НПВП) НР были зафиксированы с частотой от 28 до 35% (в среднем — $29,8 \pm 18,4\%$). Частота отмен из-за НР (преимущественно аллергические реакции и диспепсия) составила в группах мелоксикама 0–2,6% (в среднем — $1,8 \pm 2,3\%$), в контрольных группах НПВП — от 0 до 10% (в среднем — $2,5 \pm 5,3\%$) (рис. 4).

Следует отметить, что ценность полученных данных несколько снижает тот факт, что российские исследования в основном носили открытый и наблюдательный характер. Тем не менее, столь большой массив однозначно позитивных результатов, полученных в разных клинических и научных центрах, четко свидетельствует о преимуществах изучаемого препарата.

При этом российские данные по частоте НР на фоне приема мелоксикама вполне соответствуют результатам РКИ MELISSA и SELECT, а также открытых пострегистрационных исследований, проведенных зарубежными исследователями. Например, общая частота НР при использовании мелоксикама в РКИ MELISSA составила 13,3%, частота отмен — 3,0%, в РКИ SELECT — 10,3% и 3,8% соответственно.

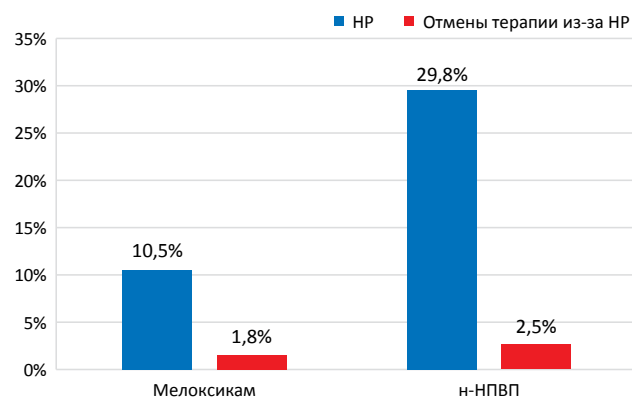


Рис. 4. Частота нежелательных реакций и отмен терапии из-за плохой переносимости на фоне приема оригинального мелоксикама и других неселективных НПВП (суммарный анализ 36 российских исследований; $n=8498$)

Важные данные о реальном профиле безопасности мелоксикама демонстрируют российские ретроспективные наблюдения [75–78]. Очень интересной представляется работа И.Б. Беляевой и соавт. [75], которые оценили НР со стороны CCC у 156 больных РА и ОА, страдавших ишемической болезнью сердца и получавших мелоксикам или диклофенак. Конечно, сегодня, в период весьма жесткого отношения медицинского сообщества к проблеме сердечно-сосудистых осложнений НПВП, длительное использование мелоксикама и диклофенака у больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском представляется совершенно невозможным. Тем интереснее данная работа, которая показывает не столь давнюю реальную клиническую практику. Так, на фоне приема мелоксикама приступы стенокардии возникали в 2,5 раза реже, чем при использовании диклофенака — 14% и 32% случаев соответственно ($p < 0,05$).

Недавно было опубликовано исследование, представляющее анализ частоты язв и МЭ желудка и ДПК, которые возникают на фоне приема различных НПВП. Материалом для этой работы стал архив эндоскопического кабинета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, в котором имеются данные о результатах эндоскопического исследования 6341 больного, получавшего НПВП (за 10-летний период). В данной группе было 1177 пациентов, принимавших мелоксикам. Согласно проведенному анализу, частота язв и МЭ при использовании этого препарата была статистически значимо меньше, в сравнении с диклофенаком, кетопрофеном, индометацином и ибупрофеном ($p < 0,05$), и статистически значимо не отличалась от частоты подобных осложнений на фоне приема ацеклофенака, нимесулида, целекоксиба и эторикоксиба [78] (рис. 5).

Ценные данные о безопасности мелоксикама дает анализ т. н. «спонтанных сообщений» о НР, которые поступают от практикующих врачей. Согласно государственной системе регистрации лекарственных осложнений, информация о НР, возникших на фоне приема того или иного лекарства, должна отмечаться в соответствующей медицинской документации, а описание каждого случая НР («Извещение о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата») — направляться в Росздравнадзор. Конечно, эта система несовершенна: многие медицинские работники, находящиеся под бременем рутинной работы, игнорируют эту процедуру из-за

недостатка времени или мотивации. Тем не менее, анализ спонтанных сообщений рассматривается как один из важных инструментов изучения частоты и характера НР.

По информации фирмы Boehringer Ingelheim, с 2016 по 2020 гг. (т. е. за 5 последних лет) были зафиксированы 95 сообщений о нежелательных явлениях, которые развились в период лечения оригинальным мелоксикамом. Подавляющее большинство из них были представлены эпизодами повышения артериального давления, НР со стороны ЖКТ и аллергическими реакциями (табл. 3). Шестнадцать из них были расценены как серьезные или угрожающие жизни, однако летальных исходов зафиксировано не было.

Необходимо отметить, что к нежелательным явлениям при использовании мелоксикама были отнесены и сообщения о его неэффективности, передозировке (без серьезных последствий) или неправильном («off-label») назначении. Вероятно, оценивать данные сообщения в качестве лекарственных осложнений не совсем правильно. В частности, совершенно очевидно, что отсутствие улучшения при использовании препарата в большинстве случаев определяется не его фармакологическими свойствами, а клинической ситуацией и особенностями пациента.

За период с 2016 по 2021 гг. было реализовано более 15 млн упаковок оригинального мелоксикама. У нас нет информации о том, какое именно число больных получали этот препарат за последние 5 лет. Однако известно, что большинство пациентов, использующих НПВП, — это лица с ОА и НБС, а также перенесшие травмы. Рутинный курс терапии НПВП при этих заболеваниях составляет 2–4 недели, следовательно, каждый больной обычно использовал 2–3 упаковки препарата. Соответственно, расчетное число пациентов, получавших оригинальный мелоксикам, должно составлять не менее 5 млн. В этом случае 1 «спонтанное сообщение» о нежелательном явлении приходится на 52,6 тыс. пролеченных пациентов — частота, без сомнения, крайне низкая, однозначно подтверждающая хороший профиль безопасности оригинального мелоксикама.

Заключение

Четверть века, прошедшие с 1996 г., — огромный срок для медицинской науки и практики. За это время были открыты многие фундаментальные закономерности патологических процессов, изменилась и совершенствовалась концепция терапии наиболее сложных и социально значимых заболеваний (в частности, аутоиммунных и онкологических болезней), были созданы новые, революционные классы фармакологических средств. Появился, вошел в практику и (с немалыми потерями!) пережил тяжелый кризис новый класс НПВП — высокоселективные ЦОГ-2 ингибиторы (коксибы).

И за все эти долгие годы мелоксикам несколько не утратил своей актуальности — напротив, сегодня он рассматривается как один из наиболее удачных и сбалансиро-

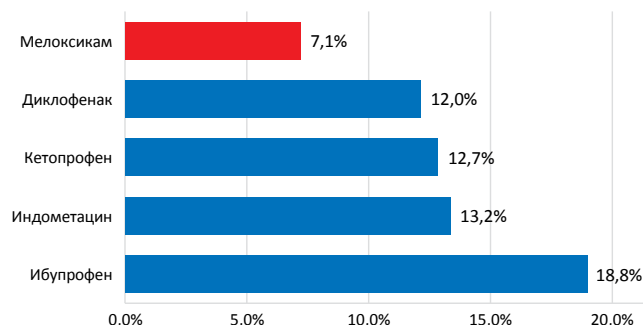


Рис. 5. Выявление язв и множественных (≥ 10) эрозий желудка и/или двенадцатиперстной кишки у больных, регулярно получавших мелоксикам ($n=1177$) и другие НПВП (ибупрофен — $n=118$; индометацин — $n=141$; кетопрофен — $n=257$; диклофенак — $n=1543$) [78]

Таблица 3. Нежелательные явления при использовании оригинального мелоксикама (анализ 95 спонтанных сообщений, направленных лечащими врачами в Росздравнадзор в 2016–2021 гг.)

Нежелательные явления	Частота, %
ЖКТ	Гастралгии
	Тошнота и/рвота
	Язва или эрозивный гастрит
Аллергические реакции	Кожные реакции
	Анафилактический шок
	Отек Квинке
	Одышка, асфиксия
	Повышение АД
ССС	Тахикардия
	Неэффективность, передозировки, неправильное назначение
Другие нежелательные явления*	

Примечание: * — по 1–2 случаям: повышение уровня АЛТ/АСТ (аспартатаминотрансферазы), раздражительность, окологлоточный абсцесс, головная боль, боль в месте инъекции, диспноэ, выкидыш, ухудшение самочувствия, кашель, синдром раздраженной кишки

рованных по соотношению эффективности, безопасности и удобства использования представителей группы НПВП [79–84].

Высокий уровень доверия к этому лекарству в нашей стране основывается на колоссальном опыте его применения в реальной клинической практике (им были пролечены миллионы наших сограждан) и, конечно, на однозначно положительных результатах длительной серии отечественных клинических исследований. Разумеется, мелоксикам пытался копировать; появление множества генериков — совершенно естественный процесс, отражающий достоинства оригинального препарата. Но, тем не менее, большинство российских врачей испытывают доверие и уверенно отдают предпочтение именно оригинальному мелоксикаму, появившемуся в нашей стране 25 лет назад под названием Мовалис®.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонова ВА. Мелоксикам (мовалис) — селективный ингибитор ЦОГ-2 в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2000;4:16–21. [Nasonova VA. Meloxicam (movalis) — a selective COX-2 inhibitor in clinical

practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2000;4:16–21 (In Russ.).]

- Насонов ЕЛ, Цветкова ЕС. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: перспективы лечения заболеваний

- человека. *Терапевтический архив*. 1998;5:8-14. [Nasonov EL, Tsvetkova ES. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: prospects for the treatment of human diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 1998;5:8-14 (In Russ.)].
3. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Баринов АН, Барулин АЕ, и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247-265. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, Alekseeva LI, Barinov AN, Barulin AE, et al. General principles for the treatment of musculoskeletal pain: An interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-265 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265
 4. Здравоохранение в России. 2019: Статистический сборник. М.;2017:170 с. [Healthcare in Russia. 2019: Statistical digest. Moscow;2017:170 (In Russ.)]. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf>
 5. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ, Мартынов АИ, Яхно НН, Арутюнов ГП, и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, Martynov AI, Yakhno NN, Arutyunov GP, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1-29 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
 6. Pak DJ, Yong RJ, Kaye AD, Urman RD. Chronification of pain: Mechanisms, current understanding, and clinical implications. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(2):9. doi: 10.1007/s11916-018-0666-8
 7. Khalid S, Tubbs RS. Neuroanatomy and neuropsychology of pain. *Cureus*. 2017;9(10):e1754. doi: 10.7759/cureus.1754
 8. Davis J, Lee H, Kim J, Advani SM, Peng HL, Banfield E, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in US adults: changes over time and by demographic. *Open Heart*. 2017;4(1):e000550. doi: 10.1136/openhrt-2016-000550
 9. Rasu RS, Vouthy K, Crowl AN, Stegeman AE, Fikru B, Bawa WA, et al. Cost of pain medication to treat adult patients with nonmalignant chronic pain in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20(9):921-928. doi: 10.18553/jmcp.2014.20.9.921
 10. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, Herrero-Beaumont G, Bruyère O, Rannou F, et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: What does the literature say? *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl 1):15-24. doi: 10.1007/s40266-019-00660-1
 11. Quick AJ. Sodium salicylate for arthritis. *JAMA*. 1974;230(1):37. doi: 10.1001/jama.1974.03240010021015
 12. Каратеев АЕ, Успенский ЮП, Пахомова ИГ, Насонов ЕЛ. Краткий курс истории НПВП. *Научно-практическая ревматология*. 2012;3:101-111. [Karateev AE, Nasonov EL, Uspenskiy YuP, Pakhomova IG, Nasonov EL, et al. A short course in the history of NSAIDs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;3:101-111 (In Russ.)].
 13. 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.eCollection 2015
 14. 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
 15. Patrignani P, Patrono C. Cyclooxygenase inhibitors: From pharmacology to clinical read-outs. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(4):422-432. doi: 10.1016/j.bbailp.2014.09.016
 16. Furst DE. Meloxicam: Selective COX-2 inhibition in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum*. 1997;26(6 Suppl 1):21-27. doi: 10.1016/s0049-0172(97)80049-2
 17. Gates BJ, Nguyen TT, Setter SM, Davies NM. Meloxicam: A reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6(12):2117-2140.
 18. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1996;102:9-21. doi: 10.3109/03009749609097226
 19. 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
 20. Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, Alegre C, Baumeidou E, Bégaud B, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol*. 1998;37(9):937-945. doi: 10.1093/rheumatology/37.9.937
 21. Dequerker J, Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, Alegre C, Baumeidou E, 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
 22. 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.
 23. Zeidler H, Kaltwasser J, Leonard J, Kohlmann T, Sigmund R, Degner F, 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.
 24. 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.
 25. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med*. 1999;107:48-54.
 26. Yocum D, Fleischmann R, Dalgin P, Caldwell J, Hall D, Roszko P. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med*. 2000;160:2947-2954.
 27. Furst D, Kolba K, Fleischmann R, Silverfield J, Greenwald M, Roth S, 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.
 28. Dougados M, Gueguen A, Nakache J, Velicitat P, Veys EM, Zeidler H, 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.
 29. Dreiser R, Le Parc J, Véllicitat P, Lléu 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.
 30. Akarsu T, Karaman S, Akercan F, Kazandi M, Yucebilgin MS, Firat V. Preemptive meloxicam for postoperative pain relief after abdominal hysterectomy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2004;31(2):133-136.
 31. Weber EW, Slappendel R, Durieux ME, Dirksen R, van der Heide H, Spruit M. 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.
 32. Yang M, Wang HT, Zhao M, Meng WB, Ou JQ, He JH, et al. Network meta-analysis comparing relatively selective COX-2 inhibitors versus coxibs for the prevention of NSAID-induced gastrointestinal injury. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(40):e1592. doi: 10.1097/MD.0000000000001592
 33. 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

34. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: Nested case-control study. *BMJ*. 2016;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857
35. Schink T, Kollhorst B, Varas-Lorenzo C, Arfè A, Herings R, Lucchi S, et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203362. doi: 10.1371/journal.pone.0203362
36. Masclee GMC, Straatman H, Arfè A, Castellsague J, Garbe E, Herings R, et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018;13(11):e0204746. doi: 10.1371/journal.pone.0204746
37. Boehringer Ingelheim: официальный сайт [Boehringer Ingelheim: Official Website]. URL: www.boehringer-ingelheim.ru
38. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Мелоксикам в России: 20 лет вместе. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):149-158. [Karateev AE, Nasonov EL. Meloxicam in Russia: 20 years together. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(12):149-158 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20168812149-158
39. Цветкова ЕС. Мовалис при остеоартрозе (данные российского исследования). *Терапевтический архив*. 1999;71(11):48-50. [Tsvetkova ES. Movalis in osteoarthritis (data from the Russian study). *Terapevticheskii arkhiv*. 1999;71(11):48-50 (In Russ.)].
40. Цветкова ЕС. Оценка эффективности новой схемы применения мовалиса при остеоартрозе и ревматоидном артрите (данные многоцентрового российского исследования). *Научно-практическая ревматология*. 2005;2:29-32. [Tsvetkova ES. Evaluation of the effectiveness of a new scheme for the use of movalis in osteoarthritis and rheumatoid arthritis (data from a multicenter Russian study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;2:29-32 (In Russ.)].
41. Цветкова ЕС, Иониченок НГ, Карусинов ПС, Олюнин ЮА, Пушкова ОВ, Смирнов АВ, и др. Клинико-инструментальная оценка влияния фармакотерапии на течение остеоартроза коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2007;1:69-74. [Tsvetkova ES, Ionichenok NG, Karusinov PS, Olyunin YuA, Pushkova OV, Smirnov AV, et al. Clinical and instrumental assessment of the effect of pharmacotherapy on the course of osteoarthritis of the knee joints. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;1:69-74 (In Russ.)].
42. Коган КМ, Золотарева ГД, Шмидт ЕИ. Опыт применения мовалиса у больных остеоартритом в клиниках Москвы. *Терапевтический архив*. 1999;11(71):52-54. [Kogan KM, Zolotareva GD, Schmidt EI. Experience of using movalis in patients with osteoarthritis in Moscow clinics. *Terapevticheskii arkhiv*. 1999;11(71):52-54 (In Russ.)].
43. Якушин СС, Филоненко СП, Косов ИН, Сорокина ОС. Оценка эффективности и переносимости мовалиса у больных остеоартрозом. *Клиническая медицина*. 1999;6(77):47-49. [Yakushin SS, Filonenko SP, Kosov IN, Sorokina OS. Evaluation of the effectiveness and tolerability of movalis in patients with osteoarthritis. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 1999;6(77):47-49 (In Russ.)].
44. Лыткина КА, Цурко ВВ, Воробьев ПА. Влияние короткого курса терапии мовалисом на качество жизни больных с остеоартрозом. *Современная ревматология*. 2008;2:67-68. [Lytkina KA, Tsurko VV, Vorobyev PA. Influence of a short course of movalis therapy on the quality of life of patients with osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2008;2:67-68 (In Russ.)].
45. Замятина ЕА, Багирова ГГ. Применение мелоксикама (Мовалис) и ацеклофенака (аэртала) у лиц пожилого возраста с остеоартрозом. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион*. 2012;1(21):40-46. [Zamyatina EA, Bagirova GG. The use of meloxicam (Movalis) and aceclofenac (aertal) in elderly patients with osteoarthritis. *Izvestia vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzsky region*. 2012;1(21):40-46 (In Russ.)].
46. Шмидт ЕИ, Белозерова ИВ, Билинская МА, Дмитриева МЕ. Клиническое исследование: парентеральное 6-ти дневное применение мелоксикама у больных ревматоидным артритом. *Consilium medicum*. 2005;8(7):650-653. [Schmidt EI, Belozero IV, Bilinskaya MA, Dmitrieva ME. Clinical study: parenteral 6-day use of meloxicam in patients with rheumatoid arthritis. *Consilium medicum*. 2005;8(7):650-653 (In Russ.)].
47. Антипова ОВ, Злобина ТИ, Тупицина ГВ, Янышева АВ. Мовалис в лечении серонегативных спондилоартритов по данным иркутского ревматологического центра. *Сибирский медицинский журнал*. 2001;2(25):65-67. [Antipova OV, Zlobina TI, Tupitsina GV, Yanyшева AV. Movalis in the treatment of seronegative spondyloarthritis according to the Irkutsk Rheumatology Center. *Siberian Medical Journal*. 2001;2(25):65-67 (In Russ.)].
48. Мазуров ВИ, Беляева ИБ, Онущенко ИА. Опыт применения мелоксикама у больных анкилозирующим спондилоартритом. *Клиническая медицина*. 2001;5:53-55. [Mazurov VI, Belyaeva IB, Onushchenko IA. Experience of the use of meloxicam in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2001;5:53-55 (In Russ.)].
49. Громова МА, Цурко ВВ, Кисляк ОА, Малышева НВ. Оценка 12-недельной уратснижающей терапии аллопурином в сочетании с нестероидным противовоспалительным препаратом Мелоксикам у больных с подагрой. *Терапевтический архив*. 2020;92(6):60-68. [Gromova MA, Tsurko VV, Kislyak OA, Malysheva NV. Evaluation of 12-week urate-lowering therapy with allopurinol in combination with the nonsteroidal anti-inflammatory drug Meloxicam in patients with gout. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(6):60-68 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.06.000704
50. Шостак НА, Аксенова АВ, Шеметов ДА, Аринина ЕЕ. Опыт применения мовалиса при синдроме болей в нижней части спины (LBP). *Терапевтический архив*. 1999;71(11):50-52. [Shostak NA, Aksenova AV, Shemetov DA, Arinina EE. Experience with the use of movalis in lower back pain syndrome (LBP). *Terapevticheskii arkhiv*. 1999;71(11):50-52 (In Russ.)].
51. Шостак НА, Шеметов ДА. Эффективность и переносимость мелоксикама (мовалис) при синдроме болей в нижней части спины в сравнении с диклофенаком. *Научно-практическая ревматология*. 2001;1:63-67. [Shostak NA, Shemetov DA. Efficacy and tolerability of meloxicam (movalis) for lower back pain syndrome compared to diclofenac. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2001;1:63-67 (In Russ.)].
52. Одинак ММ, Емелин АЮ. Применение мовалис в лечении дорсопатий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;104(12):29-32. [Odinak MM, Emelin AYU. The use of movalis in the treatment of dorsopathies. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2004;104(12):29-32 (In Russ.)].
53. Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Торопцова НВ, Никитинская ОА. 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. [Aleksееva LI, Kashevarova NG, Toroptsova NV, Nikitinskaya OA. Evaluation of the effectiveness of "step" therapy with movalis in patients with lower back pain syndrome, combined with osteoarthritis and osteoporosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;6:53-56 (In Russ.)].
54. Филатова ЕГ, Истомина ОИ, Кондриков АВ. Эффективность мовалис при лечении острых болей в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;7:33-37. [Filatova EG, Istomina OI, Kondrikov AV. The effectiveness of movalis in the treatment of acute pain in the lower back. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2005;7:33-37 (In Russ.)].
55. Герасимова ОН, Парфенов ВА. Клинический опыт применения мелоксикама (Мовалис) при неспецифической

- боли в спине и радикулопатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;2:68-72. [Gerasimova ON, Parfenov VA. Clinical experience of the use of meloxicam (Movalis) in non-specific back pain and radiculopathy. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;2:68-72 (In Russ.)].
56. Алексеев ВВ. Мелоксикам (Мовалис) в неврологии: боли в спине. *Фарматека*. 2012;6:80-84. [Aleksseev VV. Meloxicam (Movalis) in neurology: Back pain. *Farmateka = Pharmateca*. 2012;6:80-84 (In Russ.)].
 57. Гузева ВИ, Гайгала ЛМ, Разумовский МА. Мовалис в лечении острых дорсопатий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;5:58-59. [Guzeva VI, Gaigalas LM, Razumovsky MA. Movalis in the treatment of acute dorsopathies. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2004;5:58-59 (In Russ.)].
 58. Меркушкина ИВ. Оценка эффективности лечения больных с вертеброгенными радикулопатиями. *Consilium medicum*. 2010;2:101-104. [Merkushkina IV. Evaluation of the effectiveness of treatment of patients with vertebrogenic radiculopathies. *Consilium medicum*. 2010;2:101-104 (In Russ.)].
 59. Акарачкова ЕС, Зайцева ИА, Стряпунина НН, Карелина АА, Леонова НБ, Волкова ЕВ, и др. Комплексный подход к лечению и профилактики боли в спине: Результаты 6-месячного исследования. *Медицинский совет*. 2012;8:72-81. [Akarachkova ES, Zaitseva IA, Stryapunina NN, Karelina AA, Leonova NB, Volkova EV, et al. A comprehensive approach to the treatment and prevention of back pain: The results of a 6-month study. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2012;8:72-81 (In Russ.)].
 60. Андреев ВВ, Баранцевич ЕР. Лечение острых и хронических болевых синдромов при пояснично-крестцовой радикулопатии. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;24:42-49. [Andreev VV, Barantsevich ER. Treatment of acute and chronic pain syndromes in lumbosacral radiculopathy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018;24:42-49. (In Russ.)].
 61. Герасимова ОН, Парфенов ВА, Калимеева ЕЮ. Лечение пациентов с острой и подострой дорсалгией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):36-41. [Gerasimova ON, Parfenov VA, Kalimееva EYu. Treatment of patients with acute and subacute dorsalgia. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):36-41 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-36-41
 62. Каратеев АЕ, Лила АМ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС, Амирджанова ВН. Эффективность мелоксикама при острой боли в спине: данные наблюдательного не интервенционного многоцентрового исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(6):24-30. [Karateev AE, Lila AM, Pogozheva EYu, Filatova ES, Amirdzhanova VN. Efficacy of meloxicam in acute back pain: data from an observational, non-interventional, multicenter study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(6):24-30 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20181186124
 63. Широков ВА, Потатурко АВ, Захаров ЯЮ. Безопасность и эффективность введения мовалиса в триггерные зоны при люмбаго-шалгическом синдроме. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;9:41-44. [Shirokov VA, Potaturko AV, Zakharov YaYu. Safety and effectiveness of the introduction of movalis into the trigger zones in lumboshalgic syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2008;9:41-44 (In Russ.)].
 64. Батышева ТТ, Костенко ЕВ, Рыльский АВ, Бойко АН. Мовалис в лечении болевого плечевого синдрома у пациентов, перенесших инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;12:60-61. [Batyshcheva TT, Kostenko EV, Rylsky AV, Boyko AN. Movalis in the treatment of painful shoulder syndrome in patients who have suffered a stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2004;12:60-61 (In Russ.)].
 65. Власкин СИ. Ступенчатая терапия мовалисом пациентов с кокцигодинией. *Фарматека*. 2011;9:71-74. [Vlaskin SI. Step therapy with movalis in patients with coccygodynia. *Farmateka = Pharmateca*. 2011;9:71-74 (In Russ.)].
 66. Загородний НВ, Захарян НГ, Пантелеева АС, Майсигов МН, Карпович НИ. Применение Мовалиса в оперативной ортопедии. *Фарматека*. 2008;16:1-4. [Zagorodny NV, Zakharyan NG, Panteleeva AS, Maisigov MN, Karpovich NI. The use of Movalis in operative orthopedics. *Farmateka = Pharmateca*. 2008;16:1-4 (In Russ.)].
 67. Логвиненко ВВ, Шень НП, Колосов ДЮ, Моисеева ИМ, Писанко ЮБ. Выбор НПВС как компонента мультимодального обезболивания у пациентов с эндопротезированием тазобедренного сустава. *Медицинская наука и образование Урала*. 2012;1:63-66. [Logvinenko VV, Shen NP, Kolosov DYU, Moiseeva IM, Pisanko YuB. The choice of NSAIDs as a component of multimodal analgesia in patients with hip replacement. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2012;1:63-66 (In Russ.)].
 68. Акарачкова ЕС, Захарова ИА. 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. [Akarachkova ES, Zakharova IA. Evaluation of the effectiveness of movalis (rectal candles) in pelvic pain in women in outpatient gynecological practice. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2009;3:78-82 (In Russ.)].
 69. Лебедев ВА, Буданов ПВ, Пашков ВМ. Современные подходы к лечению первичной дисменореи. *Трудный пациент*. 2008;1:30-36. [Lebedev VA, Budanov PV, Pashkov VM. Modern approaches to the treatment of primary dysmenorrhea. *Trudnyi patsient = Difficult Patient*. 2008;1:30-36 (In Russ.)].
 70. Такченко ЕВ. Применение свечей Мовалис в амбулаторной практике врача-уролога. *Врач*. 2010;1:65-67. [Takchenko EV. The use of Movalis candles in the outpatient practice of a urologist. *Vrach = Doctor*. 2010;1:65-67 (In Russ.)].
 71. Фирсов СА, Лепилов АС, Матвеев РП, Савинкин ВС. Периперационное обезболивание: делать или нет? *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2018;2:36-40. [Firsov SA, Lepilov AS, Matveev RP, Savinkin VS. Perioperative analgesia: to do or not? *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2018;2:36-40 (In Russ.)]. doi: 10.32414/0869-8678-2018-2-36-40
 72. Каратеев АЕ, Лила АМ, Загородний НВ, Погожева ЕЮ. Поражение околосуставных мягких тканей в реальной клинической практике: частота, характер, эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):21-28. [Karateev AE, Lila AM, Zagorodny NV, Pogozheva EYu. Lesion of periarticular soft tissues in real clinical practice: the frequency, nature, and effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(12):21-28 (In Russ.)]. doi: 10.2644/2/00403660.2019.12.000377
 73. Каратеев АЕ, Лила АМ, Загородний НВ, Амирджанова ВН, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС, и др. Острая боль в раннем периоде после травм в амбулаторной практике: возможность медикаментозного контроля. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования РАПТОР (Рациональная Анальгезия После Травм: Оценка Результатов). *Терапевтический архив*. 2020;92(5):69-77. [Karateev AE, Lila AM, Zagorodny NV, Amirdzhanova VN, Pogozheva EYu, Filatova ES, et al. Acute pain in the early period after injuries in outpatient practice: the possibility of drug control. Results of the RAPTOR multicenter observational study (Rational Analgesia After Injuries: Evaluation of Results). *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(5):69-77 (In Russ.)]. doi: 10.2644/2/00403660.2020.05.000678
 74. Жолобова ЕС, Гешева ЗВ, Конопелько ОЮ, Сергеева ТН. Безопасность использования мелоксикама (Мовалис) в сравнении с некоторыми противовоспалительными

- препаратами в лечении ювенильных артритов. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;12:42-47. [Zholobova ES, Gesheva ZV, Konopelko OYu, Sergeeva TN. Safety of the use of meloxicam (Movalis) in comparison with some anti-inflammatory drugs in the treatment of juvenile arthritis. *Effektivnaya farmakoterapiya*, 2012;12:42-47 (In Russ.)].
75. Беляева ИБ, Мазуров ВИ, Львовская ВА. Эффективность мелоксикама (Мовалис) при ревматических заболеваниях. *Фарматека*. 2008;5:28-34. [Belyaeva IB, Mazurov VI, Lvovskaya VA. Efficiency of meloxicam (Movalis) for rheumatic diseases. *Farmateka = Pharmateca*. 2008;5:28-34 (In Russ.)].
 76. Каратеев АЕ. Гастродуоденальные осложнения на фоне приема мелоксикама в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2006;1:28-33. [Karateev AE. Gastroduodenal complications on the background of meloxicam administration in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;1:28-33 (In Russ.)].
 77. Каратеев АЕ. Критерии выбора нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в реальной клинической практике: мнение практикующих врачей. *Клиническая фармакология и терапия*. 2015;1:55-60. [Karateev AE. Criteria for the selection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in real clinical practice: the opinion of practitioners. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical pharmacology and therapy*. 2015;1:55-60 (In Russ.)].
 78. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС, Амирджанова ВН. Эндоскопическая картина верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приема различных НПВП. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(4):40-45. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova ES, Amirdzhanova VN. Endoscopic picture of the upper gastrointestinal tract against the background of taking various NSAIDs. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical pharmacology and therapy*. 2018;27(4):40-45 (In Russ.)].
 79. Балабанова РМ, Егорова ОН. Мелоксикам – препарат выбора при лечении остеоартроза. *Русский медицинский журнал*. 2009;17(7):492-494. [Balabanova RM, Egorova ON. Meloxicam-the drug of choice in the treatment of osteoarthritis. *Russian Medical Journal*. 2009;17(7):492-494 (In Russ.)].
 80. Чичасова НВ. Общемединские аспекты применения мелоксикама (мовалис) в клинической практике: эффективность и безопасность. *Современная ревматология*. 2012;4:76-85. [Chichasova NV. General medical aspects of the use of meloxicam (movalis) in clinical practice: Effectiveness and safety. *Modern Rheumatology Journal*. 2012;4:76-85 (In Russ.)].
 81. Алексеев ВВ, Алексеев АВ. Клиническая эффективность и безопасность препарата мовалис при терапии боли в нижней части спины. *Consilium medicum*. 2014;16(2):57-62. [Alekseev VV, Alekseev AV. Clinical efficacy and safety of the drug movalis in the treatment of lower back pain. *Consilium medicum*. 2014;16(2):57-62 (In Russ.)].
 82. Цветкова ЕС, Белоусов ДЮ, Афанасьева ЕВ. Фармакоэкономический анализ применения препарат мовалис у больных остеоартрозом и ревматоидным артритом. *Качественная клиническая практика*. 2015;1:66-76. [Tsvetkova ES, Belousov DYU, Afanasyeva EV. Pharmacoeconomical analysis of the use of the drug movalis in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2015;1:66-76 (In Russ.)].
 83. Шостак НА, Клименко АА. Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;17:26-32. [Shostak NA, Klimenko AA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in modern clinical practice. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy*. 2014;17:26-32 (In Russ.)].
 84. Мазуров ВИ, Беляева ИБ, Саранцева ЛЕ. Выбор анальгетической терапии у коморбидных пациентов с ревматическими заболеваниями: фокус на двойной противовоспалительный эффект и безопасность препарата мелоксикам. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(6):22-29. [Mazurov VI, Belyaeva IB, Sarantseva LE. Choice of analgesic therapy in comorbid patients with rheumatic diseases: focus on the dual anti-inflammatory effect and safety of the drug meloxicam. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy*. 2020;16(6):22-29 (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-6-22-28

Каратеев А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Погожева Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

Филатова Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>

Амирджанова В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

Нестеренко В.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>