

Место нестероидных противовоспалительных препаратов в современных рекомендациях по остеоартриту

Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В статье представлен обзор данных литературы, посвященный взаимосвязи боли и риска прогрессирования ОА. В сетевых анализах и многочисленных исследованиях, в том числе проведенных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», подтверждено, что болевой синдром является одним из значимых предикторов прогрессирования ОА коленных суставов. К основному классу лекарственных средств для контроля боли при ОА относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Приведены данные об эффективности у пациентов с ОА мелоксикама, который широко применяется как в России, так и в других странах мира. Мелоксикам характеризуется хорошим профилем безопасности со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и ренальной систем. Он является препаратом выбора у пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы, в частности с ОА. При наличии выраженного болевого синдрома хорошо зарекомендовала себя ступенчатая схема назначения препарата, когда в первые дни лечения применяется инъекционная форма, а затем для закрепления терапевтического успеха — пероральная с учетом сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: остеоартрит; болевой синдром; прогрессирование заболевания; рекомендации по остеоартриту; нестероидные противовоспалительные препараты; мелоксикам.

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Для ссылки: Таскина ЕА, Кашеварова НГ, Алексеева ЛИ. Место нестероидных противовоспалительных препаратов в современных рекомендациях по остеоартриту. Современная ревматология. 2020;14(2):123–130. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-123-130

The place of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the current osteoarthritis guidelines

Taskina E.A., Kashevarova N.G., Alekseeva L.I.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

The paper provides a review of the data available in the literature on the relationship of pain to the risk of OA progression. Network analyses and numerous studies, including those conducted at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, have confirmed that pain syndrome is one of the significant predictors of knee OA progression. The major class of medications for OA pain includes nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The paper gives data on the efficacy of meloxicam in OA patients, which is widely used in both Russia and other countries of the world. Meloxicam is characterized by a good safety profile in the gastrointestinal tract, cardiovascular and renal systems. It is the drug of choice in patients with musculoskeletal diseases, in particular OA. Good results in severe pain syndrome have been shown by a step-by-step regimen of meloxicam when the injection formulation of the drug is used in the first days of treatment, and then, to consolidate what has been gained from therapy, its oral dosage form is administered in terms of concomitant diseases.

Keywords: osteoarthritis; pain syndrome; disease progression; osteoarthritis guidelines; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; meloxicam.

Contact: Elena Aleksandrovna Taskina; braell@mail.ru

For reference: Taskina EA, Kashevarova NG, Alekseeva LI. The place of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the current osteoarthritis guidelines. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):123–130. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-123-130

Остеоартрит (ОА) — самое частое заболевание суставов. По данным ВОЗ, ОА диагностирован более чем у 300 млн человек в 195 странах [1]. В Российской Федерации, согласно официальной статистике за 2017 г., насчитывается более 4 млн 300 тыс. пациентов с этим заболеванием, причем почти 40% из них составляют лица трудоспособного возраста [2]. Однако эти цифры не отражают действительную распространенность заболевания. Так, в недавно проведенном эпидемиологическом исследовании было показано, что в России ОА коленных и/или тазобедренных суставов выявляется у 13% населения старше 18 лет, что составляет около 15 млн человек [3].

В августе 2018 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) впервые определило ОА как серьезное заболевание, являющееся глобальной медицинской и социальной проблемой, с которым связаны тяжелые страдания, временная и стойкая потеря трудоспособности, а также значительное снижение качества жизни миллионов людей. По последним данным, ОА способствует прогрессированию коморбидных заболеваний, повышению риска смертности как общей, так и связанной с сердечно-сосудистыми катастрофами [4], что во многом обусловлено боле-

Таблица 1. Взаимосвязь боли с прогрессированием ОА по данным МРТ (изменение объема или толщины хряща)
Table 1. The relationship of pain to OA progression according to MRI (a change in cartilage volume or thickness)

Автор, год	Участники	Способ оценки боли	Критерий оценки прогрессирования ОА	Основные результаты
Raynauld J.P. и соавт., 2004 [9]	40 пациентов с симптоматическим ОА коленного сустава, 2 года наблюдения (n=32)	WOMAC боль	Потеря объема хряща: медленная (<2%) и быстрая (>15%)	Тенденция к более сильной исходной боли в коленном суставе при быстром прогрессировании по сравнению с медленным (p=0,05)
Wluka A.E. и соавт., 2004 [10]	132 пациента с симптоматическим ОА коленного сустава, 2 года наблюдения (n=117)	WOMAC боль	Изменение объема хряща большеберцовой кости	Отмечена слабая связь между усилением боли в коленном суставе и потерей объема хряща большеберцовой кости (r=0,28, p=0,002)
Raynauld J.P. и соавт., 2006 [11]	110 пациентов с симптоматическим ОА коленного сустава, 2 года наблюдения (n=107)	WOMAC боль	Изменение общего, медиального и латерального объема хряща	Потеря объема хряща в медиальном отделе была связана с изменением боли в коленном суставе через 2 года (коэффициент β 0,45, p=0,03)
Pelletier J.P. и соавт., 2007 [12]	110 пациентов с симптоматическим ОА коленного сустава, 2 года наблюдения (n=107)	WOMAC боль	Изменение объема хряща в различных областях коленного сустава	Увеличение боли по WOMAC связано с потерей объема хряща медиального мыщелка в центральной части большеберцового плато (коэффициент β 0,26, p=0,007)
Eckstein F. и соавт., 2011 [13]	718 пациентов с рентгенологическим ОА коленного сустава (II–IV стадии по Kellgren–Lawrence), 12 мес наблюдения	Анкета подразделяется на «боли нет», «редкая» или «частая боль»	Изменение толщины хряща в центральном отделе медиального мыщелка бедренной кости	У пациентов с частой болью по сравнению с лицами без боли отмечалось значимое уменьшение толщины хряща (54 и 12 мкм; p=0,01), выше была частота прогрессирования (29 и 16%; p=0,004) и чаще встречалось поражение медиального отдела (23 и 13%; p=0,015)
Saunders J. и соавт., 2012 [14]	912 случайно выбранных лиц, 53% имели рентгенологический ОА в медиальном, 24% – в латеральном отделе коленного сустава, 2,9 года наблюдения (n=399)	WOMAC боль	Изменение объема хряща большеберцовой кости	Боль независимо предсказывала потерю объема хряща в латеральном отделе большеберцовой кости. Боль в коленном суставе по WOMAC: β –0,14 (95% ДИ 0,22–0,05); боль в коленном суставе (да/нет): β – 0,96 (95% ДИ 1,91–0,00)

вым синдромом – основным клиническим проявлением болезни. Хорошо известно, что хроническая боль, независимо от ее причины, ассоциируется с повышением риска смерти. Эти данные подтверждаются недавно опубликованными результатами 10-летних проспективных исследований, в которых изучалась взаимосвязь боли и смертности в когорте пациентов старше 50 лет. Например, в проекте по изучению ОА в Северном Стаффордшире (North Staffordshire Osteoarthritis Project, n=10 985) показано, что болевой синдром не только значительно влияет на качество жизни больных, но и почти в 2 раза повышает риск смерти по сравнению с пациентами без боли (относительный риск, ОР 1,88; 95% доверительный интервал, ДИ 1,54–2,2) [5]. Кроме того, интенсивность боли является одним из самых значимых предикторов прогрессирования и обострения ОА [6, 7], что подтверждено в ряде недавно выполненных работ (табл. 1, 2). Так, в крупном международном исследовании Osteoarthritis Initiative Study при длительном наблюдении за когортой больных ОА (n=4369, в том числе с ранним ОА) установлено, что у пациентов, имеющих высокие значения боли по WOMAC, выявляются большая потеря хряща по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ; $p \leq 0,001$), более частое развитие рентгенологического ОА (отношение шансов, ОШ 1,07; 95% ДИ 1,01–1,13) и большее прогрессирование заболевания (ОШ 1,07; 95% ДИ 1,03–1,10). Авторы выявили также, что при наличии у больных с рентгенологи-

ческими признаками ОА персистирующей боли по WOMAC >5 (из 20 баллов) в начале исследования и через год риск прогрессирования повышается почти в 2 раза (ОШ 1,82; 95% ДИ 1,28–2,60; p=0,001) [8].

В 2015 г. A.N. Bastick и соавт. [21] опубликовали систематический обзор 79 исследований, в котором оценивалось большое количество факторов, потенциально способных влиять на структурное прогрессирование ОА. Только два из них ассоциировались с рентгенологическим прогрессированием ОА коленных суставов, причем наибольшее значение имела боль (ОШ 2,38; 95% ДИ 1,74–3,27).

В том же году эти авторы представили результаты систематического обзора 30 исследований (изучалось 38 предикторов), посвященного клиническому прогрессированию ОА коленных суставов [22]. Они показали значимость для прогрессирования заболевания таких факторов, как выраженность клинических и рентгенологических признаков ОА, пожилой возраст, этническая принадлежность (афроамериканцы), высокий индекс массы тела (ИМТ), количество сопутствующих заболеваний, наличие синовита по данным МРТ.

Эти данные сопоставимы с результатами отечественных работ. Проведенные ранее в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» исследования, в том числе проспективные, позволили выделить ряд переменных, определяющих риск развития и про-

Таблица 2. Взаимосвязь боли с развитием и прогрессированием рентгенологического ОА
Table 2. The relationship of pain to the development and progression of radiographic OA

Автор, год	Участники	Способ оценки боли	Критерий оценки прогрессирования ОА	Основные результаты
Dieppe P. и соавт., 1993 [15]	94 пациента с ОА коленных суставов, 5 лет наблюдения (n=60)	Опросник по боли: «нет», «легкая», «умеренная» или «сильная»	Прогрессирование ОА коленного сустава определяли по необходимости хирургического лечения сустава или по сужению суставной щели ≥ 2 мм	Интенсивная боль в коленных суставах в начале исследования – основной предиктор прогрессирования, приводящий к необходимости последующего хирургического лечения (p<0,001)
Cooper C. и соавт., 2000 [16]	583 случайно выбранных лица, 5 лет наблюдения (n=354)	Опросник: была ли у вас боль в коленном суставе или вокруг него в течение большинства дней предыдущего месяца/предыдущего года?	Развитие и прогрессирование ОА по данным рентгенографии (по Kellgren–Lawrence)	Боль в коленном суставе связана с развитием ОА при выявлении II стадии по Kellgren–Lawrence (ОШ 2,9; 95% ДИ 1,2–6,7)
Mazzuca S.A. и соавт., 2005 [17]	174 женщины с ожирением и односторонним ОА коленного сустава, 16 и 30 мес наблюдения	WOMAC боль	Сужение суставной щели $\geq 0,50$ мм	Исходная боль по WOMAC >11 являлась предиктором сужения суставной щели $\geq 0,50$ мм
Conaghan P.G. и соавт., 2010 [18]	531 пациент с ОА коленных суставов, в среднем 3 года (0–4 года) наблюдения	WOMAC боль	Прогрессирование ОА по данным рентгенографии (по Kellgren–Lawrence)	Исходная интенсивная боль в коленных суставах ≥ 60 мм по ВАШ – фактор риска прогрессирования ОА (ОШ 1,81; 95% ДИ 1,15–2,83; p=0,01)
Muraki S. и соавт., 2012 [19]	3040 случайно выбранных лиц, 3,3 года наблюдения (n=2262)	Опросник: испытывали ли вы боль в коленном суставе большинство дней предыдущего месяца дополнительно к настоящему состоянию?	Выявление рентгенологического ОА коленного сустава; рентгенологическое прогрессирование ОА коленного сустава	Боль в коленном суставе в начале наблюдения была связана с выявлением ОА \geq III стадии по Kellgren–Lawrence (ОШ 2,53; 95% ДИ 1,59–4,00) и рентгенологическим прогрессированием ОА коленного сустава (ОШ 2,63; 95% ДИ 1,81–3,81)
Driban J.V. и соавт., 2016 [20]	1930 участников без рентгенологического ОА коленного сустава, 4 года наблюдения	WOMAC боль	Быстрое рентгенологическое прогрессирование ОА IV стадии по Kellgren–Lawrence	Лица с быстрым прогрессированием ОА коленного сустава имели более выраженную боль по WOMAC (ОШ 2,00; 95% ДИ 1,33–3,00)

грессирования ОА в целом. Так, в 2011 г. на основе рентгенологического, денситометрического, ультразвукового и магнитно-резонансного исследования 158 пациентов с первичным ОА коленных суставов были установлены факторы, обуславливающие сильную боль и прогрессирование заболевания. Было также продемонстрировано, что избыточная масса тела, поздняя стадия ОА, низкие значения субхондральной минеральной плотности кости (МПК) медиального мыщелка большеберцовой кости, наличие ОА суставов кистей и крупных остеофитов большеберцовой кости являются основными предикторами развития интенсивного болевого синдрома, а наличие интенсивной боли, синовита, варусной деформации, остеита в медиальных отделах большеберцовой кости, а также высокие значения ИМТ и субхондральной МПК большеберцовой кости – значимыми факторами прогрессирования ОА коленных суставов. Далее в проспективном 5-летнем исследовании было подтверждено, что к ведущим предикторам рентгенологического прогрессирования относятся интенсивная боль, высокий ИМТ,

наличие синовита и остеита в субхондральных отделах большеберцовой кости [23]. Эти работы легли в основу крупного многоцентрового проспективного исследования «ОА: оценка прогрессирования в реальной клинической практике», которое подтвердило, что интенсивная боль в коленном суставе (>70 мм по визуальной аналоговой шкале, ВАШ), избыточная масса тела, синовит и остеит в медиальном отделе большеберцовой кости являются основными факторами прогрессирования ОА коленных суставов. Кроме того, высокие значения боли по WOMAC наряду с избыточной массой тела, сахарным диабетом (СД) 2-го типа, остеоитом в медиальных отделах большеберцовой кости и повреждением хряща в этих же отделах (по данным МРТ) – основные предикторы быстрого (в течение года) прогрессирования ОА коленных суставов [24].

В 2019 г. EULAR (European League Against Rheumatism) еще раз подчеркнула, что на сегодняшний день одна из основных задач лечения ОА заключается в уменьшении боли. Важнейшим средством медикаментозной коррекции боли

при ОА являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые по обезболивающему потенциалу не уступают опиоидам, но имеют лучший профиль безопасности и значимо превосходят ацетаминофен. Центральным фармакологический эффект НПВП связан с блокадой циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и снижением синтеза провоспалительных простагландинов (ПГ), прежде всего ПГЕ₂. Эта субстанция принимает участие в разнообразных патологических процессах: сенситизации ноцицепторов, аутоиммунных и иммуновоспалительных реакциях, дифференциации и активации остеокластов, выработке цитокинов, факторов роста, продуктов перекисного окисления и пр. [25].

Во всех современных рекомендациях по лечению ОА НПВП являются препаратами выбора уже на самых ранних этапах лечения ОА. Например, в обновленных рекомендациях Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) 2019 г. указано на необходимость приема препаратов этой группы независимо от локализации поражения (кисти, коленные и тазобедренные суставы) [26]. Тогда же были представлены обновленные рекомендации OARSI (OsteoArthritis Research Society International) [27] по лечению ОА коленных, тазобедренных суставов и генерализованного ОА с учетом коморбидности, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), немощность (англ. frailty), депрессию и распространенный болевой синдром. Данные рекомендации, как и те, что предложены ACR, были созданы на основе последних систематических обзоров и метаанализов, в которых препараты оценивались по системе GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation). Эксперты пришли к единому мнению, что для пациентов с ОА без сопутствующих заболеваний НПВП после нефармакологических методов являются препаратами выбора.

Вместе с тем постоянно обсуждается вопрос о безопасности такой терапии. В последних Российских рекомендациях по рациональному использованию НПВП [28] еще раз подчеркнуто, что не существует безопасного препарата данной группы, все они в той или иной степени могут индуцировать широкий спектр неблагоприятных реакций (НР), среди которых наибольшее значение имеет развитие патологии со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Так, все НПВП могут вызывать НР со стороны ЖКТ: диспепсию (боль и дискомфорт в эпигастральной области), язвы, кровотечения и перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ, железодефицитную анемию, в том числе вследствие НПВП-энтеропатии, обострение и осложнения воспалительных заболеваний кишечника. Опубликованный в журнале *Lancet* крупномасштабный метаанализ по безопасности НПВП, в том числе в сравнении с плацебо (280 исследований, 124 513 участников, 68 342 пациентов/лет) показал, что прием любого препарата этого класса ассоциирован с увеличением риска развития НР со стороны верхних отделов ЖКТ: ОР для коксибов – 1,81 (95% ДИ 1,17–2,81; $p=0,007$); для диклофенака – 1,89 (95% ДИ 1,16–3,09; $p=0,01$); для ибупрофена – 3,97 (95% ДИ 2,22–7,1; $p<0,0001$) и для напроксена – 4,22 (95% ДИ 2,71–6,56; $p<0,0001$) [29].

НР со стороны ССС при использовании НПВП тоже следует рассматривать как свойственные всем препаратам

данной лекарственной группы. Риск их развития зависит от индивидуальных характеристик препарата и используемой дозы, но не от селективности в отношении ЦОГ2 [28]. В большинстве случаев прием любых НПВП способствует обострению имеющихся заболеваний ССС, тем самым существенно повышая риск развития кардиоваскулярных катастроф: инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта и внезапной коронарной смерти. В недавно опубликованном когортном исследовании (233 816 пожилых пациентов, 21 256 случаев острого ИМ) было продемонстрировано, что риск развития таких НР на фоне лечения цефекоксибом в дозе 200 мг/сут повышался в 1,16 раза; напроксеном 750 мг/сут – в 1,38 раза; ибупрофеном 1200 мг/сут – в 1,42 раза и диклофенаком 150 мг/сут – в 1,59 раза [30]. Кроме того, авторы отметили связь этого риска с длительностью приема НПВП: вероятность развития ИМ возросла через 30 дней на фоне приема цефекоксиба и через неделю при использовании ибупрофена, диклофенака и напроксена. В связи с этим в обновленной редакции пошагового алгоритма терапии ОА коленных суставов ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) 2019 г. пациентам с ССЗ рекомендовано использовать НПВП в небольших дозах и принимать их периодически [31]. В российских междисциплинарных рекомендациях по рациональному применению НПВП отмечается, что при серьезных ССЗ (клинически выраженная ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность – СН); перенесенные тромбоемболические осложнения и пр.) тоже необходимо лимитировать дозу этих препаратов или полностью отказаться от них [28].

Эксперты ESCEO еще раз подчеркнули, что НПВП могут вызывать острую почечную недостаточность (ОПН), особенно в первый месяц лечения. Английские авторы недавно провели метаанализ 10 исследований ($n=3789$), в котором подтвердили повышение вероятности развития ОПН у лиц, принимавших НПВП (ОШ 1,73; 95% ДИ 1,44–2,07). Причем этот риск возрастал при увеличении возраста больных, составляя у пожилых людей 2,51 (95% ДИ 1,52–2,68) [32]. Важно отметить, что ОПН реже развивается у пациентов с нормальной функцией почек [31]. НПВП могут вызывать и другие ренальные осложнения, такие как мембранозная нефропатия, интерстициальный нефрит с нефротическим синдромом, острый папиллярный некроз, развитие и прогрессирование хронической болезни почек (ХБП). Недавние результаты подтверждают, что у пациентов с СД 2-го типа или с гипертонической болезнью (ГБ) на фоне приема НПВП возрастает риск развития ХБП. Так, ученые из Тайваня оценили связь НПВП с развитием ХБП у 48 715 пациентов с СД 2-го типа, показав, что длительность такой терапии более 90 дней ассоциируется с увеличением коэффициента риска (КР) в 1,37 раза (95% ДИ 1,26–1,49) по сравнению с лицами, не принимавшими НПВП [33]. Идентичные результаты получены при изучении взаимосвязи НПВП с развитием ХБП у пациентов, страдающих ГБ. При обследовании 31 976 больных показано, что при использовании НПВП от 1 до 89 дней риск развития данного осложнения повышается на 18% (КР 1,18; 95% ДИ 1,08–1,29), более 90 дней – на 32% (КР 1,32; 95% ДИ 1,21–1,44) [34].

Таким образом, лечащий врач при назначении НПВП всегда должен учитывать коморбидный фон пациента и выбирать препараты с наилучшим профилем безопасности.

К их числу относится мелоксикам (Мовалис®), который уже около 25 лет успешно используется в нашей стране [35]. С 2000 г. он применяется в США, где выписывается более 9 млн рецептов в год [36]. Такая популярность препарата обусловлена его высокой эффективностью и безопасностью у пациентов не только с ОА, но и с другими ревматическими заболеваниями, в том числе с неспецифической болью в спине (НБС) [37–39].

Мелоксикам ($C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$) – енольная кислота, относится к классу оксикамов. Препарат *in vitro* обладает 10-кратной селективностью в отношении ингибирования ЦОГ2 (основной точки приложения всех НПВП) по сравнению с ЦОГ1. Кроме того, мелоксикам способен воздействовать на микросомальную ПГЕ₂ синтетазу 1, тем самым дополнительно снижая выработку центрального медиатора болевой и воспалительной реакции – ПГЕ₂ [40].

Мовалис характеризуется хорошей абсорбцией из ЖКТ. Его абсолютная биодоступность достигает 90%. Максимальная концентрация в плазме крови при приеме внутрь отмечается через 5–6 ч, период полувыведения – от 13 до 25 ч [41]. Такое длительное действие препарата обусловлено прочной связью с ЦОГ2 за счет дополнительных гидрофобных, водородных связей. Он легко проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация составляет 40–50% от уровня в плазме.

Одним из преимуществ мелоксикама является щадящее воздействие на ЖКТ по сравнению с неселективными НПВП (н-НПВП). В крупномасштабном двойном слепом международном рандомизированном проспективном исследовании (MELISSA) изучалась безопасность мелоксикама в сопоставлении с диклофенаком у больных с симптоматическим ОА. Пациенты в течение 28 дней принимали мелоксикам 7,5 мг/сут (n=4635) или диклофенак 100 мг/сут (n=4688). При использовании мелоксикама было зарегистрировано значительно меньше НР со стороны ЖКТ, чем при назначении диклофенака (соответственно 13 и 19%; $p < 0,001$), включая диспепсию ($p < 0,001$), тошноту и рвоту ($p < 0,05$), боль в животе ($p < 0,001$), диарею ($p < 0,001$) [42]. В другом крупномасштабном проспективном международном многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании (SELECT) сравнивали эффективность и безопасность мелоксикама и пироксикама. Пациентам с обострением ОА назначали мелоксикам 7,5 мг/сут (1-я группа, n=4320) или пироксикам 20 мг/сут (2-я группа, n=4336) в течение 28 дней. Эффективность обоих препаратов оказалась эквивалентной, но частота НР в 1-й группе была статистически значимо ниже, чем во 2-й (соответственно 22,5 и 27,9%; $p < 0,001$). При этом диспепсия встречалась в 3,4 и 5,8% ($p < 0,001$), тошнота/рвота в 2,5 и 3,4% ($p < 0,05$), боль в животе – в 2,1 и 3,6% ($p < 0,001$) соответственно [43]. Немного позже эти данные были подтверждены в метаанализе, включавшем 12 рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных оценке частоты и тяжести НР со стороны ЖКТ у пациентов с ОА, ревматоидным артритом и НБС, использующих мелоксикам, по сравнению с н-НПВП (диклофенак, пироксикам, напроксен). У лиц, принимавших мелоксикам, было зарегистрировано меньшее число гастроинтестинальных НР (ОШ 0,64; ДИ 95% 0,59–0,69). Больные реже предъявляли жалобы на диспепсию (ОШ 0,73; 95% ДИ 0,64–0,84), у них в меньшем числе случаев выявлялись кровотечения, язвы, перфорации (ОШ

0,52; 95% ДИ 0,28–0,96) и реже требовалась отмена препарата из-за НР, связанных с ЖКТ (ОШ 0,59; 95% ДИ, 0,52–0,67) по сравнению с н-НПВП. Таким образом, эта работа подтвердила, что мелоксикам обладает лучшим профилем безопасности со стороны ЖКТ, чем н-НПВП, при аналогичной эффективности [44]. Согласно имеющимся данным, мелоксикам мало отличается и от высокоселективных НПВП по частоте развития ЖКТ-осложнений. Подтверждением этому служит сетевой метаанализ (36 РКИ длительностью 4 нед и более, n=112 351), в котором сравнивались коксибы (целекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб и лумиракоксиб) и умеренно селективные ингибиторы ЦОГ2 (мелоксикам, набуметон и этодолак) по риску развития НР со стороны ЖКТ. Оказалось, что ОР как для высоко, так и для умеренно селективных НПВП было сопоставимо, составляя для общего числа осложнений 1,09 (95% ДИ 0,93–1,31), для гастроинтестинальных осложнений 1,04 (95% ДИ 0,87–1,25), для отмены лечения из-за осложнений 1,0 (95% ДИ 0,74–1,33). Кроме того, в пользу препарата говорит низкий риск (сопоставимый с таковым для плацебо) развития острой печеночной недостаточности [36]. У 7% пациентов на фоне лечения мелоксикамом отмечается кратковременное транзиторное повышение уровня печеночных ферментов, которое самостоятельно купируется без изменения дозы препарата. Значимое повышение содержания трансаминаз (>3 норм) выявляется менее чем у 1% пациентов, при этом после отмены препарата этот показатель быстро нормализуется.

Должное внимание при выборе препарата должно уделяться безопасности со стороны ренальной системы. Например, в опубликованном систематическом обзоре, включавшем 7 исследований, продемонстрировано, что по риску возникновения НР со стороны почек мелоксикам не отличался от плацебо (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,72–1,35) [45].

Проблема кардиоваскулярной безопасности НПВП имеет важное значение у пациентов с ОА, так как большинство из них страдают ССЗ. В обзоре W. Asghar и F. Jamali [45] (n=131 755) сравнивался риск сердечно-сосудистых НР на фоне приема мелоксикама, других НПВП и плацебо более 90 дней. Применение мелоксикама (ОШ 1,13; 95% ДИ 0,98–1,32), напроксена (ОШ 1,10; 95% ДИ 0,98–1,23) и ибупрофена (ОШ 1,03; 95% ДИ 0,95–1,11) не ассоциировалось с повышением риска кардиальных НР, в отличие от рофекоксиба, диклофенака, целекоксиба, прием которых приводил к значимому увеличению вероятности их развития. Важно отметить, что авторы не выявили связи между дозой мелоксикама (7,5 и 15 мг/сут) и общим кардиоренальным риском (соответственно ОШ 1,15; 95% ДИ 0,98–1,35 и ОШ 1,11; 95% ДИ 0,98–1,25), для остальных НПВП такая закономерность прослеживалась. При этом суммарный шанс возникновения ИМ, инсульта и тромбоза боли легочной артерии, а также ренальных НР составил для мелоксикама 1,14 (95% ДИ 1,04–1,25) и был сопоставим и даже меньше такового для целекоксиба – 1,27 (95% ДИ 1,14–1,41) и напроксена – 1,18 (1,11–1,25) [45].

В недавно выполненных крупных популяционных исследованиях получены отличающиеся друг от друга данные. Так, в работе британских ученых, проведенной в 2017 г. (9291 пациент с ИМ и 30 676 без него), изучалась связь между риском развития ИМ и приемом НПВП (напроксен, диклофенак и мелоксикам). Вероятность развития ИМ на фо-

не лечения мелоксикамом и диклофенаком оказалась сопоставима (соответственно ОШ 1,40; 95% ДИ 1,17–1,68 и ОШ 1,37; 95% ДИ 1,25–1,50) [46]. В аналогичной работе тайваньских исследователей, которые провели анализ данных 13,7 млн пациентов, получавших различные НПВП, прием мелоксикама не ассоциировался с повышением риска ИМ (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,73 – 1,30) [47].

Достоинством препарата является хороший профиль безопасности в отношении риска развития СН. Данный аспект рассматривался в рамках международного (Нидерланды, Италия, Германия и Великобритания) проекта, в котором этот риск изучался на фоне назначения 27 различных НПВП (92 163 госпитализации по поводу СН и 8 246 403 – без нее). Согласно полученным результатам, вероятность госпитализаций по поводу СН была увеличена для семи н-НПВП (диклофенак, ибупрофен, индометацин, кеторолак, напроксен, нимесулид и пироксикам) и двух ингибиторов ЦОГ2 (эторикоксиб и рофекоксиб). Мелоксикам не повышал риск поступления пациентов в стационар из-за развития СН (ОШ 1,02; 95% ДИ 0,94–1,11), в том числе и из-за ее дестабилизации (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,93–1,16) [48].

НПВП способны вызывать венозные тромбозмболические осложнения. Как показал анализ британского исследования (4020 пациентов с ОА и венозными тромбозмболиями – ВТЭ – и 20 059 пациентов с ОА без ВТЭ), по безопасности в отношении этой НР мелоксикам занимает вторую позицию после напроксена (скорректированное ОШ 1,29; 95% ДИ 1,11–1,50 и ОШ 1,00; 95% ДИ 0,89–1,12 соответственно). Более высокий риск ВТЭ отмечался у пациентов, получавших диклофенак (ОШ 1,63; 95% ДИ 1,53–1,74), ибупрофен (ОШ 1,49; 95% ДИ 1,38–1,62) и целекоксиб (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,11–1,51) [49].

Таким образом, Мовалис пользуется заслуженной популярностью в лечении ревматических заболеваний, в том числе ОА, благодаря эффективности и безопасности, даже при наличии существенной коморбидной патологии. В одном из последних сетевых метаанализов (44 исследования, n=19 045) корейские ученые сравнивали эффективность многих НПВП [50]. Все препараты оказывали значимый анальгетический эффект, включая плацебо. Однако при оценке степени снижения боли по ВАШ мелоксикам имел преимущества не только перед плацебо, но и перед многими НПВП, включая диклофенак, пироксикам, ацеклофенак, ацетаминофен, напроксен, целекоксиб, трамадол. При этом наиболее высокий рейтинг уменьшения боли по WOMAC был выявлен у эторикоксиба; а уменьшение функциональной недостаточности по WOMAC – у ацеклофенака, на втором месте стоит мелоксикам, далее – эторикоксиб и трамадол. В нашей стране тоже накоплен большой опыт использования оригинального мелоксикама (Мовалис),

свидетельствующий о его хорошем терапевтическом потенциале и низкой частоте НР [51–53].

Согласно клиническим рекомендациям по рациональному использованию НПВП, назначение инъекционных форм имеет преимущество в скорости наступления обезболивающего эффекта по сравнению с пероральным приемом стандартных препаратов (уровень доказательности 1b) [28]. Мовалис при внутримышечном (в/м) введении быстро всасывается, максимальная плазменная концентрация отмечается через 1,5 ч, абсолютная биодоступность составляет 100% [41]. Учитывая быстроту эффекта при парентеральном введении препарата, целесообразно начинать терапию у пациентов с острым/выраженным болевым синдромом с в/м инъекций в течение 3–6 дней с дальнейшим переходом на таблетированную форму в дозе 7,5–15 мг/сут в зависимости от интенсивности боли.

В многочисленных публикациях, посвященных анализу так называемой ступенчатой терапии, доказана ее высокая эффективность и безопасность у пациентов с различной суставной патологией и НБС [51–53]. В ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» было проведено исследование эффективности и переносимости ступенчатой терапии Мовалисом при боли в нижней части спины (БНС) у пациентов с ОА и остеопорозом. В исследовании участвовали 30 женщин с БНС и ОА крупных суставов и снижением МПК в поясничном отделе позвоночника. Оценка эффективности препарата проводилась по следующим параметрам: боль в суставах и позвоночнике в покое и при активных движениях (по ВАШ); функциональное состояние позвоночника, включая его подвижность, и функциональная активность больного (в баллах). Статистически значимое уменьшение боли в суставах и спине в покое/при движении и улучшение функциональной активности отмечалось уже через 1 ч после первой инъекции Мовалиса (p=0,05), эффект увеличивался после 3-й инъекции и сохранялся в течение 10 последующих дней на фоне приема таблетированной формы. Положительная динамика выявлена более чем у половины больных (57%) при оценке движений в позвоночнике и более чем у трети при оценке функциональной активности пациента [53].

Таким образом, мелоксикам обладает хорошим соотношением эффективности и безопасности, в том числе у больных, имеющих серьезную коморбидную патологию. Мовалис является препаратом выбора при заболеваниях костно-мышечной системы, в частности при ОА. При наличии выраженного болевого синдрома хорошо зарекомендовала себя ступенчатая схема, когда в первые дни лечения применяется инъекционная форма препарата, а затем для закрепления терапевтического успеха – пероральная с учетом сопутствующих заболеваний.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789–858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7

2. Балабанова РМ, Дубинина ТВ. Дина-

мика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. *Современная ревматология*. 2019;13(4):11–7. [Balabanova RM, Dubinina TV. Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia. *Sovremennaya revmatologiya = Modern*

Rheumatology Journal. 2019;13(4):11–7. (In Russ.]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-11-17

3. Галушко ЕА, Большакова ТВ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(1):11–7.

- [Galushko EA, Bol'shakova TV, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):11-7. (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2009-136
4. Wilkie R, Parmar SS, Blagojevic-Bucknall M, et al. Reasons why osteoarthritis predicts mortality: path analysis within a cox proportional hazards model. *RMD Open*. 2019 Nov 13;5(2):e001048. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001048. eCollection 2019.
5. Smith D, Wilkie R, Croft P, McBeth J. Pain and Mortality in Older Adults: The Influence of Pain Phenotype. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Feb;70(2):236-43. doi: 10.1002/acr.23268
6. Guillemin F, Ricatte C, Barcenilla-Wong A, et al. Developing a Preliminary Definition and Domains of Flare in Knee and Hip Osteoarthritis (OA): Consensus Building of the Flare-in-OA OMERACT Group. *J Rheumatol*. 2019 Sep;46(9):1188-91. doi: 10.3899/jrheum.181085. Epub 2019 May 15.
7. Parry E, Ogollah R, Peat G. 'Acute flare-ups' in patients with, or at high risk of, knee osteoarthritis: a daily diary study with case-crossover analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Aug;27(8):1124-8. doi: 10.1016/j.joca.2019.04.003
8. Wang Y, Teichtahl AJ, Abram F, et al. Knee pain as a predictor of structural progression over 4 years: data from the Osteoarthritis Initiative, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2018 Nov 6;20(1):250. doi: 10.1186/s13075-018-1751-4
9. Raynaud JP, Martel-Pelletier J, Berthiaume MJ, et al. Quantitative magnetic resonance imaging evaluation of knee osteoarthritis progression over two years and correlation with clinical symptoms and radiologic changes. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):476-87.
10. Wluka AE, Wolfe R, Stuckey S, Cicuttini FM. How does tibial cartilage volume relate to symptoms in subjects with knee osteoarthritis? *Ann Rheum Dis*. 2004 Mar; 63(3):264-8.
11. Raynaud JP, Martel-Pelletier J, Berthiaume MJ, et al. Long term evaluation of disease progression through the quantitative magnetic resonance imaging of symptomatic knee osteoarthritis patients: correlation with clinical symptoms and radiographic changes. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R21. Epub 2005 Dec 30.
12. Pelletier JP, Raynaud JP, Berthiaume MJ, et al. Risk factors associated with the loss of cartilage volume on weight-bearing areas in knee osteoarthritis patients assessed by quantitative magnetic resonance imaging: a longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(4):R74.
13. Eckstein F, Cotofana S, Wirth W, et al. Greater rates of cartilage loss in painful knees than in pain-free knees after adjustment for radiographic disease stage: data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Rheum*. 2011 Aug;63(8):2257-67. doi: 10.1002/art.30414
14. Saunders J, Ding C, Cicuttini F, Jones G. Radiographic osteoarthritis and pain are independent predictors of knee cartilage loss: a prospective study. *Intern Med J*. 2012 Mar; 42(3):274-80. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02438.x
15. Dieppe P, Cushnaghan J, Young P, Kirwan J. Prediction of the progression of joint space narrowing in osteoarthritis of the knee by bone scintigraphy. *Ann Rheum Dis*. 1993 Aug;52(8):557-63.
16. Cooper C, Snow S, McAlindon TE, et al. Risk factors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 May;43(5):995-1000.
17. Mazzuca SA, Brandt KD, Schauwecker DS, et al. Severity of joint pain and Kellgren-Lawrence grade at baseline are better predictors of joint space narrowing than bone scintigraphy in obese women with knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2005 Aug;32(8):1540-6.
18. Conaghan PG, D'Agostino MA, Le Bars M, et al. Clinical and ultrasonographic predictors of joint replacement for knee osteoarthritis: results from a large, 3-year, prospective EULAR study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr; 69(4):644-7. doi: 10.1136/ard.2008.099564. Epub 2009 May 10.
19. Muraki S, Akune T, Oka H, et al. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis and knee pain in Japanese men and women: a longitudinal population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2012 May; 64(5):1447-56. doi: 10.1002/art.33508
20. Driban JB, Price LL, Eaton CB, et al. Individuals with incident accelerated knee osteoarthritis have greater pain than those with common knee osteoarthritis progression: data from the Osteoarthritis Initiative. *Clin Rheumatol*. 2016 Jun;35(6):1565-71. doi: 10.1007/s10067-015-3128-2. Epub 2015 Nov 27.
21. Bastick AN, Belo JN, Runhaar J, Bierma-Zeinstra SM. What Are the Prognostic Factors for Radiographic Progression of Knee Osteoarthritis? A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2015 Sep;473(9):2969-89. doi: 10.1007/s11999-015-4349-z. Epub 2015 May 21.
22. Bastick AN, Runhaar J, Belo JN, Bierma-Zeinstra SM. Prognostic factors for progression of clinical osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies. *Arthritis Res Ther*. 2015 Jun 8;17:152. doi: 10.1186/s13075-015-0670-x
23. Кашеварова НГ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Смирнов АВ. Ведущие факторы прогрессирования остеоартрита коленных суставов. Влияние симптоматических препаратов замедленного действия на течение заболевания (5-летнее проспективное исследование). *Фарматека*. 2017;(7):40-5. [Kashevarova NG, Alekseeva LI, Taskina EA, Smirnov AV. Leading factors in the progression of osteoarthritis of the knee joints. Effect of delayed-acting symptomatic drugs on the course of the disease (5-year prospective study). *Farmateka*. 2017;(7):40-5. (In Russ.)].
24. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9-21. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification,
- risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
25. Каратеев АЕ. Терапевтический потенциал эторикоксиба в клинической практике. *Современная ревматология*. 2020; 14(1):108-17. [Karateev AE. The therapeutic potential of etoricoxib in clinical practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):108-17. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-108-117.
26. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheum*. 2020 Feb; 72(2):220-33. doi: 10.1002/art.41142. Epub 2020 Jan 6.
27. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSJ guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578-89. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
28. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(Прил. 1):1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1S):1-29. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
29. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
30. Bally M, Beauchamp ME, Abrahamowicz M, et al. Risk of acute myocardial infarction with real-world NSAIDs depends on dose and timing of exposure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(1):69-77. doi: 10.1002/pds.4358
31. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Apr 30. pii:S0049-0172(19)30043-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
32. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017 Aug 1;18(1):256. doi: 10.1186/s12882-017-0673-8
33. Tsai HJ, Hsu YH, Huang YW, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of chronic kidney disease in people with

- Type 2 diabetes mellitus, a nationwide longitudinal cohort study. *Diabet Med*. 2015 Mar;32(3):382-90. doi: 10.1111/dme.12610
34. Hsu CC, Wang H, Hsu YH, et al. Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Subjects With Hypertension: Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Hypertension*. 2015 Sep;66(3):524-33. doi: 10.1161/hypertensionaha.114.05105
35. Зоннова ЕВ, Каратеев АЕ. Обоснованный подход к выбору нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрите. Современная ревматология. 2018;12(4):47-53.
[Zonova EV, Karateev AE. A sound approach to choosing nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):47-53. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-47-53
36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548278/>
37. Degner F, Tü rck D, Pairet M. Pharmacological, pharmacokinetic and clinical profile of meloxicam. *Drugs Today*. 1997;33:739.
38. Del Tacca M, Colucci R, Fornai M, et al. Efficacy and tolerability of meloxicam, a COX-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Clin Drug Investig*. 2002;22:799.
39. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008 Apr;12(11):1-278, iii.
40. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxicams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB Life*. 2014 Dec;66(12):803-11. doi: 10.1002/iub.1334. Epub 2014 Dec 23.
41. Davies NM, Skjodt NM. Clinical pharmacokinetics of meloxicam. A cyclo-oxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Clin Pharmacokinet*. 1999 Feb;36(2):115-26. doi: 10.2165/00003088-199936020-00003
42. Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, 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 Sep;37(9):937-45. doi: 10.1093/rheumatology/37.9.937
43. Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol*. 1998 Sep;37(9):946-51.
44. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med*. 1999 Dec 13;107(6A):48S-54S.
45. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015 Feb;23(1):1-16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9
46. Dalal D, Dubreuil M, Pelloquin C, et al. Meloxicam and risk of myocardial infarction: a population-based nested case-control study. *Rheumatol Int*. 2017 Dec;37(12):2071-8. doi: 10.1007/s00296-017-3835-x
47. Shau WY, Chen HC, Chen ST, et al. Risk of new acute myocardial infarction hospitalization associated with use of oral and parenteral non-steroidal anti-inflammation drugs (NSAIDs): a case-crossover study of Taiwan's National Health Insurance claims database and review of current evidence. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012 Feb 2;12:4. doi: 10.1186/1471-2261-12-4
48. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium. *BMJ*. 2016 Sep 28;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857
49. Lee T, Lu N, Felson DT, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs correlates with the risk of venous thromboembolism in knee osteoarthritis patients: a UK population-based case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Jun;55(6):1099-105. doi: 10.1093/rheumatology/kew036
50. Jung SY, Jang EJ, Nam SW, et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2018 Nov;28(6):1021-8. doi: 10.1080/14397595.2018.1439694
51. Алексеев ВВ. Боль в поясничном отделе позвоночника: диагностика и лечение. Трудный пациент. 2004;2(4):1-8.
[Alekseev VV. Lumbar spine pain: diagnosis and treatment. *Trudnyi patsient*. 2004;2(4):1-8. (In Russ.)].
52. Цветкова ЕС. Эффективность и переносимость ступенчатой терапии мовалисом (мелоксикамом) при ревматических заболеваниях. Терапевтический архив. 2004;(12):78-80.
[Tsvetkova ES. Effectiveness and tolerability of step therapy with Movalis (meloxicam) in rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2004;(12):78-80. (In Russ.)].
53. Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Торопцова НВ, Никитинская ОА. Оценка эффективности и переносимости «ступенчатой» терапии мовалисом у больных с синдромом боли в нижней части спины, сочетающимся с остеоартрозом и остеопорозом. Научно-практическая ревматология. 2005;43(6):53-5.
[Alekseeva LI, Kashevarova NG, Toroptsova NV, Nikitinskaya OA. Evaluation of the effectiveness and tolerability 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;43(6):53-5. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.04.2020/22.04.2020/25.04.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Берингер Ингельхайм». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Boehringer Ingelheim. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

Кашеварова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>

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