

Мелоксикам (мовалис) в практике врача

Ю.Л. Корсакова, В.В. Бадюкин

Российская медицинская академия последиипломного образования, Москва

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) ежедневно назначаются врачами для лечения различных патологических состояний. Однако, несмотря на их высокую противовоспалительную и анальгетическую эффективность, вопросы безопасности терапии являются наиболее важными при применении этих препаратов. Мелоксикам занимает особое место среди НПВП, отвечает всем требованиям, предъявляемым к этой группе лекарств, и характеризуется хорошей переносимостью, что доказано многочисленными клиническими исследованиями.

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

Контакты: Юлия Леонидовна Корсакова julia_06@mail.ru

MELOXICAM (MOVALIS) IN A PHYSICIAN'S PRACTICE

Yu.L. Korsakova, V.V. Badokin

Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are prescribed by physicians for various abnormalities every day. Despite their high anti-inflammatory and analgesic effects, the safety issues of the drugs are, however, of most importance. Meloxicam occupies a special place among NSAIDs, complies with all requirements for this group of medications, and shows a good tolerability, as evidenced by numerous clinical trials.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam, efficacy and safety.

Contact: Yulia Leonidovna Korsakova julia_06@mail.ru

Среди лекарственных средств, нашедших применение в практике врача, особое место занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они способны предотвращать развитие воспаления, снижать его интенсивность, а также оказывают прямое анальгезирующее и антипиритическое действие. НПВП применяют при болевом синдроме, обусловленном различными патологическими процессами. Их широко используют для лечения большого круга воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника, микрористаллических артропатий, диффузных заболеваний соединительной ткани, болезней внесуставных мягких тканей, большой группы заболеваний, сопровождающихся болями в нижней части спины, некоторых заболеваний костей.

Первый НПВП — ацетилсалициловая кислота — синтезирован в 1893 г., а в середине XX столетия появился первый несалицилатный НПВП — индометацин, производное индолуксусной кислоты. Со временем были созданы и другие препараты, относящиеся к этому классу: производные арилуксусной (диклофенак), индолуксусной (метиндол), инденуксусной (сулиндак), пропионовой (ибупрофен, кетопрофен) кислот, дериваты пропионовой кислоты (напроксен, флугалин), а также производные эноликоновой кислоты (пироксикам, эразон, лорноксикам, мелоксикам), сульфонанилиды (нимесулид) и целекоксиб.

В основе действия НПВП лежит способность подавлять биосинтез простагландинов. Как известно, простагландины являются медиаторами воспалительных реакций, способствуют локальному расширению сосудов, развитию отека и экссудации, сенсibilизируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину и брадикинину) и снижают порог болевой чувствительности, повышают чувствительность гипоталамических центров к действию пирогенов. В то же время про-

стагландины регулируют моторику кишечника, секрецию желудочного сока, влияют на агрегацию тромбоцитов, микроциркуляцию и тонус сосудов, на функцию почек, секрецию желудочного сока и трофику слизистой оболочки желудка, а также контролируют свертывание крови, метаболизм кости, рост и развитие нервов, заживление ран, иммунные реакции и др. [1, 2].

НПВП не только оказывают позитивное лечебное действие, но и имеют довольно большой спектр нежелательных побочных эффектов, что обусловлено их способностью угнетать синтез лейкотриенов, влиять на образование супероксидных радикалов и высвобождение лизосомальных ферментов, активацию клеточных мембран, агрегацию и адгезию нейтрофилов, функцию лимфоцитов. Среди таких эффектов наиболее часто наблюдаются желудочно-кишечные нарушения, которые могут проявляться диспепсией, развитием эрозивного гастрита и дуоденита, образованием язв и их прободением, желудочно-кишечными кровотечениями. Кроме того, НПВП обладают нефротоксичностью, что может приводить к снижению клубочковой фильтрации, появлению периферических отеков, развитию интерстициального нефрита, и гепатотоксичностью, что сопровождается токсическим гепатитом с синдромом цитолиза. Прием НПВП способствует задержке жидкости и развитию сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, влияет на метаболизм клеток мозга. К числу нежелательных явлений, наблюдающихся на фоне лечения этими препаратами, относятся гематологические нарушения, вплоть до тяжелой цитопении, торможение агрегации тромбоцитов и повышение риска развития кровотечений, аллергические реакции и бронхообструктивный синдром («аспириновая» астма), что связано с их влиянием на продукцию лейкотриенов.

При назначении НПВП особое внимание следует уделять выявлению факторов риска развития побочных явлений, к которым относятся пожилой возраст, наличие в анамнезе патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, заболеваний печени и почек. Кроме того, прием высоких доз НПВП, комбинированная терапия НПВП с глюкокортикоидами, низкими дозами аспирина или непрямыми антикоагулянтами могут способствовать появлению различных осложнений.

Для НПВП характерны как общие (групповые), так и индивидуальные особенности, связанные с их химической формулой, особенностью метаболизма в организме, фармакокинетикой, селективностью к циклооксигеназе (ЦОГ), терапевтической активностью. Как известно, более высокой безопасностью обладают селективные ингибиторы ЦОГ 2, хотя противовоспалительная активность этих препаратов в целом ниже, чем традиционных НПВП.

Выведена концепция, согласно которой эффективность и безопасность НПВП связаны с избирательным подавлением ЦОГ 2. Благодаря появлению препаратов, преимущественно воздействующих на ЦОГ 2, удалось добиться снижения числа побочных реакций НПВП. Было синтезировано большое количество НПВП с такой направленностью. Они делятся на две группы: 1) препараты с преимущественным влиянием на ЦОГ 2 и 2) специфические ингибиторы ЦОГ 2 (коксибы). К первым относится мелоксикам, ко вторым — цекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, лумиракоксиб и другие коксибы [2].

Одним из препаратов, положительно влияющим на воспалительные процессы и выраженность болевого синдрома, обладающим антипиретической активностью, является мелоксикам (мовалис), производное эноликоновой кислоты. Более 99% мелоксикама связывается с белками, причем 40–50% его концентрации в плазме определяется в синовиальной жидкости, что позволяет активно воздействовать на воспалительный процесс в тканях сустава. Период полувыведения данного препарата составляет 20 ч, что позволяет однократно вводить его на протяжении суток. Мелоксикам выводится из организма через кишечник и почки примерно в равной пропорции [3]. Он реже вызывает нежелательные явления со стороны ЖКТ, чем диклофенак [4], пироксикам [5] и напроксен [6]. Хотя мелоксикам ингибирует тромбоксан А, тем не менее это воздействие недостаточно для влияния на функцию тромбоцитов.

Препарат обладает кумулятивным свойством: максимальная концентрация достигается на 3–5-й день приема. Для более быстрого достижения лечебного эффекта целесообразно проводить так называемую ступенчатую терапию, которая заключается во внутримышечном введении 15 мг мелоксикама в первые 3 дня, после чего больного переводят на пероральный прием препарата [7]. Как при пероральном, так и при внутримышечном пути введения мелоксикам не взаимодействует с другими препаратами, включая цитостатики, гипотензивные средства, диуретики, сердечные гликозиды, β -блокаторы и др., что имеет большое значение при лечении больных с сопутствующими заболеваниями.

В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) эффективность и безопасность мелоксикама тщательно изучены. В 2001 г. был представлен детальный анализ полученных данных, основанных на анализе 2084 больных с различными заболеваниями, леченных

мелоксикамом. Группу контроля составили 13 080 пациентов, принимавших другие НПВП, 1397 — плацебо [8]. Достоточно высокая клиническая эффективность мелоксикама наблюдается у больных ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом (АС), остеоартрозом (ОА). По данным Европейского многоцентрового плацебоконтролируемого исследования, мелоксикам показал более высокую противовоспалительную эффективность по сравнению с плацебо у больных РА [9]. При проведении долгосрочных РКИ, в которых сравнивали эффективность различных доз мелоксикама, диклофенака, напроксена и плацебо у больных РА, был получен аналогичный результат [6, 10]. На фоне терапии мелоксикамом улучшение наступало спустя 2 нед после начала лечения и сохранялось в течение 18 мес. Так, интенсивность боли в суставах (ВАШ, мм) снизилась в 2 раза и спустя 1,5 года после начала терапии оставалась на таком же уровне. На фоне приема 7,5 и 15 мг мелоксикама динамика всех изучаемых параметров была более выраженной, чем при применении плацебо, а при лечении диклофенаком положительная динамика выявлена только по 3 из 5 параметров. По эффективности мелоксикам не уступал таким традиционным НПВП, как диклофенак, напроксен и пироксикам.

Назначение НПВП — важнейший компонент терапии АС, так как эти препараты воздействуют на два основных проявления заболевания — боль и ригидность. Хорошие результаты лечения мелоксикамом получены у больных АС в долгосрочном 12-месячном исследовании. Терапевтическая активность мелоксикама в дозе 15 мг была сопоставима с таковой 20 мг пироксикама. Повышение дозы до 22,5 мг/сут не сопровождалось нарастанием противовоспалительного и обезболивающего действия препарата. В отличие от пироксикама мелоксикам способствовал улучшению функционального индекса Доугадоса [3, 11]. Мелоксикам в дозе 15 мг/сут входит в список рекомендуемых ASAS препаратов для лечения АС [12].

Атака подагрического артрита, как известно, сопровождается выраженным болевым синдромом, припухлостью и покраснением пораженных суставов. НПВП в этом случае являются препаратами выбора. Согласно опубликованным в 2004 г. результатам исследования, на фоне приема мелоксикама в дозе 15 мг/сут у 60% больных наблюдался анальгетический эффект уже на 3-й день терапии, а нежелательные явления отмечены у 28,6% больных, в том числе у 4,8% — со стороны ЖКТ [13].

НПВП оказывают позитивное действие на все проявления ОА, что определяется их противовоспалительным и отчетливым анальгетическим действием, поэтому большинство пациентов с этим заболеванием вынуждены принимать их практически постоянно. НПВП способны не только уменьшать выраженность боли в суставах, но и подавлять экссудативные явления и восстанавливать объем движений в пораженных суставах, т. е. воздействовать на основные субъективные и объективные симптомы ОА. Анализ эффективности и безопасности мелоксикама при ОА посвящено наибольшее количество клинических исследований.

Многие исследования, в которых оценивалась эффективность мелоксикама при ОА, были мультицентровыми, проспективными, двойными слепыми и выполнялись по единому протоколу [14–16]. При этом в сравнительном аспекте изучали мелоксикам, диклофенак и пироксикам как в краткосрочных, так и в относительно долгосрочных испытаниях. Оказалось, что все НПВП сопоставимы по эффектив-

ности. В 12-недельном исследовании мелоксикам в дозе 7,5 и 15 мг/сут оказался столь же эффективным, как и диклофенак в дозе 100 мг. В этом контролируемом испытании часть больных принимали 3,75 мг/сут мелоксикама. Такая небольшая доза по терапевтическому потенциалу была выше плацебо, хотя различие оказалось статистически недостоверным. Результаты этого исследования убедительно показали дозозависимое действие препарата.

В исследованиях MELISSA (Meloxicam Large Scale International Study Safety Assessment) и SELECT (Safety and Efficacy Large scale Evaluation of COX inhibiting Therapies), в которых сравнивали метотрексат в стандартной для лечения ОА дозе (7,5 мг/сут) с диклофенаком (100 мг/сут) и пироксикамом (20 мг/сут), были получены убедительные данные об эффективности мелоксикама [14, 15]. В этих двух исследованиях участвовало приблизительно 20 000 больных. Мелоксикам оказался равен по эффективности диклофенаку и пироксикаму, что выражалось в снижении интенсивности боли в суставах, улучшении состояния и объективных признаков поражения суставов и подтверждалось оценкой эффективности терапии по мнению врача и больного. Частота отмены препарата в связи с низкой эффективностью во всех трех группах больных была незначительной и не превышала 1,7%.

В США проведено крупное РКИ, посвященное изучению сравнительной эффективности НПВП [17]. Анализ подвергнуто 1309 больных, 67% из которых составили женщины, средний возраст — 64 года, а средняя длительность заболевания — 9 лет. Мелоксикам в дозе 7,5 мг/сут принимали 662 больных, другие НПВП, включая диклофенак, напроксен, ибупрофен, этодол, пироксикам, сулиндак, целекоксиб, рофекоксиб — 647 пациентов. На фоне приема мелоксикама терапия была успешной у 66,8% больных, при приеме других НПВП — только у 45%.

Целесообразность введения мелоксикама (мовалиса) в комплексную терапию ОА диктуется двумя обстоятельствами — хорошей переносимостью и положительным действием на метаболизм гиалинового хряща, являющегося первичным и основным плацдармом развития патологического процесса при этом заболевании [18].

Желудочно-кишечная токсичность НПВП

Нежелательные явления	Мелоксикам (n=2530)		Другие НПВП (n=1996)		p
	n	%	n	%	
Боль в животе	23	0,91	38	1,90	0,006
Гастрит	2	0,08	12	0,60	0,002
Тошнота	10	0,40	9	0,45	Н. д.
Диспепсия	2	0,08	7	0,35	0,049
Диарея	8	0,32	5	0,25	Н. д.
Эзофагит	1	0,04	3	0,15	Н. д.
Анорексия	1	0,04	1	0,05	Н. д.
Метеоризм	0	0	1	0,05	Н. д.
Дуоденит	0	0	1	0,05	Н. д.
Кровотечения из ЖКТ	2	0,08	10	0,50	0,007

Примечание. Н. д. — различия недостоверны.

Назначение НПВП сопряжено с риском развития осложнений, что является одной из наиболее важных ятрогенных проблем. Особенно часто приходится сталкиваться с гастротоксичностью. НПВП-гастропатия во многом связана с длительностью действия отдельных препаратов, различиями в их системной абсорбции, кислотностью желудочного сока, но прежде всего — с выраженностью подавления синтеза простагландинов. При приеме ЦОГ-неселективных препаратов у 30% больных развивается желудочная и кишечная непереносимость, у 15% — эндоскопически подтвержденные язвы желудка, у 1,7% — перфорации или геморрагии. При этом указанные тяжелые нежелательные явления протекают субклинически, без боли или диспептических нарушений, что затрудняет их своевременную диагностику, а у части больных они приводят к летальному исходу.

Толерантность мелоксикама и других НПВП при ревматических заболеваниях оценивалась в Европейском фармакоэпидемиологическом мультицентровом проспективном исследовании [8]. Больные из отдельных центров были рандомизированы в группы в зависимости от основных параметров патологического процесса. Длительность терапии составляла 6 мес. На фоне приема мелоксикама достоверно реже встречались такие нежелательные явления, как абдоминальная боль, гастрит, диспепсия, а желудочно-кишечные кровотечения зарегистрированы только у 2 из 2530 больных, в то время как другие НПВП привели к такому осложнению у 10 из 1996 пациентов (см. таблицу).

В 4-недельном исследовании MELISSA анализировали переносимость мелоксикама 7,5 мг/сут и диклофенака 100 мг/сут у 9323 больных ОА. В этом исследовании приняли участие 27 стран, включая Россию [15, 19]. Общая частота желудочно-кишечных нежелательных явлений при назначении диклофенака была достоверно выше, чем при лечении мелоксикамом (19 и 13% соответственно), а по данным Е.С. Цветковой, она составила 22,2 и 6,8% случаев соответственно. Достоверно реже наблюдались желудочная диспепсия, боль в животе, тошнота, рвота и диарея. На фоне приема диклофенака лечение прерывалось из-за развития нежелательных гастроэнтерологических явлений в 2 раза

чаще, чем при лечении мелоксикамом. Общая переносимость мелоксикама по оценке врачей оказалась хорошей (в 91% случаев) и удовлетворительной (в 9%), а переносимость диклофенака — хорошей (в 84%), удовлетворительной (в 9%) и неудовлетворительной (в 7%).

В исследовании SELECT сравнивали мелоксикам в дозе 7,5 мг/сут с пироксикамом в дозе 20 мг/сут у 8227 больных ОА. Общее число желудочно-кишечных нежелательных явлений выявлено у 10,2% больных, получавших терапию мелоксикамом, и у 15,2% пациентов, леченных пироксикамом [14]. Установлено, что при применении мелоксикама риск развития желудочно-кишечных осложнений также был ниже и у лиц, одновременно принимавших аспирин для профилактики заболеваний сердечно-сосуди-

дистой системы (10,3 и 15,4%). Метаанализ большого числа исследований показал, что мелоксикам по сравнению с традиционными НПВП (диклофенаком, пироксикамом и напроксеном) снижает риск желудочно-кишечных осложнений на 36%, риск отмены препарата вследствие желудочно-кишечных осложнений — на 41%, риск серьезных побочных реакций (перфорация, изъязвление, кровотечение) — на 48%, риск кишечных диспепсий — на 27%.

По сравнению с традиционными НПВП мелоксикам обладает более благоприятным профилем не только желудочно-кишечной безопасности, но и гепато- и нефротоксичности [14, 19]. Он достоверно реже вызывал повышение уровня сывороточных аминотрансфераз по сравнению с диклофенаком. Так, при приеме мелоксикама повышение АСТ зарегистрировано у 3% больных, АЛТ — у 2%, а при назначении диклофенака — у 9 и 2 соответственно. Повышение уровня креатинина и мочевины отмечалось только при лечении диклофенаком.

В последнее время выяснено, что чем выше селективность НПВП, тем чаще развиваются кардиоваскулярные и церебральные тромботические осложнения [20, 21]. В первую очередь это относится к специфическим ингибиторам ЦОГ 2 — коксибам. По данным D. Layton и соавт. [22], кардиоваскулярные тромботические осложнения при длительном лечении мелоксикамом наблюдаются у 0,1% больных, целебрексом — у 0,16% и рофекоксибом — у 0,14%, а цереброваскулярные осложнения — у 0,27; 0,39 и 0,48% соответственно. Эти данные послужили основанием для ограничения широкого применения коксибов. По данным FDA и Европейского медицинского агентства, противопоказанием к применению специфических ингибиторов ЦОГ 2 являются ИБС или инсульт в анамнезе, они должны применяться с осторожностью у лиц с факторами риска ИБС.

Мелоксикам структурно отличается от коксибов, чем можно объяснить различное влияние этих препаратов на агрегацию тромбоцитов. Мелоксикам связывается с верхней частью канала ЦОГ 2 и имеет сбалансированный профиль ЦОГ 2-селективности. Как известно, высокоселективные коксибы, связанные с боковым карманом канала ЦОГ 2, слабее ингибируют тромбоксан, что и объясняет повышенный риск тромбоэмболических осложнений, так как тромбоксан принимает активное участие в агрегации тромбоцитов. Мелоксикам не только не обладает кардиотоксичностью, но и, напротив, у больных РА с ИБС способствует более редкому возникновению аритмий и уменьшению продолжительности ишемии миокарда по сравнению с аналогичными показателями у пациентов, которые получают неселективные ингибиторы ЦОГ [23].

В 2004 г. G. Singh и соавт. [24] опубликовали данные об изучении риска развития серьезных желудочно-кишечных и тромбоэмболических осложнений на фоне лечения различными дозами мелоксикама. Проанализированы 28 клинических исследований, в которых принимали участие 24 196 больных. Из них 10 158 пациентов получали мелоксикам в дозе 7,5 мг/сут и 2960 — 15 мг/сут; 5283 больных — диклофенак в дозе 100 мг/сут и 181 — 150 мг/сут; 5371 пациент — пироксикам 20 мг/сут; 243 больных — напроксен в дозе 500 мг 2 раза в день. Длительность терапии составляла до 60 дней. У пациентов, принимавших мелоксикам в дозе 7,5 мг/сут, риск развития серьезных гастроинтестинальных осложнений составил 0,03%, что значительно ниже, чем у больных,

находившихся на терапии диклофенаком, напроксеном или пироксикамом ($p < 0,02$). При приеме мелоксикама в дозе 15 мг/сут риск развития таких осложнений был достоверно ниже, чем на фоне лечения пироксикамом ($p = 0,03$). Риск развития тромбоэмболических осложнений у больных, получавших мелоксикам в различных дозах, оказался достоверно ниже, чем при приеме диклофенака, и таким же, как при приеме пироксикама и напроксена. Авторы пришли к выводу, что мелоксикам характеризуется лучшим профилем безопасности в плане развития гастроинтестинальных и тромбоэмболических осложнений по сравнению с другими НПВП.

Некоторые НПВП могут негативно влиять на синтез матрикса хряща и тем самым способствовать прогрессированию ОА, другие являются хондронейтральными, третьи обладают хондропротективными свойствами. Так, индометацин угнетает синтез протеогликанов, коллагена II типа и гиалуроновой кислоты хондроцитами гиалинового хряща, а также способствует преждевременной гибели хондроцитов [25]. E.C. Huskisson и соавт. [26] в РКИ оценивали ширину суставной щели у 812 больных ОА коленных суставов. На фоне лечения индометацином сужение щели наблюдалось у 47% больных, при приеме плацебо — только у 22%. Имеются наблюдения, согласно которым применение индометацина у больных ОА быстрее приводит к значительному нарушению функции тазобедренного сустава и последующему его протезированию по сравнению с теми больными, которые лечились простыми анальгетиками.

Однако некоторые НПВП стимулируют анаболическую функцию хрящевой ткани путем ингибирующего действия на продукцию интерлейкина 1 (ИЛ 1) и экспрессию рецептора этого цитокина. НПВП способствуют интенсификации синтеза факторов роста, включая трансформирующий фактор роста 1, ингибируют деградацию агрекана и тем самым замедляют катаболизм хряща, нейтрализуют действие металлопротеиназ и тормозят апоптоз хондроцитов [25, 27].

Влияние мелоксикама на хрящевую ткань активно изучалось в эксперименте и клинической практике. Многочисленные исследования *in vitro* показали, что он повышает синтез протеогликанов в эксплантате хряща, полученного от больных с различной степенью тяжести ОА, а также тормозит апоптоз хондроцитов [25, 28]. Этот препарат не вызывает экспрессию провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ 1. Таким образом, мелоксикам можно считать не хондронейтральным агентом, как думали ранее, а НПВП с отчетливым хондропротективным действием. Указанные свойства препарата получили подтверждение и в клинических исследованиях. Длительное (18 мес) лечение больных ОА парацетамолом, хондроитина сульфатом, гликозамина сульфатом и мелоксикамом показало, что существенное прогрессирование заболевания по данным рентгенологического исследования и магнитно-резонансной томографии (МРТ) наблюдалось у больных, которые принимали простой анальгетик — парацетамол. Дальнейшее сужение суставной щели наблюдалось и у больных, леченных структурными аналогами хряща, хотя достоверно в меньшей степени, чем при лечении парацетамолом. Эффективность мелоксикама, определяемая по индексам WOMAC и Лекена, и, что более важно, по результатам динамического изучения данных рентгенологического исследования и МРТ, оказалась почти такой же, как и при лечении хондропротективными препаратами [29].

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Таким образом, мелоксикам оказывает отчетливое противовоспалительное и анальгетическое действие, отличается хорошей переносимостью. Эти свойства способствовали его внедрению в комплексную терапию многих ревматиче-

ских заболеваний. Особенно интересным представляется влияние мелоксикама на гиалиновый хрящ, что позволяет рассматривать его в качестве потенциального хондропротективного препарата.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов Е.Л. Современное учение о селективных ингибиторах ЦОГ 2: новые аспекты применения мелоксикама (мовалиса). Науч.-практич ревматол 2001;1:58–62.
2. Шварц Г.Я. Современные нестероидные противовоспалительные препараты. М.: Реаформ, 2004.
3. Engelhardt G., Homma D., Schlegel K. et al. Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. *Inflamm Res* 1995;44(10):423–33.
4. Hawkey C., Kahan A., Steinbrü K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *Rheumatology* 1998;37(9):937–45.
5. 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. *Brit J Rheumatol* 1998;37:946–51.
6. Wojtulewsky J.A., Schattenkirchner M., Barselo P. et al. A six-month double-blind trial to compare the efficacy and safety of meloxicam 7.5 and naproxen 750 mg daily in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1996;35(Suppl. 1):22–8.
7. Цветкова Е.С. Оценка эффективности применения мовалиса при остеоартрозе и ревматоидном артрите (данные много-центрального российского исследования). Науч.-практич ревматол 2005;2:29–31.
8. Degner F., Lanes S., van Ryn J. et al. Pharmacological and clinical profile meloxicam. Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors. Eds J.R. Vane, R.M. Botting. London: William Harvey Press, 2001;423–33.
9. Lemmel E.M., Bolten W., Burgos-Vargas R. et al. Efficacy and safety of meloxicam in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:282–90.
10. Huskinson E.C., Ghoslan R., Kurthen R. et al. A long-term study to evaluate the safety and efficacy of meloxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35(Suppl. 1):29–34.
11. Dougados M., Guerguen A., Nakasche J.P. et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of the clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:235–44.
12. Dougados M., Simon P., Braun J. et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(2):249–51.
13. Cheng T.T., Lai H.M., Chiu C.K. et al. A single-blind, randomized, controlled trial to assess the efficacy and tolerability of rofecoxib, diclofenac sodium, and meloxicam in patients with acute gouty arthritis. *Clin Ther* 2004;26(3):399–406.
14. Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability on 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;37:946–51.
15. 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* 1988;37:937–45.
16. Hosie J., Distel M., Bluhmki E. Meloxicam in osteoarthritis: a 6-month? Double-blind comparison with diclofenac sodium. *Br J Rheumatol* 1996;35(Suppl.):39–43.
17. Gagnier P., Singh G., Reed J. et al. The effect of meloxicam versus usual care NSAIDs for the treatment of osteoarthritis in usual care setting. The results of the IMPROVE trial. *Ann Rheum Dis* 2001;60(Suppl. 1):235.
18. Насонова В.А. Мелоксикам (мовалис) – селективный ингибитор ЦОГ-2 в клинической практике. Науч.-практич ревматол 2000;4:16–21.
19. Цветкова Е.С. Мовалис в терапии остеоартроза. Науч.-практич ревматол 2001;1:67–71.
20. Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные эффекты противовоспалительных препаратов. Науч.-практич ревматол 2003;3:28–31.
21. Ушкалова Е.А. Кардиотоксичность – групповое свойство коксибов. Фарматека 2005;7:71–8.
22. Layton D., Hughes K., Harris S. et al. Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using Prescription–Events Monitoring (PEM) data. *Rheumatology* 2003;42:1–11.
23. Мазуров В.И. Применение мелоксикама (Мовалиса) у больных с ревматическими заболеваниями с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Клин мед 2004;12:54–9.
24. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med* 2004;117(2):100–6.
25. Ding C. Do NSAID affect the progression of osteoarthritis? *Inflammation* 2002;26:139–42.
26. Huskinson E.C., Berry P., Gishen P. Effects of antiinflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1995;22:1941–46.
27. Henrotin Y., Reginster T. In vitro difference among nonsteroidal antiinflammatory drug in their activities related to osteoarthritis pathophysiology. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7:355–7.
28. Blot L., Marcelis A., Devogelaer J.P. et al. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol* 2000;131:1413–21.
29. Иониченок Н.Г., Цветкова Е.С., Карушинов П.С. и др. Влияние современной терапии на прогрессирование остеоартроза коленных суставов. Науч.-практич ревматол 2005;3:51.

МОВАЛИС 15



таблетки 15 мг



ампулы 15 мг/1,5 мл

Движение без боли



15 лет успеха



Быстрый и мощный эффект⁽⁸⁾

Возможность ступенчатой длительной терапии^(2-5; 7)

Отличная общая и местная переносимость⁽²⁻⁷⁾

Приём один раз в день⁽¹⁾

Для получения дополнительной информации
по препарату обращайтесь в офис компании
«Берингер Ингельхайм»:

119049, Москва, ул. Донская, 29/9, стр. 1,
тел.: (495) 411-78-01, факс: (495) 411-78-02
www.boehringer-ingelheim.ru

1. Инструкция по применению

2. Yocum D, et al. Arch Intern Med. 2000 Oct 23;160(19):2947-54

3. van Hecken, Schwartz, et al. J Clin Pharmacol. 2000;40:1109-20.

4. Leese, et al. J Clin Pharm. 2000;40:124-32.

5. Sanchez-Matienzo D. Clinical Therapeutics. 2006; 28:8

6. Vaccarino V, Sirtoni R, Bufalino L. Curr Ther Res 1989;45:1-13

7. Wolfgang C. et al. AJM. 2008; 1092-1098.

8. B.B. Алексеев Второй международный симпозиум. Прага. 2004



**Boehringer
Ingelheim**