



Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова,
кафедра
факультетской
терапии им. акад.
А.И. Нестерова

Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике

Н.А. Шостак, А.А. Клименко

Адрес для переписки: Алеся Александровна Клименко, aaklimenko@yandex.ru

В статье обсуждаются возможности медикаментозной терапии ревматологических заболеваний, которые сопровождаются болевым синдромом. На примере мелоксикама (Мовалис) рассматриваются преимущества назначения нестероидных противовоспалительных препаратов, которые не только купируют воспаление, но и патогенетически влияют на формирование болевого синдрома. Отмечается, что Мовалис, помимо высокой эффективности, обладает низким уровнем гастроинтестинальной и кардиоваскулярной токсичности.

Ключевые слова: боль, нестероидные противовоспалительные препараты, диклофенак, мелоксикам

Введение

В последнее десятилетие в медицине активно развивается направление по изучению различных аспектов хронической патологической боли – алгология, или pain management («управление болью»). Предмет алгологии – всестороннее изучение

этиологии, патогенеза, клиники, диагностики хронических болевых синдромов и разработка методов их лечения. В зависимости от фактора, который лежит в основе классификации, выделяют острую и хроническую, ноцицептивную и невропатическую, послеоперационную боль, мигрень,

болевым синдром, связанный с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, онкологическими заболеваниями и многими другими состояниями, поскольку известно, что боль сопровождает около 70% всех известных заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), болевые синдромы являются одной из ведущих причин (от 11,3 до 40%) обращений к врачу [1]. Распространенность хронической боли умеренной и тяжелой степени тяжести среди взрослого населения в США и Европе оценивается в 35,5% и 19% соответственно [2, 3].

В системной фармакотерапии хронического болевого синдрома используются следующие лекарственные препараты:

- неопиоидные анальгетики (ацетаминофен, метамизол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): диклофенак, индометацин,



ибупрофен, мелоксикам, нимесулид, кеторолак и др.);

- опиоидные анальгетики (трамадол, фентанил, морфин, Омнопон и др.);
- адьювантные препараты (трициклические антидепрессанты, антиконвульсанты, бензодиазепины, нейролептические препараты, кортикостероиды, местные анестетики).

В зависимости от типа и выраженности болевого синдрома ВОЗ был разработан трехступенчатый подход к лечению хронической боли, подразумевающий дифференцированное назначение обезболивающих препаратов (рис. 1) [4].

НПВП в терапии болевого синдрома

НПВП – большая группа лекарственных средств, уникальность которых заключается в сочетанном эффекте и многогранном механизме действия. НПВП не только купируют воспаление, но и влияют на патогенез болевого синдрома, что обуславливает их широкое применение во многих областях медицины, в том числе ревматологии. Терапия остеоартроза, которым страдает каждый 6-й человек на планете, спондилоартроза, ревматоидного артрита, ревматических синдромов на фоне заболеваний внутренних органов, а также ряда других чрезвычайно распространенных ревматических заболеваний невозможна сегодня без НПВП.

Основной механизм терапевтического действия НПВП связан с прерыванием циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, в результате чего подавляется синтез простагландинов – важнейших медиаторов воспаления. Синтез простагландинов осуществляется в два этапа: окисление арахидоновой кислоты под действием циклооксигеназы (ЦОГ) и затем конечной простагландинсинтазы. Вследствие блокирования путей превращения арахидоновой кислоты основными фармакологическими эффектами НПВП являются:

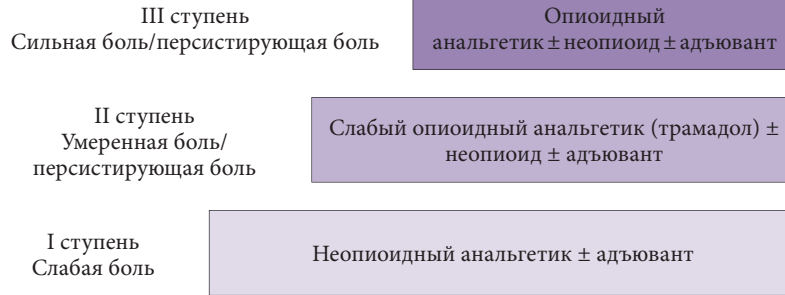


Рис. 1. Трехступенчатая терапия боли, рекомендованная ВОЗ

- противовоспалительный как результат уменьшения проницаемости сосудистой стенки и снижения ее чувствительности к гистамину, серотонину, брадикинину, связанной с простагландинами;
- жаропонижающий из-за снижения чувствительности гипоталамических центров к действию пирогенных веществ;
- анальгетический вследствие увеличения порога болевой чувствительности ноцицепторов.

На способности к блокированию различных форм ЦОГ основана современная классификация НПВП (таблица).

По данным Центра маркетинговых исследований «ФармЭксперт», наиболее продаваемыми НПВП в 2011 г. были ибупрофен, кеторолак, диклофенак, нимесулид, мелоксикам, кетопрофен, индометацин (представлены в порядке убывания объема продаж) [5]. Однако необходимо выяснить, насколько рационален выбор препаратов этой группы и учитываются ли

современные стандарты оценки безопасности их применения.

В 1966 г. было синтезировано высокоактивное вещество GP 45840, которое вошло в историю ревматологии под названием «диклофенак». В экспериментах на животных было показано, что это действующее вещество обладает выраженными обезболивающими и жаропонижающими свойствами [6]. После многочисленных рандомизированных клинических исследований была доказана его высокая эффективность и хорошая переносимость, что сделало диклофенак «золотым стандартом» при лечении многих ревматологических заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом [7]. Однако в последнее время все больше распространение получает не оригинальный препарат, а дженерики диклофенака, которые зачастую не прошли оценки в клинических исследованиях. Именно с этим во многом могут быть связаны негативные отзывы о препарате среди врачей [8].

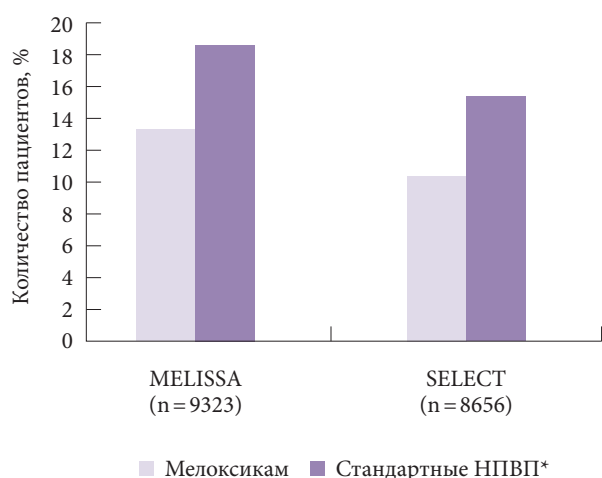
Таблица. Классификация нестероидных противовоспалительных препаратов

Группы НПВП	Основные представители
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты
Ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (традиционные НПВП)	Большинство НПВП (диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и др.)
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Мелоксикам, нимесулид, этодолак
Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2	Целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб
Ингибиторы ЦОГ-3	Парацетамол

Неврология



Клиническая эффективность



* В исследовании MELISSA – диклофенак, в исследовании SELECT – пироксикам.

Рис. 2. Сравнительная характеристика частоты осложнений со стороны ЖКТ

Накопление знаний о побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы, почек заставляет более тщательно оценивать риски применения НПВП и использовать метод персонализированного (индивидуального) подхода к назначению того или иного НПВП.

Мелоксикам (Мовалис) в терапии ревматологических заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом

Среди селективных ЦОГ-2-ингибиторов в качестве препарата

Ступенчатая терапия Мовалисом с большим успехом используется в ревматологической практике: для быстрого достижения обезболивающего эффекта 3 дня подряд назначается инъекционная форма препарата 15 мг внутримышечно, после чего осуществляется переход на таблетированную форму в дозе 7,5–15 мг.

выбора симптом-модифицирующей терапии можно рассматривать мелоксикам (Мовалис, Boehringer Ingelheim), появившийся на российском рынке в 1996 г. Мелоксикам характеризуется высокой противовоспалительной и анальгетической активностью, а также отличается достаточно высоким уровнем безопасности. Структурно мелоксикам отличается от других ЦОГ-2-ингибиторов, например коксибов, он связывается с верхней частью канала ЦОГ-2, а не с боковой частью этого фермента, как целекоксиб.

Мелоксикам хорошо всасывается в ЖКТ, о чем свидетельствует высокая биодоступность (89%) после приема препарата внутрь. Одновременный прием пищи не изменяет всасывание. Мелоксикам хорошо связывается с белками плазмы (99,5%), достигая максимальной концентрации через 5–6 часов после перорального приема одной дозы. Мелоксикам легко проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация равняется 40–50% от концентрации в плазме крови, что особенно важно при лечении воспалительных артропатий (анкилозирующего спондилоартрита, ревматоидного артрита, а также остеоартрита) [9].

При использовании препарата внутрь (в дозах 7,5 и 15 мг) его концентрации пропорциональны дозам. Устойчивое состояние фармакокинетики достигается в пределах 3–5 дней. Концентрации препарата после постоянного приема в течение периода, превышающего 6 месяцев, сходны с теми концентрациями, которые отмечаются после первого достижения устойчивого состояния фармакокинетики.

Препарат почти полностью метаболизируется с образованием 4 неактивных в фармакологическом отношении производных [10]. Основной метаболит, 5'-карбоксимелоксикам (60% от величины дозы), образуется путем окисления промежуточного метаболита, 5'-гидроксиметилмелоксикама, который также экскретирует-

ся, но в меньшей степени (9% от величины дозы). Исследования *in vitro* показали, что в данном метаболическом превращении важную роль играет СYP 2C9, дополнительное значение имеет изофермент СYP 3A4. В образовании двух других метаболитов (составляющих соответственно 16 и 4% от величины дозы препарата) принимает участие пероксидаза, активность которой, вероятно, индивидуально варьирует. Средний период полувыведения мелоксикама из организма составляет 20 часов, препарат выводится из организма в равной степени с калом и мочой.

Мелоксикам (Мовалис) выпускается в таблетках по 7,5 и 15 мг. Препарат принимают один раз в сутки после еды, запивая небольшим количеством воды, лучше газированной.

Для быстрого достижения обезболивающего эффекта была разработана инъекционная форма Мовалиса, которая содержит 15 мг действующего вещества и также назначается один раз в сутки. Ступенчатая терапия Мовалисом с большим успехом используется в ревматологической практике: 3 дня подряд назначается инъекционная форма препарата 15 мг внутримышечно, после чего осуществляется переход на таблетированную форму в дозе 7,5–15 мг.

Новые перспективы открыло появление Мовалиса в форме суспензии для приема внутрь [10]. Суспензия – жидкая лекарственная форма, представляющая собой дисперсионную систему, в которой относительно крупные твердые частицы Мовалиса находятся во взвешенном состоянии в дисперсионной среде. Применение препарата в форме суспензии дает возможность получить большую суммарную поверхность твердой фазы и обеспечить тем самым лучший терапевтический эффект.

Мовалис в форме суспензии принимается один раз в сутки, максимальная доза составляет 15 мг (2 мерные ложки). Доза рассчит-



тывается в зависимости от возрастной группы пациентов и показаний к применению. Однако следует отметить, что препарат не назначается детям младше 2 лет. При приеме Мовалиса в форме суспензии действующее вещество достигает максимальной концентрации в плазме крови через 2 часа (при использовании инъекционной формы Мовалиса – через 1 час, пероральной формы – через 6 часов). Таким образом, можно сказать, что арсенал врача пополнился новым и обладающим быстрым обезболивающим эффектом пероральным НПВП.

Клиническая эффективность и безопасность Мовалиса

Эффективность мелоксикама была оценена в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях при остеоартрозе (исследования MELISSA, n = 9323, и SELECT, n = 8656), при ревматоидном артрите (n = 894), анкилозирующем спондилоартрите (n = 473) [11–14]. Было показано, что эффективность мелоксикама и неселективных НПВП (диклофенака, пироксикама) при лечении больных остеоартрозом сопоставима, а переносимость мелоксикама намного лучше [11, 12] (рис. 2). Препарат продемонстрировал равнозначную эффективность с неселективными НПВП (диклофенаком) при ревматоидном артрите и при анкилозирующем спондилоартрите [13, 14]. Безопасность мелоксикама при лечении основных заболеваний суставов и позвоночника ревматологического профиля была оценена в метаанализе 1999 г., который включил данные 10 исследований [15]. Метаанализ подтвердил преимущества мелоксикама по сравнению с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном по числу осложнений со стороны ЖКТ (снижение риска на 36%), по частоте отмены из-за осложнений со стороны ЖКТ (снижение риска на 41%) и по частоте перфораций, язв, кровотечений из верхних отделов ЖКТ (снижение риска на 48%).

В 2001 г. в США было проведено крупное рандомизированное контролируемое исследование по изучению сравнительной эффективности НПВП [16]. Анализу было подвергнуто 1309 больных (67% женщин), средний возраст которых составил 64 года, а средняя продолжительность заболевания – 9 лет. 662 больных принимали мелоксикам в дозе 7,5 мг/сут и 647 больных – другие НПВП, включая диклофенак, напроксен, ибупрофен, этодолак, пироксикам, сулиндак, целекоксиб, рофекоксиб и др. На фоне приема мелоксикама успех терапии был достигнут у 66,8% больных и только у 45% – при приеме других НПВП.

Побочные реакции при приеме НПВП

Основными побочными реакциями при применении НПВП считаются развитие НПВП-гастро- и энтеропатий, лекарственного гепатита, повышение частоты сердечно-сосудистых осложнений и др. Риск гастроинтестинальных осложнений представляет собой серьезную проблему. В рамках проекта по изучению безопасности НПВП (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs, SOS) проведен систематический обзор и метаанализ обсервационных исследований для оценки относительного риска (ОР) осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, связанных с применением определенных НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2 [17]. Из найденных 2984 статей (опубликованных в период с 1 января 1980 г. по 31 мая 2011 г.) было отобрано 59, из них 28 работ были включены в анализ. В результате суммарный ОР гастроинтестинальных осложнений варьировал от 1,43 [0,65; 3,15] для ацеклофенака до 18,45 [10,99; 30,97] для азапропазона. ОР был менее 2 для ацеклофенака, целекоксиба (ОР 1,45 [1,17; 1,81]) и ибупрофена (ОР 1,84 [1,54; 2,20]); 2–4 для рофекоксиба (ОР 2,32 [1,89; 2,86]), диклофенака (ОР 3,34 [2,79; 3,99]), мелоксикама (ОР 3,47 [2,19; 5,50]), нимесулида (ОР 3,83 [3,20; 4,60])

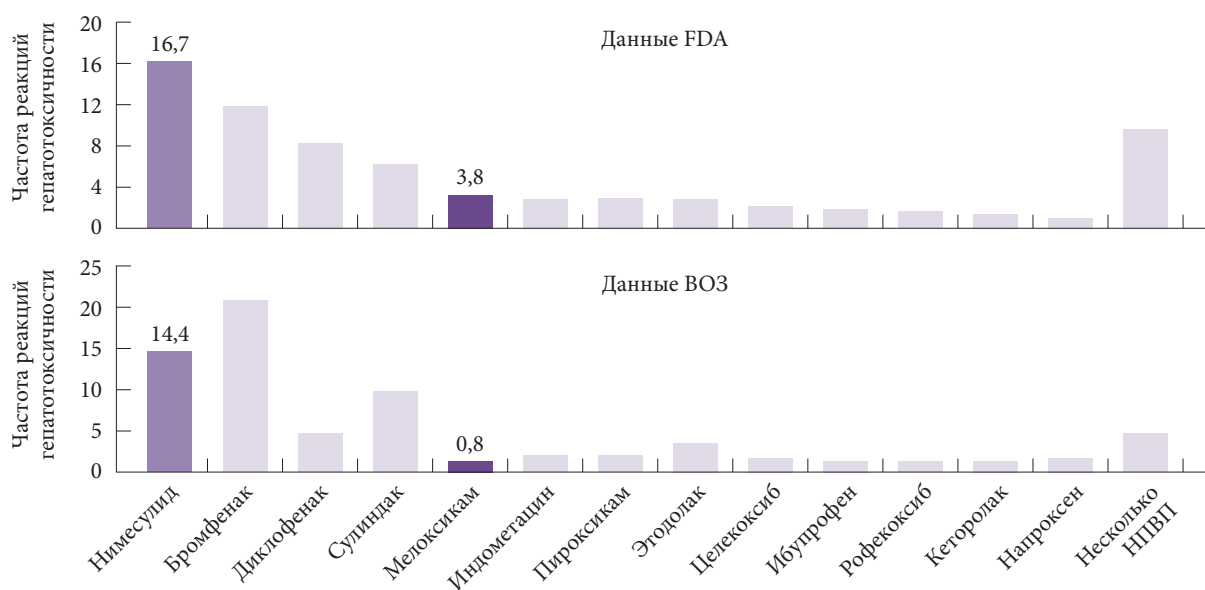
и кетопрофена (ОР 3,92 [2,70; 5,69]). ОР гастроинтестинальных осложнений при высоких суточных дозах НПВП (в сравнении с отсутствием их применения) был в 2–3 раза выше, чем ОР при низких суточных дозах. Риск возникновения гастроэнтерологических побочных реакций был меньше у мелоксикама в сравнении с нимесулидом, кетопрофеном, меньше даже в случае сочетанного применения мелоксикама и кардиопротективных доз аспирина [18].

Определенную тревогу при использовании НПВП вызывает возможность развития редкого, но потенциально угрожающего жизни осложнения – лекарственного гепатита и острой печеночной недостаточности [19]. Еще в 1995 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) были представлены данные анализа 180 случаев серьезных осложнений со стороны печени при использовании диклофенака, в том числе приведших к летальному исходу. При этом в США диклофенак не являлся часто используемым НПВП (уступая аспирину, ибупрофену и напроксену). К моменту проведения анализа диклофенак применялся в США лишь в течение 7 лет, поскольку был допущен FDA на фармакологический рынок страны только в 1988 г. [20].

Новые перспективы открыло появление Мовалиса в форме суспензии для приема внутрь (действующее вещество достигает максимальной концентрации в плазме крови через 2 часа). Применение препарата в форме суспензии дает возможность получить большую суммарную поверхность твердой фазы и обеспечить тем самым лучший терапевтический эффект.



Клиническая эффективность



FDA (Food and Drug Administration) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

Рис. 3. Сравнительная характеристика различных НПВП по гепатотоксичности (по данным FDA и ВОЗ)

G. Travers и соавт. проанализировали частоту гепатотоксических реакций у 397 537 больных за период с 1997 по 2001 г. Суммарная частота данных осложнений на фоне приема НПВП составила 29,8 на 100 тыс. пациенто-лет. Соответственно показатель ОР тяжелых гепатотоксических реакций для НПВП суммарно оказался равным 1,4. При этом частота осложнений со стороны печени при использовании диклофенака составила 39,2 эпизода на 100 тыс. пациенто-лет и была существенно выше, чем в среднем в популяции.

Этот показатель оказался немного выше, чем при использовании нимесулида (35,3 на 100 тыс. пациенто-лет) – препарата, который многие эксперты считают одним из наиболее гепатотоксичных НПВП [21].

Достаточно высокий риск гепатотоксических реакций при использовании диклофенака (в сравнении с другими НПВП) установили D. Sanchez-Matienzo и соавт. Ученые проанализировали число спонтанных сообщений о побочных эффектах различных НПВП, полученных FDA и ВОЗ на 1–3-й квартал 2003 г. (соответственно 158 539 и 185 253). Из всех сообщений они выделили те, в которых говорилось о каком-либо значимом поражении печени, уделяя особое внимание эпизодам острой печеночной недостаточности. Эти данные имеют серьезный вес, поскольку основаны на очень большом материале. Так, суммарное число полученных ВОЗ сообщений о побочных эффектах, связанных с диклофенаком, составило 21 082. Всего зарегистрированных случаев негативных явлений со стороны печени оказалось 990, в число которых входил 21 эпизод развития

острой печеночной недостаточности [22]. По результатам данной работы можно сказать, что среди многих наиболее часто применяемых НПВП мелоксикам обладает наилучшим профилем печеночной безопасности (рис. 3).

В других исследованиях также отмечена менее выраженная гепатотоксичность мелоксикама по сравнению с таковой диклофенака. Например, в исследовании J. Dequeker повышение аспаратаминонотрансферазы при приеме мелоксикама зарегистрировано в 3%, а диклофенака – в 9% случаев [23].

В исследовании D. Yocum и соавт. оценивали эффективность и безопасность 3 доз мелоксикама (3,75, 7,5 и 15 мг/сут) по сравнению с плацебо и диклофенаком “head to head”. Ученые не нашли существенных различий в частоте нежелательных явлений со стороны ЖКТ между плацебо и группами мелоксикама, но доля нежелательных явлений была значительно ниже у мелоксикама при сравнении с диклофенаком (рис. 4).

При приеме другого распространенного НПВП – нимесулида – также описаны случаи острого гепатита. По данным компании

Сравнительная оценка различных доз Мовалиса по сравнению со стандартными НПВП показала, что препарат не обладает нефро- и гепатотоксичностью и его применение не увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии).



Helsinn Healthcare, за 15-летний период его использования (1985–2001) было зарегистрировано 195 сообщений о развитии гепатотоксических реакций, при этом 123 случая были классифицированы как «серьезные» [12, 23]. В 2007 г. Ирландский совет по лекарственным средствам (Irish Medicines Board, IMB) опубликовал распоряжение, согласно которому использование коммерческих препаратов, содержащих нимесулид, в связи с гепатотоксичностью должно быть немедленно прекращено. По предложению IMB данный вопрос был рассмотрен Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMEA) – основным органом Европейского Союза, осуществляющим контроль над использованием лекарственных средств. EMEA приняло решение, что достаточных оснований для полного прекращения использования нимесулида нет, однако рекомендуется ограничить его применение в странах Европы сроком не более 15 дней в дозе, не превышающей 200 мг/сут, изъять из продажи все упаковки нимесулида, содержащие более 30 стандартных доз.

В 2003 г. G.C. Traversa и соавт. изучили популяционную частоту гепатотоксических реакций, связанных с приемом нимесулида и других НПВП (n = 397 537) [21]. Всего было проанализировано 2 млн назначений за период с 1997 по 2001 г. Суммарная частота гепатопатий составила 29,8 на 100 тыс. пациенто-лет и ассоциировалась в большей степени с традиционными НПВП (диклофенаком – 39,2 на 100 тыс. пациенто-лет; кеторолаком – 66,8; ибупрофе-

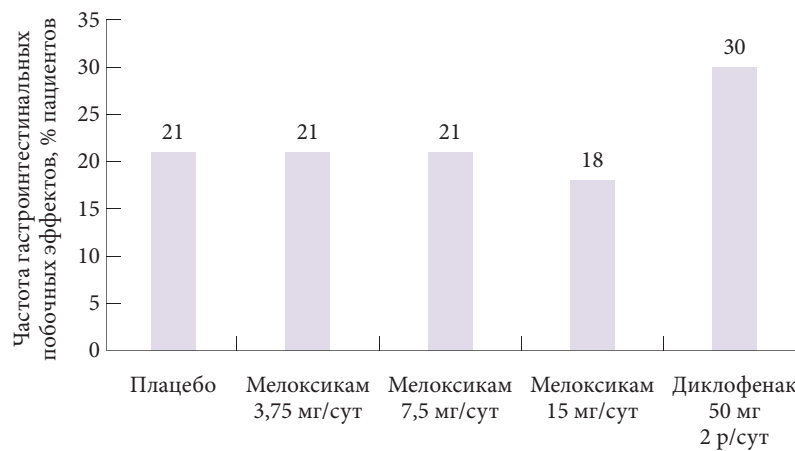


Рис. 4. Гастроинтестинальные негативные явления, установленные с помощью оценки по методу Каплана – Майера

ном – 44,6), чем с нимесулидом (35,3 на 100 тыс. пациенто-лет). Гепатотоксичность НПВП невозможно предсказать, однако регулярный биохимический контроль позволяет при необходимости своевременно отменить препарат и принять надлежащие меры. При длительном приеме НПВП следует контролировать печеночные ферменты. FDA США рекомендует ежемесячно определять активность аланин- и аспаратаминотрансфераз в течение первого года терапии НПВП. При появлении клинических или лабораторных признаков поражения печени рекомендуется немедленно отменить НПВП и при необходимости начать соответствующее лечение. Сравнительная оценка различных доз Мовалиса по сравнению со стандартными НПВП показала, что препарат не обладает нефро- и гепатотоксичностью и его применение не увеличивает риск развития кардиоваскулярных осложнений (инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, ар-

териальной гипертензии). Кроме того, в последнее время были получены интересные данные о возможном кардиопротективном действии Мовалиса у больных с острым коронарным синдромом [25]. Это исследование подтверждает принципиальное отличие Мовалиса от других ингибиторов ЦОГ-2, назначение которых может, по некоторым данным, приводить к увеличению частоты инфаркта миокарда и тромботических осложнений.

Заключение

Выбор НПВП должен определяться не стоимостью препарата и предпочтениями врача, а прежде всего эффективностью и профилем безопасности. Мовалис, помимо высокой эффективности, обладает низким уровнем гастроинтестинальной и кардиоваскулярной токсичности, что позволяет широко применять его при различных ревматических заболеваниях, сопровождающихся болевым синдромом. *

Литература

1. Gureje O., Simon G.E., von Korff M. A cross-national study of the course of persistent pain in primary care // *Pain*. 2001. Vol. 92. № 1–2. P. 195–200.
2. Harstall C., Ospina M. How prevalent is chronic pain? // *Pain: Clinical Updates*. 2003. Vol. 11. № 2. P. 1–4.
3. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // *Eur. J. Pain*. 2006. Vol. 10. № 4. P. 287–333.
4. Crombie I.K. Epidemiology of persistent pain // *Proceedings of the 8th World Congress on Pain: Progress in Pain Research and Management*. Seattle: IASP Press, 1997. P. 53–61.
5. Барскова В.Г. Что нам дает изучение статистики продаж нестероидных противовоспалительных препаратов в Российской Федерации? // *Современная ревматология*. 2011. № 3. С. 68–72.



6. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практикующих врачей / под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литтера, 2003.
7. Насонова В.А. Вольтарен (диклофенак натрия) в ревматологии в начале XXI века // РМЖ. 2004. № 6. С. 1380–1385.
8. Карамеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России // РМЖ. 2006. № 15. С. 1073–1078.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Мовалис в таблетках // www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=20570&isOld=1&t=fc3bc9f9-9e49-4e13-a78b-78d5b0acf806
10. Инструкция по медицинскому применению препарата Мовалис®, суспензия для приема внутрь // www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=26226&isOld=1&t=fc3bc9f9-9e49-4e13-a78b-78d5b0acf806
11. Yocum D., Fleishmann R., Dalgin P. et al. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple doses, placebo-controlled trial. The Meloxicam Osteoarthritis Investigators // Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160. № 19. P. 2947–2954.
12. Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-Scale International Study Safety Assessment // Br. J. Rheumatol. 1988. Vol. 37. № 9. P. 937–945.
13. Lemmel E.M., Bolten W., Burgos-Vargas R. Efficacy and safety of meloxicam in patients with rheumatoid arthritis // J. Rheum. 1997. Vol. 24. № 2. P. 282–290.
14. Dougados M., Gueguen A., Nakache J.P. et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial // Rheumatology. 1999. Vol. 38. № 3. P. 235–244.
15. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials // Am. J. Med. 1999. Vol. 107. № 6A. P. 48S–54S.
16. Gagnier P., Singh G., Reed J.I. 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. Vol. 60. Suppl. 1. P. 235.
17. Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs // www.sos-nsaids-project.org/
18. Degner F., Lanes S., van Ryn J. et al. Pharmacological and clinical profile of meloxicam // Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors / Ed. by J.R. Vane, R.M. Batting. London: William Harvey Press, 2001. P. 498–523.
19. Карамеев А.Е., Насонова В.А. НПВП-ассоциированная гепатопатия: проблема нимесулида // Научно-практическая ревматология. 2003. № 4. С. 87–91.
20. Banks A., Zimmerman H.J., Isshak K.G. et al. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions // Hepatology. 1995. Vol. 22. № 3. P. 820–827.
21. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs // BMJ. 2003. Vol. 327. № 7405. P. 18–22.
22. Sanchez-Matienzo D., Arana A., Castellsague J. et al. Hepatic disorders in patient treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports // Clin. Ther. 2006. Vol. 28. № 8. P. 1123–1132.
23. 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. Vol. 37. № 9. P. 946–951.
24. Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2013. Vol. 22. № 6. P. 559–570.
25. Altman R., Luciarci H.L., Muntaner J. et al. Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: the Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) pilot study // Circulation. 2002. Vol. 106. № 2. P. 191–195.

Non-steroidal anti-inflammatory agents in current clinical practice

N.A. Shostak, A.A. Klimenko

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Intermediate Level Therapy Department named after A.I. Nesterov, Member of the Academy of Medical Sciences

Contact person: Alesya Aleksandrovna Klimenko, aaklimenko@yandex.ru

The article addresses medical treatment of rheumatologic diseases and related pain syndrome. Using the example of meloxicam (Movalis) the authors describe the effects of non-steroidal anti-inflammatory agents which inhibit inflammation and positively influence pathogenetical mechanisms of pain. Good efficacy and low gastrointestinal and cardiovascular toxicity of Movalis is emphasized.

Key words: pain, non-steroidal anti-inflammatory agents, diclofenac, meloxicam