

РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Статья посвящена возможностям применения современных нестероидных противовоспалительных препаратов при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Представлен обзор исследований клинической эффективности и безопасности мелоксикама у пациентов ревматологического профиля.

Ключевые слова: *остеоартроз, ревматоидный артрит, болевой синдром, нестероидные противовоспалительные препараты, мелоксикам.*

L.N. DENISOV, MD, Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

REASONABLE THERAPY OF PAIN SYNDROMES OF DISEASES OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM

The article concentrates on the possibilities of using modern non-steroidal anti-inflammatory drugs to treat diseases of the musculoskeletal system. It presents the review of studies of clinical efficacy and safety of meloxicam in patients with rheumatologic profile.

Keywords: *osteoarthritis, rheumatoid arthritis, pain syndrome, non-steroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam.*

В связи с широкой распространенностью болезней костно-мышечной системы проблема их ранней диагностики и разработка рациональных методов лечения является чрезвычайно актуальной.

На поликлиническом приеме от 40 до 70% пациентов обращаются с жалобами на боль, причем наиболее распространенной является боль в спине. В зависимости от причин возникновения болей в спине их разделяют на специфические и неспецифические, последние составляют 90% случаев [1]. Источниками болевой импульсации при болях в спине являются:

- Мышцы, связки, фасции.
- Нервы, спинномозговые ганглии.
- Фасеточные суставы.
- Межпозвоночные диски, твердая мозговая оболочка.

Первичная боль в спине связана с дегенеративными изменениями позвоночных структур и возможной обусловленной соматической или онкологической патологией. Потенциально опасными причинами болей в спине являются и ревматические заболевания:

- Остеоартроз.
- Анкилозирующий спондилит.
- Ревматоидный артрит.
- Ревматическая полимиалгия.

Остеоартроз (ОА) занимает лидирующее место среди всех заболеваний данной группы и как наиболее частая причина временной нетрудоспособности и инвалидности.

В среднем ОА страдают 10% всего населения и почти половина всех пациентов в мире старше 50 лет.

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неясной этиологии, которое характеризуется хроническим эрозивным артритом с полиартикулярным поражением и вовлечением внутренних органов. У больных РА отмечается ранняя инвалидизация и

уменьшение продолжительности жизни по сравнению с общей популяцией.

При всех вышеуказанных заболеваниях основным клиническим симптомом является боль. Факторами, повышающими риск у пациентов с хронической болью, являются длительная стимуляция симпатoadренальной системы, приводящая к повышению артериального давления, увеличению частоты сердечных сокращений и склонности к тромбозам, ограничение активности, депрессия, нарушение сна, прием анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), способных вызывать потенциально жизнеугрожающие осложнения.

Эффективная симптоматическая терапия не только уменьшает выраженность боли и улучшает качество жизни, но и способствует увеличению продолжительности жизни пациентов. Поэтому исковой целью терапии болевого синдрома при различных заболеваниях является минимизация боли и улучшение качества жизни пациентов.

Однако добиться контроля над хронической болью непросто. Это обусловлено тем, что хроническая боль носит сложный, многокомпонентный механизм. При заболеваниях опорно-двигательного аппарата развитие боли связано с локальным воспалением, стойким напряжением мышц, повреждением связочного аппарата, нарушением биомеханики, дисфункцией ноцицептивной системы. В связи с этим только комплексный подход, основанный на комбинированном применении лекарств с различными фармакологическими эффектами и лекарственными формами (инъекции, таблетки, средства для локального применения), является перспективным.

Из фармацевтических методов лечения боли наиболее широко и эффективно применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые однозначно превосходят по эффективности анальгетики, такие как

парацетамол, а также и опиоиды, т. к. те и другие не обладают противовоспалительным действием. НПВП сочетают в себе анальгетическое, противовоспалительное и жаропонижающее воздействие на основные симптомы, вызванные заболеваниями опорно-двигательного аппарата [2].

Основной фармацевтический эффект НПВП тесно связан с блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ-2), который образуется клетками «воспалительного ответа» и отвечает за активный синтез простагландинов (ПГ), важнейших медиаторов боли. НПВП разделяются на две основные группы в зависимости от селективности по отношению к ЦОГ-2: неселективные (н-НПВП) и высокоселективные – т. н. коксибы. Благодаря селективности отсутствует подавление другого фермента – ЦОГ-1, наличие которого необходимо для поддержания защитных свойств слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Блокада ЦОГ-1 приводит к повышенному риску развития угрожающей жизни патологии ЖКТ – т. н. НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии.

Препараты с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2 занимают среднее положение между н-НПВП и коксибами, обладают меньшим риском осложнений со стороны ЖКТ, но также не приводят к нарастанию частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), поэтому могут рекомендоваться многим пациентам.

Более двадцати лет назад на фармацевтическом рынке появился умеренно селективный ЦОГ-2-ингибитор – мелоксикам, однако до настоящего времени он широко применяется во всех странах мира и остается весьма востребованным лекарственным средством среди группы НПВП. По своей эффективности мелоксикам не уступает другим НПВП при лечении болей в спине, люмбаго, радикулопатии и наиболее распространенных ревматических заболеваний – ОА, РА, анкилозирующем спондилите (АС) и др. Мелоксикам отличается хорошей переносимостью, значительно меньшее число осложнений со стороны ЖКТ в сравнении с н-НПВП. Это подтверждают результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований.

Проведение рандомизированного сравнительного исследования по изучению эффективности в/венного введения мелоксикама в одной группе и диклофенака в другой с последующим переходом на таблетированную форму показало, что инъекционное введение мелоксикама приводит к более быстрому анальгетическому эффекту (через 30 мин) по сравнению с диклофенаком (через 60 мин). Снижение болевого синдрома, связанного с двигательной активностью, было значительно через 30 мин после введения первой дозы мелоксикама, чем у диклофенака. По оценке врача ($p < 0,02$) и пациента ($p < 0,01$), по общей глобальной шкале мелоксикам был более эффективен [3].

Также имеется успешный опыт применения мелоксикама при острой люмбагии в различных лекарственных формах – в/м и перирадикулярно, что приводило к стойкому анальгетическому эффекту [4].

Аналогичные данные приводит Borghi B, Aurin L, White PF, et al. Также показан длительно продолжающийся эффект мелоксикама, вводимого периапартулярно у больных с болями в нижней части спины и ишиасе [5].

Об эффективности мелоксикама при синдроме болей в нижней части спины приводят данные и отечественные авторы [6].

Проведение клинических исследований, в которых сравнивались эффективность и безопасность двух лекарственных форм мелоксикама у 346 пациентов РА, подтвердило достоверное лечебное действие инъекционной формы при анализе таких параметров, как время наступления анальгетического действия, степень уменьшения продолжительности утренней скованности и общая оценка результатов терапии [7].

При сопоставлении мелоксикама и пироксикама, примененных в течение 7 дней в/м 95 больным РА и 116 пациентам с ОА, в обеих группах установлено достоверное превосходство мелоксикама при анализе эффективности. На фоне терапии мелоксикама повышения креатинфосфокиназы (КФК) не было выявлено. Уровень КФК в плазме является индикатором повреждения скелетных мышц и отражает местную переносимость препаратов, вводимых внутримышечно [8].

В Институте ревматологии впервые была оценена т. н. «ступенчатая терапия» мелоксикама у больных ОА и РА. Назначение мелоксикама проводилось в два этапа: 15 мг (1,5 мл) в/м в течение 3 дней, затем 15 мг однократно per os в течение 20 дней. Обязательными критериями включения являлись наличие обострения болевого синдрома и его интенсивность не менее 5 баллов (по 10-балльной шкале). Анальгетический и противовоспалительный эффекты проявлялись очень быстро, уже в первый день в/м введения мелоксикама, что приводило к улучшению функциональной активности больных. Боль в покое, боль при движении после завершения терапии снизилась с $6,13 \pm 0,22$ и $6,66 \pm 0,26$ до $1,36 \pm 0,15$ и $1,4 \pm 0,18$ ($p < 0,0001$) соответственно. Функциональная активность с $5,16 \pm 0,26$ до $1,36 \pm 0,22$ ($p < 0,001$), признаки воспаления (синовит) с $4,4 \pm 0,24$ до $0,8 \pm 0,14$ ($p < 0,001$). По завершении полного курса «ступенчатой терапии» 89,9% больных оценили эффект лечения мелоксикама как «очень хороший» и «хороший», 10,1% – как «удовлетворительный».

При сопоставлении эффективности и переносимости мелоксикама и предшествующей терапии НПВП 57% пациентов оценили лечение мелоксикамом как более эффективное, а 74% больных – как более безопасное [9].

В открытом рандомизированном 18-месячном проспективном параллельном исследовании участвовали 80 пациентов с ОА коленных суставов. Пациенты были разделены на 4 группы: I – ежедневный прием ацетаминофена 2 г/сут; II – глюкозамин сульфат (ГС) по стандартной схеме; III – хондроитин сульфат (ХС) – по стандартной схеме; IV – мелоксикам ежедневно 15 мг/сут. Уже к 4-й неделе лечения симптоматическое улучшение отмечалось во всех группах, однако эффект был достигнут на фоне приема мелоксикама, который обеспечивал отчетливое улучшение у всех больных. Суммарная эффективность мелоксикама по критериям OMERACT-OARSI и динамика индексов WOMAC и LESQUENE также была максимальной. В группе ацетаминофена, ГС и ХС не ответили на терапию 20, 10 и 15% больных соответственно [10].

Мелоксикам отличается хорошей переносимостью, значительно меньшее число осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в сравнении с н-НПВП. Это подтверждают результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований.

В исследовании MELISSA на популяции в 9 323 пациента мелоксикам в дозе 7,5 мг сравнивался с диклофенаком в дозе 100 мг/сут. Общее число побочных эффектов со стороны ЖКТ было достоверно меньше на мелоксикаме – 13,3%, чем на диклофенаке – 18,7%. Число эпизодов отмены препарата из-за побочных явлений у больных, принимавших мелоксикам, было в 2 раза меньше: 3%, диклофенак – 6,1% ($p < 0,001$) [11].

Убедительное преимущество мелоксикама в сравнении с пироксикамом в дозе 20 мг было показано в исследовании SELECT на 8 656 пациентах. Серьезные ЖКТ-осложнения в группе мелоксикама возникли у 7, в группе пироксикама у 16 ($p < 0,05$). Также чаще отмечались эпизоды отмены терапии из-за диспепсии у больных на пироксикаме – 15,4% по сравнению с мелоксикамом – 10,3% ($p < 0,001$) [12].

Большой интерес представляет работа отечественных авторов, которые провели ретроспективный анализ развития язв желудка или двенадцатиперстной кишки у пациентов, находившихся в 2002–2005 гг. на стационарном лечении в клинике Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой. В исследуемые группы включались пациенты, которым была проведена эзофагогастродуоденоскопия по разным причинам. 425 получали мелоксикам и 2 428 – диклофенак. Язвы возникали реже на фоне приема мелоксикама, включая лиц, которые имели язвенный анамнез [13].

А.Е. Каратеев и соавт. опубликовали результаты исследования по влиянию мелоксикама и диклофенака на состояние тонкой кишки у 15 больных АС, которые принимали НПВП в высоких дозах в течение длительного периода времени. Известно, что пациенты АС имеют повышенный риск развития патологии тонкой кишки, т. к. доказана взаимосвязь между хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и развитием серонегативных спондилитов. Изменения слизистой оболочки тонкой кишки – признаки воспаления, геморрагии, эрозии и язвы встречались с одинаковой частотой на фоне приема обоих препаратов. Тогда как среднее число эрозий было достоверно меньше у получавших мелоксикам по сравнению с диклофенаком: $6,2 \pm 4,7$ и $9,4 \pm 7,3$ соответственно [14].

В ряде научных исследований также было показано, что риск развития осложнений со стороны ССС на мелоксикаме значительно ниже, чем на диклофенаке, эторикоксибе и особенно на нимесулиде, но несколько больше у пациентов, принимающих напроксен [15, 16].

Мелоксикам также не обладает негативным взаимодействием с низкими дозами аспирина и не снижает его антитромбоцитарного эффекта. У пациентов, получающих препарат в комбинации с аспирином, риск развития инфаркта миокарда был значительно ниже в сравнении с пациентами, принимавшими только мелоксикам [17].

Достоинствами мелоксикама являются практически отсутствие гепатотоксического осложнения и редкое раз-

витие аллергических реакций, что подтверждается данными американских коллег [18, 19].

На основании результатов многочисленных клинических исследований по изучению эффективности и переносимости мелоксикама при различных нозологических формах подтвержден его высокий терапевтический потенциал и широкое применение в реальной клинической практике.

Одним из относительно новых и высококачественных генериков мелоксикама является Амелотекс, который представлен в четырех формах: инъекционная, суппозитории ректальные, таблетированная и гель для местного применения, которые широко назначаются пациентам с патологией опорно-двигательного аппарата.

В.А. Широков и соавт. провели сравнительное изучение эффективности Амелотекса и оригинального мелоксикама в инъекционной форме при миофасциальном болевом синдроме. Вводились инъекции в т.н. «триггерные точки» в течение 3 дней по 15 мг (1,5 мл) с дополнительным переводом на пероральный прием в дозе 15 мг в течение 20 дней. Согласно полученным данным, Амелотекс не уступал оригинальному препарату по выраженности обезболивающего действия и скорости его наступления [20].

В открытое рандомизированное исследование Амелотекса были включены 20 пациентов с пирофосфатной артропатией (ПФА). У 11 пациентов диагностировали ОА с кристаллами пирофосфатов (ПФК), у 5 – острый артрит и у 4 – хронический. Больных с бессимптомной формой заболевания в исследование не включали. Амелотекс назначали в дозе 15 мг (1,5 мл внутримышечно) 1 раз в день в течение 5 дней, затем внутрь в дозе 7,5 мг 1 раз в день в течение 20 дней. Определялся уровень боли по шкале ВАШ и функциональный индекс WOMAC.

На момент завершения исследования эффективность препарата оценивали как хорошую – 12 баллов, удовлетворительную – 6. За время применения препарата ни у одного больного не отмечено усиления боли в суставах. У всех 5 мужчин с ПФА острый приступ артрита был купирован в течение 10 дней, причем у 4 из них уже в первые 5 дней терапии.

У всех 11 больных с ПФА с ОА с наличием ПФК уменьшилась выраженность боли по ВАШ при движении и в покое ($p < 0,01$), снизился суммарный индекс WOMAC ($p < 0,001$). Самостоятельной отмены препарата из-за нежелательных реакций не зарегистрировано [21].

М.С. Елисеев, С.А. Владимиров также в открытом рандомизированном исследовании показали эффективность Амелотекса у 48 больных ОА с хроническим болевым синдромом. Препарат назначали в дозе 15 мг (1,54 мл внутримышечно) 1 раз в день в течение 5 дней, затем в дозе 7,5 мг 1 раз в день в течение 20 дней.

Динамика боли оценивалась по шкале ВАШ, использовались индексы функциональной активности (опросники WOMAC и Lequesne в баллах), функциональный индекс HAQ.

Во всех случаях отмечалось уменьшение выраженности боли по ВАШ при движении ($p < 0,0001$), в покое ($p < 0,0001$) снижение индекса WOMAC ($p < 0,0001$) и индекса LEQUESNE в баллах ($p < 0,0001$).

Одновременно уменьшилось среднее значение функционального индекса NAQ ($p < 0,0001$). Положительная динамика снижения перечисленных показателей наблюдалась после курса в/м введения препарата и сохранялась в дальнейшем при переходе на прием низкой дозы препарата внутрь. Переносимость Амелотекса после окончания исследования была хорошей у 32 больных, удовлетворительной у 8, неудовлетворительной у 1. Показатели функции почек, печени, гемодинамики, гемоглобина существенно не менялись ни в одном случае. Отмечалось стойкое снижение СОЭ после в/м курса терапии и сохранялось по завершении исследования [22].

Высокая противоболевая эффективность комбинированной терапии Амелотексом и Комплигамом В (в ампулах по 1,5 и 2 мл соответственно) показана при симптоматическом лечении болевого синдрома при радикулопатии и дорсалгии. Представлена схема терапии при шейной или поясничной радикулопатии – Амелотекс – ежедневно при выраженном болевом синдроме в/м по 15 мг/сут – 5 дней, далее с 6 по 15 день – в таблетках по 15 мг/сут. Комплигам В – внутримышечно по 2,0 мг/сутки в течение 15 дней. При такой схеме достигается быстрое снятие болевого синдрома и улучшение состояния больного [23, 24].

Несмотря на широкое применение НПВП в инъекционной и таблетированной форме в терапии боли при различных заболеваниях, интерес к применению локальных остается до настоящего времени высоким. Это подтверждается уникальной работой Massey N и соавт., которые проанализировали 47 рандомизированных клинических исследований с участием 3 455 больных, получавших НПВП в виде мази, геля, спрея и плацебо по поводу купирования острой боли при мышечно-скелетной патологии. В большинстве случаев лечение оказалось эффективным при незначительно выраженных побочных действиях в виде местных кожных реакций [25].

На фоне применения локальных форма НПВП удается уменьшить дозу принимаемых перорально препаратов, тем самым снизить частоту развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ и ССС [26].

В последние годы в практике ревматологов и неврологов успешно используется так называемая трансдермальная терапевтическая система с 54%-ным лидокаином как средство периферической анальгезии при болях в нижней части спины, ОА и других состояниях. Метод относительно безопасен, местные нежелательные явления отмечены в 5–15% случаев [27].

Особый интерес вызвали лечебные пластыри, созданные на основе нанотехнологий, в частности Нанопласт форте, содержащий магнитный слой из редкоземельных металлов и нанопорошок – продуцирует длинноволнового инфракрасного излучения, обладающий анальгезирующим и миорелаксирующим действием. Частота достижения 50%-ного уменьшения боли (индекс WOMAC, раздел А) была выше в группе активного Нанопласт форме, чем в группе плацебо (35,2 и 16,7 соответственно, $p < 0,013$). Суммарный показатель боли по индексу WOMAC в основной группе также уменьшился статистически значимо: с 235,1 до 146,4 мм. По общей оценке эффективности пла-

стыря в основной группе у 82% пациентов отмечалось значительное улучшение. На фоне применения плацебо в 52% случаев эффекта от лечения не было [28].

Несмотря на использование метода трансдермальной локальной терапии, до настоящего времени наиболее широкое применение в клинической практике остается за лекарственными формами, в состав которых входят различные НПВП: диклофенак, ибупрофен, пироксикам, кетопрофен (в концентрации от 0,5 до 5%), и сравнительно недавно – мелоксикам в концентрации от 1 до 3%.

В таблице представлены препараты, используемые для местного применения в медицинской практике.

Публикации по сравнительной оценке анальгетического и противовоспалительного действия геля мелоксикама и гелей диклофенака и пироксикама на животных моделях и у человека показали, что мелоксикам, обладая крупными размерами молекул, был устойчив в биологических средах, обладает более глубоким проникновением в подлежащие ткани и может задерживаться в мягких тканях на долгий срок, обеспечивая длительный эффект, чему способствует более продолжительный период полувыведения [29, 30].

Аналогичные данные получены Национальным университетом им. В.Н. Каразина.

Изучена специфическая фармакологическая (противовоспалительная и анальгетическая активность препарата Амелотекс гель для наружного применения 1%, ЗАО «ФармФирма «СОТЕКС», Россия). В качестве препаратов сравнения использовали Вольтарен Эмульгель для наружного применения 1% («Новартис Консьюмер Хелс СА», Швейцария) и Нимулид гель для наружного применения 1% («Панацея Биотек Лтд», Индия), зарегистрированные в России.

Двукратное кожное нанесение сравниваемых препаратов в суммарной дозе 200 мг геля/стопа крысам с каррагениновым воспалением стопы достоверно уменьшало отек и повышало порог болевой чувствительности воспаленной стопы крыс. Противовоспалительный эффект препарата Амелотекс гель 1% к 1 ч составил 30,5%, 3 ч – 22,3%, 5 ч – 15,8%. Эффекты препаратов Вольтарен Эмульгель 1% и Нимулид гель 1% развивались

Таблица. Перечень препаратов, используемых для локального применения в клинической практике

Название препарата	Активное вещество	Лекарственная форма
Дип рилиф	Ментол 3% ибупрофен 5%	Гель
Финалгель	Пироксикам 0,5%	Гель
Фастум	Кетопрофен 2,5%	Гель
Вольтарен	Диклофенак 1%	Эмульгель
Долгит	Ибупрофен 4%	Крем, гель
Диклоран плюс	Диклофенак 1%. Метилсалицилат 10%, ментол 5%	Гель
Нимулид	Нимесулид 1%	Гель
Амелотекс	Мелоксикам 1%	Гель

медленнее и составляли соответственно 1 ч – 14,2% и 0%, к 3 ч – 38,6% и 28,5%, к 5 ч – 36,0% и 25,4%.

Анальгетический эффект препарата Амелотекс гель 1% к 3 ч составил 55,3%, снижаясь к 5 ч до 12,5%. Обезболивающее действие препаратов Вольтарен Эмульгель 1% и Нимулид гель 1% развивалось медленнее и составило к 3 ч 11,5% и 30,1%, к 5 ч – 19,8% и 32,3%. Суммарный анальгетический эффект препарата Амелотекс гель 1% (150,8) в 3,1 раза превышал эффект препарата Вольтарен Эмульгель 1% (438,6) и в 1,4 раза – препарата Нимулид гель 1% (107,6).

Аналогичные данные были получены при 9-дневном нанесении крысам с травматическим воспалением стопы в дозе 200 мг геля/стопа/сутки. Также выявлено противовоспалительное действие и достоверное снижение отека стопы уже на 2-е сутки.

Полученные результаты свидетельствовали, что противовоспалительная и анальгетическая активность препарата Амелотекс гель 1% для наружного применения в целом соответствовала активности препарата Вольтарен Эмульгель 1% для наружного применения и была выше, чем у Нимулид геля 1% для наружного применения. Отмечена более выраженная анальгетическая активность Амелотекс геля относительно обоих препаратов сравнения.

Сравнительную эффективность различных методик, включая локальные формы Амелотекс геля в комплекс-

ном лечении больных ОА коленных суставов, изучили ревматологи Новосибирского государственного медицинского университета.

В исследование были включены 40 больных в возрасте 45–59 лет с ОА коленных суставов, распределенных на 3 группы. В первую включены пациенты, которым лечебный комплекс был дополнен ультрафонофорезом с гелем Амелотекс, во второй группе проводились плацебо-процедуры ультразвуковой терапии; в третьей группе применялись аппликации геля на наиболее пораженные суставы. Локальное применение геля Амелотекс оказывало выраженное болеутоляющее действие в сочетании с улучшением двигательной активности (по индексу WOMAC) и превосходило по эффективности плацебо-группу. Особый эффект оказало применение геля с ультрафонофорезом, где отмечено достоверное болеутоляющее действие ($p = 0,014$), улучшение функции пораженных суставов ($p < 0,05$) и психоэмоционального состояния ($p = 0,002$).

Таким образом, полученные результаты по изучению клинической эффективности и безопасности Амелотекс при различных заболеваниях опорно-двигательного аппарата, а также наличие препарата в различных лекарственных формах (инъекции, суппозитории ректальные, таблетки, гель) позволяют существенно расширить возможность анальгетической терапии.



ЛИТЕРАТУРА

- Кукушкин М.Л. Алгоритм диагностики и лечения боли в спине. *РМЖ*, 2014, 6: 1–6.
- Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г., Мороз Е.В., Турин В.П., Насонов Е.Л. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. М.: ООО ИМА-ПРЕСС, 2013, 134 с.
- Colberg K, Hettich M, Sigmand R. et al The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago. *Curr Med Res Opin*, 1996, 13: 363–377.
- Dreiser R, Le Pako J, Velicitat P, Lieu P. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomized, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res* 2001, 50(Suppl 1): 17–23.
- Borghesi B, Aurin L, White PF, et al. Long-lasting beneficial effects of periradicular injection of meloxicam for treating chronic low back pain and sciatica. *Minerva Anestesiol*, 2013, 79(4): 370–8.
- Шостак Н.А., Аксенова А.В., Шеметов Д.А., и соавт. Опыт применения Мовалис при синдроме боли в нижней части спины (LBP). *Тер. архив*, 1999, 11: 50–52.
- Combe B, Velicitat P, Garson N et al. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm Res*, 2001, 50(1): 10–16.
- Ghozlan P, Benhard M, Velicitat P et al. Tolerability of multiple administration of intramuscular meloxicam: a comparison with intramuscular piroxicam in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Brit J Rheumat*, 1996, 35(1): 51–5.
- Цветкова Е.С., Панасюк Е.Ю., Рубцов О.В. Новые возможности применения Мовалис при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*, 2003, 4: 68–70.
- Цветкова Е.С., Иониченко Н.Г., Денисов Л.Н. Современная фармакотерапия артроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнь-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при артрозе коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*, 2015, (53) 1: 63–8.
- Hawkey C, Kahan A, Steinbrink K et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumat*, 1998, 37: 1142–7.
- Dequeker J, Hawkey C, Kahan A et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, compared with piroxicam: results of the safety and efficacy Large Scale Evaluation of COX inhibitory Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumat*, 1998, 37: 946–951.
- Каратеев А.Е. Гастродуоденальные осложнения на фоне приема мелоксикама в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*, 2006, 16: 28–33.
- Каратеев А.Е., Насонова В.А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами. *Тер. архив*, 2003, 5: 74–8.
- Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Myocardial infarction and individual non-steroidal antiinflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoeconomics and Drug Safety*, 2013, 22: 559–570.
- Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R et al. NSAID use and the rise of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J*, 2006, 27(14): 1657–1663.
- Singh G, Graham D, Wang H et al. Concomitant aspirin use reduces the risk of acute myocardial infarction in users of cyclooxygenase-2 selective and some non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(Suppl. II): 61(OP0024 abstr).
- Laine L, Goldkind L, Curtis S et al. How common is diclofenac – associated injury. Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial. *Am. J. Gastrointestinal*, 2009, 104(2): 356–362.
- Ward K, Archambault R, Mersfelder T. Severe adverse skin reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A review of the literature. *Am J Health Syst Pharm*, 2010, 67(3): 206–213.
- Широков В.А., Потатурко А.В., Гончаренко И.М. Безопасность и эффективность введения препарата Амелотекс® в триггерные зоны при нижнепоясничном болевом синдроме. *Эффективная фармакотерапия*, 2013, 47(5): 32–6.
- Елисеев М.С., Владимиров С.А. Применение мелоксикама (Амелотекс®) у больных пиррофосфатной артропатией. *Современная ревматология*, 2011, 3: 34–6.
- Елисеев М.С., Владимиров С.А. Применение мелоксикама (Амелотекс®) у больных гонартрозом. *Современная ревматология*, 2011, 2: 31–4.
- Гутянский О.Г. Применение препаратов Амелотекс и Комплигам В в поликлинической практике у больных с болевым синдромом в области спины. *РМЖ*, 2010, 18(8): 483–7.
- Гутянский О.Г. Клинические рекомендации по ведению пациентов с болевым синдромом в нижней части спины. *РМЖ*, 2013, 9: 417–421.
- Massey T, Derry S, Moore R, McQuay H. Topical NSAID for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev*, 2010, 6: CD007402.
- Денисов Л.Н. Современные подходы к локальной терапии ревматических заболеваний. *РМЖ. Неврология/ревматология*, 2013, 2: 32–5.
- Ананьева Л.П., Панасюк Е.Ю., Денисов Л.Н., Кузин А.В. Боли в нижней части спины в практике ревматологии, локальная терапия Версатисом. *Справочник поликлинического врача*, 2007, (9): 43–6.
- Цветкова Е.С., Денисов Л.Н. Новое направление локального лечения остеоартроза коленных суставов. *Клиницист*, 2014, 2: 50–4.
- Gupta SK, Bansal P, Bhardwaj RK et al. Comparison of analgesic and antiinflammatory activity of meloxicam gel with diclofenac and piroxicam gel in animal models: pharmacokinetic parameters after topical application. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 2002, 15(2): 105–11.
- Iantharaprapar R, Stagni G. Effect of penetration enhances on in vitro permeability of meloxicam gels. *Int J Pharm*, 2007, 1, 343(1–2): 26–33.