

Проблема лечения болевого синдрома в ревматологии

Н.В. Чичасова

ГУ ИР РАМН, Москва

Боль является самым частым симптомом, заставляющим пациента обращаться к врачу. В различные периоды жизни боль в связи с поражением компонентов опорно-двигательного аппарата встречается у 20–45 % населения Земного шара, чаще у женщин, чем у мужчин, и в старших возрастных группах [1]. Несмотря на определённые успехи в разработке методов купирования боли, лечение болевого синдрома при ревматических заболеваниях (РЗ) до сих пор является трудной задачей. Это определяется рядом обстоятельств:

- разнообразием причин болевого синдрома при РЗ: воспалением синовиальной оболочки и сухожилий, дегенерацией хряща и изменением в субхондральной кости; спазмом периартикулярных мышц; изменением сосудов в тканях, окружающих сустав; периферической нейропатией и невритами;
- преимущественным развитием у лиц пожилого возраста, имеющих сопутствующие заболевания, в первую очередь сердечно-сосудистой (СС) системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- наличием отрицательного действия ряда анальгетических средств на внутренние органы и системы, на гомеостаз хряща.

Наличие различных причин для болевого синдрома определяет использование большого спектра препаратов для симптоматического или патогенетического лечения.

Хронический характер болевого синдрома большинства ревматических заболеваний обусловлен развитием воспаления в синовиальной оболочке суставов в связи с гиперпродукцией большого количества провоспалительных агентов, модулирующей функции иммунокомпетентных клеток и их пролиферацией, деструктивным действием протеаз [2]. Даже остеоартроз (ОА) – заболевание, которое принято относить к дегенеративным поражениям суставов, также характеризуется развитием синовиита и является показанием для назначения препаратов, купирующих воспалительный процесс. Болевой синдром неизбежно сопутствует воспалению в суставе, хотя его интенсивность не всегда коррелирует с выраженностью воспаления.

По данным телефонного опроса 46 304 жителей 16 Европейских стран [3], хроническая боль довольно высокой интенсивности (5 и более баллов по 10-балльной шкале) в среднем регистрируется примерно у 19 % жителей. При уровне болевого синдрома более 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) продолжительность жизни уже уменьшается, а при наличии и других заболеваний кривая выживаемости резко снижается.

Остеоартроз является самой частой причиной суставной боли, так как его распространённость очень высока. До 70 % населения США в возрасте старше 65 лет имеют определённые рентгенологические признаки заболевания [4]. У мужчин старше 50 лет эта болезнь, по частоте обусловлен-

ной ею потери работоспособности, уступает лишь ишемической болезни сердца. Каждый год в Соединённых Штатах Америки ОА становится поводом для большего числа госпитализаций, чем ревматоидный артрит (РА). Частота развития ОА повышается по мере старения населения, что создаёт дополнительные трудности в лечении.

Лечение ОА до сих пор остаётся трудной задачей. Патогенез заболевания многофакторен, что определяет разнообразный генез основных клинических проявлений заболевания. Наиболее важные с патогенетической точки зрения процессы происходят в суставном хряще. Но развитие дегенерации хряща не является единственным патологическим проявлением ОА. В синовиальной оболочке развивается воспаление – синовит. И хотя развитие синовита при ОА вторично по отношению к процессам в хряще, выраженность его в данном случае может достигать высокой степени активности, сопоставимой с таковой при РА. Важное место в развитии патологических и клинических проявлений ОА занимают и изменения в субхондральной кости, поэтому лечение остеоартроза всегда является комплексным. Все лекарственные средства, применяемые в данном случае, разделяются на две большие группы: симптом-модифицирующие препараты быстрого и медленного действия. Быстродействующие препараты применяются для купирования боли и синовита (анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП). Действие медленно действующих препаратов направлено на замедление процессов дегенерации хряща, их нередко во врачебной практике называют «хондропротекторы». С позиций доказательной медицины для ряда медленно действующих препаратов (хондроитин сульфат – Структум, глюкозамин сульфат – ДОНА и пиаскледин) в многолетних (от двух до трёх лет) контролируемых исследованиях доказана возможность модифицировать структурные изменения в хряще при ОА [5, 6]. Однако роль быстродействующих противовоспалительных препаратов (НПВП) в терапии этого заболевания не снижается. Во-первых, все «хондропротекторы» являются медленно действующими препаратами, их эффект в большинстве случаев начинает проявляться через 2–4 месяца от начала терапии. Во-вторых, «хондропротективные» средства обладают анаболическими свойствами и соответственно имеют ограничения в применении: в первую очередь у лиц, имеющих предраковые заболевания. В-третьих, улучшение состояния хряща и замедление рентгенологического прогрессирования на фоне хондропротекторов не всегда коррелирует с клиническим улучшением [7]. Болевой синдром при ОА не зависит от рентгенологической стадии [8], т. е. при лечении ОА медленно действующими препаратами мы можем добиться отсутствия рентгенологического прогрессирования, оцениваемого по изменению величины суставной щели, а болевой синдром у больного уменьшаться не будет. И наоборот, при отсутствии модифицирующего эффекта мы можем получить клиническое улучшение – уменьшение боли в поражённом суставе, улучшение его функции. Ухудшение качества жизни пациента с ОА в первую очередь определяется наличием боли при движении и в покое, что и определяет уменьшение функциональной способности пациента, а также, как упоминалось выше, уменьшает продолжительность жизни больных. Поэтому НПВП при ОА остаются наиболее часто используемыми средствами, способными быстро уменьшить боль, проявления синовита и тем самым улучшить качество жизни пациента.

Известно, что все НПВП разделяются по механизму действия на препараты, подавляющие син-



МОВАЛИС

МЕЛОКСИКАМ

15[®]

Ампулы 15 мг/1,5 мл

Таблетки 15 мг

Суппозитории 15 мг



БЫСТРОЕ НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ



ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ



ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ:

- остеоартроза,
ревматоидного
артрита,
анкилозирующего
спондилита
- болей в спине
вследствие
спондилоартроза^{1,2}

Мовалис. Движение без боли!

¹ L.Euler-Ziegler et al.Inflamm.Res.2001;50:5-9

² Шостак Н. А., Клименко А. А. Лечение боли в спине по принципам доказательной медицины. Фарматека, 2006 № 6, с. 79 – 83



Boehringer
Ingelheim

тез обеих изоформ циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), и на средства, селективно подавляющие синтез ЦОГ второго типа (ЦОГ-2) [9]. Различия в переносимости не селективных и селективных НПВП хорошо известны практикующим врачам. Подавление ЦОГ-1, определяющей синтез физиологически значимых простагландинов, приводит к развитию повреждения тех органов, функция тканей которых регулируется простагландинами: развиваются повреждения желудочно-кишечного тракта (гастропатия, энтеропатия, колonoпатия – эрозии, язвы, перфорации, кровотечения), печени, почек (повреждение интерстиция почек), сосудистой стенки, ухудшается микроциркуляция сосудистого русла, подавляется агрегация тромбоцитов.

Наиболее часто у больных с патологией суставов развивается НПВП-гастропатия. Важно отметить, что основной причиной прерывания лечения НПВП (до 50 % случаев) является диспепсия, т. е. субъективные неприятные ощущения в животе (гастралгии, тошнота, вздутие живота и пр.), хотя развитие субъективной симптоматики не коррелирует с повреждением слизистой ЖКТ и развитием тяжёлых осложнений – желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), перфорации. Язвенные дефекты на фоне приёма НПВП в большинстве случаев развиваются без клинических симптомов [10, 11], а развитие потенциально жизнеопасных осложнений (ЖКК и перфораций) достоверно коррелирует с факторами риска развития побочных проявлений НПВП, такими как:

- патология ЖКТ в анамнезе;
- пожилой возраст;
- сопутствующие заболевания;
- применение высоких доз НПВП;
- приём нескольких НПВП одновременно;
- применение НПВП и других противовоспалительных или анальгетических средств.

По современным представлениям наличие хотя бы одного фактора риска развития побочных проявлений НПВП является показанием для использования селективных ингибиторов ЦОГ-2 или не селективных НПВП в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП). При наличии нескольких факторов риска переносимости НПВП выбор врача должен быть в пользу назначения селективных препаратов. Надо помнить, что НПВП-гастропатия, как правило, развивается в первые месяцы лечения и имеет тенденцию к рецидивированию [12]. Назначение Н₂-блокаторов (ранитидина) или антацидов не предупреждает рецидивов НПВП-гастропатии, профилактическое значение имеет в этой ситуации использование ИПП. При развитии НПВП-энтеропатии, наличие которой удалось за-

регистрировать после внедрения метода капсульной эндоскопии, и ИПП не эффективны ни в отношении диспепсии, сопровождающей повреждение тонкой кишки, ни в отношении профилактики рецидивов язв или кровотечения этого отдела кишечника. Единственное, что уменьшает частоту развития НПВП-энтеропатии – это использование ЦОГ-2 селективных НПВП. Напомним, что клиническими проявлениями НПВП-энтеропатии являются диспепсия, не отвечающая на приём ИПП, железодефицитная анемия, не поддающаяся лечению препаратами железа, и гипоальбуминемия.

НПВП-гепатопатия – относительно редкое осложнение для большинства НПВП, преимущественно развивается на фоне приёма диклофенака, особенно у пожилых женщин с патологией печени в анамнезе. Отрицательное действие не селективных НПВП на почки проявляется повреждением интерстиция, снижением клубочковой фильтрации, повышением АД и уменьшением действия большинства антигипертензивных препаратов (β-блокаторов, диуретиков, антагонистов АПФ) [13]. Все эти отрицательные свойства не селективных в отношении ЦОГ НПВП явно ограничивают их использование в лечении ОА, когда большинство больных являются пожилыми людьми, часто имеющими сопутствующую патологию и нуждающимися в лечении коморбидных состояний. Кроме того, все не селективные НПВП отрицательно влияют на процессы ремоделирования хряща, подавляя синтез гликозаминогликанов, необходимых для построения матрикса хряща [14].

Для лечения ОА широко используется селективный ингибитор ЦОГ-2 мелоксикам (Мовалис). Мовалис является производным оксикамовой кислоты и имеет большой период полувыведения: максимальная концентрация (C_{max}) в плазме после приёма 15 мг мелоксикама достигается через 7 часов, время полувыведения составляет 20–24 часа, поэтому он назначается один раз в день в дозе 7,5 или 15 мг, что удобно для пациента. Мовалис, структурно отличаясь от других ЦОГ-2 ингибиторов, например коксибов, связывается с верхней частью канала ЦОГ-2, а не с боковой частью этого фермента, как целекоксиб. Эффективность Мовалиса при лечении больных ОА равна эффективности не селективных НПВП (диклофенака, пироксикама) [15], а переносимость его – намного лучше [16]. Мелоксикам хорошо связывается с белками плазмы (99,5 %) и легко проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация составляет 45–57 % от концентрации в плазме [17]. Эффективность и хорошая переносимость мелоксикама была доказана в многочисленных много-

Информация о препарате

МОВАЛИС (Берингер Ингельхайм)

Мелоксикам

Таблетки 7,5 мг и 15 мг

Раствор для внутримышечного введения 15мг/1,5мл

Суппозитории ректальные 15 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВС, селективный ингибитор ЦОГ-2. Относится к классу оксикамов, является производным еноловой кислоты. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие.

ПОКАЗАНИЯ

Остеoarтроз, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите препарат назначают по 15 мг в сутки, при достижении положительного терапевтического эффекта доза может быть снижена до 7,5 мг в сутки. При остеоартрозе суточная доза составляет 7,5 мг, при необходи-

мости её увеличивают до 15 мг. Максимальная суточная доза – 15 мг. У лиц с повышенным риском возникновения побочных эффектов лечение следует начинать с дозы 7,5 мг в сутки. Пациентам с почечной недостаточностью или находящимся на гемодиализе препарат назначают в суточной дозе 7,5 мг. У пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина более 25 мл/мин) снижение дозы не требуется. Таблетки следует принимать во время еды, запивая водой или другим напитком.

Разделы: Фармакокинетика, Побочные эффекты, Противопоказания, Особые указания, Взаимодействие с другими препаратами – см. в инструкции по применению препарата.

Таблица. Обзор нежелательных явлений при применении мелоксикама у больных с ревматическими заболеваниями [17]

Показатели	Дозы мелоксикама, мг/сут			Всего, п/%
	7,5, п/%	15, п/%	другие, п/%	
Всего получивших лечение	8652/65,0	4448/33,4	190/1,4	13307/100
Все нежелательные реакции на приём препарата	86/1	36/0,8	7/3,7	129/1,0
Желудочно-кишечные нежелательные явления	72/0,8	24/0,5	5/2,6	101/0,8
Диспепсия	28/0,3	9/0,2	–	37/0,3
Тошнота	13/0,2	7/0,2	–	20/0,2
Гастралгии	13/0,2	2/0,04	4/2,1	19/0,1
Гастрит	10/0,1	6/0,1	–	16/0,1
Диарея	10/0,1	2/0,04	–	12/0,1
Язвенное кровотечение	2/0,02	2/0,04	1/0,5	5/0,04
Головокружение	7/0,1	1/0,02	–	8/0,1
Головные боли	4/0,05	1/0,02	1/0,5	6/0,05
Почечные нежелательные явления	2/0,02	1/0,02	1/0,5	4/0,03
Зуд	2/0,02	1/0,02	–	3/0,02
Эритематозная сыпь	1/0,01	2/0,04	–	3/0,02
Периферические отёки	–	2/0,04	–	2/0,015
Отёки на лице	2/0,02	–	–	2/0,015
Аллергические реакции	1/0,01	–	–	1/0,01

центровых исследованиях, о которых уже сообщалось в медицинской печати. Интересными представляются данные о результатах лечения мелоксикамом больных с патологией суставов в обычной врачебной практике.

В таблице приведены данные о нежелательных реакциях при использовании мелоксикама в повседневной врачебной практике 2155 врачами в Германии у 13 307 больных, среди которых 61 % составляли больные ОА [18]. Около 60 % больных до начала приёма мелоксикама лечились другими НПВП: в 43,2 % случаев их назначение не было эффективным, а у каждого 5-го больного – непереносимым. Естественно, что у больных с высоким риском осложнений на НПВП или при возникновении осложнений на приём не селективных НПВП врачи стремятся назначать селективные ингибиторы ЦОГ-2. Даже в этой группе больных частота нежелательных реакций, приведших к отмене препарата, при приёме 7,5 мг мелоксикама в сутки составила 0,7 % и 15 мг в сутки – 0,6 %. Следует отметить, что 190 пациентам мелоксикам был назначен в дозах, превышающих зарегистрированные (22,5 мг/сут). При этом частота отмены мелоксикама из-за нежелательных реакций увеличилась до 2,1 %, что намного реже, чем при приёме не селективных НПВП в терапевтических дозах. Развитие осложнённых язв ЖКТ отмечено у двоих из 8652 больных, получавших 7,5 мг мелоксикама в сутки, и ещё у двоих из 4448 больных при суточной дозе мелоксикама 15 мг. Напомним, что применение не селективных НПВП приводит к развитию язв верхних отделов ЖКТ в 12–19 % случаев, а осложнённых язв – примерно в 0,4 % случаев [19]. Кроме того, при анализе авторами статьи индивидуальных амбулаторных карт больных выяснилось, что осложнённая кровотечением язва привела к хирургическому вмешательству у одного больного, который принимал одновременно с 15 мг мелоксикама в сутки 100 мг аспирина и 150 мг диклофенака. Эти данные не являются результатом клинического научного исследования, а представляют собой клинический опыт наших зарубежных коллег, что особенно интересно для практикующего врача.

Одним из преимуществ не селективных НПВП до недавнего времени было наличие различных форм выпуска (пероральная, внутримышечная, ректальная), что облегчало подбор эффективного и переносимого средства.

В последнее время во врачебную практику внедрены парентеральная форма мелоксикама для внутримышечного введения и ректальные суппозитории.

Необходимость создания внутримышечной формы мелоксикама связана с тем, что при значительном времени полувыведения препарата его концентрация при приёме таблетированной формы стабилизируется в крови пациента только на 3–4-й день. Поэтому для быстрого купирования выраженной или острой боли и была разработана парентеральная форма. Фармакокинетические исследования показали, что внутримышечное применение мелоксикама приводит к более быстрой абсорбции препарата, чем при его пероральном применении; максимальная плазменная концентрация достигается уже через 1,5 часа после внутримышечного введения по сравнению с 5–7 часами после перорального применения [20]. При этом 90 % C_{max} достигается уже через 30–50 минут после инъекции.

Хорошая локальная переносимость мелоксикама была доказана на экспериментальных животных [21]: после внутримышечного введения мелоксикама гистопатологических изменений не обнаруживалось, а при использовании внутримышечных форм диклофенака и пироксикама развивалась обширная зона некроза.

Преимущество использования внутримышечной формы мелоксикама по сравнению с таблетированной было продемонстрировано при РА [21, 22], при ОА [22], при люмбагоишиалгическом синдроме [23]. Российское многоцентровое исследование по изучению эффективности внутримышечной формы мелоксикама в лечении 670 больных с патологией суставов (ОА – 384 больных и РА – 286 больных) показало, что эффект при введении мелоксикама в мышцу развивается у большинства больных уже в течение первого часа после первой инъекции. Далее анальгетический эффект увеличивается в течение первых трёх дней и продолжает нарастать при переходе на пероральную форму.

Такой ступенчатый способ назначения мелоксикама – внутримышечные инъекции препарата в течение трёх дней и последующий переход на таблетированную форму – особенно может быть полезен при лечении артроза межпозвоночных суставов и при других причинах болей в спине (остеохондроз), где выраженность и острота боли может быть гораздо большей, чем при ОА периферических суставов.

Совсем недавно была внедрена в практику ещё одна форма мелоксикама – в виде ректальных суппозиторий. Как известно, наибольшее число отмен НПВП происходит из-за диспепсии, в таких случаях применение ректальной формы способно улучшить переносимость препарата [24]. Кроме того, ре-

ктальная форма не оказывает местноповреждающего действия на слизистую желудка и верхних отделов кишечника. Наличие развитой венозной сети в ректальной области определяет быстрое попадание действующего препарата суппозитория в кровеносное русло, минуя печень, и соответственно быстрое развитие выраженного эффекта. С учётом этого анальгетический эффект ректальной формы мелоксикама был оценён в двойном слепом исследовании у женщин до проведения гистерэктомии. Перед гистерэктомией больные получали либо 15 мг мелоксикама в свечевой форме, либо плацебо. Применение мелоксикама давало в послеоперационном периоде значительное уменьшение интенсивности боли в покое, при глубоком вдохе и кашле, хотя и без значительного уменьшения потребности в наркотических анальгетиках [25]. Хорошо известно, что локальная переносимость многих НПВП в свечах часто бывает неудовлетворительной. У больных могут быть боли в области анального отверстия, могут появляться трещины, что определяет отказ больного от применения суппозитория. При сравнении переносимости свечевых форм 15 мг мелоксикама и 20 мг пироксикама локальная переносимость мелоксикама была примерно в два раза лучше, чем пироксикама (число локальных нежелательных явлений составило соответственно 6,9 и 11,9 %) [26].

Таким образом, мелоксикам обладает достаточно высокой эффективностью при ОА любой локализации, хорошей переносимостью. В группах риска развития нежелательных явлений может применяться в парентеральной ректальной форме, что позволяет ускорить развитие анальгетического и противовоспалительного эффекта и улучшить переносимость обезболивающего лечения.

Литература

1. Насонов Е.Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата // Врач. 2002. № 4. С. 15–19.
2. Scott D. Text book of rheumatology, 1999.
3. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., et al. Epidemiology of chronic pain in Europe // Eur J Pain. 2005; [Epub ahead of print].
4. Lawrence R.C., Brummer J.M., Bier F. Osteoarthritis prevalence in the population and relationship between symptoms and x-ray changes // Ann Rheum Dis. 1966; 25:1–24.
5. Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M. et al. Glucosamine Sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis // Arch. Int. Med., 2002, V. 162:2113–2122.
6. Алексеева Л.И. Современные подходы к лечению остеоартроза // РМЖ. 2003. Т. 11. № 4. С. 201–205.
7. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial // Lancet. 2001. V. 357: 251–256.
8. Haskisson E.C. Clinical aspects of chondroprotection // Sem. Arthr. Rheum. 1990. V. 19. P. 30–32.
9. Jouzeau J.Y., Terlain B., Abid A. et al. Cyclo-oxygenase isoenzymes: how recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Drugs. 1997. V. 53: 563–582.
10. Armstrong C.P., Blower A.L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complication of peptic ulceration // Gut., 1987, 28: 527–532.
11. Singh G., Ramey D.R., Morfield D. et al. Gastrointestinal tract complications on nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis // Arch. Intern. Med., 1996, 156: 1530–1536.
12. Каратеев А.Е., Коновалова Н.Н., Литовченко А.А. и др. НПВП-ассоциированное заболевание желудочно-кишечного тракта при ревматизме в России // Клиническая медицина. 2005. № 5. С. 33–38.
13. Савенков М.П., Бродская С.А., Иванов С.Н., Судакова Н.И. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ // РМЖ. 2003. № 19. С. 1056–1059.
14. Rashad S., Revell P., Hemingway A. et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis // Lancet. 1989. i: 519–522.
15. Yocum D., Fleishmann R., Dalgin P. et al. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple dose, placebo-controlled trial. The Meloxicam Osteoarthritis Investigators // Arch. Int. Med. 2000. V. 160:2947–2954.
16. Martin R.M., Biswas P., Mann R.D. The incidence of adverse events and risk factors for upper gastrointestinal disorders associated with meloxicam use amongst 19087 patients in general practice in England: cohort study // Br. J. Clin. Pharmacol. 2000. V. 50: 35–42.
17. Lapisque F., Vergne P., Jouzeau J.-I. et al. Articular diffusion of meloxicam after a single oral dose : relationship to cyclo-oxygenase inhibition in synovial cells // Clin. Pharmacokinet. 2000. V. 39: 369–382.
18. Zeidler H., Kaltwasser J.P., Leonard J.P. et al. Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice: postmarketing observational cohort study of 13307 patients // J. Clin. Rheum. 2002. V. 8: 305–315.
19. Singh G., Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAIDs induced gastrointestinal complications // J. Rheum. 1999. V. 26 (Suppl.56): 18–24.
20. Davies N.M., Skjodt N.M. Clinical pharmacokinetics of meloxicam: a cyclo-oxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug // Clin. Pharmacokinet. 1999. V. 36: 115–126.
21. Combe B., Velicitat P., Garson N. and E. Bluhmki. Comparison of intra-muscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients // In-flamm. Res. 2001. V. 50. Suppl.1: S10–16.
22. Цветкова Е.С. Эффективность и переносимость ступенчатой терапии мовалисом (мелоксикамом) при ревматических заболеваниях // Терапевтический архив. 2004. № 12. С. 78–80.
23. Алексеев В.В. Применение мелоксикама в лечении люмбаго и ишиаса // РМЖ. 2003. Т. 7. № 11. С. 416–418.
24. Горячев Д.В. Возможности использования ректальных суппозитория с НПВП // РМЖ. 2003. Т. 11. № 7. С. 387–389.
25. Thompson J.P., Sharpe P. et al. Effect of meloxicam on postoperative pain after abdominal hysterectomy // Br. J. Anaesth. 2000; 84 (2):151–154.
26. Carraba M., Paresce E., et al. A comparison of the local tolerability, safety and efficacy of meloxicam and piroxicam suppositories in patients with OA: a single-blind, randomized, multicenter study // Curr. Med. Res. Opin., 1995; 13(6):343–55.