

Безопасность использования мелоксикама

В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е.И. САС^{1,2}, В.Б. ГРИНЕВИЧ¹

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации: 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Информация об авторах:

Сас Евгений Иванович – д.м.н., профессор 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обо-

роны Российской Федерации; тел.: +7 (904) 600-14-45; e-mail: doctorsas@rambler.ru
Гриневи́ч Влади́мир Бори́сови́ч – д.м.н., профессор, заведующий 2-й кафедрой (терапии усовершенствования врачей) Федерального государственного бюджет-

ного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: grinevich_vb@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – средства терапии острой и хронической боли, связанной преимущественно с воспалительными изменениями, вследствие чего данная группа препаратов широко используется в неврологии, ревматологии, травматологии и т. д. Механизм действия препаратов связан с воздействием на циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) и блокадой синтеза провоспалительных простагландинов (ПГ), а также воздействием на ЦОГ-1 и подавлением синтеза цитопро-тективных ПГ, что определяет возможность возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В настоящее время применение НПВП ориентировано не столько на повышение эффективности, сколько на большую их безопасность. Создание ЦОГ-2-селективных ингибиторов (мелоксикам) и ЦОГ-2-высокоселективных (коксибов) позволило при сохранении высокой эффективности значительно снизить риск осложнений со стороны ЖКТ. Так, профиль безопасности мелоксикама, преимущественно ингибирующего ЦОГ-2, оценен в целой серии исследований. В частности, два больших проспективных контролируемых исследования – MELISSA и SELECT – доказали, что мелоксикам обладает меньшей токсичностью в отношении ЖКТ, чем традиционные НПВП. Таким образом, можно сделать обоснованное заключение о высокой эффективности мелоксикама, не уступающей таковой по сравнению с неселективными НПВП, при хорошей переносимости и безопасности препарата в отношении ЖКТ.

Ключевые слова: мелоксикам, НПВП, безопасность, клиническая практика, клиническая фармакология

Для цитирования: Сас Е.И., Гриневи́ч В.Б. Безопасность использования мелоксикама в клинической практике. *Медицинский совет.* 2019; 1: 46-50. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-46-50>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safe use of meloxicam

IN CLINICAL PRACTICE

Evgeny I. SAS^{1,2}, Vladimir B. GRINEVICH¹

¹ Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation: 194044, Saint-Petersburg, 6, Akademika Lebedev Street

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 194100, Saint-Petersburg, 2, Litovskaya St.

Author credentials:

Sas Evgeny Ivanovich – Dr. of Sci. (Med), Professor of the 2nd Department (Therapy of Advanced Medical Education) of the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after

S.M. Kirov» of the Ministry of Defence of the Russian Federation; tel: +7 (904) 600-14-45; e-mail: doctorsas@rambler.ru
Grinevich Vladimir Borisovich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the 2nd Department (Therapy of Advanced Medical

Education) of the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation; e-mail: grinevich_vb@mail.ru

ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – means of treatment of acute and chronic pain associated primarily with inflammatory changes, so this group of drugs is widely used in neurology, rheumatology, traumatology, etc. The mechanism of action of the drugs is associated with the effect on cyclooxygenase-2 (COG-2) and blockade of proinflammatory prostaglandins (PG) synthesis, as well as the effect on COG-1 and suppression of cytoprotective PG synthesis, which determines the possibility of side

effects from the gastrointestinal tract (GIT). Now application of NPVP is focused not so much on increase of efficiency, as on their big safety. Creation of COG-2-selective inhibitors (meloxicam) and COG-2-high selective inhibitors (coxybes) allowed to reduce significantly the risk of complications from gastrointestinal tract while maintaining high efficiency. Thus, the safety profile of meloxicam, mainly inhibiting COG-2, is estimated in a whole series of studies. In particular, two large prospective controlled trials - MELISSA and SELECT - proved that meloxicam is less toxic to gastrointestinal tract than traditional NSAIDs. Thus, a reasonable conclusion can be made about the high efficacy of meloxicam, which is not inferior to that of non-selective NSAIDs, with good tolerability and safety of the drug against gastrointestinal tract.

Keywords: meloxicam, NSAID, safety, clinical practice, clinical pharmacology

For citing: Sas E.I., Grinevich V.B. Safe use of meloxicam in clinical practice. *Meditinsky Sovet*. 2019; 1: 46-50. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-46-50>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – средства терапии острой и хронической боли, связанной преимущественно с воспалительными изменениями [1]. Поскольку боль сопровождает большинство заболеваний и является наиболее значимым для пациента клиническим проявлением, эта группа препаратов заняла уникальную нишу. Вследствие этого данная группа препаратов широко используется в неврологии, ревматологии, травматологии, онкологии и т. д.

Широкий спектр показаний определил и значительные объемы использования препаратов данной группы. Так, в США ежегодно выписывается более 100 млн рецептов на НПВП (и здесь не учитываются безрецептурные продажи препаратов), а на их покупку затрачено более 5 млрд долл. [2]. В России за 2012 г. было продано более 120 млн упаковок НПВП, в том числе более 12 млн аспирина в кардиологических дозировках. Объемы продаж закономерно объясняют и значительное количество побочных эффектов у пациентов, принимающих данные препараты [3].

Механизм действия препаратов связан с воздействием на циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) и блокадой синтеза провоспалительных простагландинов (ПГ). Однако неспецифическое воздействие НПВП на ЦОГ-1 и подавление синтеза цитопротективных (физиологических) ПГ определяет возможность возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Снижение синтеза ПГ сопровождается существенным уменьшением защитного потенциала слизистой оболочки (СО), и ее повреждение вызвано экзо- и эндогенными факторами агрессии. Следует отметить, что данный эффект носит системный характер и не зависит от пути введения НПВП в организм (перорально, ректально, внутримышечно и т. д.). Под НПВП-ассоциированными повреждениями ЖКТ чаще всего понимают изменения гастродуоденальной области – гастропатию, однако данные повреждения характерны для всей СО, в т. ч. и кишечника.

Если попытаться классифицировать все повреждения ЖКТ, вызванные приемом НПВП, то их можно условно разделить по «этажам»:

- 1) диспепсия, ассоциированная с приемом НПВП;
- 2) НПВП-ассоциированные поражения пищевода;

- 3) НПВП-ассоциированная гастропатия;
- 4) НПВП-ассоциированная энтеропатия.

Как правило, для любых повреждений СО ЖКТ характерен длительный прием НПВП. Особое значение в диагностике НПВП-ассоциированной гастропатии приобретает эндоскопическое исследование, поскольку повреждение СО желудка протекает чаще всего асимптомно. Снижение защитного потенциала СО желудка к воздействию агрессивных факторов (соляной кислоты и пепсина) сопровождается ее повреждением, но основной механизм действия НПВП – купирование воспалительных изменений – в значительной степени минимизирует клинические проявления. Таким образом, НПВП-ассоциированная гастропатия может быть как случайным «открытием» при эндоскопии, так и впервые манифестировать желудочно-кишечным кровотечением. По данным эпидемиологических исследований, у 1 пациента из 100, регулярно принимающих НПВП, наблюдаются перфоративные язвы и кровотечения [4]. У пациентов, вынужденных длительно принимать НПВП, риск развития осложнений, соответственно, значительно возрастает. Использование селективных НПВП (целекоксиб, мелоксикам, нимесулид) достоверно снижает риск развития летальных осложнений, однако не исключает их полностью [5]. Бессимптомность течения, а также склонность к рецидивированию НПВП-ассоциированной гастропатии требует проведения своевременной диагностики и лечения данного вида патологии.

С этой целью были выделены факторы риска развития данного вида патологии, к которым отнесены:

- наличие язвенного анамнеза;
- одновременный прием нескольких НПВП (включая «кардиологический» аспирин);
- пожилой возраст;
- высокие дозы НПВП;
- сопутствующий прием антикоагулянтов;
- использование глюкокортикоидов [6].

Следует отметить, что у пожилых пациентов язвенные НПВП-осложнения развиваются чаще, они также более склонны к кровотечениям или перфорации. Причиной этого феномена являются такие факторы, как возрастные атрофические изменения слизистых оболочек ЖКТ, атеросклероз и нарушенные механизмы восстановления [7].

Медико-социальная значимость проблемы такова, что ревматологи часто называют НПВП-гастропатию «второй ревматической болезнью». В январе 2000 г. в Женеве была организована Всемирная декада костно-суставных заболеваний (The Bone and Joint Decade, 2000–2010), призванная привлечь внимание общественности к этой проблеме и найти ее практическое решение [8]. Было предусмотрено и расширение исследований в этой области. Создание новых противовоспалительных лекарственных средств (ЛС) ориентировано не столько на повышение эффективности, сколько на большую их безопасность.

Какие же из НПВП имеют низкую ulcerогенность и энтеротоксичность? Химическая структура средств этой группы не позволяет предугадать их эффективность и токсичность. Кроме того, индивидуальность реакций на НПВП, очевидно, связана с наличием в организме многочисленных изоформ ЦОГ, особенностями рецепторов и т.п. Определенные надежды возлагались в свое время на ЦОГ-3-ингибитор Ацетаминофен (парацетамол), но выяснилось, что регулярное применение его в суточной дозе 2–3 г сопровождается эрозивно-язвенной гастропатией (3,5% в год), что сопоставимо с обычными НПВП. Нецелесообразно также комбинировать парацетамол с НПВП (даже снижая дозу последнего) – гастротоксичность возрастает [9].

Также следует помнить о периоде полувыведения средства и его ЦОГ-2-селективности – они не определяют эффективность, но влияют на токсичность. Так, НПВП с коротким периодом полувыведения (1–2 часа – ибупрофен, диклофенак) переносятся лучше индометацина, напроксена, пироксикама – препаратов с длинным периодом полувыведения. Этот показатель является определяющим при определении кратности приема НПВП, то же касается ретардных форм, более склонных к кумуляции и плохой переносимости. Эффективность ЦОГ-2-селективных ингибиторов (мелоксикам, нимесулид) и ЦОГ-2-специфических (или высокоселективных) коксибов не уступает таковой у традиционных НПВП (в адекватных дозах), а гастротоксичность их значительно ниже.

Так, в одном из первых метаанализов всех рандомизированных сравнительных клинических исследований по изучению мелоксикама, опубликованных в 1990–1998 гг., показано значительное преимущество применения мелоксикама по сравнению с другими НПВП в отношении рисков, связанных с поражением органов ЖКТ [10]. В частности, у пациентов при приеме мелоксикама отмечено значительное снижение риска возникновения таких побочных эффектов, как диспепсия, боль в животе, открытие язвы и факт развития язвенного кровотечения (относительный риск [ОР] 0,64; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,59–0,69) по сравнению с неселективными НПВП. В 2000–2001 гг. было проведено многоцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование, в котором пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й получали только мелоксикам, а во 2-й – НПВП-препараты для сравнения (т.е. диклофенак, ибупрофен, пироксикам или индометацин). В общей сложности 4 526 пациентов получали либо мелоксикам (n = 2 530), либо неселективные НПВП для сравнения (n = 1 996) [11]. Группы лечения

были сопоставимы по показателям наблюдаемой эффективности. Пациенты, получавшие мелоксикам, имели значительно более низкие показатели зарегистрированных побочных реакций со стороны ЖКТ (1,80% против 3,20%; p = 0,003), включая диспепсию (0,08% против 0,35%; p = 0,049), боль в животе (0,91% против 1,90%; p = 0,006), гастрит (0,08% против 0,60%; p = 0,002) и желудочно-кишечное кровотечение (0,08% против 0,50%; p = 0,007) в отличие от группы сравнения. Более того, часть пациентов, получавших мелоксикам, ранее испытывали побочные эффекты, вызванные приемом НПВП.

Гастроинтестинальный профиль безопасности мелоксикама, преимущественно ингибирующего ЦОГ-2, оценен в целой серии исследований. В частности, два больших проспективных контролируемых исследования – MELISSA (Meloxicam Large-Scale International Study Safety Assessment) и SELECT (Safety and Efficacy Large scale Evaluation of COX inhibiting Therapies) – доказали, что мелоксикам обладает меньшей токсичностью в отношении желудочно-кишечного тракта по сравнению с диклофенаком или пироксикамом [12, 13]. Так, в исследовании MELISSA 4 635 пациентов получали мелоксикам 7,5 мг/сут и 4 688 – диклофенак 100 мг/сут. Период наблюдения составил 28 дней. Пациенты, получавшие мелоксикам, имели достоверно меньше гастроинтестинальных побочных эффектов (13% по сравнению с 19% в группе диклофенака, p < 0,001). В частности, у пациентов, получавших мелоксикам, реже наблюдались диспепсия, тошнота, рвота, боли в животе и диарея. Весьма важным выводом этих двух широкомасштабных исследований было доказательство безопасности применения мелоксикама у лиц, использующих аспирин, что позволило рассматривать его как препарат выбора для пациентов с сердечно-сосудистой патологией (в том числе старшей возрастной категории). Закономерно было бы предположить, что использование высокоселективных коксибов сопровождалось еще большим ростом безопасности со стороны ЖКТ. Действительно, применение высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов) уменьшало риск развития гастродуоденальных язв (снижение относительного риска на 74%) и язвенных осложнений (снижение на 61%) по сравнению с неселективными НПВП [14]. Однако, как часто бывает в медицине, дальнейший рост селективности в отношении ЦОГ-2, не сопровождался значимым увеличением безопасности в отношении ЖКТ. Так, выполненный метаанализ с общим количеством участников 112 351 человек, включивший 36 рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих коксибы (целекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб и люмиракоксиб), относительно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (набуметон, мелоксикам и этодолак) и неселективные НПВП, продолжительностью ≥ 4 недели показал отсутствие существенных различий в отношении язвенных осложнений (ОР, 1,38; 95% ДИ 0,47–3,27), симптоматической язвы (ОР, 1,02; 95% ДИ 0,09–3,92) и эндоскопической язвы (ОР, 1,18; 95% ДИ 0,37–2,96) между коксибами и селективными ингибиторами ЦОГ-2 [15]. Кластерный анализ, корректирующий потенциальные значимые факторы (возраст, пол, предыдущая язвенная болезнь и время

наблюдения), и анализ чувствительности не выявили каких-либо существенных изменений в основных результатах. Факторный анализ позволил предположить, что относительно селективные ингибиторы ЦОГ-2 и коксибы были связаны с сопоставимыми показателями общего числа нежелательных явлений (НЯ) (ОР, 1,09; 95% ДИ 0,93–1,31), в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта (ОР, 1,04; 95% ДИ 0,87–1,25).

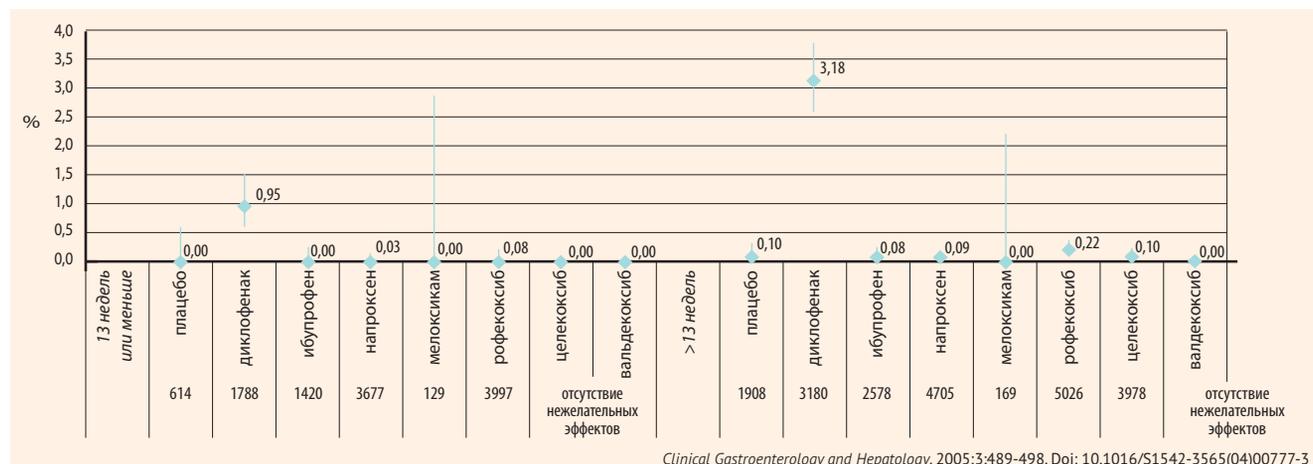
Следует отметить, что повреждение слизистой оболочки ЖКТ при использовании НПВП является неединственным повреждающим фактором данной группы препаратов в отношении органов пищеварения. Одним из значимых побочных эффектов применения НПВП является гепатотоксичность, приобретающая особое значение в условиях коморбидной патологии, когда требуется назначение сразу нескольких групп препаратов. Так, было выполнено исследование по оценке профиля безопасности восьми НПВП, доступных во Франции, с использованием данных, полученных через французскую систему фармаконадзора. Данные (с 2002 по 2006 г.) были проанализированы на ацеклофенаке, диклофенаке, кетопрофене, мелоксикаме, напроксене, нимесулиде, пироксикаме и теноксикаме. Особое внимание уделялось зарегистрированным фактам серьезных побочных реакций на лекарства (СПР), которые затрагивают следующие системы органов: желудочно-кишечную (отдельно рассматривался гепатотоксический элемент), кожную, почечную и сердечно-сосудистую [16]. Всего было выявлено 42 389 серьезных сообщений о СПР. Кетопрофен ассоциировался с самой высокой совокупной зарегистрированной частотой СПР (0,78 случая на миллион определенных суточных доз), затем следовали диклофенак (0,58), нимесулид (0,52), напроксен (0,50), пироксикам (0,47), теноксикам (0,42), мелоксикам (0,41) и ацеклофенак (0,30). Нимесулид и ацеклофенак ассоциировались с наивысшим риском развития СПР в отношении печени (скорректированный OR = 4,53 и 3,67 соответственно). В анализе

«случай/неслучай» кетопрофен, пироксикам и напроксен были связаны с наивысшим риском серьезных желудочно-кишечных осложнений (отношение шансов [OR] 6,87, 6,54 и 5,07 соответственно). Наиболее частые СПР, о которых сообщалось с помощью выбранных пероральных НПВП, являются кожными, за ними следуют желудочно-кишечные, печеночные и почечные явления. Самые высокие риски серьезных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, печени, кожи и почек были связаны, соответственно, с кетопрофеном, нимесулидом и теноксикамом по сравнению с другими НПВП.

Необходимо сказать, что НПВП, наряду с антибактериальными препаратами, входят в число основных причин, связанных с лекарственным поражением печени (DILI) [17]. НПВП обладают широким спектром повреждений печени – от бессимптомной, транзиторной, гипертрансаминаземии до молниеносной печеночной недостаточности. Однако недооценка бессимптомных, легких случаев, а также пациентов с преходящими изменениями в тестах печени в сочетании с сообщениями, не соответствующими критериям фармаконадзора для установления DILI, и некорректными эпидемиологическими исследованиями ставит под угрозу возможность установить реальный риск гепатотоксичности НПВП. Несколько НПВП, а именно бромфенак, ибупрофен и беноксапрофен, были изъяты с рынка из-за гепатотоксичности; другие, такие как нимесулид, никогда не продавались в одних странах и перестали использоваться в других. Поступающие сообщения подтвердили возможность развития тяжелых форм повреждения печени, в результате чего национальные органы здравоохранения ряда стран изъяли нимесулид с рынка [18–29]. Несмотря на это, использование нимесулида все еще поддерживается в некоторых европейских странах, хотя в отчетах ЕМЕА его рекомендуется использовать только во второй линии терапии, а продолжительность ограничить 15 днями с максимальной дозой 100 мг/сут [30].

● **Рисунок.** Доля пациентов, прекративших прием НПВП, связанный с повреждением печени, в краткосрочных (≤ 13 недель) и в долгосрочных исследованиях (> 13 недель)

● **Figure.** Share of patients who stopped taking NSAIDs related to liver injury in short-term studies (≤ 13 weeks) and long-term studies (> 13 weeks)



Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2005;3:489-498. Doi: 10.1016/S1542-3565(04)00777-3

В этой связи интересна работа Rostom A. et al., включившая 67 статей из библиографической базы данных MEDLINE и EMBASE и 65 исследований из архивов Управления по контролю за продуктами и лекарствами. В ней рассматривались результаты рандомизированных контролируемых испытаний диклофенака, напроксена, ибупрофена, целекоксиба, рофекоксиба, валдекоксиба или мелоксикама у взрослых с остеоартрозом или ревматоидным артритом с целью определения их гепатотоксичности (повышение аминотрансфераз более чем в 3 раза выше верхнего предела нормы; прекращение приема препарата, связанное с поражением печени; серьезные

нежелательные явления; госпитализации, связанные с поражением печени) (рис.) [31]. Анализ всех исследований показал максимально безопасный спектр по гепатотоксичности у мелоксикама и валдекоксиба.

Таким образом, можно сделать обоснованное заключение о высокой эффективности ЦОГ-2-селективного ингибитора (мелоксикама), не уступающей таковой по сравнению с неселективными НПВП, при хорошей переносимости и гастроэнтерологической безопасности препарата. Это позволяет рассматривать мелоксикам как препарат выбора при назначении сложным, коморбидным пациентам, а также лицам пожилого возраста. 

Поступила/Received 21.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009, 167 с. [Karateev A.E., Yakhno N.N., Lazebnik L.B., et al. Application of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. M.: IMA-PRESS, 2009, 167 p.] (In Russ).
- Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и соавт. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: «Алмаз», 2006, 88 с. [Nasonov E.L.; Lazebnik L.B.; Belenkov Yu.N.; et al. Use of the anti-inflammatory drugs by non-steroidal anti-inflammatory agents. Clinical recommendations. M.: «Diamond», 2006, 88 p.] (In Russ).
- Cheung R., Krishnaswami S., Kowalski K. Analgesic efficacy of celecoxib in postoperative oral surgery pain: a single-dose, two-center, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2007;29(Suppl):2498-2510.
- Lehmann F.S., Beglinger C. Impact of COX-2 inhibitors in common clinical practice a gastroenterologist's perspective. *Curr Top Med Chem.* 2005;5(5):449-464.
- Brooks J., Warburton R., Beales I.L. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013 Sep;4(5):206-22. doi:10.1177/20406622135492188.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология.* 2015;1:4-24. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N. et al. Clinical recommendations «Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Modern rheumatology [Sovremennaya revmatologiya]*. 2015;1:4-24.] (In Russ).
- Boers M., Tangelder M.J.D., van Ingen H., Fort J.G., Goldstein J.L. The rate of NSAID-induced endoscopic ulcers increases linearly but not exponentially with age: a pooled analysis of 12 randomised trials. *Ann Rheum Dis.* 2007 Mar;66(3):417-418.
- Woolf A. The Bone and Joint Decade 2000-2010. *Ann Rheum Dis.* 2000 Feb;59(2):81-82. doi: 10.1136/ard.59.2.81.
- Плотникова Е.Ю., Золотухина В.Н., Мерзляков С.П., Воложжанина Л.Г., Синьков М.А. Нестероидные противовоспалительные препараты при вертеброгенных болевых синдромах – что выбрать? Сравнительное исследование. *Нервные болезни.* 2018;2:38-42. [Plotnikova E. Yu., Zolotukhina V.N., Merzlyakov S.P., Vologzhanina L.G., Sinkov M.A. Nonsteroid anti-inflammatory drugs in vertebrogenic pain syndromes - what to choose? Comparative study. *Nervous diseases [Nervnye bolezni]*. 2018;2:38-42.] (In Russ).
- Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med.* 1999;13:107(6A):485-545.
- Degner F. Efficacy and tolerability of meloxicam in an observational, controlled cohort study in patients with rheumatic disease. *Clinical Therapeutics.* 2000;22(4):400-10.
- 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.
- 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;37:937-45.
- Laine L., White W.B., Rostom A., Hochberg M. COX-2 selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38(3):165-87. doi:10.1016/j.semarthrit.2007.10.004. Epub 2008.
- Man Yang, Hong-Tao Wang, PhD, Miao Zhao, et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(40):e1592.
- Lapeyre-Mestre M., Grolleau S., Montastruc J.L.; Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002-2006. *Fundam Clin Pharmacol.* 2013 Apr;27(2):223-30.
- Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol.* 2010 Dec 7;16(45):5651-5661.
- Grignola J.C., Arias L., Rondan M., Sola L., Bagnulo H. Hepatotoxicity associated to nimesulide [Revision of five cases]. *Arch Med Int.* 1998;20:13-18.
- Selig J., Liberek C., Kondo Oestreicher M., Desmeules J., Stoller R. Nimesulide hepatotoxicity. Poster presented at the 6th Annual Meeting of the European Society of Pharmacovigilance – Budapest, September 1998:28-29.
- Romero Gómez M., Nevado Santos M., Fobelo M.J., Castro Fernández M. Nimesulide acute hepatitis: description of 3 cases. *Med Clin (Barc).* 1999;113:357-358.
- Ozgür O., Hacıhasanoğlu A., Karti S.S., Ovalı E. Nimesulide-induced fulminant hepatitis. *Türk J Gastroenterol.* 2003;14:208-210.
- Lewin S. Post-marketing surveillance of nimesulide suspension. *Indian Pediatr.* 2002;39:890-891; author reply 891-892.
- Andrade R.J., Lucena M.I., Fernández M.C., González M. Fatal hepatitis associated with nimesulide. *J Hepatol.* 2000;32:174. [PubMed]
- Pérez-Moreno J., Llerena Guerrero R.M., Puertas Montenegro M., Jiménez Arjona M.J. Nimesulide toxic hepatitis in pregnancy. *Gastroenterol Hepatol.* 2000;23:498-499. [PubMed]
- Papaioannides D., Korantzopoulos P., Athanassiou E., Sinapidis D. Nimesulide-induced acute hepatotoxicity. *Indian J Gastroenterol.* 2003;22:239. [PubMed]
- Tejos S., Torrejón N., Reyes H., Meneses M. Bleeding gastric ulcers and acute hepatitis: 2 simultaneous adverse reactions due to nimesulide in a case. *Rev Med Chil.* 2000;128:1349-1353. [PubMed]
- Dourakis S.P., Sevastianos V.A., Petraki K., Hadziyannis S.J. Nimesulide induced acute icteric hepatitis. *Iatriki.* 2001;79:275-278.
- Rodrigo L., de Francisco R., Pérez-Pariente J.M., Cadahia V., Tojo R., Rodriguez M., Lucena M.I., Andrade R.J. Nimesulide-induced severe hemolytic anemia and acute liver failure leading to liver transplantation. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:1341-1343. [PubMed]
- Stadlmann S., Zoller H., Vogel W., Offner F.A. COX-2 inhibitor (nimesulide) induced acute liver failure. *Virchows Arch.* 2002;440:553-555. [PubMed].
- EMA: European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulide-containing medicinal products. <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-restricted-use-nimesulide-containing-medicinal-products>.
- Rostom A., Goldkind L., Laine L. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Hepatic Toxicity: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials in Arthritis Patients. *Clinical gastroenterology and hepatology.* 2005;3:489-498.