

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

18. Collantes E., Curtis S.P. Lee K.W. et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis [ISRCTN25142273]. *BMC Fam Pract* 2002;3:10.
19. Schumacher H.R., Jr., Boice J.A., Daikh D.I. et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002;324:1488–92.
20. Rubin B.R., Burton R., Navarra S. et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. *Arthr Rheum* 2004;50:598–606.
21. Van der Heijde D., Baraf H.S., Ramos-Remus C. et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fiftytwo-week, randomized, controlled study. *Arthr Rheum* 2005;52:1205–15.
22. Gossec L., van der Heijde D., Melian A. et al. The efficacy of cyclooxygenase-2 inhibition by etoricoxib and naproxen on the axial manifestations of ankylosing spondylitis in the presence of peripheral arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1563–7.
23. Jarrett S.J., Mcgonagle D., Marzo-Ortega H. et al. Etoricoxib reduces the need for biologic therapy in ankylosing spondylitis (AS) but has no effect on magnetic resonance imaging. Results from an open study [abstract]. American College of Rheumatology 68th Annual Scientific Meeting, 16–21 October 2004, San Antonio, TX, USA: 1634.
24. Birbara C.A., Puopolo A.D., Munoz D.R. et al. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability — a randomized, placebocontrolled, 3-month trial. *J Pain* 2003;4:307–15.
25. Pally R.M., Seger W., Adler J.L. et al. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol* 2004;33:257–66.
26. Hernandez-Garduno A., Vazquez-Leduc A., Querol-Vinagre J.V. et al. Clinical evaluation following treatment with etoricoxib (60, 90 and 120 mg once a day) in patients with acute low back pain: a cohort, open, non-randomized, multicenter study [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl. III):521.
27. Zerbini C., Ozturk Z.E., Grifka J. et al. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin* 2005;21:2037–49.
28. Rasmussen G.L., Bourne M.H., Rhondeau S.M. et al. Etoricoxib provides pain relief and reduces opioid use in post-orthopedic surgery patients [poster]. Annual European Congress of Rheumatology, 9–12 June 2004, Berlin, Germany. SAT0130.
29. Malmstrom K., Kotey P., Cichanowitz N. et al. Analgesic efficacy of etoricoxib in primary dysmenorrhea: results of a randomized, controlled trial. *Gynecol Obstet Invest* 2003;56:65–9.
30. Ramos-Remus C.R., Hunsche E., Mavros P. et al. Evaluation of quality of life following treatment with etoricoxib in patients with arthritis or low-back pain: an open label, uncontrolled pilot study in Mexico. *Curr Med Res Opin* 2004;20:691–8.
31. Leung A.T., Malmstrom K., Gallacher A.E. et al. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial. *Curr Med Res Opin* 2002;18:49–58.
32. Baraf H.S., Fuentealba C., Greenwald M. et al. EDGE Study Group. Gastrointestinal side effects of etoricoxib in patients with osteoarthritis: results of the Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness (EDGE) trial. *J Rheumatol* 2007 Feb;34(2):408–20.
33. Hunt R.H., Harper S., Watson D.J. et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1725–33.
34. Ramey D.R., Watson D.J., Yu C. et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib versus non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:715–22.
35. Watson D.J., Bolognese J.A., Yu C. et al. Use of gastroprotective agents and discontinuations due to dyspepsia with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib compared with non-selective NSAIDs. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1899–908.
36. Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A. et al. MEDAL Steering Committee. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006 Nov 18;368(9549):1771–81.

Мелоксикам: что мы знаем о кардиоваскулярной безопасности?

М.С. Елисеев, В.Г. Барскова
НИИ ревматологии РАМН, Москва

Изложены современные данные о риске осложнений кардиоваскулярных заболеваний у больных с ревматическими заболеваниями при приеме мелоксикама — одного из наиболее широко используемых нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: мелоксикам, сердечно-сосудистые заболевания, нестероидные противовоспалительные препараты.

Контакты: Виктория Георгиевна Барскова barskova@irramn.ru

MELOXICAM: WHAT DO WE KNOW ABOUT CARDIOVASCULAR SAFETY?

M.S. Eliseyev, V.G. Barskova

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper presents the currently available data on a cardiovascular risk in patients with rheumatic disease when taking meloxicam, one of the widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Key words: meloxicam, cardiovascular diseases, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Contact: Viktoriya Georgiyevna Barskova barskova@irramn.ru

Среди побочных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) выделяют нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Действительно, риск перфорации или язвенного кровотечения при систематическом применении НПВП достигает 1 на 50—100 человеко-лет (в среднем 0,69%), а 1 из 1200 пациентов, принимающих НПВП не менее 2 мес, погибает от гастродуоденальных осложнений [1]. С одной стороны, столь печальная статистика, а с другой — успехи в изучении механизмов ulcerогенного действия НПВП стимулировали создание препаратов с низким потенциальным риском ЖКТ-осложнений. Первым таким препаратом стал мелоксикам — один из наиболее широко применяемых НПВП. Данные большинства рандомизированных контролируемых исследований и метаанализа свидетельствуют о том, что у больных остеоартрозом, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом частота развития ЖКТ-осложнений при применении мелоксикама по сравнению с другими НПВП была значительно меньшей [2—6]. В основе низкой гастротоксичности мелоксикама и многих других НПВП лежит селективность в отношении ЦОГ 2 — изофермента ЦОГ, — высокий уровень экспрессии которого определяется преимущественно в очаге воспаления и при различных повреждениях тканей. Одним из факторов, которые могут привести к нарушениям функции ЖКТ при приеме НПВП, является ингибирование агрегации тромбоцитов, которая предрасполагает к геморрагическим осложнениям. Это связано с ингибированием неселективными НПВП изофермента ЦОГ 1, которая отвечает за продукцию тромбоксана (Tx) A₂ [7]. Так как экспрессия ЦОГ 2 в тромбоцитах отсутствует, селективные ингибиторы ЦОГ 2 не влияют на агрегацию тромбоцитов и как следствие — вызывают меньше геморрагических осложнений, чем неселективные НПВП, особенно в ЖКТ [8].

Создание препаратов с максимальной селективностью в отношении ЦОГ 2 потребовало серьезного изучения риска кардиоваскулярных осложнений при их использовании. Это особенно важно для больных с ревматическими заболеваниями, у которых хроническое воспаление ассоциируется с развитием атеросклероза и высокой смертностью от кардиоваскулярных осложнений. Основанием для такого изучения послужили данные исследования VIGOR (Viox Gastrointestinal Outcomes Research), которое продемонстрировало многократно большую частоту развития инфаркта миокарда у пациентов с ревматоидным артритом, получавших рофекоксиб, высокоселективный в отношении ЦОГ 2, в дозе 50 мг/сут, по сравнению с напроксеном в дозе 1000 мг/сут, относящимся к «традиционным» НПВП [9]. Применение рофекоксиба даже в низкой дозе (25 мг/сут) в 2 раза увеличивало риск развития инфаркта миокарда по сравнению с таковым при использовании плацебо [10]. Причинами этого могут служить подавление некоторыми селективными НПВП синтеза простаглицлина и их недостаточное влияние на продукцию Tx, регулирующих Tx-зависимую агрегацию тромбоцитов и время кровотечения. Этот синтез происходит под влиянием ЦОГ 1, роль селективных в отношении ЦОГ 2 НПВП здесь недостаточно велика [11—13]. При этом может нарушаться равновесие между синтезом Tx, оказывающего протромботическое действие, и «антипротромботических» эйкозаноидов (простаглицлин), что ведет к увеличению риска тромбозов. Теоретически мелоксикам, как и другие селективные ингибиторы ЦОГ 2, может обладать протромботическими

эффектами. По сравнению с индометацином мелоксикам демонстрировал в несколько раз меньшую активность в отношении ЦОГ 1-зависимого синтеза эйкозаноидов — Tx B₂ (TxB₂) и 6-кето-простаглицлина F₁α (6-кето-ПГF₁α), являющегося стабильным метаболитом простаглицлина [14]. Действительно, исследования у больных РА показали, что прием мелоксикама в дозе 7,5 мг/сут в течение 14 дней не оказывал существенного действия ни на агрегацию тромбоцитов, ни на время кровотечения, ни на уровень Tx. Напротив, применение 500 мг/сут напроксена приводило к более чем 2-кратному снижению уровня Tx — с 228 (130—310) до 117 (70—140) пг/мл по сравнению с 246 (150—350) пг/мл при применении мелоксикама, — подавлению агрегации тромбоцитов, что значительно увеличивало время кровотечения [15]. В исследовании A. De Meijer и соавт. уровень TxB₂ при приеме 15 мг/сут мелоксикама здоровыми добровольцами значительно снизился (с 535±233 до 183±62 нмоль/л) [16]. Однако существенного влияния на индуцированную коллагеном или арахидоновой кислотой агрегацию тромбоцитов мелоксикам в отличие от неселективного НПВП (индометацин) не оказывал. В связи с этим следует отметить возможные преимущества «частичной» селективности мелоксикама в отношении ЦОГ 2 по сравнению со специфическими ингибиторами ЦОГ 2. Это подтверждают данные еще одного исследования, в котором назначение мелоксикама по сравнению с другим селективным ингибитором ЦОГ 2, целекоксибом, приводило к снижению на 30% сывороточного уровня TxB₂ в 1-й и на 50% — на 8-й день лечения [17]. Так, D. Layton и соавт. продемонстрировали, что уже через 3 мес терапии частота развития цереброваскулярных тромбозов осложненных при приеме целекоксиба была достоверно выше, чем при лечении мелоксикамом, и тенденция к увеличению этих различий сохранялась на протяжении 9 мес наблюдения [18].

Однако влияние НПВП на сердечно-сосудистую систему не ограничивается воздействием на функцию тромбоцитов. Эти препараты, в том числе и селективные, благодаря активности ренин-ангиотензиновой системы, влиянию на натрийурез, факторы вазодилатации и вазоконстрикции, включая эндотелин 1 и цитохром P-450, могут способствовать подъему АД и формированию периферических отеков [19, 20]. На показатели АД влияют все НПВП, включая селективные. Интересны результаты недавно опубликованного исследования [21], в котором показано, что риск развития артериальной гипертензии для некоторых коксибов был выше по сравнению не только с плацебо, но и с другими НПВП [21].

Как и для многих других НПВП, результаты клинических исследований, касающихся влияния мелоксикама на сердечно-сосудистую систему, противоречивы. По данным некоторых из них, риск развития инфаркта миокарда при приеме препарата сопоставим с таковым для большинства других НПВП [22]. Тем не менее множество работ демонстрирует существенные преимущества мелоксикама. Два метаанализа, каждый из которых включал в себя более 20 000 больных из почти 30 исследований, продемонстрировали, что риск сердечно-сосудистых осложнений при применении мелоксикама, используемого в дозе как 7,5, так и 15 мг/сут, существенно ниже такового для неселективных НПВП [23, 24]. G. Singh и соавт. проанализировали взаимосвязь между развитием 15 659 инсультов, 9% из которых были фатальными, и приемом НПВП больными с ревматическими заболеваниями. Оказалось, что относительный риск развития ин-

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

сульта при приеме мелоксикама был самым низким — 0,88 (0,71—1,10) — по сравнению с таковым при применении других препаратов: для рофекоксиба он составил 1,26 (1,17—1,36), метиндола — 1,26 (0,97—1,63), пироксикама — 1,25 (0,97—1,62), напроксена — 1,24 (1,10—1,40), вальдекоксиба — 1,22 (1,00—1,50), ибупрофена — 1,19 (1,08—1,30), набуметона — 1,01 (0,75—1,37), диклофенака — 0,98 (0,86—1,12) и целекоксиба — 0,97 (0,91—1,02) [25].

Более того, результаты исследования Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) позволили предположить, что применение препарата может оказывать благоприятное действие при острых коронарных синдромах [26]. Так, при назначении мелоксикама в сочетании со стандартной антитромботической терапией (аспирин и гепарин) у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента *ST* отмечено уменьшение кардиоваскулярных катастроф, чего не наблюдалось у больных, получавших только аспирин и гепарин. В этом рандомизированном исследовании участвовало 120 больных, половина из них, помимо стандартной антитромботической терапии, получала мелоксикам. Все больные обследованы через 30 дней после выписки из стационара. Мелоксикам назначался парентерально в дозе 15 мг/сут, затем в той же суточной дозе перорально в течение 30 дней. По сравнению с группой получавших только аспирин и гепарин, в группе принимавших мелоксикам была зарегистрирована значительно более низкая частота приступов стенокардии (15% против 35%, $p=0,007$), потребности в реваскуляризации миокарда, инфаркта миокарда и смерти (10% против 26,7%, $p=0,034$). Можно предположить, что это может быть связано с уменьшением под действием препарата сосудистого воспаления, хотя следует учитывать субъективность оценки стенокардии из-за возможности анальгетического действия мелоксикама. Еще один важный результат этой работы — отсутствие, несмотря на параллельный с приемом мелоксикама прием аспирина и гепарина, серьезных осложнений терапии, включая кровотечения.

Наши данные, основанные на анализе короткого курса инъекционной терапии Амелотексом®, имеющим полную биоэквивалентность с эталонной инъекционной формой мелоксикама, показали, что его назначение больным гипертонией, большинство из которых имели артериальную гипертензию, а часть принимали препараты ацетилсалициловой кислоты с целью первичной профилактики инфаркта миокарда, не приводило к существенному влиянию на показатели АД. Ни у одного больного не зафиксировано побочных реакций, которые могли бы послужить причиной отмены препарата [27]. Учитывая, что многие больные с ревматическими заболеваниями вынуждены, помимо НПВП, принимать препараты ацетилсалициловой кислоты, это обстоятельство представляется весьма важным. Известно, что некоторые НПВП блокируют кардиопротективное действие аспирина, снижая его способность к длительному ингибированию Тх-зависимой агрегации тромбоцитов. Прием мелоксикама, напротив, существенного влияния на ингибирующее действие аспирина в отношении агрегации тромбоцитов и сывороточного уровня Тх не оказывает [28]. Проспективное исследование, проведенное у больных остеоартрозом и ревматоидным артритом, продемонстрировало, что относительный риск развития инфаркта миокарда при совместном приеме аспирина и мелоксикама составил всего 0,53 (0,26—1,10), что намного ниже, чем при одновременном приеме аспирина с другими, особенно неселективными, НПВП [13]. Кроме того, большое значение у больных с кардиоваскулярными заболеваниями может иметь то, что прием мелоксикама не приводит к фармакокинетическим взаимодействиям при совместном назначении с фуросемидом [29] и варфарином [30].

Таким образом, мелоксикам — один из наиболее безопасных НПВП в отношении риска развития кардиоваскулярных осложнений, в том числе при одновременном назначении с препаратами ацетилсалициловой кислоты.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Tramer M.R., Moore R.A., Reynolds D.J. et al. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: A new model applied to chronic NSAID use. *Pain* 2000;85(1–2):169–82.
2. 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* 1998;37:937–45.
3. Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:946–51.
4. Dougados M., Gueguen A., Nakache J.-P. et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology* 1999;38:235–44.
5. Degner F., Sigmund R., Zeidler H. Efficacy and tolerability of meloxicam in an observational, controlled cohort study in patients with rheumatic disease. *Clin Ther* 2000;22:400–10.
6. Chen Y.-F., Jobanputra P., Barton P. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2008;12(1):1–298.
7. Catella-Lawson F., Crofford L.J. Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity. *Am J Med* 2001;110(Suppl. 3A):28–32S.
8. Hawkey C.J. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999;353:307–14.
9. Bombardier C., Lane L., Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2000;343:1520–8.
10. Bresalier R.S., Sandler R.S., Quan H. et al. for the Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in colorectal adenomatous chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092–102.
11. Flower R. The roles of COX-1 and COX-2: implications for NSAID development. *Curr Opin Rheum* 1996;9(Suppl. 1):S9–13.
12. Vane G.R., Bakchle Y.S., Bolting R.M. Cyclooxygenase 1 and 2. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:97–120.
13. McAdam B.F., Catella Lawson F., Mardini I.A. et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX) 2: the human pharmacology of a selective inhibitors of COX 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:272–7.
14. Tavares I.A. The effects of meloxicam, indomethacin or NS-398 on eicosanoid syn-

АМЕЛОТЕКС® 15

МЕЛОКСИКАМ



15 мг/1,5 мл №3
15 мг/1,5 мл №5

Амелотекс® — и боль уходит



Отпускается по рецепту врача.

Имеются противопоказания, перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

Регистрационный номер: ЛСР-004199/08

 **cotex**

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

thesis by fresh human gastric mucosa.

Aliment Pharmacol Ther 2000;14:795—9.

15. Knijff-Dutmer E.A., Kalsbeek-Batenburg E.M., Koerts J. et al. Platelet function is inhibited by non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs but not by cyclo-oxygenase-2-selective inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2002;41(4):458—61.

16. De Meijer A., Vollaard H., De Metz M. et al. Meloxicam, 15 mg/day, spares platelet function in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 1999;66:425—30.

17. Freestone S., Bello A. Comparison of the effect of celecoxib, meloxicam, and nimesulide on platelet function in healthy subjects. Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl. 3):1603.

18. Layton D., Hughes K., Harris S. et al. Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using Prescription-Event Monitoring (PEM) data. Rheumatology 2003;42:1354—64.

19. Frishman W.H. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. Am J Cardiol 2002;89(6A):18—25D.

20. Wolfe F., Zhao S., Pettitt D. Blood pressure destabilization and edema among 8538 users of celecoxib, rofecoxib, and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) and nonusers of NSAID receiving ordinary clinical care. J Rheumatol 2004;31(6):1143—51.

21. Chan C.C., Reid C.M., Aw T.J. et al. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. J Hypertens 2009;27(12):2332—41.

22. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. Eur Heart J 2006;27(14):1657—63.

23. Singh G., Triadafilopoulos G. Meloxicam has a low risk of serious gastrointestinal complications: pooled analysis of 27 039 patients [abstract]. Ann Rheum Dis 2001;60(Suppl. 1):235.

24. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. Am J Med 2004;117(2):100—6.

25. Singh G., A. Mannalithara A., Wang

H. When COX-2 selectivity does not matter: risk of stroke with NSAIDs in patients with arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66(Suppl. II):510.

26. Altman R., Luciarci H.L., Muntaner J. et al. Efficacy of assessment of meloxicam, a preferential COX-2 inhibitor in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: the NUT-2 pilot study. Circulation 2002;106:191—5.

27. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Владимиров С.А. Применение инъекционной формы мелоксикама (Амелотекс) у больных гонартрозом. Совр ревматол 2009;3:53—6.

28. Van Ryn J., Kink-Eiband M., Kuritsch I. et al. Meloxicam does not affect the antiplatelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. J Clin Pharmacol 2004;44(7):777—84.

29. Mueller F.O., Middle M.V., Schall R. et al. An evaluation of the interaction of meloxicam with frusemide in patients with compensated chronic cardiac failure. Br J Clin Pharmacol 1997;44:393—8.

30. Tuerck D., Su C.A.P.F., Heinzl G. et al. Lack of interaction between meloxicam and warfarin in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1997;51:421—5.

АНКЕТА

Фамилия _____

Имя _____

Отчество _____

Ученая степень, звание _____

Специальность _____

Учреждение, должность _____

Статьи на какие темы вы хотели бы видеть в журнале? _____

Адрес (заполняется разборчиво):

Индекс _____

Город (или другой населенный пункт) _____

Улица _____

дом _____, корп. _____, кв. _____

Телефон: _____

E-mail: _____