

Перспективы применения мелоксикама у больных старшей возрастной группы с ревматическими заболеваниями

О.Н. Егорова, Р.М. Балабанова

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко применяются в комплексной терапии болевого синдрома в ревматологии. В статье представлены патофизиологические механизмы развития острой и хронической боли. Подробно описаны функции циклооксигеназы 1-го и 2-го типов – ЦОГ 1 и ЦОГ 2, показана ключевая роль ЦОГ 2 в индукции и трансмиссии боли. Приведены данные клинических исследований мелоксикама – НПВП, ингибирующего преимущественно ЦОГ 2. Мелоксикам высокоэффективен в терапии ревматических болезней, особенно при остеоартрозе у больных старшей возрастной группы. Комбинированное использование различных лекарственных форм мелоксикама позволяет подобрать адекватное, максимально индивидуализированное лечение, и в кратчайшие сроки купировать болевой синдром. Среди НПВП мелоксикам выделяется оптимальным соотношением эффективности и безопасности.

Prospects for using meloxicam in old-age group patients with rheumatic diseases

O.N. Egorova, R.M. Balabanova

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are commonly used in complex therapy for pain syndrome in rheumatology. The paper describes the pathophysiological mechanisms responsible for the development of chronic and acute pain. It details the action of cyclooxygenase types 1 and 2 (COG 1 and COG 2), shows the key role of COG 2 in pain induction and transmission. The data of clinical trials of meloxicam that inhibits mainly COG 2 are given. The drug is highly effective in treating rheumatic diseases, particularly in old-age group patients with osteoporosis. The combined use of different meloxicam formulations makes it possible to choose adequate, maximally individualized treatment and to relieve the pain syndrome in the shortest possible time. Among NSAIDs, meloxicam shows an optimum efficacy-safety ratio.

Проблема боли остается одним из фундаментальных вопросов медицины.

Воспаление и боль – основные проявления ревматических заболеваний. Острый болевой синдром или усиление хронического болевого синдрома при заболеваниях опорно-двигательного аппарата связаны с факторами как воспалительного (ревматоидный артрит – РА, подагра), так и невоспалительного (нарушение конгруэнтности суставов при остеоартрозе) характера. Почти у 90% больных с различным типом хронической боли снижена трудоспособность, а у 2/3 – повседневная активность, что приводит к развитию депрессивного или тревожного состояния более чем в половине случаев, при этом выраженность этих проявлений у данной категории больных в 2 раза выше, чем в популяции [1, 2].

Формирование болевого ощущения опосредуется структурами ноцицептивной системы, которая осуществляет восприятие, проведение и обработку информации. Ноцицепторы представлены в коже, подкожной клетчатке, надкостнице, суставах, мышцах, внутренних органах. В развитии боли участвуют периферические субстанции (гистамин, серотонин, кинины, простагландины, оксид азота, ацетилхолин, калий, аденоин), а в передаче болевых ощущений – субстанция Р, серотонин, энкефалины, нейрокинин, глутамат, аспартат, опиоидные пептиды, энкефалины, эндорфины, динорфин [2–4].

Патофизиологическая классификация типов хронической боли представлена в табл. 1. По качественной характеристике боль подразделяют на:

- острую – сенсорная реакция с включением эмоционально-мотивационных, вегетативно-эндокрин-

ных поведенческих актов при нарушении целостности организма;

- четко ограниченную – зависит от времени действия повреждающего фактора;

- хроническую – самостоятельное заболевание с вторичной дисфункцией в соматической сфере, в периферической и центральной нервной системе при участии личностно-психологических механизмов. Хроническая боль может быть выражением скрытого депрессивного состояния;

- диффузную – распространенная, многогранная боль;
- длительную (более 6 мес) – продолжается после периода нормального заживления [1, 4, 5].

Компонентами боли являются:

- сенсорный (информация с ноцицепторов кожи);
- аффективный (эмоция неудовольствия);
- вегетативный (изменение АД, пульса, частоты дыхания);

- двигательный (рефлекс защиты).

Боль при ревматических и других заболеваниях определяется двумя основными механизмами: раздражением свободных нервных окончаний (ноцицепторы) медиаторами, высвобождающимися при повреждении тканей (воспаление, травма и др.), и/или патологическим нарушением в центральных или периферических отделах нервной системы. Различные эндогенные медиаторы, регулирующие интенсивность боли, способны напрямую стимулировать афферентные ноцицептивные волокна или увеличивать их чувствительность к болевым стимулам [4, 6].

Несмотря на традиционное стремление ревматологов рассматривать боль лишь как клинический симптом определенного патологического состояния (как правило, вос-

палительной, реже – биомеханической природы), во многих случаях болевые ощущения не поддаются четкой нозологической трактовке. Хорошо известно отсутствие очевидной связи между интенсивностью боли и объективными признаками поражения органов и тканей, например, болью в суставах и позвоночнике и рентгенологическими изменениями или активностью синовиита, миалгией и выраженностью воспаления и некроза в мышечной ткани [6, 7]. Причина и механизм боли при некоторых ревматических заболеваниях (фибромиалгия, миофасциальный болевой синдром и др.) неясны и, вероятно, связаны с нарушением механизмов восприятия боли на уровне ЦНС или имеют психогенную основу [4]. Кроме того, в начале заболевания боль может иметь ноцицептивную природу, но ее персистирование и изменение интенсивности нередко наблюдаются и при отсутствии очевидных ноцицептивных стимулов и могут быть связаны с аффективным расстройством (тревога, депрессия). Таким образом, в формировании боли при ревматических заболеваниях участвуют несколько типов боли: ноцицептивная, нейропатическая, психосоматическая и сочетание ноцицептивной и психогенной боли (рис. 1) [1, 8].

При ревматических заболеваниях боль обычно сочетается с воспалением суставов, мягких тканей и/или мест прикрепления сухожилия к кости (энтезит), реже она биомеханическая или неврогенная. Однако во многих случаях природа боли при ревматических заболеваниях не поддается однозначному патофизиологическому подразделению и связана со многими причинами и механизмами. Например, при остеоартрозе (ОА) боль нередко имеет как биомеханическую, так и воспалительную и сосудистую природу и может ассоциироваться с психоэмоциональными нарушениями. ОА – заболевание, широко распространенное в пожилом возрасте, сопровождается быстрым развитием функциональных нарушений при поражении «несущих» суставов нижних конечностей (коленных и тазобедренных) [1, 2, 9].

Старение организма рассматривают как закономерный общебиологический процесс, сопровождающийся изменением структуры и снижением функциональной активности органов и тканей. Морфофункциональные изменения органов связаны с универсальным механизмом – фиброзом, что в итоге определяет физическое состояние в пожилом и старческом возрасте [1]. Дистрофические изменения в пожилом возрасте приводят к остеосклерозу, что способствует уменьшению подвижности суставов и позвоночника. Наиболее характерными чертами возрастной инволюции являются атрофический процесс в мышцах и остеопороз. Потеря мышечной массы неизбежно приводит к снижению мышечной силы, которая представляет собой важный индикатор качества жизни и функциональной независимости [10].

Причина хронической боли при ОА в пожилом возрасте во многом зависит от психического состояния. Страх перед болью может усиливать депрессию и заметно снижать физическую активность. Эти особенности болевого восприятия необходимо учитывать у пожилых людей. Порог болевого чувствительности – показатель уровня восприятия боли, при этом отмечается длительный латентный период до начала болевых ощущений и увеличивается время максимальной интенсивности боли. Боль и гипералгезия у пожилых продолжаются, как правило, дольше, чем в молодом возрасте [10–12]. Ряд авторов приходит к выводу, что у пациентов пожилого и старческого возраста при длительном болевом синдроме заметно снижается пластичность ЦНС, что клинически проявляется повышенной болевой чувствительностью и более медленным восстановлением [2, 10, 12].

Многообразие патофизиологических механизмов боли при ревматических заболеваниях определяет использование для ее подавления широкого спектра лекарственных средств, многие из которых не обладают собственно анальгетической активностью. Хроническая боль вынуждает пациентов принимать анальгетики практически непрерывно в течение всей жизни. Многие пациенты с ревматическими заболеваниями относятся к старшим возрастным группам. В связи с этим особое значение приобретает не только эффективность, но и безопасность медикаментозного лечения болевых синдромов [3, 4, 13].

Первой ступенью при лечении любой хронической боли по рекомендации ВОЗ являются неопиоидные анальгетики – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), оказывающие эффективное анальгетическое действие при слабой и умеренной боли [14]. Сегодня существует более 60 препаратов, принадлежащих к группе НПВП. Наиболее важный механизм, определяющий эффективность НПВП, связан с подавлением ЦОГ – фермента, участвующего в выработке алгических простагландинов, с чем связана их способность накапливаться в очаге воспаления, где наблюдаются более низкие значения pH [14, 15].

В последнее десятилетие стало очевидным, что существуют две формы ЦОГ – ЦОГ 1 и ЦОГ 2. Первая присутствует в большинстве тканей, включая слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и отвечает за поддержание нормальной клеточной функции. В физиологических условиях ЦОГ 1 вырабатывает простагландины с защитной функцией и оказывает цитопротективное действие, предотвращает агрегацию тромбоцитов при высвобождении клетками эндотелия и участвует в нормальном функционировании почек (рис. 2) [16].

ЦОГ 2 играет роль «структурного» фермента только в некоторых органах, например, в головном мозге, почках, костях, репродуктивной системе у женщин и в норме в других органах не обнаруживается. Индуцируемая ЦОГ 2 выра-

Таблица 1. Патофизиологическая классификация типов хронической боли

Ноцицептивная	Нейропатическая	Идиопатическая
РА Полиостеоартроз Боль в нижней части спины Ульцерация кожи/слизистых оболочек Ревматическая полимиалгия Ишемические нарушения Висцеральные боли	Постгерпетическая невралгия Тригеминальная невралгия Диабетическая нейропатия Центральная боль Атипическая фасциальная боль	Хроническая возвратная мигрень

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

батывает простагландины при активизации медиаторами воспаления (см. рис. 2) [16].

Важно отметить, что ЦОГ 1 и ЦОГ 2 используют различные пулы субстрата (АА), которые мобилизуются в ответ на различные клеточные стимулы [17, 18]. Так, в эндотелиальных клетках пупочной вены человека и мезангиальных клетках крыс тип II фосфолипазы А₂ (PLA₂) млекопитающих синтезируется и секретируется в ответ на цитокины, которые стимулируют воспаление. АА, образовавшаяся под действием PLA₂, диффундирует из клеточной мембраны внутрь клетки, и через некоторое время под действием ЦОГ 2 из нее образуются простагландины [19]. Одновременная индукция ЦОГ 2 этими вызывающими воспаление цитокинами приводит к высвобождению увеличенного количества простагландинов. Напротив АА, образовавшаяся под действием 85 кДа кальцийзависимой цитоплазматической PLA (сPLA₂), используется ЦОГ 1 для быстрого образования простагландинов [17–20].

Эффективность НПВП многогранна, но их центральное действие направлено на боль, что является результатом ингибирования ЦОГ 2. Однако нельзя не принимать во внимание достаточно частое развитие различных побочных эффектов у больных, принимающих НПВП, что связано с ингибированием ЦОГ 1 [21]. Эта проблема стала особенно актуальной в последние годы в связи с увеличением продолжительности жизни в популяции. Лица старшего возраста с диагнозом ОА, у которых риск НПВП-индуцированных побочных эффектов особенно высок, принимают эти препараты примерно в 4 раза чаще, чем молодые. Высокая токсичность НПВП в пожилом возрасте связана с сопутствующими заболеваниями и приемом лекарственных средств, увеличивающих риск побочных эффектов НПВП. Согласно существующим рекомендациям больным с риском развития таких явлений со стороны ЖКТ следует назначать неселективные НПВП совместно с гастропротекторами (блокаторы протонной помпы) или селективные НПВП [10, 21]. При высоком риске развития кардиоваскулярных побочных эффектов рекомендуется параллельное назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты. Необходимо также учитывать, что пожилые больные нередко принимают и другие лекарства для лечения сопутствующих заболеваний, которые далеко не всегда совместимы с НПВП. Все это требует вдумчивого подхода врача к назначению больному ОА того или иного НПВП. Важно учитывать, что некоторые НПВП отрицательно влияют на метаболизм хряща (например, индометацин), возможно, способствуя дальнейшему прогрессированию ОА, особенно в пожилом возрасте [10].

Таким образом, применение классических НПВП, подавляющих выработку как провоспалительных, так и физиологических простагландинов, сопряжено с повышенным риском возникновения НПВП-гастропатий, появлением и нарастанием артериальной гипертензии и ряда других неблагоприятных реакций, что необходимо учитывать при назначении этих препаратов больным пожилого возраста [10, 22].

Для уменьшения побочных эффектов НПВП были предприняты попытки создания новых препаратов, ингибирующих преимущественно ЦОГ 2, а не ЦОГ 1, с более низким индексом токсичности при сохранении клинической эффективности.

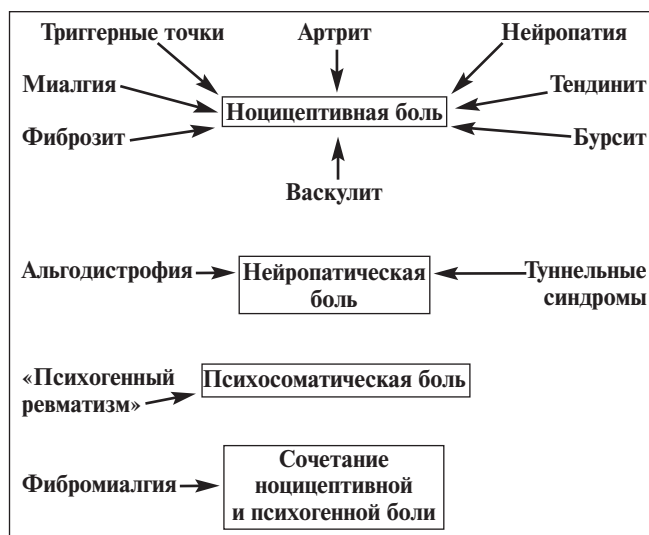


Рис. 1. Боль при ревматических заболеваниях

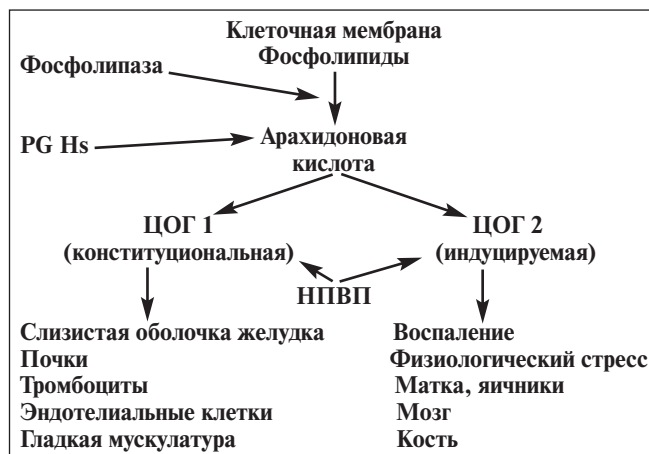


Рис. 2. Циклооксигеназный путь

В настоящее время разработан ряд селективных ингибиторов ЦОГ 2 [14, 16, 22]:

- специфические ингибиторы ЦОГ 2: оксикамы (мелоксикам), сульфонилиды (нимесулид), производные индолуксусной кислоты (этодолак);
- высокоселективные ингибиторы ЦОГ 2: целекоксиб (целебрекс), рофекоксиб (виокс), вальдекоксиб (бекстра), лумиракоксиб, эторикоксиб (аркоксиа), парекоксиб;
- пролекарство (prodrug): набуметон.

Все большую популярность завоевывает первый представитель новых селективных НПВП – мелоксикам (Мовалис). Мелоксикам, как и пироксикам относится к группе производных эноликовой кислоты, но отличается от последнего небольшим изменением структуры, что проявляется в его действии. Мелоксикам преимущественно (избирательно) подавляет ЦОГ 2 и лишь в больших дозах – физиологическую ЦОГ 1, с ингибированием которой связаны НПВП-гастропатии, ухудшение почечного кровотока и др. Данные сравнительной безопасности НПВП представлены в табл. 2. Мелоксикам в организме не вступает во взаимодействие с другими медикаментами, включая цитостатики, сердечные гликозиды, диуретики и др., что имеет большое значение для

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Таблица 2. Сравнительная безопасность НПВП

Высокая	Умеренная	Низкая
Мелоксикам	Ибупрофен	Индометацин
Целекоксиб	Диклофенак	Пироксикам
Нимесулид	Кетопрофен	—

рациональной терапии у больных, особенно пожилого возраста, с сопутствующими заболеваниями [22–24].

К настоящему времени получены многочисленные экспериментальные и клинические данные, показавшие, что Мовалис в дозе 7,5 мг/сут (однократно принимаемая таблетка) высокоэффективен при ОА, а в дозе 15 мг (на один прием 2 таблетки по 7,5 мг) — при РА [23]. Сравнительное рандомизированное исследование эффективности Мовалиса в дозе 7,5 и 15 мг и таких неселективных НПВП, как диклофенак натрия (100 мг) и пироксикам (20 мг), показали сопоставимый терапевтический эффект и существенно меньшую частоту побочных реакций. Отмена препарата из-за низкой эффективности во всех трех группах не превышала 1,7% [25–27]. Аналогичное исследование было проведено у 6000 больных РА и ОА: сравнивали переносимость Мовалиса, пироксикама, напроксена и диклофенака-ретард. Лечение было прервано у 7,8 и 9,6% больных, принимавших Мовалис в дозе 7,5 и 15 мг соответственно, у 9,4% лечившихся пироксикамом (20 мг), у 15,2% — напроксеном и у 17,2% — диклофенаком-ретард [28].

Наибольшее количество исследований, посвященных клинической эффективности и безопасности мелоксикама, проведено при ОА [22–28]. Особый интерес представляют исследования мелоксикама при ОА в пожилом возрасте. Так, В.Д. Lascelles и соавт. показали высокую эффективность Мовалиса по сравнению с плацебо: отмечено достоверное снижение интенсивности боли при ходьбе и в покое; в некоторых случаях наблюдалось полное купирование боли, существенное уменьшение интенсивности утренней скованности или ее прекращение, разрешение проявлений вторичного (реактивный) синовита и улучшение функции пораженного сустава [29]. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями [30].

Большое внимание уделяется эффективности и переносимости лечения у больных ОА, поскольку именно они стра-

дают различными сопутствующими заболеваниями, что отягощает прием НПВП. Сравнительное 6-месячное исследование Мовалиса (7,5 мг) и диклофенака-ретард (100 мг) проведено у 335 больных ОА с болями и припухлостью коленных суставов и болями в тазобедренных суставах. Сравнимое клиническое улучшение наблюдалось в обеих группах, а побочные эффекты — у 11,6 и 14% больных соответственно [31].

Исследования переносимости Мовалиса проведены у больных старших возрастных групп с ревматическими заболеваниями и сопутствующим поражением почек. Так, 4-недельное исследование, включавшее больных с ревматическими заболеваниями (средний возраст — 70 лет) и умеренными почечными нарушениями (клиренс креатинина — 25–60 мл/мин) показало, что прием мелоксикама (Мовалис) в дозе 15 мг не сопровождается значительными изменениями клиренса креатинина и повышением уровня креатинина, мочевины и калия в сыворотке крови. При этом побочные эффекты в виде ЖКТ-нарушений отмечены у 5% больных. В этой группе больных также не наблюдалось аккумуляции мелоксикама [32].

Представляют значительный интерес данные, полученные при длительном лечении Мовалисом. В качестве примера можно привести результаты 18 мес лечения 357 больных РА Мовалисом в дозе 15 мг. Положительный эффект в виде уменьшения боли в суставах при движении, ночной суставной боли, утренней скованности отмечен в подавляющем числе случаев. Препарат был отменен из-за отсутствия эффекта у 10,9% больных и из-за побочных ЖКТ-реакций у 13,2%, однако пептическая язва развилась только у 1% больных [33]. Аналогичные результаты получены при сравнительной оценке пироксикама и мелоксикама [34].

Представленные данные, а также результаты других многочисленных исследований показывают, что Мовалис может быть препаратом выбора при лечении пациентов с различными ревматическими заболеваниями, а также у больных, у которых наряду с заболеванием суставов отмечается патология ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и др. Мовалис в дозе 7,5 мг действительно может быть препаратом первого ряда у лиц старше 65 лет благодаря особенностям его возрастной фармакокинетики, удобству применения (однократный прием), удовлетворительной переносимости, совместимости с другими лекарствами и др.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Шостак Н.А., Рябова А.А. Боль и болевые синдромы в ревматологии. РМЖ 2004;12(20): 1158–63.
- Lee H., Lee J.Y., Kim Y.J. et al. Acupuncture for symptom management of rheumatoid arthritis: a pilot study. Clin Rheumatol 2008; 1:10–15.
- Sokka T. Assessment of pain in rheumatic diseases. Clin Exp Rheumatol 2005; 23(5; suppl. 39): 77–84.
- McCabe C.S. Pain mechanisms and the rheumatic diseases. Musculoskeletal Care 2004;2(2): 75–89.
- Green S., Buchbinder R., Glazier R. et al. WITHDRAWN: Interventions for shoulder pain. Cochrane Database Syst Rev 2007; 18(4): CD001156.
- Herr K., Spratt K.F., Garand L. et al. Evaluation of the Iowa pain thermometer and other selected pain intensity scales in younger and older adult cohorts using controlled clinical pain: a preliminary study. Pain Med 2007; 8(7): 585–600.
- Berger R.E., Ciol M.A., Rothman I. et al. Pelvic tenderness is not limited to the prostate in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CPPS) type IIIA and IIIB: comparison of men with and without CP/CPPS. BMC Urol 2007;10: 7–17.
- Bliddal H., Danneskiold-Samse B. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol 2007; 21(3): 391–402.
- Andersson H.I., Leden I. Increased serum uric acid—a marker of non-gouty widespread pain? A study of female patients with inflammatory and non-inflammatory pain. Scand J Rheumatol 2006; 35(4): 261–7.
- Цурко В.В. Остеоартроз: гериатрическая проблема. РМЖ 2005;13(24): 1627–31.
- Uceyler N., Valenza R., Stock M. et al. Reduced levels of anti-inflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. Arthritis Rheum 2006; 54(8): 2656–64.
- Baumgartner H. Lumbar pain in old age. Schweiz Rundsch Med Prax 1996; 85(43): 1347–53.
- Kato K., Sullivan P.F., Evengard B. et al. Importance of genetic influences on chronic widespread pain. Arthritis Rheum 2006; 54(5): 1682–86.
- Ушкалова Е.А. Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства — новый взгляд на эффективность и безопасность. Фарматека 2004;7: 26–33.
- Lichtenberger L.M., Wang Z.M., Romero J.J. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

МОВАЛИС 15

МЕЛОКСИКАМ



таблетки 15 мг

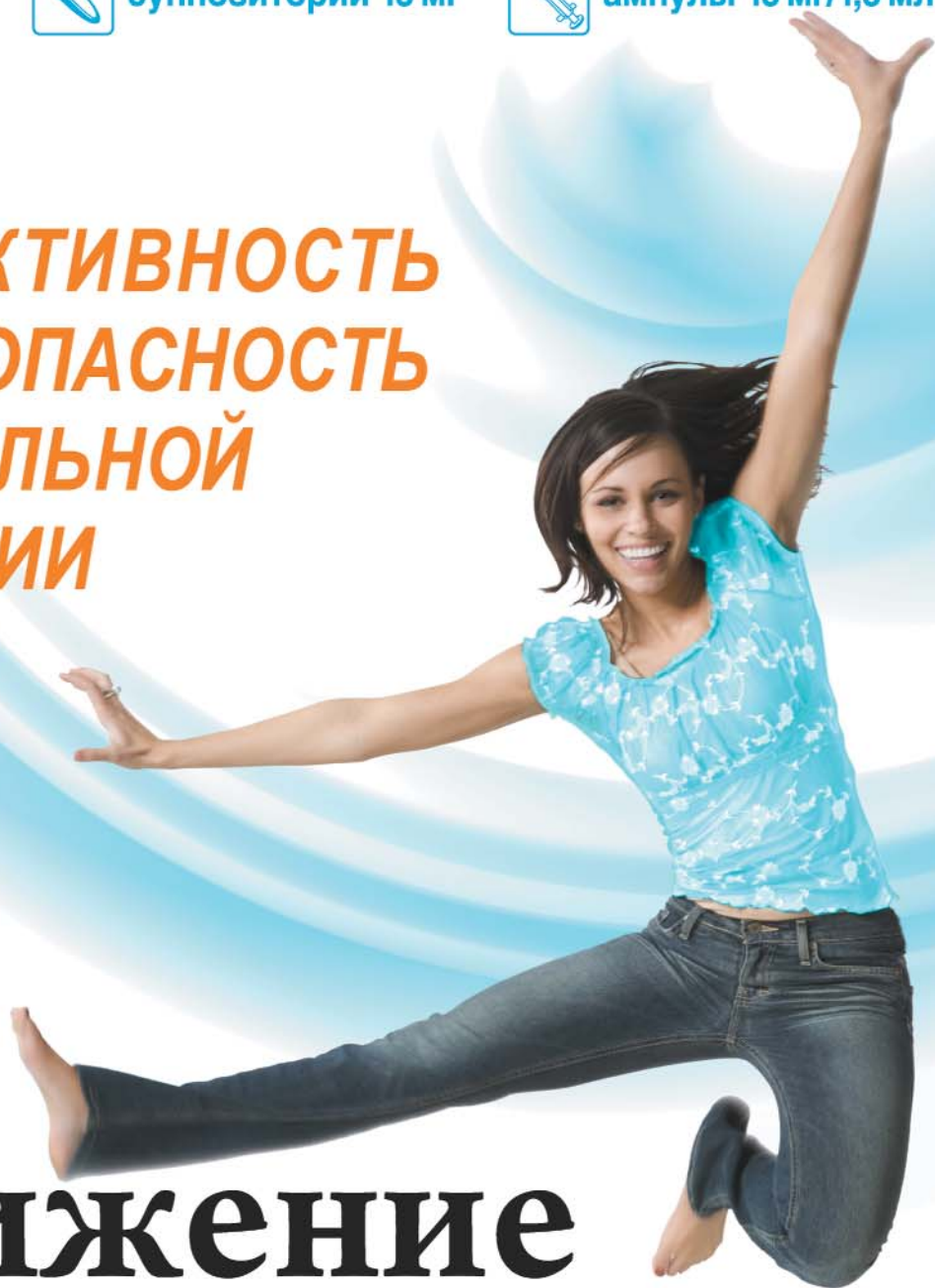


суппозитории 15 мг



ампулы 15 мг/1,5 мл

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ
И БЕЗОПАСНОСТЬ
ДЛИТЕЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ**



Движение



без боли

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

associate with zwitterionic phospholipids insight into the mechanism and reversal of NSAIDs-induced gastrointestinal injury. *Nat Med* 1995; 1: 154–8.

16. Van der Bijl P., Van der Bijl P. Jr. Efficacy, safety and potential clinical roles of the COX-2-specific inhibitors. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003; 16(2): 17–22.

17. Murakami M., Matsumoto R., Austen R.F. et al. Prostaglandin endoperoxide synthase -1 and-2 couple to different transmembrane stimuli to generate prostaglandin D2 in mouse bone marrow-derived mast cells. *J Biol Chem* 1994; 269: 22269–75.

18. Reddy S.T., Herschman H.R. Ligand-induced prostaglandin synthesis requires expression of the TIS10/PGS-2 prostaglandin synthase gene in murine fibroblasts and macrophages *J Biol Chem* 1994; 269: 15473–80.

19. Murakami M., Kudo I., Inoue K. Molecular nature of phospholipases A2 involved in prostaglandin I2 synthesis in human umbilical vein endothelial cells. Possible participation of cytosolic and extracellular type II phospholipases A2. *J Biol Chem* 1993; 268: 839–44.

20. Murakami M., Bingham C.O., Matsumoto R. et al. IgE-dependent activation of cytokine-primed mouse cultured mast cells induces a delayed phase of prostaglandin D2 generation via prostaglandin endoperoxide synthase-2. *J Immunol* 1995; 155: 4445–53.

21. Wolfé M., Lichtenstein D.R., Sinhg G.

Gastrointestinal toxicity on non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 24: 1888–99.

22. Насонов Е.Л. Современное учение о селективных ингибиторах ЦОГ-2: новые аспекты применения мелоксикама (Мовалиса). *Науч.-практич ревматол* 2001; 1: 58–62.

23. Ahmed M., Khanna D., Furst D.E. Meloxicam in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2005; 1(4): 739–51.

24. Бадюкин В.В. Переносимость и безопасность мелоксикама. *PMЖ* 2007; 15(26): 2037–41.

25. 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.

26. 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.

27. Цветкова Е.С. Оценка эффективности применения мовалиса при остеоартрозе и ревматоидном артрите (данные многоцентрового российского исследования). *Науч.-практич ревматол* 2005; 2:29–31.

28. Distel M., Mueller C., Bluhmki E. et al. Safety of meloxicam: a global analysis of clinical trials. *Br J Rheumatol* 1996; 35(1): 68–77.

29. Lascelles B.D., Hansen B.D., Roe S. et al. Evaluation of client-specific outcome measures and activity monitoring to measure pain relief in cats with osteoarthritis. *J Vet Intern Med* 2007; 21(3): 410–6.

30. Boutsens Y., Esselinckx W. Novel nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Acta Gastroenterol Belg* 1999; 62(4): 421–4.

31. Hosie J., Distel M., Bluhmki E. Meloxicam in osteoarthritis: a 6-month, double-blind comparison with diclofenac sodium. *Br J Rheumatol* 1996; 35(1): 39–43.

32. Bevis P.J., Bird H.A., Lapham G. An open study to assess the safety and tolerability of meloxicam 15 mg in subjects with rheumatic disease and mild renal impairment. *Br J Rheumatol* 1996; 35(1): 56–60.

33. Huskisson E.C., Ghazlan R., Kurthen R. et al. A long-term study to evaluate the safety and efficacy of meloxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35(1): 29–34.

34. Girawan D., Abdurachman S.A., Djumhana A. et al. Comparison of endoscopic gastric mucosa features after administration of piroxicam to meloxicam and their correlation with dyspepsia symptoms in elderly patient with knee osteoarthritis. *Acta Med Indones* 2004; 36(4): 202–6.

П Р А В И Л А Д Л Я А В Т О Р О В

Журнал «СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ»

приглашает авторов к активному сотрудничеству.

- 1 Статьи, направляемые в журнал, должны быть представлены в электронном виде с распечаткой на бумаге. Рукопись печатается на одной стороне листа шрифтом 14 через 1,5 интервала, с полями не менее 2 см (приблизительно 1800 знаков на странице).
- 2 Рукопись должна включать в себя: резюме и ключевые слова, текст, таблицы и рисунки с подписями, список литературы. После названия статьи указываются фамилия и инициалы каждого автора и учреждение, электронный адрес автора, ответственного за переписку; в конце статьи — телефоны авторов.
- 3 Для всех статей обязательно резюме на русском языке и 3–5 ключевых слов для перевода (в целом — не более 250 слов). Для оригинальных исследований резюме структурированное: цель исследования; материал и методы; результаты исследования; заключение.
- 4 Ссылки на литературу нумеруются последовательно, в порядке упоминания в тексте и обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках.
- 5 Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате tiff с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- 6 Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате Adobe Illustrator (но не MS PowerPoint или MS Excel).
- 7 К рукописи должно быть приложено сопроводительное письмо на имя главного редактора, в котором обязательно указывается, что статья ранее не была опубликована и не направлена одновременно в другой журнал; что все авторы ее одобрили и способны подтвердить достоверность представленных данных.
- 8 Все статьи, присланные в журнал, подвергаются рецензированию.

Статьи следует направлять по e-mail: info@ima-press.net или по адресу: 123104, Москва, а/я 68, Издательство «ИМА-пресс». Телефон редакции: (495) 721-48-20.