

Острая боль в спине – проблема выбора обезболивающего препарата

Б.Б.Радыш, П.Р.Камчатнов, А.В.Кутенев

РГМУ ВПО Университет дружбы народов; РГМУ ВПО Российский государственный медицинский университет; ГКБ № 12, Москва

Боль в нижней части спины (БНС), обусловленная дегенеративными поражениями позвонков, межпозвонковых дисков, периартикулярных тканей, исключительно широко распространена в популяции. Считается, что БНС регистрируется у 70–90% взрослого населения, являясь одной из основных причин временной утраты трудоспособности [3, 23]. Колоссальными являются материальные потери, связанные с расходами на медикаментозное и хирургическое лечение, реабилитационные мероприятия. Установлено, что в 2002 г. в США расходы только на оказание медицинской помощи по поводу БНС составили 26,3 млрд дол, еще большие расходы связаны с реабилитационными мероприятиями, стойкой или временной утратой трудоспособности [24].

Наиболее часто (до 85% случаев и более) у пациентов выявляется *неспецифическая БНС*, обусловленная дегенеративными изменениями в фасеточных суставах, оксификацией связочного аппарата, изменениями в хрящевых структурах [9]. Определенную роль может играть остеохондроз межпозвонковых дисков, подвергающихся со временем дегенерации и разрушению с последующим возрастанием риска формирования грыжи. К формированию болевого синдрома предрасполагают избыточные, неадекватные для индивидуума физические нагрузки (подъем и перенос тяжестей, травматичные виды спорта и пр.) и, наоборот, их дефицит или полное отсутствие, избыточная масса тела [17]. Широко обсуждается вопрос о генетической предрасположенности возникновения БНС, в частности, ассоциированной с конституциональными особенностями индивидуума, например с аномалией развития позвоночника (люмбализация или сакрализация крестцовых и поясничных позвонков, незаращение дужек позвонков и пр.), нарушениями образования хрящевой ткани [38]. Как правило, трудно (в практических условиях зачастую невозможно) установить единственную или основную причину возникновения БНС, обусловленную совокупностью нескольких факторов.

В случае разрушения фиброзного кольца фрагменты пульпозного ядра пролабируют кнаружи и формируют грыжу межпозвонкового диска, способную вызывать компрессию нервного спинального корешка с возникновением болевого радикулярного синдрома (радикулопатия, ишиалгия) и нарушением функций двигательных, чувствительных и вегетативных волокон, входящих в состав корешка. Клинически значимые симптомные грыжи межпозвонковых дисков, являющиеся причиной БНС, выявляются в 3–4% случаев [19]. Значительно чаще грыжи (и протрузии) дисков не вызывают компрессию нервных корешков, не становятся причиной болевого синдрома и являются по сути дела только маркерами дегенеративных изменений в межпозвонковом диске и самом позвонке. В полной мере это относится и к грыже Шморля, являющейся рентгенологической находкой и не связанной с болевым синдромом. Наличие симптомной, проявляющейся неврологическим дефицитом или стойким болевым синдромом грыжи межпозвонкового диска требует обязательного радиологического исследования (компьютерная и магнитно-резонансная томографии) с целью решения вопроса о необходимости проведения хирургического лечения.

Значительно реже причиной БНС является *специфическое заболевание* – компрессионные переломы тел позвонков (например, при системном остеопорозе, длительном применении препаратов кортикостероидов), воспалительные и инфекционные поражения позвонков

и прилежащих тканей, заболевания (анкилозирующий спондилит, остеомиелит, эпидуральный абсцесс и пр.), первичные и метастатические опухоли костей позвоночника, оболочек мозга, невралгических структур [12].

Диагностика

Исключительно важной клинической задачей является дифференциальная диагностика доброкачественной БНС и указанных патологических состояний. На сегодняшний день *сформулированы принципы «красных флажков»* – группы симптомов, позволяющих заподозрить вторичный (специфический) характер болевого синдрома и являющихся веским основанием для проведения дальнейшего углубленного лабораторно-инструментального обследования пациента.

К таковым относятся:

- дебют болевого синдрома в возрасте моложе 20 или старше 55 лет;
- указания на недавно перенесенную травму спины, онкологические заболевания, иммунодефицит, ВИЧ-инфекцию;
- длительный прием кортикостероидов, внутривенное употребление наркотических препаратов;
- длительное недомогание, снижение массы тела, необъяснимая лихорадка, усиление болевого синдрома в горизонтальном положении [27].

Заподозрить наличие специфического патологического процесса позволяют тщательно собранный *анамнез* (например, выявление перенесенных онкологических заболеваний), *клинический осмотр* (выявление сниженной массы тела, лихорадки и пр.), *предварительное обследование* больного (например, общий анализ крови с подсчетом количества клеточных элементов и СОЭ). Характер установленных изменений позволяет определить дальнейший объем дополнительных инструментальных и лабораторных обследований.

В зависимости от длительности болевого синдрома выделяют **острую** (<4 нед), **подострую** (от 4 до 12 нед) и **хроническую** (>12 нед) БНС. Как правило, БНС характеризуется доброкачественным течением, с регрессом или существенным облегчением в течение 4–6 нед. Однако вследствие того, что дегенеративные изменения в суставах, межпозвонковых дисках имеют неустрашимый характер, риск рецидива болевого синдрома остается высоким. Возможна трансформация острой или подострой боли в хроническую. В этой ситуации важную роль имеют социальные (низкий уровень жизни, конфликтная ситуация в коллективе, семье) и психологические (тревога, депрессия, ощущение неуверенности, безнадежности) факторы, низкий уровень образования [20]. Нередко неадекватное, избыточное обследование больного, гипердиагностика имеющихся заболеваний, рекомендации ограничения физических нагрузок формируют у пациента ложное впечатление наличия у него сложного, труднодиагностируемого заболевания, способствуя становлению хронического заболевания. Ятрогенный механизм формирования хронического болевого синдрома является весьма распространенным не только во взрослой популяции, но и среди детей и подростков.

Тактика лечения

Современные представления о механизмах развития БНС, сведения о патофизиологии этого состояния определяют тактику лечения. Исключительно важным считается активное вовлечение пациента в процесс лечения.

Сам больной должен оценивать выраженность болевого синдрома, его динамику в течение времени, эффективность проводимого лечения, принимать участие в выборе оптимального двигательного режима, необходимость приема обезболивающих препаратов и пр. [37]. Пациент должен получить от врача полную и объективную информацию о доброкачественном характере имеющегося заболевания, причинах возникновения боли и путях ее устранения.

Важной задачей лечащего врача является необходимость поддержания у пациента достаточного уровня повседневной физической активности. Хорошо установлено, что длительный постельный режим (от 7 сут и более) не способствует улучшению состояния больного [16]. Считается, что длительная иммобилизация нежелательна не только у больных с изолированной БНС, но и у значительного числа пациентов с сопутствующим корешковым синдромом. Естественно, речь не идет о пациентах с острой радикулопатией с интенсивным болевым синдромом, наличием клинических проявлений синдрома сдавления конского хвоста или непосредственно спинного мозга. Оптимальным считается поддержание привычного уровня физической активности (выполнение повседневных действий, ходьба по ровной поверхности и пр.), а активная лечебная гимнастика (включая выполнение упражнений с вовлечением мускулатуры спины, поясницы), как и полная иммобилизация представляются нецелесообразными у подавляющего большинства пациентов.

Препаратами выбора для купирования неспецифической БНС считаются ацетаминофен (парацетамол) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Желательно применять их короткими курсами, обязательно наряду с немедикаментозными лечебными мероприятиями. Назначение лекарственной терапии следует начинать после обсуждения с больным вопросов эффективности предлагаемых препаратов, их стоимости, вероятности взаимодействия с другими лекарственными препаратами, получаемыми пациентом. Возможно сочетанное применение пероральных лекарственных форм обезболивающих препаратов (мази, гели, кремы).

Ацетаминофен обладает достаточной противоболевой активностью, хорошо переносится больными, вследствие чего в ряде стран именно он является препаратом первого выбора при БНС. По своей противоболевой активности ацетаминофен сопоставим с большинством НПВП или несколько уступает им при назначении в адекватных суточных дозах. Осложнением применения препарата является бессимптомное повышение в крови уровня трансаминаз, в связи с чем необходим систематический лабораторный контроль, особенно у пациентов с перенесенными заболеваниями печени, имеющих другие факторы риска ее токсического поражения. Увеличение концентрации трансаминаз имеет дозозависимый характер, однако клиническая и прогностическая значимость указанного признака остается неясной [39].

Наиболее широко для лечения пациентов с БНС используют НПВП из группы неселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ), характеризующиеся высокой обезболивающей и противовоспалительной активностью. Как правило, эти препараты обеспечивают быстрое и полное устранение болевого синдрома, хотя их применение существенным образом не оказывает влияния на вероятность формирования хронического болевого синдрома и характер дальнейшего течения заболевания. Максимальный эффект их применения наблюдают у пациентов с локальной БНС, их назначение в меньшей степени устраняет корешковый болевой синдром, обусловленный грыжей межпозвоночного диска [36].

Существенным недостатком неселективных ингибиторов ЦОГ является достаточно высокий риск поражения слизистой оболочки желудка с развитием кровотечений. Вероятность желудочно-кишечных осложнений больше у больных с факторами риска, к которым относятся перенесенные ранее заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), одновременный прием нескольких НПВП и/или ацетилсалициловой кислоты, антикоагулянтов, глюкокортикоидов, в особенности при необходимости проведения длительных курсов лечения. Высказывается пред-

положение о повышенном риске кровотечений у женщин, курящих, злоупотребляющих алкоголем, а также при инфицировании *H. pylori* [2]. На сегодняшний день наиболее эффективным способом уменьшения гастротоксичности вследствие приема НПВП является одновременное назначение ингибиторов протонной помпы (в частности, омепразола в среднетерапевтических дозировках) [22].

Большой интерес вызывает возможность применения селективных ингибиторов ЦОГ-2, оказывающих достаточный обезболивающий и противовоспалительный эффекты и имеющих низкий риск развития гастроинтестинальных осложнений. Возможным негативным побочным эффектом их применения, в особенности длительного, является повышение риска тромботических осложнений с поражением коронарного русла [5]. Однако не все результаты исследований подтвердили, что эта особенность в равной степени присуща всем селективным ингибиторам ЦОГ-2. Так, результаты рандомизированного клинического исследования MEDAL (более 30 тыс. больных с остеоартритом и ревматоидным артритом на протяжении полутора лет получали диклофенак по 150 мг в сутки или эторикоксиб по 60–90 мг в сутки) позволили установить практически идентичный риск тромботических осложнений при приеме указанных препаратов [6].

Считается, что прием препаратов указанной группы у большинства пациентов с острой БНС с учетом имеющихся факторов риска и их возможной коррекции является относительно безопасным. Учитывая, что нередко имеется необходимость длительного приема селективных ингибиторов ЦОГ-2, для снижения потенциального риска тромботических осложнений целесообразно систематическое применение антиагрегантов. Имеются сведения о том, что риск развития побочных эффектов (в первую очередь желудочно-кишечных осложнений) существенно меньше при одновременном применении ацетилсалициловой кислоты и селективных ингибиторов ЦОГ-2 по сравнению с неселективными ингибиторами ЦОГ [31].

Одним из представителей ингибиторов преимущественно ЦОГ-2 является мелоксикам (Амелотекс®). Мелоксикам не является полностью селективным ингибитором ЦОГ-2, однако угнетение ее активности преобладает в фармакологическом спектре его действия. Важным свойством препарата является крайне низкая гастротоксичность. Так, в условиях эксперимента (собаки) было установлено, что назначение препарата не сопровождалось значимым изменением концентрации продуктов метаболизма арахидоновой кислоты в слизистой оболочке желудка [41]. В соответствии с полученными авторами данными концентрация в слизистой оболочке желудка простагландинов, тромбосана А₂ не отличалась от таковой после приема селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Следует также отметить, что применение мелоксикама в комбинации с другими представителями рассматриваемой группы препаратов увеличивает вероятность развития гастротоксичности [21]. Кроме того, избыточное применение препарата может быть ассоциированным с поражением почек в виде папиллярного некроза, локального воспаления, других изменений.

Изучали влияние препарата на состояние процесса локального воспаления (синовит у лошадей) [11]. Оказалось, что препарат оказывает не только выраженное противоболевое действие, но и обладает мощным противовоспалительным эффектом. Так, применение мелоксикама сопровождалось уменьшением концентрации матриксных металлопротеиназ, некоторых других регуляторных молекул, что подтверждает его противовоспалительный эффект. Вместе с тем авторы установили, что препарат обладает не только мощным противоболевым, но и хондропротекторным действием, которое проявляется наряду с уменьшением интенсивности локального патологического процесса, а также большей сохранностью хрящевой ткани. Указанное свойство представляется весьма ценным, учитывая, что значительное количество НПВП обладает способностью разрушать хрящевую ткань.

Имеются данные, согласно которым повреждение хрящевой ткани при применении НПВП обусловлено в первую очередь угнетением активности ЦОГ-1 и связанной с

этим нарушением дифференциацией мезенхимальных стволовых (мультипотентных) клеток в хондроциты [26]. Учитывая, что применение препаратов, в большей степени ингибирующих ЦОГ-2, к которым относится мелоксикам (Амелотекс®), в значительно меньшей степени влияет на состояние хрящевой ткани, становится объяснимым отсутствие у препарата хондротоксического действия.

В целом переносимость мелоксикама считается хорошей, препарат обладает сбалансированным спектром побочных эффектов, что проявляется низким риском развития поражения слизистой оболочки ЖКТ, и тромбоемболических осложнений [25].

Накоплен значительный опыт применения мелоксикама у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Применение препарата оказалось эффективным у пациентов с остеоартрозом крупных суставов [7, 15], ревматоидным артритом [40]. Получены убедительные данные об эффективности мелоксикама для купирования болевого синдрома у пациентов с дорсопатиями, люмбаго, корешковым синдромом [14, 33]. Установлено, что мелоксикам, назначаемый по 7,5–15 мг в сутки, является более эффективным противоболевым средством по сравнению с плацебо и обладает активностью, сопоставимой с таковой у диклофенака (100 мг в сутки), пироксикама (20 мг в сутки), напроксена (750 мг в сутки).

Высокая противоболевая активность и хорошая переносимость мелоксикама явились основанием для изучения возможности его применения в неврологической практике у пациентов с болевыми синдромами, обусловленными дегенеративными поражениями позвоночника. Одно из первых исследований, посвященных возможности применения мелоксикама у неврологических пациентов, продемонстрировало способность препарата устранять острую боль, обусловленную дегенеративным поражением поясничного отдела позвоночника [4].

В результате проведенного в Российской Федерации исследования было установлено, что применение препарата способствует раннему устранению интенсивной боли, улучшает прогноз течения заболевания [1]. Важно, что хорошая переносимость препарата оказалась ассоциированной с высокой приверженностью пациентов к продолжению лечения и минимальной частотой отказа от его дальнейшего применения. Представляет интерес тот факт, что, по мнению автора, препарат обладает способностью не только оказывать воздействие непосредственно на область поражения, но и имеет центральные механизмы действия.

Интересно, что сведения об эффективности мелоксикама были получены не только в группе взрослых пациентов, но и у детей и подростков. Так, оказалось, что назначение суспензии препарата на протяжении 3–12 мес в группе из 225 пациентов в возрасте 2–16 лет, страдающих ювенильным идиопатическим артритом, характеризуется наступлением противоболевого эффекта и уменьшением выраженности воспалительных явлений [28]. Высокая эффективность препарата была ассоциирована с его хорошей переносимостью и низкой частотой побочных эффектов.

В целом хорошую переносимость мелоксикама подчеркивают большинство исследователей, в частности отмечается возможность его применения даже в тех случаях, когда у больного имеется непереносимость препаратов из группы НПВП [8, 13]. Имеются сведения о том, что мелоксикам можно назначать больным, нуждающимся в постоянном приеме антиагреганта – ацетилсалициловой кислоты [34]. Специально спланированное исследование позволило установить хорошую переносимость мелоксикама у больных, имеющих кожные (гиперемия, отечность, аллергические проявления со стороны кожных покровов, слизистых оболочек) или бронхолегочные реакции вследствие применения НПВП или ацетилсалициловой кислоты [30].

Интересно, что выраженный противоболевой эффект мелоксикама, низкая частота побочных эффектов и хорошая переносимость сделали его препаратом выбора в ветеринарной практике для лечения домашних животных с остеоартрозом различных суставов. Как свиде-

тельствуют результаты обширного метаанализа, посвященного проблеме лечения собак с остеоартрозом [29], назначение мелоксикама является достоверно более эффективным и безопасным по сравнению со многими иными препаратами из группы НПВП, а также немедикаментозным способом лечения.

В целом, как свидетельствуют результаты масштабных фармакоэкономических исследований, имеются существенные отличия по использованию НПВП в разных регионах. Так, например, в странах Центральной и Восточной Европы селективные ингибиторы ЦОГ-2 используются значительно реже, чем в США или Австралии [18]. В то же время с 200 по 2007 г. регистрируется отчетливая тенденция к более широкому применению НПВП, имеющих большее сродство к ЦОГ-2 (но не истинных селективных ингибиторов ЦОГ-2) в Восточной Европе. Одним из наиболее часто назначаемых препаратов этой группы является мелоксикам.

При ведении пациента с БНС обязательным является применение методов физиотерапии, лечебной гимнастики, мануальной терапии и других способов немедикаментозного лечения. Важнейшим условием обеспечения их эффективности является поддержание оптимального уровня двигательной активности пациента, вовлечение самого пациента в процесс лечения [32]. Несомненную терапевтическую ценность имеет разъяснение пациенту доброкачественного характера его заболевания, поддержание уверенности в скорейшем выздоровлении и отсутствии существенной угрозы для состояния здоровья. Изолированное применение только одного из методов лечения в настоящее время представляется неоптимальным [35].

Приведенные данные свидетельствуют о целесообразности включения мелоксикама (Амелотекс®) в комплексную терапию пациентов с БНС.

Литература

1. Алексеев В.А. Применение мелоксикама в лечении люмбаго и радикулопатического синдрома. Рус. мед. журн. 2003; 11, 7 (179): 34–41.
2. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М.: М-Сити, 1996.
3. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. В 3 т. М.: Медицина, 2002.
4. Bosch H, Sigmund R, Hettich M. Efficacy and tolerability of intramuscular and oral meloxicam in patients with acute lumbago: a comparison with intramuscular and oral piroxicam. *Curr Med Res Opin* 1997; 14: 29–38.
5. Caldwell B, Aldington S, Shirlcliffe P, Beasley R. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med* 2006; 99: 132–40.
6. Cannon C, Curtis S, FitzGerald G et al. 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; 18, 368 (9549): 1771–81.
7. Carrabba M, Paresce E, Angelini M et al. A comparison of the local tolerability, safety and efficacy of meloxicam and piroxicam suppositories in patients with osteoarthritis: a single-blind, randomized, multicentre study. *Curr Med Res Opin* 1995; 13 (6): 343–55.
8. Celik G, Erkekcol F, Bawbek S et al. Long-term use and tolerability of cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with analgesic intolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95 (1): 33–7.
9. Chou R, Kareem A, Snow V et al. For the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians and the American College of Physicians/American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007; 147: 478–91.
10. Colberg K, Hettich M, Sigmund R, Degner F. The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago. *German Meloxicam Ampoule Study Group. Curr Med Res Opin* 1996; 13 (7): 363–77.
11. de Grauw J, van de Lest C, Brama P et al. In vivo effects of meloxicam on inflammatory mediators, MMP activity and cartilage biomarkers in equine joints with acute synovitis. *Equine Vet J* 2009; 41 (7): 693–9.
12. Deyo R, Rainville J, Kent D. What can the history and physical examination tell us about low back pain? *JAMA* 1992; 268: 760–5.
13. Domingo M, Marchuet M, Culla M, Joanpere R. Meloxicam tolerance in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006; 16 (6): 364–6.

14. Dreiser R, Le Parc J, Véllicitat P, Llleu P. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res* 2001; 50 (Suppl. 1): S17–23.
15. Goei The H, Lund B, Distel M, Bluhmki E. A double-blind, randomized trial to compare meloxicam 15 mg with diclofenac 100 mg in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1997; 5 (4): 283–8.
16. Hagen K, Jamtvedt G, Hilde G, Winnem M. Bed rest bad for back pain, ineffective for sciatica. The updated Cochrane Review of bed rest for low back pain and sciatica. *Spine* 2005; 30: 542–46.
17. Harreby M, Nygaard B, Jessen T et al. Risk factors for low back pain in a cohort of 1389 Danish school children: an epidemiologic study. *Eur Spine J* 1999; 8 (6): 444–50.
18. Inotai A, Hanko B, Mézáros A. Trends in the non-steroidal anti-inflammatory drug market in six Central-Eastern European countries based on retail information. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19 (2): 183–90.
19. Jarvik J, Deyo R. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. *Ann Intern Med* 2002; 137: 586–97.
20. Koleck M, Mazaux J, Rasclé N et al. Psycho-social factors and coping strategies as predictors of chronic evolution and quality of life in patients with low back pain: A prospective study. *Eur J Pain* 2006; 10: 1–11.
21. Kumar G, Hota D, Nabar Saikia U. Evaluation of analgesic efficacy, gastrotoxicity and nephrotoxicity of fixed-dose combinations of nonselective, preferential and selective cyclooxygenase inhibitors with paracetamol in rats. *Exp Toxicol Pathol* 2009 Sep 30.
22. Lai K, Chu K, Hui W et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med* 2005; 118: 1271–8.
23. Low Back pain initiative, WHO, 1999; p. 4.
24. Luo X, Pietrobon R, Sun S et al. Estimates and patterns of direct health care expenditures among individuals with back pain in the United States. *Spine* 2004; 29: 79–86.
25. Morović-Vergles J. Meloxicam – the balance of efficacy and safety. *Reumatizam* 2008; 55 (2): 85–6.
26. Pountos I, Giannoudis P, Jones E et al. NSAIDs inhibit in vitro MSC chondrogenesis but not osteogenesis. *J Cell Mol Med* 2010 Jan 11. [Epub ahead of print].
27. Royal College of General Practitioners. *Clinical Guidelines for the Management of Acute Low Back Pain*. London, Royal College of General Practitioners, 1996 and 1999.
28. Ruperto N, Nikishina I, Pachanov E. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results. *et al. Arthritis Rheum* 2005; 52 (2): 563–72.
29. Sanderson R, Beata C, Flipo R et al. Systematic review of the management of canine osteoarthritis. *Vet Rec* 2009; 164 (14): 418–24.
30. Senna G, Biló M, Antonicelli L et al. Tolerability of three selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, meloxicam, celecoxib and rofecoxib in NSAID-sensitive patients. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004; 36 (6): 215–8.
31. Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet* 2007; 370 (9605): 2138–51.
32. UK BEAM Trial Team. United Kingdom back pain exercise and manipulation (UK BEAM) randomised trial: effectiveness of physical treatments for back pain in primary care. *BMJ* 2004; 329: 1377–81.
33. Valat J, Accardo S, Reginster J et al. A comparison of the efficacy and tolerability of meloxicam and diclofenac in the treatment of patients with osteoarthritis of the lumbar spine. *Inflamm Res* 2001; 50 (Suppl. 1): S30–4.
34. 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.
35. van Tulder MW, Touray T, Furlan A et al. Muscle Relaxants for Nonspecific Low Back Pain: A Systematic Review Within the Framework of the Cochrane Collaboration. *Spine* 2003; 28 (17): 1978–92.
36. van Tulder M. Low back pain (chronic). *Clin Evid* 2004; 12: 1657–82.
37. van Tulder M, Becker A, Bekkering T et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006; 15 (Suppl. 2): S169–91.
38. Waddell G. *The Back Pain Revolution* ed. by G.Waddell. 2nd ed. Elsevier Edinburgh. 2004; p. 221–39.
39. Watkins P, Kaplowitz N, Slattery J et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 87–93.
40. Wojtulewski J, Schattenkirchner M, Barcel P et al. A six-month double-blind trial to compare the efficacy and safety of meloxicam 7,5 mg daily and naproxen 750 mg daily in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35 (Suppl. 1): 22–28.
41. Wooten J, Blikslager A, Marks S et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with varied cyclooxygenase-2 selectivity on cyclooxygenase protein and prostanoïd concentrations in pyloric and duodenal mucosa of dogs. *Am J Vet Res* 2009; 70 (10): 1243–9.

Индекс лекарственных препаратов:
Мелоксикам: АМЕЛОТЕКС
(Сотекс, Группа Компаний «Протек»)